

Ağrı Tıp Fakültesi Dergisi

CİLT:1 SAYI:3 EKİM 2023

AĞRI TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

EDİTÖRLER KURULU

EDITORIAL BOARD



İLETİŞİM

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Erzurum Yolu 4 Km 04100
Ağrı – Türkiye

agritipfakultesidergisi@gmail.com

İMTİYAZ SAHİBİ

Prof. Dr. Fuat SAYIR

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı

BAŞ EDİTÖR / EDITOR IN CHIEF

Doç. Dr. Tolga KALAYCI

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı

YARDIMCI EDİTÖR / ASSISTANT EDITOR

Dr. Öğr. Üyesi Yunus Emre EKŞİ

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı

DİL EDİTÖRÜ / LANGUAGE EDITOR

Uzm. Dr. Arkin ACAR

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği

İSTATİSTİK EDİTÖRÜ / STATISTICAL EDITOR

Prof. Dr. Sıddık KESKİN

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Ana Bilim Dalı

MİZANPAJ EDİTÖRÜ / LAYOUT EDITOR

Dr. Öğr. Üyesi Yunus Emre EKŞİ

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı

Anatomi / Anatomy

Doç. Dr. Orhan BEGER

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Ana Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Hakan OCAK

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomy Ana Bilim Dalı

Fizyoloji / Physiology

Dr. Öğr. Üyesi Esra ŞENTÜRK

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı

Histoloji ve Embriyoloji / Histology and Embryology

Dr. Öğr. Üyesi Seçil Nazife PARLAK

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı

Tıbbi Mikrobiyoloji / Medical Microbiology

Dr. Öğr. Üyesi Funda ÇİMEN AÇIKGÜL

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

Tıbbi Biyoloji / Medical Biology

Dr. Öğr. Üyesi Yunus Emre EKŞİ

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı

Tıbbi Biyokimya / Medical Biochemistry

Dr. Öğr. Üyesi Ergin TAŞKIN

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı

AĞRI TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

BÖLÜM EDİTÖRLERİ

SECTION EDITORS



İLETİŞİM

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Erzurum Yolu 4 Km 04100
Ağrı – Türkiye

agritipfakultesidergisi@gmail.com

AĞRI TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

BÖLÜM EDİTÖRLERİ

SECTION EDITORS



İLETİŞİM

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Erzurum Yolu 4 Km 04100
Ağrı – Türkiye

agritipfakultesidergisi@gmail.com

DAHİLİ TIP BİLİMLERİ / INTERNAL MEDICAL SCIENCES

Acil Tıp / Emergency Medicine

Uzm. Dr. Şeyma AKKUŞ

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Kliniği

Göğüs Hastalıkları / Chest Diseases

Doç. Dr. Hanifi YILDIZ

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Radyoloji / Radiology

Uzm. Dr. İbrahim İLİK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği

Aile Hekimliği / Family Medicine

Dr. Öğr. Üyesi İdeal Beraa YILMAZ KARTAL

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Funda EKİMCİ DENİZ

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı

Tıbbi Farmakoloji / Medical Pharmacology

Dr. Öğr. Üyesi Selma SEZEN

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı

CERRAHİ TIP BİLİMLERİ / SURGICAL MEDICAL SCIENCES

Çocuk Cerrahisi / Pediatric Surgery

Doç. Dr. Burhan BEGER

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Ana Bilim Dalı

Genel Cerrahi / General Surgery

Dr. Öğr. Üyesi Murat KARTAL

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı

Göğüs Cerrahi / Thoracic Surgery

Uzm. Dr. Arkin ACAR

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği

Göz Hastalıkları / Ophthalmology

Dr. Öğr. Üyesi Ezgi KARATAŞ

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Kadın Hastalıkları ve Doğum / Gynecology and Obstetrics

Dr. Öğr. Üyesi Elmin EMİNOV

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı

Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları / Ear Nose and Throat Diseases

Uzm. Dr. Serkan CEYHAN

Eskişehir Şehir Hastanesi Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları Kliniği

Üroloji / Urology

Prof. Dr. Kürşat ÇEÇEN

Özel Atakent Cihan Hastanesi Üroloji Kliniği

Ortopedi ve Travmatoloji / Orthopedics and Traumatology

Dr. Öğr. Üyesi Ümit AYGÜN

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı

AĞRI TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

BÖLÜM EDİTÖRLERİ

SECTION EDITORS



İLETİŞİM

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Erzurum Yolu 4 Km 04100
Ağrı – Türkiye

agritipfakultesidergisi@gmail.com

Genel Bilgiler

Ağrı Tıp Fakültesi Dergisi (Ağrı Medical Journal; Ağrı Med J) Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin resmi yayın organı olan bilimsel bir dergidir. Ağrı Tıp Fakültesi Dergisi yılda 3 defa (Şubat, Haziran ve Ekim), Türkçe veya İngilizce olarak sadece DergiPark üzerinden yapılan çevrimiçi (online) başvuruları kabul etmektedir ve herhangi bir başvuru veya işlem ücreti talep etmemektedir.

Amaç

Ağrı Tıp Fakültesi Dergisi olarak öncelikli amacımız ülkemizde bilimsel standartlara uygun, bilimsel değeri yüksek, kaliteli ve güncel yayınlar içeren ve kolay erişilebilir bir yayın organı oluşturmaktır. Ülkemiz için öncelikli olarak belirlediğimiz hedeflere ulaşıldıktan sonra, öncelikli amacımızdan taviz vermeden, Ağrı Tıp Fakültesi Dergisi'nin tüm dünyada görünürlüğünü ve kullanılabilirliğini arttırmayı amaçlamaktayız.

Kapsam

Ağrı Tıp Fakültesi Dergisi tıp bilimlerindeki (temel tıp bilimleri, dahili tıp bilimleri ve cerrahi tıp bilimleri) tüm etik yönergelere uygun olarak hazırlanmış klinik ve deneysel araştırma makalelerini, olgu sunumlarını, derleme makaleleri, teknik notlar ve editöre mektupları yayınlamaktadır.

Değerlendirme İlkeleri

Ağrı Tıp Fakültesi Dergisi bağımsız çift kör hakem ilkesine dayanan, açık erişimli ve çevrimiçi bir yayın organıdır. Ağrı Tıp Fakültesi Dergisi daha önce yayınlanmamış veya başka bir yerde yayınlanmak üzere gönderilmemiş orijinal yayınları yayımlayarak tıp literatürüne katkı sağlamayı amaçlamaktadır. Ağrı Tıp Fakültesi Dergisi'ne, kabul edilme sürecindeki değerlendirilmelerde aranan temel özellik 'bilim literatürüne katkı ve özgünlüktür'.

Ağrı Tıp Fakültesi Dergisi 'Şeffaflık ve Akademik Yayıncılık En İyi Uygulamalar İlkelerine' (Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing) uygun olarak yayınlanmaktadır. Ağrı Tıp Fakültesi Dergisi'nin editöryal ve yayın süreçleri, Uluslararası Medikal Dergisi Editörleri Komitesi (International Committee of Medical Journal Editors) (ICMJE), Dünya Tıbbi Editörler Birliği (World Association of Medical Editors) (WAME), Bilim Editörleri Konseyi (Council of Science Editors) (CSE), Yayın Etiği Komitesi (Committee on Publication Ethics) (COPE), Avrupa Bilim Editörleri Derneği (European Association of Science Editors) (EASE) ve Ulusal Bilgi Standartları Örgütü (National Information Standards Organization) (NISO) yönergelerine uygun olarak şekillendirilmiştir.

Ağrı Tıp Fakültesi Dergisi'ne gönderilen yazılarda tüm yazarların bilimsel katkıları bulunmalıdır. Yazar olarak belirlenen isimler çalışmayı planlamalı veya yapmalı veya yazıyı yazmalı veya revize etmelidir. Ayrıca tüm yazarlar makalenin son halini kabul etmelidir.

Makalelerin tıbbi ve etik sorumluluğu yazarlara; telif hakları Ağrı Tıp Fakültesi Dergisi'ne aittir. Makalenin içeriğinde bulunan tüm metin, şekil ve kaynaklardan yazarlar sorumlu olup; kullanılan

şekil, tablo veya başka resimlerin telif izinlerinin temini yazarların görevidir. Bahsedilen konular nedeniyle dergiye yapılacak hak taleplerinden yazarlar sorumludur. Çalışmada herhangi bir finansal destek ya da materyal desteği alındıysa, yazarlar tarafından ilişkinin türü de açıkça belirtilerek (danışman, başka anlaşmalar) beyan edilmelidir. Ayrıca herhangi bir ticari ürün, ilaç, ilaç şirketiyle bir ilişki varsa bu durum açıkça belirtilmelidir. Herhangi bir destek veya ilişki mevcut değilse bu durum da başvuru sırasında ve başlık sayfasında açıkça belirtilmelidir.

Yayınlanan makalelerdeki veriler, fikirler ve ifadelerden yazarlar sorumludur ve editörler, editör kurulu, yayıncı ve Ağrı Tıp Fakültesi Dergisi bu konularda herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir.

Tüm makaleler Telif Hakkı Devir Formu eşliğinde gönderilmelidir. Bu form tüm yazarlar tarafından başlık sayfasındaki isim sırasına göre imzalanmalıdır. Bu formu imzalayarak yazarlar, makalenin ve verilerin daha önce başka bir yere gönderilmediği veya başka bir yerde yayınlanmadığını, yazarların makaleye bilimsel katkısının olduğunu ve sorumlulukları kabul ettiklerini beyan etmiş olacaklardır. Telif Hakkı Devir Formu ile yüklenilmeyen yazılar değerlendirmeye alınmayacaktır.

Makalelerin Formatı

Makaleler "MS Word" programı formatında, "Times New Roman 12 punto" yazı stiliyle, 1,5 kat satır boşluklu ve her iki yana yaslı olarak yazılmalıdır. Sayfa düzeni A4 sayfa boyutunda, üst, alt, sağ ve soldan 2,5 cm girintili olmalıdır. Makaleler açık, kısa ve akıcı bir Türkçe veya İngilizce ile yazılmalı, imla kurallarına uyulmalıdır.

Türkçe dilinde gönderilen makalelerin gönderildiği metin dosyasının içinde sırasıyla: Türkçe başlık, Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce başlık, İngilizce anahtar kelimeler, makalenin metinleri, kaynaklar, her sayfada bir tablo olmak üzere tablolar ve son sayfada şekillerin (varsa) alt yazıları şeklinde olmalıdır.

İngilizce dilinde gönderilen makalelerin gönderildiği metin dosyasının içinde sırasıyla: İngilizce başlık, İngilizce anahtar kelimeler, Türkçe başlık, Türkçe anahtar kelimeler, makalenin metinleri, kaynaklar, her sayfada bir tablo olmak üzere tablolar ve son sayfada şekillerin (varsa) alt yazıları şeklinde olmalıdır.

Metin dosyanızın içinde, yazar isimleri ve kurumlara ait bilgi, makalede kullanılan şekil ve resimler olmamalıdır.

MAKALE YÜKLENMESİ SIRASINDA İSTENİLEN BELGELER

1. Başlık sayfası (Title Page)

- Makale Başlığı (Full Title) (Türkçe ve İngilizce olarak, herhangi bir kısaltma olamadan ve ele alınan konuyu açıklayıcı olarak)
- Makalenin kısa başlığı (Short Title)
- Tüm yazarların tam isimleri ve kurumları
- Tüm yazarların ORCID numaraları

- Sorumlu yazarın adı, adresi, e-posta adresi, telefon ve faks numarası
- Varsa, çalışmanın sunulduğu bilimsel toplantının yer ve tarihi.
- Çalışma için herhangi bir mali destek alınmışsa veya yazarlar arasında çıkar çatışması mevcut ise onun belirtilmesi.

2. Makale sayfası (Manuscript)

- Öz (Araştırma makaleleri için en fazla 250 kelime içeren yapılandırılmış ve anahtar kelimeleri içeren, vaka sunumları için en fazla 150 kelime içeren yapılandırılmış ve anahtar kelimeleri içeren)
- Ana Metin (Araştırma makaleleri için giriş, gereç ve yöntem, bulgular, tartışma ve kaynaklar alt başlıklarını içeren, vaka sunumları için giriş, olgu sunumu, tartışma ve kaynaklar bölümünü içeren)

3. Araştırma makaleleri için Etik Kurul Onam Formu (Karar numarası ve tarihi içeren)

- (Ethical Approval Form)

4. Vaka sunumları için hasta (lar) dan alınmış Bilgilendirilmiş Onam Formu

- (Informed Consent)

5. Mevcut ise ayrı sayfada hazırlanmış Tablolar sayfası (ayrı bir MS Word sayfasında)

- (Tables)

6. Mevcut ise konu ile alakalı Resimler

- (Figures)

7. Telif Hakkı Devir Formu

- (Copyright Transfer Form)

8. Yazar Katkı Formu

- (Author Contribution Form)

9. Başlık Sayfası (Title Page)

Başlık sayfası makale yükleme süreci sırasında tüm makale türlerinde ayrı bir belge olarak "MS Word" programı formatında yüklenmelidir.

Başlık sayfası makalenin ana başlığını, kısa başlığını, makaleye katkısı olan yazarların isimlerini ve kurumlarını içermeli ve aşağıdaki sıra ile bilgiler verilmelidir:

- Makale Başlığı (Türkçe ve İngilizce olarak, herhangi bir kısaltma olmadan ve açıklayıcı olarak)
- Makalenin kısa başlığı
- Tüm yazarların tam isimleri ve kurumları
- Tüm yazarların ORCID ID numaraları
- Sorumlu yazarın adı, adresi, e-posta adresi, telefon ve faks numarası
- Varsa, çalışmanın sunulduğu bilimsel toplantının yer ve tarihi.
- Çalışma için herhangi bir mali destek alınmışsa veya yazarlar

arasında çıkar çatışması mevcut ise onun belirtilmesi.

Makalelerin Yapılanması

Bilimsel Araştırma Makaleleri İçin

Bilimsel araştırma makaleleri klinik gözlemleri, yeni teknikleri veya laboratuvar çalışmalarını içeren klinik araştırmaları içerir.

Bilimsel araştırma makaleleri başlıklar, özetler, anahtar kelimeler, giriş, gereç ve yöntem, bulgular, tartışma, çalışmanın kısıtlılıkları ve önerileri, sonuçlar, kaynaklar, tablo/şekil/resimler ve teşekkür bölümlerinden oluşmalıdır.

Başlık, öz ve anahtar kelimeler bölümleri hem Türkçe hem de İngilizce olarak hazırlanmalıdır.

Öz (Abstract)

Özet bölümü Türkçe ve İngilizce dillerinde 250 kelime ile sınırlı olarak yazılmalıdır. Bu bölümde kaynaklara yer verilmemelidir. Kısaltmalar mümkün olduğunca az kullanılmalıdır.

Bilimsel araştırma makaleleri için özet şu başlıkları içermelidir.

- Amaç (Aim): Çalışmanın amacı açıkça belirtilmelidir.
- Gereç ve Yöntem (Material and Method): Çalışma tarif edilmelidir, çalışmanın randomize olup olmadığı, prospektif veya retrospektif olduğu ve kullanılan istatistik yöntemler belirtilmelidir.
- Bulgular (Results): Çalışmanın detaylı sonuçları verilmelidir ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri belirtilmelidir.
- Sonuç (Conclusion): Çalışmanın kısa özü ve sonuçların anlamını içermelidir.
- Anahtar Kelimeler (Key Words): Özetten sonra en az 3 en çok 6 anahtar kelime verilmelidir.

• İngilizce anahtar kelimeler "Tıbbi Konu Başlıkları (Medical Subject Headings [MESH])" ile uyumlu olmalıdır (<https://meshb.nlm.nih.gov/search>).

• Türkçe anahtar kelimeler MESH terimlerinin direk çevirisi ve Türkiye bilim Terimleri'nden (<https://www.bilimterimleri.com/>) seçilmelidir.

Ana Metin

- Giriş (Introduction): Kısaca konuyu açıklamalıdır ve literatür desteği ile çalışmanın amacı belirtilmelidir.
- Gereç ve Yöntem (Material and Method): Çalışma planı açıkça tarif edilmelidir. Çalışmanın randomize olup olmadığı, retrospektif veya prospektif oluşu, deney/deneklerin sayısı ve özellikleri ve kullanılan istatistik metodu içermelidir. Çalışmaya dahil etme ve çalışmadan çıkarma kriterleri belirtilmelidir.
- Bulgular (Results): Çalışmada elde edilen bulgular tablo ve şekillerle verilmelidir, istatistik değerlendirme yöntemleri ile sonuçlar sunulmalıdır.
- Tartışma (Discussion): Sonuçlar tartışılmalı ve literatür ile karşılaştırılmalıdır. Çalışmanın sonucu belirtilmelidir.

- **Sonuç (Conclusion):** Çalışma ile elde edilen veriler tekrarlarından kaçınılarak ve tıp literatürüne hangi katkıları yaptığı vurgulanarak sergilenmelidir.
- **Çalışmanın kısıtlılıkları ve Öneriler (Limitations and Suggestions):** Çalışma tasarımı ve çalışmanın olgunlaştırılması sırasında karşılaşılan güçlükler açıkça belirtilmelidir. Ayrıca çalışmanın farklı araştırmacılar tarafından yapılabilmesi veya geliştirilmesi için öneriler sunulmalıdır.
- **Kaynakçalar (References):** Kaynakların kullanım ve düzeni ile ilgili ayrıntılı bilgiyi “Kaynakça” başlığından inceleyiniz.
- **Teşekkürler (Acknowledgments):** Çalışmaya yönelik herhangi bir teknik, finansal desteği ya da düzenleme katkısını (istatistik analiz, Türkçe/İngilizce değerlendirme) içermelidir.
- **Çıkar Beyannamesi (Conflict of Interest):** Yazarlar çalışma üzerinde direk ya da potansiyel etkisi olabilecek veya yanlılığa neden olabilecek herhangi bir ilişki ve durumu belirtmek zorundadırlar. Eğer yoksa, “herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler” yazarak belirtmelidir.
- **Yazar(lar) katkı Formu (Author[s] Contribution Form):** Çalışmada ismi geçen yazarların yazıya hangi aşamada katkı oldukları belirtilmelidir.

Vaka Sunumları İçin

Vaka sunumları nadir görülen, teşhis ve tedavisi zor veya mevcut tıbbi bilgiye katkı yapan vakaları içermelidir.

İlk sayfa Türkçe başlığı, 200 kelimeyi geçmeyen Türkçe özeti, Türkçe anahtar kelimeleri ve İngilizce başlığı, İngilizce özeti (Abstract) ve İngilizce anahtar kelimeleri (Key Words) içermelidir. Ana metin giriş, vaka sunumu, tartışma, sonuç ve kaynaklar bölümlerinden oluşmalıdır. Olgu sunumlarının kaynakça bölümü, derginin makale yazım kurallarına göre yazılmalıdır.

Derleme Makaleleri İçin

Derleme makaleleri klinik veya laboratuvar tıbbi bilimlerin herhangi bir konusu hakkında olabilir ve literatürü derinlemesine inceler. Bu tür makaleler genellikle editörlerin daveti üzerine hazırlanır fakat diğer yazarlarca da derleme yazıları dergiye gönderilebilir.

Derleme yazılarının ilk sayfası Türkçe ve İngilizce başlık, özet ve anahtar kelimeleri içermelidir. Ayrıca tüm kaynaklar belirtilmeli ve kaynak sayısı en fazla 50 olmalıdır.

Editöre Mektuplar İçin

Editöre mektuplar, tıp alanındaki güncel gelişmeler ve bunların bilimsel ve sosyal ilişkileri üzerine kısa yazıları içerebilir veya daha önce dergide yayınlanmış bir makale hakkında soru sorabilir veya o makaleye katkı yapabilir. Editöre mektuplar başlık ve özet bölümleri olmadan, 1000 kelimeyi aşmadan ve en fazla 10 kaynak içerecek biçimde düzenlenmelidir.

İstatistik Bölümü

Çalışmada kullanılan istatistiksel analizler, ‘Gereç ve Yöntem’ bölümünde belirtilmelidir. Çalışmada kullanılan paket programına veya programlama diline atıf yapılmalı ve sürümü yazılmalıdır.

$P < 0,05$ veya $p > 0,05$ notasyonları yerine karşılaştırma sonuçlarına ait gerçek p değerleri rapor edilmelidir ($p = 0,002$; $p = 0,695$ gibi).

Çalışmalarda varsayımların hangi testler ile test edildikleri belirtilmelidir (normallik dağılımı için Kolmogorov-Smirnov; varyans homojenliğinin testi için Levene Testi gibi). Tablolarda grup karşılaştırmaları için farklı testler kullanılmışsa hangi p değerinin hangi test sonucunda elde edildiği tablo altında dipnot ile belirtilmelidir (*: Student’s t test, **: Mann-Whitney U Testi gibi).

Kaynakça Gösterimi

Kaynaklar, yazı içinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Kaynakça bölümü yazılırken gerek metin içi gösterimde gerekse ana kaynakça bölümünde kullanılacak olan Vancouver stildir. Endnote programı kullanılarak kaynakça bölümü oluşturulması sırasında mevcut olan Vancouver stilinde dergi adları uzun bir şekilde yazılı olup; dergi adları National Library of Medicine <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/> uygun olarak kısaltılmalıdır.

Metin içi gösterimde kaynakça, cümle sonunda noktadan hemen önce normal parantez içerisinde numerik rakamla veya cümle içerisindeki ilgili bölümde normal parantez içerisinde numerik rakamla belirtilmelidir. Birden fazla kaynak var ise kaynaklar aralarına virgül konularak ayrılmalıdır. Birbirlerini izleyen makalelerde, ilk ve son numara ‘-’ işareti ile ayrılarak gösterilmelidir.

Örneğin: bildirilmektedir (1).

Örneğin: The faculty of the USC School of Pharmacy is active in many types of research, including Alzheimer’s disease mechanisms (1), therapeutics (2), and risk factors (3).

Örneğin: Kalaycıve ark. (8) yaptığı çalışmada.....

Örneğin: bildirilmektedir (8,13,18).

Örneğin: bildirilmektedir (3,13-16).

Kaynak gösterilen makalede altı veya daha az yazar varsa tüm yazarların isimleri yazılmalı; yedi veya daha fazla yazar olduğunda ilk üç yazarın ismi yazılmalı, sonrasında Türkçe kaynaklarda “ve ark.”, İngilizce kaynaklarda “et al.” kullanılmalıdır.

Kaynakça internet adresinden alınmış ise erişim tarihi ve erişilen internet sitesi belirtilmelidir.

Kitaptan yapılan atıflarda belirtilen format kullanılmalıdır [Yazar AA veya Editör AA, ed. Kitabın adı. Baskı numarası (yalnızca ilk baskı dışında bir baskı ise dahil edin). Yayıncı adı; yayın yılı.]

Kitaptan yapılan atıflarda editör sayısı 6ve daha az ise tüm editörler belirtilmeli ve sonuna (eds) eklenmelidir. 7’den fazla editör bulunan kitaplarda sadece ilk 3 editör yazılmalı ve sonuna (eds) eklenmelidir.

Kitap içerisinde bir bölümden atıf yapıldığı zaman ise belirtilen format kullanılmalıdır [Bölümün yazar(lar)ı. Bölüm Başlığı. Bölüm editör(ler)i, ed(s). Kitabın adı. Baskı numarası (yalnızca ilk baskı dışında bir baskı ise dahil edin). Yayıncı adı; yayın yılı.]

Örnekler

1. Adams JD Jr. Alzheimer's disease, ceramide, visfatin, and NAD. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2008;7(6):492498.
2. Irwin RW, Brinton RD. Allopregnanolone as regenerative therapeutic for Alzheimer's disease: translational development and clinical promise. Prog Neurobiol. 2014;113:40-55.
3. Ridel BC, Thompson PM, Brinton RD. Age, APOE, and sex: Triad of risk of Alzheimer's disease. J Steroid Biochem Mol Biol. 2016;160:134-47.
4. Abdallah WF, Louie SG, Zhang Y, et al. Accelerates Clear Corneal Full Thickness Wound Healing. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016;57(4):2187-94.
5. Compound Summary for CID 2083: Salbutamol. PubChem Compound Database. Accessed May 10, 2016. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2083>
6. Dorland WAN. Dorland's illustrated medical dictionary. 31st ed. Saunders Elsevier; 2007.
7. Alldredge BK, Corelli RL, Ernst ME, et al., eds. Koda-Kimble and young's applied therapeutics: the clinical use of drugs. 10th ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2013.
8. Relling MV, Giacomini KM. Pharmacogenomics. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, eds. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12th ed. McGraw-Hill;2011:145-168.

Tablo, Şekiller, Ölçüm Birimleri, Kısaltmalar ve Semboller

Yazı içindeki grafik, şekil ve tablolar Arap sayıları ile numaralandırılmalıdır. Şekillerin metin içindeki yerleri belirtilmelidir.

Tablolar

Tablolar bilgileri etkin bir şekilde gösterir ve ayrıca bilginin istenen tüm ayrıntı seviyelerinde verilmesini sağlar. Bilgileri metin yerine tablolarda vermek genelde metnin uzunluğunu kısaltır. Her tablo ayrı bir sayfada tek sütun veya çift sütun olacak şekilde sunulmalıdır. Tabloları metindeki sıralarına göre numaralayıp, her birine kısa bir başlık verilmelidir. Her sütuna bir başlık verilmelidir.

Yazarlar açıklamaları başlıkta değil, dipnotlarda yapmalıdır. Dipnotlarda standart olmayan tüm kısaltmalar açıklanmalıdır. Dipnotlar için sırasıyla aşağıdaki semboller kullanılmalıdır: (*, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡). Varyasyonun, standart sapma ya da standart hata gibi istatistiksel ölçümleri belirtilmelidir. Metin içinde her tabloya atıfta bulunulduğuna emin olunmalıdır. Eğer yayınlanmış ya da yayınlanmamış herhangi başka bir

kaynaktan veri kullanılıyorsa izin alınmalı ve onlar tam olarak bilgilendirilmelidir.

Şekiller

Şekiller ya profesyonel olarak çizilmeli ve fotoğraflanmalı ya da fotoğraf kalitesinde dijital olarak gönderilmelidir. Şekillerin basıma uygun versiyonlarının yanı sıra JPEG ya da GIF gibi elektronik versiyonlarda yüksek çözünürlükte görüntü oluşturacak biçimlerde elektronik dosyaları gönderilmeli ve yazarlar göndermeden önce bu dosyaların görüntü kalitelerini bilgisayar ekranında kontrol etmelidir. Şekiller ve resimler JPEG en az 300 dpi olmalıdır.

Röntgen, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans ve diğer tanısal görüntülemeler ve patolojik fotomikrografik preparatlar ve örnekler genelde tek veya çift sütun boyutlarında yüksek kalitede basılmış olarak gönderilmelidir. Bu nedenle şekillerin üzerindeki harfler, sayılar ve semboller açık ve tüm makalede eşit ve yayın için küçültüldüklerinde bile okunabilecek boyutlarda olmalıdır.

Şekiller mümkün olduğunca tek başlarına anlaşılabilir olmalıdır. Fotomikrografik patoloji preparatları iç ölçekler içermelidir. Semboller, oklar ya da harfler fonla kontrast oluşturmamalıdır. Eğer insan fotoğrafı kullanılacaksa ya bu kişiler fotoğraftan tanınmamalıdır ya da yazılı izin alınmalıdır. Şekiller metinde geçiş sıralarına göre numaralandırılmalıdır. Eğer önceden yayınlanmış bir şekil kullanılacaksa, yayın hakkını elinde bulunduran bireyden izin alınmalıdır.

Şekillerin dipnotları ayrı bir sayfadan başlayarak şekiller için tablo başlıkları ve dipnotları tek aralıklı olarak ve Arap sayıları ile hangi şekle karşı geldiklerini belirterek yazınız. Semboller, oklar, sayılar ya da harfler şeklin parçalarını belirtmek için kullanıldığında, dipnotlarda her biri açıkça tanımlanmalıdır. Fotomikrografik patoloji preparatlarında iç ölçek ve boyama tekniği açıklanmalıdır.

Ölçüm Birimleri

Uzunluk, ağırlık ve hacim birimleri metrik (metre, kilogram, litre) sistemde ve bunların onlu katları şeklinde rapor edilmelidir. Sıcaklıklar 'Celsius derecesi', kan basıncı 'milimetre civa' cinsinden olmalıdır. Ölçü birimlerinde hem lokal hem de Uluslararası Birim Sistemleri (International System of Units, SI) kullanılmalıdır. İlaç konsantrasyonları ya SI ya da kütle birimi olarak verilir, alternatif olarak parantez içinde de verilebilir.

Kısaltmalar ve Semboller

Sadece standart kısaltmaları kullanın, standart olmayan kısaltmalar okuyucu için çok kafa karıştırıcı olabilir. Çalışma başlıklarında kısaltma kullanılmasından kaçınılmalıdır. Standart bir ölçüm birimi olmadıkça kısaltmaların uzun hali ilk kullanılışlarında açık, kısaltılmış hali parantez içinde verilmelidir.

Teşekkür / Acknowledgment

Yazının sonunda kaynaklardan sonra yer verilir. Bu bölümde kişisel, teknik ve materyal yardımı gibi nedenlerle yapılacak teşekkür ifadeleri yer alır.

Contents / İçindekiler

Editorial / Editöryal

Breast Cancer

Meme Kanseri

Funda Ekimci Deniz* 71

Research Article / Araştırma Makalesi

Do the Clinical Features of the Thyroid Gland Differ in Early Senility Age and Old Age?

Tiroid Bezinin Klinik Özellikleri Erken Yaşlılık ve İhtiyarlık Döneminde Farklılık Gösterir mi?

Hatice HAMARAT*, Göknur YORULMAZ 74

Research Article / Araştırma Makalesi

Health Literacy Levels of Individuals Not Vaccinated for COVID-19

COVID-19 Aşısı Yaptırmayan Bireylerin Sağlık Okuryazarlığı Düzeyi

Mehmet DOĞAN*, Türkan ŞAHİN 78

Research Article / Araştırma Makalesi

Benign Thrombocytopenia in Childhood and Novel TURBB1, ANKRD26, and SAMD9 Variants

Çocukluk Çağında Benign Trombositopeni ve Yeni TURBB1, ANKRD26 ve SAMD9 Varyantları

Hatice Mine Cakmak*, Yasar Bildirici 85

Research Article / Araştırma Makalesi

Comparison of Amitriptyline and Escitalopram in Tension-Type Headache Prophylaxis

Kronik Gerilim Tipi Baş Ağrısı Profilaksisinde Amitriptilin ve Essitalopramın Karşılaştırılması

Gökhan Evcili*, Aykut Öztürk 92

Research Article / Araştırma Makalesi

Our Clinical Experience About Castleman Disease : A Single Institution Experience

Castleman Hastalığı Hakkındaki Klinik Tecrübemiz: Tek Merkez Deneyimi

Müzeyyen Aslaner Ak, Doğançan Yılmaz*, Şehmus Ertop 97

Research Article / Araştırma Makalesi

Examination of Clinicopathological Characteristics of Patients Who Underwent Surgery for Adrenal Mass in A Tertiary University Hospital

Üçüncü Basamak Bir Üniversite Hastanesinde Adrenal Kitle Nedeniyle Cerrahi Uygulanan Hastaların Klinikopatolojik Özelliklerinin İncelenmesi

Fuat Şentürk*, Murat Kartal, Erdem Karadeniz, Müfide Nuran Akçay 100

Case Report / Olgu Sunumu

A Case Report on A Rare Disease: Isolated Renal Glucosuria

Nadir Bir Hastalık: İzole Renal Glukoziüri

Uğur Ergün* 103

Case Report / Olgu Sunumu

A Rare Cause of Acute Abdominal Pain due to Anticoagulant Use: Spontaneous Rectus Sheath Hematoma

Antikoagülan Kullanımına Bağlı Akut Karın Ağrısının Nadir Bir Nedeni: Spontan Rektus Kılıf Hematomu

Vefa ATİŞ*, Rifat PEKSÖZ, Sultan Tuna AKGÜL GÜR 105

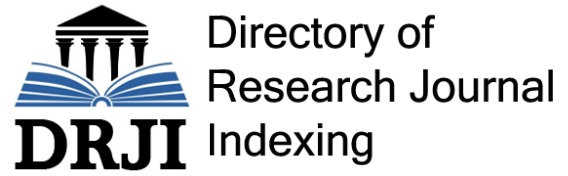
Systematic Review / Sistematik Derleme

The Effect of Hand Massage on the Management of Behavioral and Psychological Symptoms in Elderly Individuals with Dementia: A Systematic Review

Demansı Olan Bireylerde Davranışsal ve Psikolojik Semptomların Yönetiminde El Masajının Etkisi: Sistematik Bir Derleme

Nurdan Yalçın ATAR*, Murat KOÇ 108

Ağrı Medical Journal



Editorial / Editöryal

Breast Cancer

Meme Kanseri

Funda Ekimci Deniz^{1*}

1. Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı

Gönderilme Tarihi: 21/09/2023

Kabul Tarihi: 01/10/2023

Yayınlanma Tarihi: 31/10/2023

*Sorumlu Yazar

Funda EKİMCİ DENİZ

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi 04100 Ağrı/Türkiye

Tel: 0472 215 52 20, E-mail: fedeniz@agri.edu.tr

ORCID: 0000-0002-8308-5024

Cite this article: Ekimci FD. Breast Cancer. Ağrı Med J. 2023;1(3): 71-73.

Meme Kanseri

Meme kanseri tüm dünyada en sık görülen kanser türüdür (1). Yüksek mortalite ve morbiditeye sebep olması nedeniyle özellikle kadınlar arasında önde gelen bir sağlık sorunudur (2). Ekim ayının Meme Kanseri Farkındalık Ayı olarak kabul edilmesi sebebiyle, derginin bu sayısında meme kanseri konusuna özel bir yer ayırmak istedik.

1-31 Ekim Meme Kanseri Farkındalık Ayı Tarihçesi

Amerikalı Susan Goodman Komen 1980 yılında, 36 yaşında iken, meme kanserinden hayatını kaybetti. 1982 yılında Amerika'da Susan G. Komen Meme Kanseri vakfı kuruldu. Bu vakıf, bağış toplamak ve farkındalık yaratmak amacıyla 1983 yılından beri "Race for the Cure" adı ile koşu etkinliği düzenlemektedir. Vakfın önderliğinde 1986 yılı Ekim ayında ilk defa "Meme Kanseri Bilinçlendirme Ayı" etkinliği düzenlenmiştir. 1991 yılında düzenlenen Race for the Cure yarışında her katılımcıya pembe kurdele verilmiştir (3). Bu etkinlikten sonra pembe kurdele meme kanseri ile özdeşleştirilmiştir. Daha sonra Dünya Sağlık Örgütü tarafından Ekim ayı Meme Kanseri Farkındalık Ayı olarak kabul edilmiştir ve her yıl ekim ayında bu konu ile ilgili etkinlikler düzenlenmektedir (4).

Epidemiyoloji

Meme kanseri, son yıllarda tüm kanserler içinde görülme

sıklığı açısından birinci sıraya yerleşmiştir. Dünya sağlık örgütü verilerine göre 2020 yılı insidansı 2,26 milyon olarak hesaplanmıştır. 2020 yılında, 685 bin ölüm ile kadın kanserlerinden ölümlerin en sık nedeni olmuştur. Tüm kanser nedenli ölümler arasında beşinci sırada yer almaktadır (1). Siegel ve arkadaşlarının Kanser İstatistikleri 2021 raporuna göre ABD'de 284,200 yeni meme kanseri vakasının görülmesi beklenirken; yaklaşık 44,130 kişinin meme kanseri nedeniyle öleceği öngörülmektedir (5,6). Sağlık tahminleri 2020 yılında 2,26 milyon olan meme kanseri insidansının 2040 yılında 3,19 milyona; mortalitenin ise 685 binden 1,04 milyona çıkacağını öngörmektedir (7). Ne var ki, dünya genelinde meme kanseri insidansı yıllar içinde artmasına karşın; sevindirici bir gelişme olarak, 1990'lı yıllardan sonra meme kanserine bağlı ölümlerde azalma gözlemlenmektedir (8). Bu olumlu eğilim, erken teşhis yöntemlerinin ve tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi, kanser tarama programlarının yaygınlaştırılması ve toplumda kanser konusunda bilincin artması gibi faktörlere bağlı olarak ortaya çıktığı söylenebilmektedir.

Tanım ve Sınıflandırma

Meme kanserleri duktal/lobüler epitel hücrelerinden (karsinom) kaynaklanabileceği gibi, glandüler yapı hücreleri veya bağ doku hücrelerinden de (adenokarsinom, sarkom) gelişebilmektedir. Histopatolojik olarak karsinomlar, invaziv ve non-invaziv (karsinoma in situ) meme kanseri olarak iki grupta incelenmektedir. Non-invaziv meme kanserlerinden; duktus epitelinde başlayıp duktus lümenini aşmamış olan kanser türüne

duktal karsinoma in situ (DKİS) ve lobül epitelinde başlayıp lobül dışına çıkmamış olan kanser türüne lobüler karsinoma in situ (LKİS) denilmektedir. İnvaziv meme kanserleri ise; invaziv duktal karsinom, invaziv lobüler karsinom, meme başı Paget hastalığı, inflamatuvar meme kanseri, filloides tümör ve nadir meme kanserleri olarak ayrılmaktadır. En sık görülen meme kanseri invaziv duktal karsinom iken prognozu en kötü olan inflamatuvar meme kanseridir (9).

Meme kanseri hem histopatolojik hem de moleküler düzeyde oldukça heterojen yapı göstermektedir. Bundan dolayı histolojik sınıflamanın yanında hormon reseptörleri, gen ekspresyonları açısından da farklı sınıflamalar kullanılmaktadır. Bu sınıflamalar tedavi yöntemi ve sağkalım açısından anlamlıdır. Hücreler; östrojen reseptörü (Estrogen receptor=ER), progesteron reseptörü (PR), epidermal büyüme faktörü reseptörü (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2=HER2), androjen reseptörü (AR) ve Meme Kanseri Geni 1/2 ((Breast Cancer Gene 1/2=BRCA 1/2) ekspresyonu varlığına göre sınıflandırılır (9).

Meme kanserinin radyolojik sınıflandırması için Amerikan Radyoloji Koleji tarafından ilk defa 1993 yılında yayınlanmış ve daha sonra birkaç kez revize edilmiş olan Meme Görüntüleme ve Raporlama Veri Sistemi (Breast Imaging and Reporting Data System=BI-RADS) sınıflaması kullanılmaktadır. BI-RADS daha çok mamografi görüntülerinin yorumlanmasında kullanılsa da gereken vakalarda meme ultrasonu (USG) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemlerinden de faydalanılabilmektedir. Bu sınıflamaya göre; BI-RADS 0: yetersiz tetkik, BI-RADS I: kitle yok, BI-RADS II: fibroadenom, basit meme kisti, lipom gibi benign bulgular, BI-RADS III: daha sık izlem gerektiren ancak muhtemel benign bulgular, BI-RADS IV: meme biyopsisi gerektiren malignite şüphesi, BI-RADS V: kuvvetli malignite şüphesi, BI-RADS VI: bilinen malignite anlamına gelmektedir (10,11).

Bu sınıflamaların yanında tümör boyutu, lenf nodu tutulumu ve metastaz (Tumour, Node, Metastasis=TNM) durumuna göre evreleme yapılmaktadır (12). Tedavi seçeneği tüm bu sınıflamalar neticesinde kararlaştırılmaktadır.

Risk Faktörleri

Meme kanseri beyaz ırkta daha sık görülmektedir. 50 yaş üzerinde görülme sıklığı artmaktadır. Ailede meme kanseri varlığı ya da BRCA 1/2 gen mutasyonu varlığı meme kanserine yakalanma riskini artırmaktadır. Erken menarş, geç menopoz, ilk doğumun geç yaşlara kalması, emzirmemiş olma ya da kısa süreli emzirme meme kanserinde risk faktörlerindendir. Bazı alışkanlıklar ve dışarıdan östrojen hormon alımı da meme kanseri riskinde artışa yol açmaktadır. Fiziksel aktivitenin azlığı, sigara ve alkol kullanımı, yüksek yağlı diyet ile beslenmek, obezite, doğum kontrol hapı kullanmak ya da menopoz sonrası hormon replasman tedavisi almak, çevresel kirlenici kimyasallara maruz kalmak değiştirilebilir risk faktörlerindendir (2).

Tanı ve Tarama

Meme kanserinde en sık görülen bulgu ele gelen kitledir. Bunlar genellikle ağrısız, düzensiz kenarlı ve sert kitlelerdir. Memede şişlik, asimetri, meme cildinde gamzelenme ya da portakal kabuğu görünümü, eritematöz ya da ülseratif lezyon, meme başının içeri çökmesi, areola ve etrafında kaşıntı, memede akıntı, aksiller bölgede şişlik meme kanseri belirtisi olabilmektedir (13). Ancak meme kanserini belirtiler ortaya çıkmadan tanılamak ve tedaviye erken dönemde başlamak tedavi başarısını artırmaktadır. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü tarafından da erken tanı ve tarama önerilmektedir (14).

Sağlık bakanlığının kanser tarama programı içerisinde meme kanseri tarama programı da yer almaktadır. Sağlık bakanlığının önerisine göre 40-69 yaş arası kadınların iki yılda

bir mamografi ile taranması gerekmektedir. Kanser taramaları ülkemizde birinci basamak sağlık hizmetlerinin verildiği Aile Sağlığı Merkezleri (ASM)'nin yönlendirmesi ve organizasyonu ile Kanser Erken Teşhis ve Tarama Merkezleri (KETEM)'nde yapılmaktadır. Uygun yaş grubundaki kişiler iki yılda bir davet edilerek mamografi çekimi yapılmakta ve çekim görüntüsünün uzman raporlanmasından sonra şüpheli bulgu saptananlar meme cerrahisi/genel cerrahi polikliniklerine yönlendirilmektedir. Farklı çalışmalar mamografi ile meme kanseri taramasının mortaliteyi %20 oranında azalttığına işaret etmektedir (15). Bunun yanında KETEM'lerde ve polikliniklerde meme kanseri farkındalığını artırmak amacıyla kadınlara kendi kendine meme muayenesi anlatılmaktadır (13,16). Kendi kendine meme muayenesinin tarama ve teşhis açısından etkinliği tartışılrsa da meme kanseri farkındalığını sağlaması, öneminin kavranması ve kişilerin kendi vücutlarını tanıması açısından önemlidir. Tarama amaçlı 20-39 yaş arası kadınlarda üç yılda bir, 40 yaş sonrası her yıl klinik meme muayenesi önerilmektedir (13,17). Organize taramaların yanında herhangi bir sebeple poliklinik başvurusu olan kadınlarda da klinik meme muayenesi ve/veya mamografi ile fırsatçı (catch-up) taramalar yapılmalıdır.

Meme kanserinin tanısında klinik meme muayenesi; mamografi, USG, MRG gibi görüntüleme yöntemleri; ince iğne, tru-cut, ekizyonel biyopsi yöntemleri kullanılmaktadır. Tanı alan meme kanseri vakalarının yaygınlığını saptamak için ise akciğer filmi, bilgisayarlı tomografi, MRG, pozitron emisyon tomografi, kemik sintigrafisi gibi görüntüleme yöntemlerinden faydalanılmaktadır (18).

Tedavi

Meme kanserinin birincil tedavisi sağlam sınırla beraber tümör dokusunun cerrahi olarak çıkarılmasıdır (5). Bu amaçla tümörün lokasyonu, boyutu ve yayılım durumuna göre meme koruyucu cerrahi ya da total mastektomi tercih edilebilmektedir. Total mastektomi sonrası uygun hastalara rekonstrüksiyon uygulanabilmektedir. Gerekli durumlarda cerrahi esnasında evreleme için aksiller diseksiyon uygulanmaktadır (18).

Cerrahi tedavi sonrası uygun hastalara kemoterapi uygulanabilmektedir. HER2 pozitif hastalara monoklonal antikor olan trastuzumab, ER veya PR pozitif hastalara ise aromataz inhibitörü başlanmakta olup, yaygın hastalık durumunda neoadjuvan tedavi, cerrahi öncesi veya sonrası radyoterapi tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (18).

Sonsöz

Meme kanseri görülme sıklığı açısından tüm kanserler arasında ilk sırada yer almaktadır. Sevindirici olarak meme kanserinin yaygın görülmesine karşılık erken tanıda tedavi şansı oldukça yüksektir ve son yıllarda hem tarama hem de tedavi seçenekleri sayesinde sağkalım oranları artmaktadır. Bu nedenle meme kanseri farkındalığı ile ilgili etkinlikler yapılmalı, toplum duyarlılığı artırılmalı ve tüm kadınların tarama programına katılımları sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. WHO&International Agency for Research on Cancer. Cancer Today, GLOBOCAN 2020. [Internet] Erişim Adresi: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars> Erişim tarihi: 15/09/2023.
2. Kashyap D, Pal D, Sharma R, et al. Global increase in breast cancer incidence: Risk factors and preventive measures. Biomed Res Int. 2022;2022:9605439.
3. Susan G. Komen® Organization. [Internet] Erişim adresi: <https://www.komen.org/about-komen/our-mission/> Erişim tarihi: 15/09/2023.
4. World Health Organization. Breast Cancer Awareness Month in October. [Internet] Erişim adresi: <https://www.who.int/europe/news-room/events/item/2022/10/01/default-calendar/breast-cancer-awareness-month> Erişim tarihi: 15/09/2023.
5. Kartal M, Kalaycı T, Bilici AE. Pathological factors affecting morbidity in breast cancer with modified radical mastectomy after neoadjuvant therapy. Ann Clin Anal Med 2021;12(12):1401-1405.

6. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin. 2021;71(1):7-33.
7. WHO&International Agency for Reseach on Cancer. Cancer Tomorrow, GLOBOCAN 2020. [Internet] Erişim Adresi: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype?cancers=20> Erişim tarihi: 15/09/2023.
8. WHO&International Agency for Reseach on Cancer. Cancer Overtime, GLOBOCAN 2020. [Internet] Erişim Adresi: <https://gco.iarc.fr/overtime/en/dataviz/trends> Erişim tarihi: 15/09/2023.
9. Zubair M, Wang S, Ali N. Advanced approaches to breast cancer classification and diagnosis. Front Pharmacol. 2021;11:632079.
10. D'Orsi C, Bassett L, Feig S. Breast imaging reporting and data system (BI-RADS). Breast imaging atlas, 4th ed. American College of Radiology, Reston. 2018.
11. Eberl MM, Fox CH, Edge SB, Carter CA, Mahoney MC. BI-RADS classification for management of abnormal mammograms. J Am Board Fam Med. 2006;19(2):161-4.
12. Taherian-Fard A, Srihari S, Ragan MA. Breast cancer classification: linking molecular mechanisms to disease prognosis. Brief Bioinform. 2015;16(3):461-74.
13. Koksall NG. Meme Kanserinde Tarama ve Erken Tanı. Doğu Karadeniz Sağlık Bilimleri Dergisi. 2022;1(2):50-6.
14. WHO. Guide To Cancer Early Diagnosis. Geneva, World Health Organization; 2017.
15. Marmot MG, Altman D, Cameron D, Dewar J, Thompson S, Wilcox M. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. Br J Cancer. 2013;108(11):2205-40.
16. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Meme Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları. [Internet] Erişim Adresi: <https://hsgmdestek.saglik.gov.tr/tr/kanser-tarama-standartlari/listesi/meme-kanseri-tarama-program%C4%B1-ulusal-standartlar%C4%B1.html> Erişim tarihi: 21/09/2023.
17. Utkan NZ. Meme kanseri. Türk Cerrahi Derneği Yeterlilik (Board) Okulu Ders Notları. 2018:298.
18. McDonald ES, Clark AS, Tchou J, Zhang P, Freedman GM. Clinical diagnosis and management of breast cancer. J Nucl Med. 2016;57:9-16.

Research Article / Araştırma Makalesi

Do the Clinical Features of the Thyroid Gland Differ in Early Senility Age and Old Age?

Tiroid Bezinin Klinik Özellikleri Erken Yaşlılık ve İhtiyarlık Döneminde Farklılık Gösterir mi?

Hatice HAMARAT^{1*}, Göknur YORULMAZ²

ABSTRACT

Aim: This study aimed to investigate whether the clinical features of the thyroid gland differed in early senility age and old age.

Material and Method: The retrospective analysis of patient data, aged between 65 and 84 years, was conducted at a tertiary care hospital. The demographic data of the patients, the values of thyroid function tests, the results of thyroid ultrasonography screening, and finalized disease of thyroid gland were investigated. Patients were categorized into two groups, 65-74 years (G1; early senility) and 75-84 years (G2; old age), according to World Health Organisation classification. The data of both groups were compared with suitable statistical tests.

Results: Out of the 426 patients, 90 (21.1%) were male and 336 (78.9%) were female. The mean age of the patients was 74.89±0.22 years. The thyroid gland did not include any nodules in 208 (48.8%) patients while nodules were present in 218 (51.2%) patients. Of those with nodules, 140 (32.9%) had multinodular goiter (MNG) and 78 (18.3%) had a single solitary nodule.

There were 144 (33.8%) patients in the G1 group, and the remaining patients were in the G2 group. Solitary nodules larger than 1 cm were detected in 22% of the G2 group and 11.1% of the G1 group. While those with autoimmune hypothyroidism were more common in the G1 group, those with solitary nontoxic adenoma were more common in the G2 group ($p<0.005$). The rate of euthyroidic patients was similar in the G1 and G2 groups, and the rate of hyperthyroidism patients was higher in the G2 group.

Conclusion: As aging progresses, the rate of thyroid nodule detection and hyperthyroidism clinic becomes more likely. Being aware of these conditions and evaluating geriatric patients is critical for correct follow-up and treatment.

Key Words: Hyperthyroidism, Senescence, Thyroid.

Öz

Amaç: Bu çalışma, tiroid bezinin klinik özelliklerinin erken yaşlılık döneminde ve ihtiyarlık döneminde farklılık gösterip göstermediğini araştırmayı amaçlamıştır.

Gereç ve Yöntem: Üçüncü basamak bir hastanede yaşları 65 ile 84 arasında değişen hasta verilerinin retrospektif analizi yapıldı. Hastaların demografik verileri, tiroid fonksiyon testleri değerleri, tiroid ultrasonografi tarama sonuçları ve tiroid bezinin kesinleşmiş hastalığı araştırıldı. Hastalar Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırmasına göre 65-74 yaş (G1; erken yaşlılık) ve 75-84 yaş (G2; ihtiyarlık) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki grubun verileri uygun istatistiksel testlerle karşılaştırıldı.

Bulgular: Toplam 426 hastanın 90'ı (%21,1) erkek, 336'sı (%78,9) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 74,89±0,22 yılı. Tiroid bezinde 208 (%48,8) hastada nodül yoktu, 218 (%51,2) hastada ise nodül mevcuttu. Nodülü olanların 140'ında (%32,9) multinodüler guatr (MNG), 78'sinde (%18,3) tek soliter nodül vardı.

G1 grubunda 144 (%33,8) hasta vardı, geri kalan hastalar ise G2 grubundaydı. G2 grubunun %22'sinde, G1 grubunun ise %11,1'inde 1 cm'den büyük soliter nodüller saptandı. Otoimmün hipotiroidili olanlar G1 grubunda daha sık görülürken, soliter nontoksik adenomlu olanlar G2 grubunda daha sıkı ($p<0,005$). Ötiroidik hasta oranı G1 ve G2 gruplarında benzer olup hipertiroidizm hasta oranı G2 grubunda daha yüksek idi.

Sonuç: Yaşlanma ilerledikçe tiroid nodülü saptanma oranı ve hipetiroidizm kliniği ile karşılaşma daha olasıdır. Bu durumların farkında olunarak geriatrik yaşta hastaların değerlendirilmesi doğru takip ve tedavi açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Hipertiroidizm, Yaşlılık, Tiroid.

1. Eskişehir City Hospital, Department of Internal Medicine, Eskişehir, Türkiye
2. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Endocrinology and Metabolism Department, Eskişehir, Türkiye

Gönderilme Tarihi: 03/09/2023
Kabul Tarihi: 21/10/2023
Yayınlanma Tarihi: 31/10/2023

*Sorumlu Yazar

Hatice HAMARAT

Eskişehir City Hospital, Internal Medicine Department, Eskişehir, Türkiye

Tel: 0 505 866 58 85, E-mail: hknal@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-8596-9344

Cite this article: Hamarat H, Yorulmaz G. Do the Clinical Features of the Thyroid Gland Differ in Early Senility Age and Old Age. Agri Med J. 2023;1(3):74-77.

Introduction

The prolongation of lifespan has changed the definition of 'old age', which according to the World Health Organization (WHO) is divided into three subgroups: early senility, between the ages of 65 and 74; old age, between the ages of 75 and 84; and advanced old age (super-elderly), at ages 85 and older (1). Changes in the thyroid gland and its functions during the aging process are considered physiological (2). The body's iodine level decreases due to dietary salt restriction and diuretic use, particularly in individuals with comorbidities. This condition increases the incidence of thyroid disorders in the geriatric population (3).

The incidence of hyperthyroidism and hypothyroidism tends to rise with age (4). While overt cases of hyperthyroidism and hypothyroidism are more common among elderly women than men, it is believed that the difference would not be significant if thyroid autoimmunity was not included (5). In the diagnosis of hypothyroidism, it is recommended to revise the reference range of thyroid-stimulating hormone (TSH) for elderly patients and to place less value on additional tests for thyroid antibodies in this group. The interpretation of thyroid function tests (TFTs) may also be impeded by factors such as more common diseases and medications commonly used by the elderly (6).

Thyroid nodules are prevalent among older adults, and their occurrence rises with age. An estimated 50% of individuals aged 60 years and above are believed to have thyroid nodules (7, 8). Recently, the diagnosis of low-risk differentiated thyroid cancer has been linked to a surge in the recognition of thyroid nodules in imaging studies. In addition, treatment complications following thyroid cancer treatment are more prevalent, and clinical outcomes are poorer in elderly individuals.

This study aimed to investigate whether the clinical features of the thyroid gland differed in early senility age and old age.

Material and Method

This study was conducted in a tertiary hospital in Eskisehir by analyzing the registered data of patients aged between 65 and 84 years. Data from 426 patients were analyzed retrospectively. The demographic data (age, gender, and comorbidities) of the patients, the values of thyroid function tests (free T4, free T3 and TSH), the results of thyroid ultrasonography screening, and finalized disease of thyroid gland were investigated.

The patients were divided into two groups according to age range. 65-74 years of age was defined as G1 (early senility), and 75-84 years of age was defined as G2 (old age) (11). All data were analyzed according to the groups.

Statistical Analysis

Continuous variables were expressed as mean and standard deviation, while categorical variables were expressed as percentages. The results were reported as standard deviations and means. To test for normality, a Kolmogorov-Smirnov test was conducted. For comparing categorical parameters, Pearson's Chi-square test was used. A comparison of several numerical parameters was analyzed using an independent samples t-test. A statistical significance level of $p < 0.05$ was deemed statistically significant. Analysis was conducted using IBM SPSS Statistics 25 software.

Ethical Approval

The study received approval from the Institutional Review Board under decision number E-25403353-050.99-2020 and 206.

Results

Data from the records of 426 patients aged between 65 and 84 years were analyzed retrospectively. Of these patients, 90 (21.1%) were male and 336 (78.9%) were female. The mean age of all patients was 74.89 ± 0.22 years. The mean age of male patients was 75 ± 4 years, while it was 75 ± 5 years for female patients. Comparison of the patients' characteristics according to age groups is presented in Table 1. Nodules were detected in the thyroid gland of 218 (51.2%) patients. Out of those patients with nodules, 140 (32.9%) were diagnosed with multinodular goiter (MNG), while 78 (18.3%) had a solitary nodule. No thyroid nodules were observed in 208 (48.8%) patients.

There was a significant difference between the groups in the definitive diagnosis ($p=0.001$). In the G2 group, a >1 cm solitary nodule was detected in 22% of the patients and 11.1% in the G1 group ($p=0.000$). Additionally, the rate of MNG was found to be higher in the G2 group compared to the G1 group (35.8% vs. 27.1%). 80.8% of MNG patients were identified as euthyroid. Among patients with solitary thyroid nodules, 81.5% were euthyroid and 90.7% of them had a single nodule >1 cm by ultrasound. There was a significant difference between individuals with autoimmune hypothyroidism and those with solitary nontoxic adenoma ($p=0.003$). Individuals with autoimmune hypothyroidism were more prevalent in the G1 group, while those with solitary nontoxic adenoma were more prevalent in the G2 group. Thyroid papillary cancer was diagnosed in nine patients. A single nodule >1 cm was detected by ultrasound in 18.2% of patients with thyroid cancer.

Of the patients, 311 (73%) were euthyroid, while 62 (14.5%) had hypothyroidism and 53 (12.4%) had hyperthyroidism. The status of being euthyroid was similar in both the G1 and G2 groups (77.8% and 70.6%, respectively) with no significant difference between groups ($p=0.081$). In the G2 group, hyperthyroidism was detected in 15.2% of all patients than in the G1 group, where hyperthyroidism was only determined in 6.9%. The TSH value of patients presenting with overt hypothyroidism was 16 ± 23 in the G1 group and 10 ± 17 in the G2 group. Autoantibody results were available for only 240 patients. Of these patients, 77 tested positive for anti-TPO, 60 for antithyroglobulin, and 8 for TSH receptor antibody, and the remainings tested negative results.

Table 1. Comparison of the patients' characteristics according to age groups.

Patients Characteristics	G1 group (n=144)	G2 group (n=282)	p-value
Age^a	71 ± 3	77 ± 2	0.834*
Gender^b			0.834**
Female	112 (77.8%)	224 (79.4%)	
Male	32 (22.2%)	58 (20.6%)	
Thyroid function test results			0.000**
TSH ^a	4 ± 10	3 ± 8	
fT4 ^a	1.1 ± 0.7	1.2 ± 0.5	
fT3 ^a	1.5 ± 1.3	2 ± 1.2	
Comorbidity			
Arterial Hypertension (+) ^b	108 (75%)	179 (63.5%)	0.771**
Diabetes Mellitus (+) ^b	58 (40.3%)	58 (20.6%)	0.273**
CAD (+) ^b	29 (20.1%)	53 (18.8%)	0.338**
Osteoporosis (+) ^b	50 (34.7%)	87 (30.9%)	0.302**
Thyroid Drug Use (+) ^b	42 (29.2%)	84 (29.8%)	0.921**

^a : mean $\pm$ standard deviation, ^b : n (%). * Independent samples t-test, **Pearson's Chi-square test. TSH: Thyroid Stimulating Hormone, CAD: Coronary Artery Disease.

Discussion

Thyroid dysfunction is prevalent among elderly individuals and can result in significant morbidity if not appropriately diagnosed and treated. Diagnosis of thyroid disease in older patients can be challenging due to the less apparent clinical features of abnormal thyroid function. Age-related increases in TSH levels have been reported in several studies (12). Overt hypothyroidism necessitates prompt treatment. Hypothyroidism is associated with higher mortality rates and cardiovascular events among adults aged over 65 years (13). Therefore, a timely and precise diagnosis of hypothyroidism is critical. Follow-up is preferable for subclinical hypothyroidism with TSH levels of up to 10 mU/L. Thyroid hormone dysfunction may have negative outcomes for elderly individuals. A study on healthy individuals with a long lifespan revealed that serum FT4 levels were comparable to those of younger controls, while serum TSH levels increased (14). Another study indicated that children of individuals with a family history of longevity exhibit lower serum FT4 and T3 levels and higher TSH levels. It has been suggested that the presence of high TSH may be attributed to longevity (15). In our study, a higher TSH value was observed in the G1 group than in the G2 group. This condition may be due to the fact that there were more patients with hyperthyroidism in the G2 group.

In the United States, the prevalence of hyperthyroidism is about 1.2%. Among older adults, the prevalence ranges from 0.5% to 3% (16, 17). It is crucial to note that overt hyperthyroidism requires urgent treatment as it poses a life-threatening condition. In this situation, I-131 treatment appears to be a reasonable approach (6). The most common cause of hyperthyroidism in the elderly in the United States is Graves' disease (18). Toxic nodular goiter is less common than Graves' disease, but studies conducted in Europe show that its prevalence in iodine-deficient regions and in elderly patients is actually higher than in Graves' disease (19-21). In this study, we detected 0.7% of Graves' disease only in the G2 group. Hyperthyroidism was 15.2% in the G2 group and 6.9% in the G1 group. We considered that the frequency of Graves' disease and hyperthyroidism in the elderly was related to polypharmacy, nutrition, and gastrointestinal absorption disorders with advancing age. Hyperthyroidism in elderly patients can be accelerated by excessive iodine intake facilitated by drugs or radiographic contrast agents, particularly in patients with thyroid dysfunction. Older patients with hyperthyroidism typically exhibit more asymptomatic than younger patients. (22-25). In the majority of cases of hyperthyroidism in the elderly, radioactive iodine is a good choice, providing a definitive cure and avoiding surgical risks. Thionamide therapy is impractical for elderly Graves' patients due to its side effects. As an alternative, beta-blockers are preferred. (6, 23). Elderly patients have increased exposure, especially to amiodarone and iodinated radiographic contrast agents, and therefore iodine-related thyroid pathologies are more common. Iodine-induced hypothyroidism is more common in the elderly than in younger patients due to exposure to iodine overload with certain medications and concomitant organizational defects such as Hashimoto's thyroiditis or Graves' disease (26-28).

Nodular goiter is a common condition and the frequency of palpated nodules in studies is 5% in women and 1% in men (3). The incidence of thyroid nodules in older adults increases with age, and estimates reveal that approximately half of those aged 60 and older have thyroid nodules (7,8). Age is a crucial factor in thyroid nodules, with individuals over 60 years old facing a

higher risk of malignancy. Nodules are less common among men, however, the likelihood of the nodule being malignant is higher than in women (3). Treatment of a solitary thyroid nodule is the same in all stages of adulthood (20). In our study, 218 (51.2%) patients had nodules in the thyroid gland. 19 (4.5%) patients were operated on. Among the patients who presented nodules, 140 (32.9%) had multinodular goiter (MNG) and 78 (18.3%) had solitary nodules. Solitary nodules larger than 1 cm were determined in 22% of the G2 group and 11.1% of the G1 group ($p=0.000$). The rate of MNG was higher in the G2 group than in the G1 group (35.8% vs. 27.1%). Nine patients were diagnosed with thyroid papillary cancer. Ultrasound detected a single nodule larger than 1 cm in 18.2% of patients with thyroid cancer.

Conclusion

In conclusion, our study demonstrated that thyroid dysfunction increased with age. It is crucial to evaluate geriatric patients based on age groups for accurate follow-up and treatment. Overlooking thyroid diseases in older adults can present challenges to their health. In a rapidly aging population with a high prevalence of multimorbidity, it is imperative to consider the advanced age factor when determining which patients warrant further assessment and referral for treatment. Emphasis should be placed on implementing evidence-based personalized interventions aimed at mitigating patient harm, enhancing health-related quality of life, and containing costs.

Financial support and sponsorship

None.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

REFERENCES

- Kalaycı T, Kartal M. Significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, serum albumin and prognostic nutritional index as predictors of morbidity in super-elderly patients operated on for acute appendicitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(3):820-27.
- Visser WE, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid disorders in older adults. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013 Jun;42(2):287-303.
- Akbaş S, Saraç ZF. Yaşlıda tiroid hastalıkları. *Geriatrisk Endokrinoloji*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.33-40.
- Boelaert K, Torlinska B, Holder RL, et al. Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2715-26.
- Papaleontiou M, Haymart MR. Approach to and treatment of thyroid disorders in the elderly. *Med Clin North Am*. 2012;96(2):297-310.
- Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: The Whickham survey. *Clin Endocrinol*. 1977 Dec;7(6):481-93.
- Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev*. 2003;24(1):102-32.
- Esfandiari NH, Hughes DT, Reyes-Gastelum D, et al. Factors associated with diagnosis and treatment of thyroid microcarcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(12):6060-68.
- Lim H, Devesa SS, Sosa JA, et al. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA*. 2017;317(13):1338-1348.
- Haymart MR, Banerjee M, Reyes-Gastelum D, et al. Thyroid ultrasound and the increase in diagnosis of low-risk thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(3):785-792.
- Kuzu A, Aydın C, Yıldız M, ve ark. Dünya Sağlık Örgütü Avrupa Bölgesi'nde yaşlanma ile ilgili seçilmiş bazı ölçütlerin değerlendirilmesi. *STED*. 2019;28(1):17-27.
- Tabatabaie V, Surks ML. The aging thyroid. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013;20(5):455-9.
- Pearce EN. Hypothyroidism is associated with increased mortality risk in individuals 65 years of age or older. *Clinical Thyroidology*. 2018;30(8):350-2.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):489-99.
- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for diagnosis and management of Hyperthyroidism and other Causes of

- thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-421.
16. Rozing MP, Westendorp RG, de Craen AJ, et al. Low serum free triiodothyronine levels mark familial longevity: the Leiden Longevity Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010;65:365-8.
 17. Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A, et al. The aging thyroid. *Endocr Rev* 1995; 16:686-715.
 18. Tibaldi JM, Barzel US, Albin J, et al. Thyrotoxicosis in the very old. *Am J Med*. 1986;81(4):619-22.
 19. Mirza FS, Taxel P, Luthra P. Endocrine health and healthy aging. in: Coll pp, ed. *Healthy aging*. 1st ed. Switzerland: Springer; 2019. p.201-12
 20. Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H, et al. High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. *J Intern Med*. 1991;229(5):415-20.
 21. Abraham-Nordling M, Byström K, Törning O, et al. Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(6):899-905.
 22. Peeters RP. Thyroid hormones and aging. *Hormones (Athens)* 2008;7:28-35.
 23. Rhee CM, Bhan I, Alexander EK, et al. Association between iodinated contrast media exposure and incident hyperthyroidism and hypothyroidism. *Arch Intern Med* 2012;172:153-9.
 24. Trivalle C, Doucet J, Chassagne P, et al. Differences in the signs and symptoms of hyperthyroidism in older and younger patients. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:50-3.
 25. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 2012;18(6):988-1028.
 26. Martino E, Aghini-Lombardi F, Bartalena L, et al. Enhanced susceptibility to amiodarone-induced hypothyroidism in patients with thyroid autoimmune disease. *Arch Intern Med* 1994;154:2722-6.
 27. Diez JJ. Hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and assessment of the effectiveness of therapy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57:M315-20.
 28. American thyroid association (ATA) Guidelines taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167-214.

Research Article / Araştırma Makalesi

Health Literacy Levels of Individuals not Vaccinated for COVID-19

COVID-19 Aşısı Yaptırmayan Bireylerin Sağlık Okuryazarlığı Düzeyi

Mehmet DOĞAN^{1*}, Türkan ŞAHİN²

ABSTRACT

Aim: Inadequate health literacy is a risk factor for preventive health services such as vaccination. This study was conducted to determine the health literacy levels of individuals who did not receive the COVID-19 vaccine and determine the relationship between vaccine refusal and health literacy.

Material and Method: This descriptive and cross-sectional study was conducted on 366 individuals between November 2021 and March 2022. The questionnaire form consisting of the participants' socio-demographic characteristics, COVID-19 vaccination status, and the Turkey Health Literacy Scale-32 was applied in face-to-face interviews.

Results: Of the participants, 31.1% had inadequate, 26.8% limited/problematic, 24.9% adequate, and 17.2% excellent health literacy levels. The health literacy of evaluating health-relevant information to health was the lowest adequate health literacy with 39.1%. The health literacy of applying health-relevant information was the highest adequate health literacy with 51.9%. Adequate disease prevention/health promotion health literacy level was higher in those who always followed the coronavirus process and paid attention to social distance and hand washing and was higher than inadequate disease prevention/health promotion level ($p<0.05$).

Conclusion: The level of adequate health literacy of the participants was low. Those with adequate levels of health treatment and service health literacy sub-dimension were higher than those with adequate health literacy sub-dimension of disease prevention and health promotion. Improving health literacy in individuals who have problems using preventive health services such as vaccination is essential for their own and public health.

Key Words: COVID-19, Vaccine, Health Literacy.

Öz

Amaç: Yetersiz sağlık okuryazarlığı, aşılama gibi koruyucu sağlık hizmetleri için bir risk faktörüdür. Bu çalışma, COVID-19 aşısı yaptırmayan bireylerin sağlık okuryazarlığı düzeylerini belirlemek ve aşı reddi ile sağlık okuryazarlığı arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Tanımlayıcı ve kesitsel nitelikteki bu çalışma Kasım 2021 ile Mart 2022 tarihleri arasında 366 kişi üzerinde gerçekleştirilmiştir. Veriler katılımcıların sosyodemografik özellikleri ve COVID-19 aşılamalarına dair sorulardan oluşan anket formu ve Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Ölçeği- 32 kullanılarak yüz yüze görüşme tekniği ile toplanmıştır.

Bulgular: Katılımcıların %31,1'i yetersiz, %26,8'i sınırlı/sorunlu, %24,9'u yeterli ve %17,2'si mükemmel sağlık okuryazarlığı düzeyindedir. Sağlıkla ilgili bilgiyi değerlendirme sağlık okuryazarlığı %39,1 ile en düşük yeterli sağlık okuryazarlığı ve sağlıkla ilgili bilgiyi kullanma sağlık okuryazarlığı %51,9 ile de en yüksek yeterli sağlık okuryazarlığıdır. Coronavirüs sürecini her zaman takip edenlerde, her zaman sosyal mesafeye uyanlarda ve ellerini yıkayanlarda hastalıktan korunma yeterli sağlık okuryazarlık düzeyinde olanlar, hastalıktan korunma yetersiz sağlık okuryazarlık düzeyinde olanlara göre daha yüksektir ($p<0.05$).

Sonuç: Katılımcıların, yeterli sağlık okuryazarlık düzeyi düşüktür. Tedavi ve hizmet sağlık okuryazarlık alt boyutu yeterli düzeyde olanlar, hastalıklardan korunma ve sağlığın geliştirilmesi sağlık okuryazarlık alt boyutu yeterli düzeyde olanlardan daha yüksektir. Aşılama gibi koruyucu sağlık hizmetleri kullanımında sorun yaşayan bireylerinde sağlık okuryazarlığının geliştirilmesi hem kendilerinin hem de toplum sağlığı açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Aşı, Sağlık Okuryazarlığı.

1. Erciyes University, Public Health, Vocational Health College, Kayseri, Türkiye
2. Adıyaman University, Public Health, Faculty of Health Sciences, Adıyaman, Türkiye

Gönderilme Tarihi: 12/08/2023
Kabul Tarihi: 20/09/2023
Yayınlanma Tarihi: 31/10/2023

*Sorumlu Yazar

Mehmet DOĞAN

Erciyes University, Public Health, Vocational Health College, 38039 Kayseri, Türkiye
Tel: + 90 352 4375279 / 40014, Fax: + 90 352 4375936, E-mail: mehmetdogan@erciyes.edu.tr
ORCID: 0000-0002-2971-7246

Cite this article: Doğan M, Şahin T. Health literacy levels of individuals not vaccinated for COVID-19. Ağrı Med J. 2023;1(3):78-84.

Introduction

Public health science aims to protect individuals from getting sick, restore health to ill individuals despite protection, and enable individuals who cannot be treated to live independently without being dependent on others. Thanks to these goals, it aims to increase the health level of the individual and the society (1). Immunization services, included in preventive health services for individuals, have an individual effect and a social effect with widespread vaccination practices (2).

Although developing COVID-19 vaccines is a crucial step, vaccine hesitation has become another problem in ending the pandemic. The World Health Organization (WHO) defined vaccine hesitancy as one of the ten problems threatening global health in 2019 (3). According to a systematic review study examining the acceptance rates of COVID-19 vaccines, it was determined that there was great variability in COVID-19 vaccine acceptance rates in different countries and regions. Ecuador (97.0%), Malaysia (94.3%), Indonesia (93.3%), and China (91.3%) had the highest COVID-19 vaccine acceptance rates. Kuwait (23.6%), Jordan (28.4%), Italy (53.7), Russia (54.9%), Poland (56.3%), America (56.9%), and France (58.9%) had the lowest COVID-19 vaccine acceptance rates (4). In a study conducted in Turkey, the rate of COVID-19 vaccine acceptance was 66.0%, the rate of those who were not sure about getting vaccinated was 31.0%, and the rate of those who refused to be vaccinated was 3.0% (5).

Health literacy is the extent to which people can access, understand, appraise, and apply health-related information through all communication channels. Adequate health literacy enables the individual to make informed decisions about health care services, prevention of diseases, and health promotion (6). It has been determined that individuals with inadequate health literacy levels have problems using preventive health services such as screening and vaccination and lack information about preventive health services (7). A study in Norway found that parents with high levels of health literacy were more active participants in the decision-making process regarding their children's vaccinations (8). A study conducted in India found that when adjusting for age and socioeconomic variables, mothers with a mid or high level of functional health literacy were significantly more likely than mothers with a low level of functional health literacy to complete child vaccinations (9). In a study in the Netherlands, health literacy is associated with parents' preferences for rotavirus vaccination (10). Wilson et al. found that low functional health literacy was associated with low knowledge about vaccinations (11).

In addition to the negative impact of the COVID-19 pandemic on society, rapidly developed vaccines have also caused some problems in vaccination. Based on these problems, the lack of correct sources of information about vaccines, the fact that people think they have insufficient information, and the view of society on the health system and the vaccines developed have been effective. This situation affects the opinions of individuals about the vaccination of both themselves and their families. Therefore, there is a need for scientific research into the related issues between vaccine rejection and health literacy.

This study aimed to determine the health literacy levels of individuals who did not receive the COVID-19 vaccine in Adiyaman during the COVID-19 pandemic period to determine the relationship between vaccine refusal and health literacy and the opinions of individuals who did not receive the vaccine. This study is thought to contribute to the literature on these issues.

Material and Methods

Study Design and Setting

This cross-sectional and descriptive study was conducted between November 15, 2021, and March 14, 2022, in Turkey (Adiyaman city). This study was performed in family health centers with individuals not vaccinated against COVID-19. Individuals aged 18 and over, literate, not having any mental/cognitive problems, and individuals who did not receive the COVID-19 vaccine at the time of the study were included.

Sample Size and Sampling Method

The study's sample size was calculated as 357 people (aimed to reach 400 people due to possible problems.) with a 95% confidence interval, $\alpha=0.05$, power Beta=0.80, and effect size $d=0.10$. The study was completed with 366 people who did not have the COVID-19 vaccine and agreed to participate.

Study Instruments

In obtaining the data in the study, the Turkish Health Literacy Scale (TSOY-32), created with a five-point Likert scale, socio-demographic data and COVID-19 vaccine-related questions were used.

The European Health Literacy Turkish Scale (HLS-TR) scale was translated into Turkish using the framework developed in "The European Health Literacy Survey" (HLS-EU). The TSOY-32 scale was also developed from the HLS-TR scale. Okay et al. (2016) conducted the validity and reliability study in our country. The general internal consistency (Cronbach's Alpha) coefficient of the scale was determined as 0.927. In our study, the scale's internal consistency was 0.95. HLS-TR scale consists of a 12-cell matrix (3x4) composed of three dimensions (areas) and four information processing processes (stages) and a questionnaire consisting of 47 questions. The TSOY-32 scale consists of an 8-cell matrix (2x4) composed of two dimensions (areas) and four information processing processes (stages). The two dimensions are treatment and service and disease prevention/health promotion. There are four information processing processes: accessing/obtaining health-relevant information, understanding health-relevant information, appraising/evaluating health-relevant information, and applying/using health-relevant information. Each of the 32 questions is scored between 1 and 4, as very difficult (1 point) – difficult (2 points) – easy (3 points) – or very easy (4 points). As a result of scoring calculated with a unique formula, participants score between 0 (lowest score) and 50 (highest score). According to the score received, 0-25 points range is defined as "inadequate," (>25-33) points range as "limited/problematic," (>33-42) points range as "adequate," and (>42-50) points range as "excellent" health literacy (12). Health literacy level during the assessment is reclassified as adequate (excellent/adequate) and inadequate (limited/inadequate).

Data Analysis

IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) statistical software was used for data entry and analysis. Mean and standard deviation were used in continuous data, and the chi-square test was used to compare groups in categorical data. P value <0.05 was considered statistically significant.

Ethics

For the study, approval from the Scientific Research Evaluation Commission of the Ministry of Health and the ethics committee approval (Decision No: 2021/583 on 22.09.2021) from the Scientific Research and Publication Ethics Committee of Erciyes University was obtained. Verbal consent was obtained by explaining the purpose of the study to the individuals participating in the study.

Results

Of the participants, 58.7% were female, 60.4% were married, and the mean age was 32.78 ± 12.18 years. Of the participants, 37.4% were high school graduates and 34.4% were housewives. While 13.1% of the participants had a chronic disease, the most common chronic disease among those with chronic diseases was diabetes, with 25.0%.

Of the participants, 31.1% had inadequate, 26.8% limited, 24.9% adequate, and 17.2% excellent health literacy levels. The average general health literacy (HL) was 29.61 ± 12.68 . The adequate treatment and service health literacy rate was 47.0%, and the mean health literacy rate was 30.95 ± 12.77 . The rate of adequate prevention diseases/health promotion health literacy was 42.3%, and the mean health literacy rate was 28.27 ± 13.76 (Table 1).

While the level of adequate health literacy decreased as the age increased, adequate health literacy increased as the education level increased, and the differences were statistically significant. While 43.3% of women had an adequate health literacy level, this rate was 40.4% for men. Although the level of adequate health literacy was higher in those who were single/divorced (46.9%) according to marital status and who were educators (68.8%) by profession, the differences were not statistically significant (Table 2).

Although the differences in fever and respiratory distress symptoms were statistically significant, they were higher in those with adequate prevention diseases/health promotion health literacy levels for all three symptoms. Those with adequate prevention diseases/health promotion health literacy level of 20.0% and those with inadequate prevention diseases/health promotion health literacy level of 9.0% always followed the Coronavirus process ($p < 0.05$). The differences between wearing masks and washing hands were statistically significant (Table 3).

Among the reasons for not vaccinating against COVID-19, the top three included that the vaccine was not safe (49.5%), that the vaccine was not protective (43.7%), and that vaccines contained harmful substances (18.3%). Other reasons (9.3%) were side effects, fear of the vaccine, and vaccine instability (Table 4).

Discussion

Of the participants, 42.1% had sufficient health literacy. According to the "Turkey Health Literacy Survey" results conducted on the general population ($N = 4924$) in 2014, 35.4% of the participants had adequate health literacy levels (13). According to the results of the "Turkey Health Literacy Level and Related Factors Survey," another study conducted on the general population ($N = 6228$) in 2017, 31.1% of the participants had adequate health literacy levels (14). In studies performed with teachers in Turkey, 50.4% in 2018 ($N = 875$) and 48.0% in 2019 ($N = 306$) had adequate health literacy (15, 16). In a study conducted with university students in Turkey in 2018 ($N = 1003$), 62.8% had adequate health literacy (17). In studies conducted with teachers in Turkey in 2021 ($N = 381$), 56.4% had adequate health literacy (18). All the studies given above, including ours, were conducted using either HLS-EU or TSOY-32 (adapted from HLS-EU to Turkish) scales. Regarding adequate health literacy level, our study results were higher than those of the studies conducted on the general population. The fact that our study results were higher than the general population in terms of health literacy level may be due to the importance of health literacy. In addition, the high level of education in our study group was considered another factor.

Regarding adequate health literacy level, our study results were lower than those conducted in special groups. In national and international studies, it has been determined that individuals

with inadequate health literacy have a lack of information about preventive health services and have problems using these services (13, 19, 20). The reason why our study results were lower than the results of the study conducted in special groups might be due to the higher level of inadequate health literacy in individuals who had problems using preventive health services such as vaccination.

In our study, 45.9% of individuals under the age of 30, 42.9% of individuals between the ages of 30- 49, and 18.2% of individuals aged 50 and over had adequate health literacy ($p < 0.05$). As the age increased, the level of adequate health literacy decreased. According to the "Turkey Health Literacy Level and Related Factors Survey" results, 42.8% of individuals between the ages of 18 and 24 and 9.6% of individuals aged 65 and over had adequate health literacy. As the age increased, the level of adequate health literacy decreased (14). According to the results of the "Reliability and Validity Study of the Turkish Health Literacy Scales" conducted in 2016, although the level of adequate health literacy decreased as the age increased, 40.3% of individuals aged 15-24, 32.8% of individuals aged 45-54 and 9.5% of individuals aged 65-83 had adequate health literacy (12). Similarly, in national and international studies, the level of adequate health literacy decreases as age increases (13, 21). As in other studies, as in our study, adequate health literacy levels decreased as age increased, and advanced age is considered a risk factor for inadequate health literacy. It would be beneficial to prioritize elderly individuals in studies aimed at improving health literacy, both because of the majority of deaths that occurred in elderly individuals during the COVID-19 pandemic period and the increase in the elderly population.

In evaluating health literacy according to its sub-dimensions in information processing processes, it is seen that the highest level of inadequate health literacy is evaluating information-relevant health with 60.9%, and the lowest level of inadequate health literacy is using/applying information-relevant health with 48.1%. At the same time, the level of inadequate health literacy in accessing information relevant to health is 51.4%, and the level of health literacy in understanding information relevant to health is 50.0%. While 20.0% of those with adequate prevention diseases/health promotion health literacy levels always follow the coronavirus process, this rate is 9.0% for those with inadequate prevention diseases/health promotion health literacy levels ($p < 0.05$). Fever, cough, and respiratory distress were the most frequently expressed coronavirus disease symptoms. In all three symptoms, adequate disease prevention/health improvement health literacy level was higher than inadequate disease prevention/health improvement level. The differences in fever and respiratory distress symptoms were statistically significant ($p < 0.05$). While 36.8% of those with adequate disease prevention/health promotion health literacy levels always paid attention to social distance during the coronavirus process, this rate was 25.6% for those with inadequate disease prevention/health improvement health literacy level ($p < 0.05$). While 53.5% of those with adequate disease prevention/health promotion health literacy levels always washed their hands during the coronavirus process, this rate was 41.2% for those with disease prevention/health improvement health literacy levels ($p < 0.05$). Similarly, in those who always wore masks during the coronavirus process, adequate disease prevention/health improvement health literacy level was higher than inadequate disease prevention/health improvement health literacy level. However, the difference was not statistically significant. It can be said that participants did not have any problems accessing health-relevant information by always following the coronavirus process, understanding health-relevant information by knowing the most common symptoms of

Table 1. Distribution of general and sub-dimensions health literacy indices of participants.

Health Literacy Indices (n=366)		Inadequate		Problematic		Sufficient		Excellent		Average Health Literacy Score
		No	%	No	%	No	%	No	%	
General Health Literacy (HL)		114	31.1	98	26.8	91	24.9	63	17.2	29.61±12.68
Areas	Health treatment and service Health Literacy	106	29.0	88	24.0	98	26.8	74	20.2	30.95±12.77
	Disease Prevention and Health Promotion Health Literacy	132	36.1	79	21.6	94	25.7	61	16.6	28.27±13.76
Information Processing Stages	Access/Obtain Information Relevant to Health	122	33.4	66	18.0	104	28.4	74	20.2	30.31±13.74
	Understand Information Relevant to Health	130	35.5	53	14.5	115	31.4	68	18.6	30.31±13.55
	Appraise/Evaluate Information Relevant to Health	149	40.7	74	20.2	90	24.6	53	14.5	27.80±13.44
		117	32.0	59	16.1	136	37.1	54	14.8	30.02±13.00

Table 2. Adequate general health literacy levels according to various characteristics of participants.

Characteristics (n=366)	Total		Adequate HL (n=154)		X²	p
	No	%	No	%		
Age group (years)						
30 and under	172	47.0	79	45.9	8.819	0.012
30 – 49	161	44.0	69	42.9		
50 and over	33	9.0	6	28.2		
Gender						
Female	215	58.7	93	43.3	0.297	0.586
Male	151	51.3	61	40.4		
Educational Status						
Illiterate/literate without diploma	30	8.2	7	23.3	11.472	0.009
Primary education (primary and secondary school)	74	20.2	24	32.4		
High School	137	37.4	59	43.1		
University / MA and PhD	125	34.2	64	51.2		
Marital status						
Married	221	60.4	86	38.9	2.289	0.130
Single/divorced	145	39.6	68	46.9		
Occupation						
Educator (Teacher-Academicians)	16	4.4	11	68.8	6.717	0.348
Small Business	18	4.9	8	44.4		
Self-employment	37	10.1	13	35.1		
Worker	42	11.5	17	40.5		
Students	69	18.9	31	44.9		
Home worker	126	34.4	48	38.1		
Other (Retired, civil servant)	58	15.8	26	44.8		

Chronic disease						
Yes	48	13.1	17	35.4	1.005	0.316
No	318	86.9	137	43.1		
General health status						
Very good	54	14.8	30	55.6	9.581	0.022
Good	196	53.6	87	44.4		
Moderate	101	27.6	33	32.7		
Bad	15	4.1	4	26.7		

The row percentage was given.

Table 3. Prevention diseases/health promotion health literacy levels according to various characteristics of participants.

Characteristics (n=366)	Total		Inadequate HL (n=211)		Adequate HL (n=155)		χ ²	p
	No	%	No	%	No	%		
The most common symptom of COVID-19 **								
Fever	290	79.2	158	74.9	132	85.2	5.739	0.017
Cough	319	87.2	181	85.8	138	89.0	0.843	0.358
Respiratory distress	286	78.1	152	72.0	134	86.5	10.869	0.001
Frequency to follow the COVID-19 process.								
Always	50	13.6	19	9.0	31	20.0	30.225	0.000
Source to follow the COVID-19 process */**								
TV/Radio	226	61.7	131	62.1	95	61.3	0.024	0.877
Internet/social media	182	49.7	97	46.0	85	54.8	2.810	0.094
Complying with COVID-19 bans								
Yes	304	83.1	178	84.4	126	81.4	0.599	0.439
COVID-19 positive in the acquaintances								
Yes	326	89.1	180	85.3	146	94.2	7.247	0.007
COVID-19 death in the COVID-19 positive in the acquaintances								
Yes	135	36.9	88	41.7	47	30.3	4.974	0.026
Wearing a mask during the coronavirus								
Always	123	33.6	61	28.9	62	40.0	6.044	0.196
Social distancing compliance during the coronavirus								
Always	111	30.3	54	25.6	57	36.8	10.179	0.038
Handwashing during the coronavirus								
Always	170	46.4	87	41.2	83	53.5	11.049	0.026
Would you vaccinate if there are restrictions on those who do not get vaccinated?								
Yes	205	56.0	114	54.0	91	58.7	0.795	0.373
Do you think that those who do not get vaccinated cause the pandemic to continue?								
Yes	82	22.4	54	25.6	28	18.1	2.913	0.088
How does coronavirus end?								
Never-ending	171	46.7	91	43.1	80	51.6	2.584	0.108

* The two most common answers are given. **Multiple options are marked.

coronavirus, using health-relevant information by always wearing a mask, paying attention to social distance, and providing hand hygiene. The participants having problems in evaluating health relevant-information, which was the highest level of inadequate health literacy, may also have caused them not to have the COVID-19 vaccine.

Table 4. Reasons for participants not vaccinated for COVID-19.

Reasons (n=366) *	n	%
Vaccine allergy	15	4.1
Better to be sick than to be vaccinated	15	4.1
Vaccine causes infertility	24	6.6
As a foreign country vaccine	46	12.6
Vaccines contain harmful substances	67	18.3
The vaccine is not protective	160	43.7
The vaccine is not safe	181	49.5
Others (Side effects, fear of vaccine, vaccine instability, etc.)	34	9.3

* Multiple options are marked.

In a study evaluating the approach of news sites to COVID-19 vaccines, it has been determined that they reflect their own broadcasting policies on their news content, and therefore, the effect of expert opinion, which increases the reliability of the news, decreases. It was concluded that this situation increased the effect of misinformation and conspiracy theories (22). An analogous situation is experienced on the internet and social media platforms. Especially on social media platforms, misinformation about the COVID-19 outbreak and anti-vaccination is increasing (23). For example, some groups post on social media, such as "There is no virus," "A vaccine will control us with a microchip," and "I do not trust the vaccine" (24). With the COVID-19 pandemic, the concept of infodemia has been brought to the fore again (25). The term "infodemia" is defined by the WHO as "too much information, including false or misleading information in digital and physical environments during a disease outbreak (26). In our study, in the evaluation of the TSOY-32 scale based on questions, the question with the second-highest frequency of those who answered very difficult/difficult was "Deciding whether the information recommended to be healthier in sources such as the internet, newspaper, television, and radio is reliable or not." The rate of those who gave very difficult/difficult answers to this question is 36.0%. The place where the coronavirus process was frequently followed was Television/Radio (61.7%) and internet/social media with 49.7%.

Among the reasons for not vaccinating against COVID-19, not finding the vaccines safe (49.5%), not considering them to be protective (43.7%), and containing harmful substances in vaccines (18.3%) were the most common reasons. Intense and unreliable information may affect individuals to make the right health decisions. This effect, which is also seen in the reasons for not getting the COVID-19 vaccine, may have caused individuals not to have the COVID-19 vaccine. Similar results were found in the literature (27-30).

Conclusion

It is known that global events affect people deeply, but it is not yet predictable how the COVID-19 pandemic will affect the opponents of vaccines. However, ensuring community immunity is critical in preventing epidemics. In our study, the level of adequate health literacy of the participants was found to be

low. Developing health literacy for preventive health practices such as vaccination is crucial. The right source should be used to develop health literacy and solve individual and social health problems. Health professionals and health administrators should reach undecided and vaccine-rejection individuals and provide information in a way that responds well to misinformation and disbelief about the safety and efficacy of the vaccine. It is thought that this study will be a resource that researchers and healthcare professionals can refer to on vaccine rejection and health literacy and will contribute to the literature on these issues.

Study Limitations

While one of the strengths of our study is that it is one of the rare studies examining the COVID-19 vaccine and health literacy in our country, one of the weaknesses of our study is that it has been done regionally and in a single center.

Ethics Committee Approval: Approval for this study was obtained from the Scientific Research and Publication Ethics Committee of Erciyes University was obtained (Decision No: 2021/583 on 20.09.2021).

Conflict of Interest: No statement of any conflict of interest among the researchers exists.

Financial Support: There is no financial support.

Author Contributions: Idea/Concept: MD; Design: MD, TŞ; Data collecting/Processing: MD, TŞ; Analysis/ Comment: MD, TŞ; Literature review: MD, TŞ; Drafting/Writing: MD, TŞ; Critical Review: MD, TŞ.

REFERENCES

- Öztürk Y. Public Health. Goals, aims and principles of public health. Erciyes University Press, Kayseri, Turkey; 2009.
- Öztek Z. Basic Health Services 1978-2018. Association of public health specialists. Edirne, Turkey; 2018
- World Health Organization (WHO) newsroom and spotlight: Ten threats to global health in 2019. Available from: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019> Access Date: June 10, 2023
- Sallam M. COVID-19 Vaccine Hesitancy Worldwide: A Concise Systematic Review of Vaccine Acceptance Rates. Vaccines 2021; 160.
- Salali GD, Uysal MS. COVID-19 vaccine hesitancy is associated with beliefs on the origin of the novel coronavirus in the UK and Turkey. Psychol Med. 2020; 1-3.
- Sorensen K, Van den Broucke S, Fullam J, et al. Health literacy and public health: A systematic review and integration of definitions and models. BMC Public Health 2012; 12(80): 1-13.
- Adams RJ, Appleton SL, Hill CL, et al. Risks associated with low functional health literacy in an Australian population. Med J Aust 2009; 191: 530-534.
- Austvoll-Dahlgren A, Helseth S. What informs parents' decision-making about childhood vaccinations? J. Adv. Nurs. 2010; 66: 2421-2430.
- Johri M, Subramanian SV, Sylvestre M, et al. Association between maternal health literacy and child vaccination in India: a cross-sectional study. J. Epidemiol Commun H. 2015;69(9):849-854.
- Veldwijk J, Heide I, van der, Rademakers J, et al. Preferences for vaccination: does health literacy make a difference? Med Decis Making. 2015, 38(8), 948-958.
- Wilson FL, Baker LM, Nordstrom CK, Legwand C. Using the teach-back and Orem's self-care deficit nursing theory to increase childhood immunization communication among low-income mothers. Issues Compr Pediatr Nurs. 2008, 31(1), 7-22.
- Okuy P, Abacıgil F. Turkish Health Literacy Scales Reliability and Validity Study. Ministry of Health Press, Ankara Turkey; 2016.
- Durusu-Tannöver M, Yıldırım HH, Demiray-Ready FN, Çakır B, Akalın HE. Turkey Health Literacy Survey. Sağlık-Sen Press, Ankara, Turkey; 2014.
- Özkan, S, editors. Turkey Health Literacy Level and Related Factors Survey. 1st ed. Ministry of Health Press, Ankara; 2018.
- Güner AE, Şahin E, Peksu S, Kaya Şengü S, Güngör M. A study on determination health literacy level and identification of knowledge, manner, behavioral change and educational needs of elementary school teachers. Turkish Journal of Health Literacy 2020;1(1):58-76.
- Deniz S, Bentli R, Kalkanlı MT, et al. Determination of health literacy levels and related factors of teachers working in Malatya. Sakarya Med J. 2020;10(1):28-36.
- Malatyalı İ, Biçer EB. Determination of health literacy levels: The case of Sivas Cumhuriyet University. Ankara University Journal of Health Services. 2018;17(2):16-27.

18. Doğan M, Özdemir F. The relationship between health literacy level of pregnant women and COVID-19 knowledge, attitudes and behaviors. *Sakarya Med J.* 2021;11(3):533-541.
19. Doğan M, Çetinkaya F. The relationship of health literacy level with positive health behaviors in academicians. *Journal of Health Sciences* 2019; 28:135-141.
20. Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, Halpern DJ, Crotty K. Low health literacy and health outcomes: An updated systematic review. *Ann Intern Med.* 2011;155:97-107.
21. Jovic-Vranes A, Bjegovic-Mikanovic V. Which women patients have better health literacy in Serbia? *Patient Education and Counseling.* 2012;89:209-212.
22. Topsakal T, Ferik F. Approaches of news sites to Covid-19 vaccines and evaluation of news content. *The Journal of Akdeniz University's Faculty of Communication.* 2021;35:370-386.
23. Ball P. Anti-vaccine movement could undermine efforts to end coronavirus pandemic, researchers warn. *Nature.* 2020;581(7808):251.
24. Durmaz N, Hengirmen E. The dramatic increase in anti-vaccine discourses during the COVID-19 pandemic: a social network analysis of Twitter. *Hum Vaccin Immunother.* 2022;18(1):e2025008.
25. Gölbasi SD, Metintaş S. COVID-19 Pandemic and infodemia. *ESTUDAM Public Health Journal.* 2020;5:126-37.
26. Guess AM, Nyhan B, O'Keeffe Z, Reifler J. The sources and correlates of exposure to vaccine-related (mis)information online. *Vaccine.* 2020;38(49):7799-805.
27. Genç Ç. Information sources, media usage habits and attitudes towards vaccination in the COVID-19 pandemic. *Journal of Akdeniz University Faculty of Communication.* 2021; 36:178-202.
28. Kinali G, Örgen BK, Örgen C, Topal B, Şahin H. A study on vaccine literacy and hesitance reflected on life in the COVID-19 pandemic, vaccine rejection and anti-vaccine opposition. *Eur J Sci Technol.* 2022;38:462-472.
29. Mete B, Doğan Mete E, Kanat C, Pehlivan E, Demirhindi H. Factors affecting COVID-19 vaccine hesitancy: An online survey study in Turkey. *ESTUDAM Public Health Journal.* 2022;7(1):73-82.
30. Harlak H, Elmas P, Eyiöl G, Mert S, Öner Ş. The effects of death salience and fear of COVID-19 on COVID-19 vaccine opposition: A Quasi-experimental Study. *Nesne Psikoloji Dergisi* 2022,10(25),399-417.

Research Article / Araştırma Makalesi

Benign Thrombocytopenia in Childhood and Novel TURBB1, ANKRD26, and SAMD9 Variants

Çocukluk Çağında Benign Trombositopeni ve Yeni TURBB1, ANKRD26 ve SAMD9 Varyantları

Hatice Mine Cakmak^{1*}, Yasar Bildirici²

ABSTRACT

Aim: Thrombocytopenia is a common hematologic finding in children. This study evaluated the demographic, laboratory and genetic characteristics and prognosis of children with thrombocytopenia.

Material and Method: This retrospective study included children (n=82) examined with thrombocytopenia at Düzce University Faculty of Medicine Pediatric Hematology-Oncology Clinic between December 2021 and August 2023. Laboratory, clinical, and treatment characteristics of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura (n=41) and without thrombocytopenia (n=41) were compared. Gene analysis was performed by clinical exome next-generation sequencing in selected cases.

Results: Children without idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) (n=41) had higher rates of fever (p<0.001), infection (p<0.001), cytopenia or pancytopenia (p=0.013) and pallor (p=0.014) than children with ITP (n=41). The median platelet count was significantly lower (p<0.001) and neutrophil levels (mean ± SD) (p=0.003) were higher in patients with ITP compared to patients without ITP. In children with infection (n=22), high fever (p<0.001), pallor (p<0.001), cytopenia and pancytopenia (p=0.04) were more frequent and mean platelet levels (± SD) and neutrophil levels (p=0.004) were lower than those without infection (n=60). The median duration of thrombocytopenia (15 days vs. 90 days) (p=0.04) was shorter in the infected group. Three novel variants were identified by clinical exome next-generation sequencing analysis in a boy with mild macrothrombocytopenia. Three novel variants in one patient in the genes; a three :c. 340A >G (p. Arg114Gly) variant, a 002G>A (p. Asp668Asn) variant in the ANKRD26 gene in the SAMD9 gene and in the TUBB1 gene a 1342 G>T (p. Asp448Tyr) variant. The new TUBB1 variant was consistent with the patient's clinical presentation.

Conclusion: Infection-associated thrombocytopenia improves faster with higher platelet counts than ITP. Clinical exome next-generation sequencing analysis is recommended in cases with atypical ITP to diagnose congenital macrothrombocytopenia.

Keywords: Idiopathic thrombocytopenic purpura, molecular genetics, thrombocytopenia, child.

Öz

Amaç: Trombositopeni çocuklarda sık görülen bir hematolojik bulgudur. Bu çalışmada trombositopenili çocukların demografik, laboratuvar, genetik özelliklerinin ve prognozlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya Aralık 2021-Ağustos 2023 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Polikliniği'nde trombositopeni tanısı konulan çocuklar (n=82) dahil edildi. İdiyopatik trombositopenik purpurası (n=41) olan ve olmayan (n=41) trombositopenili olguların laboratuvar, klinik, ve tedavileri karşılaştırıldı. Seçilmiş olgularda klinik ekzom yeni nesil sekanslama ile gen analizi yapıldı.

Bulgular: İmmün trombositopenik purpura (İTP)'li olmayan çocuklarda (n=41) İTP'li'lere göre (n=41) ateş (p<0,001), enfeksiyon (p<0,001), bisitopeni veya pansitopeni (p=0,013) ve solukluk (p=0,014) oranları daha yüksekti. İTP'li hastalarda, İTP'li olmayan hastalara göre trombosit sayısının ortanca değeri (p<0,001) anlamlı olarak daha düşük ve ortalama nötrofil düzeyleri (±SD) (p=0,003) daha yüksekti. Enfeksiyonu olan çocuklarda (n=22), enfeksiyonu olmayanlara (n=60) göre yüksek ateş (p<0,001), solukluk (p<0,001), bisitopeni ve pansitopeni (p=0,04) daha sık ve ortalama trombosit düzeyleri (± SD) ile nötrofil düzeyleri (p=0,004) daha düşük bulundu. Ortanca trombositopeni süresi (15 güne karşın 90 gün) (p=0,04) enfekte grupta daha kısaydı. Hafif makrotrombositopenisi olan bir erkek çocukta klinik ekzom yeni nesil sekanslama analizinde üç yeni variant tanımlandı. ANKRD26 geninde 3:c. 340A >G (p. Arg114Gly) varyantı, SAMD9 geninde 002G>A (p. Asp668Asn) varyantı ve TUBB1 geninde 1342 G>T (p. Asp448Tyr) varyantı saptandı. Yeni TUBB1 varyantı hastanın kliniği ile uyumlu bulundu.

Sonuç: Enfeksiyona bağlı trombositopeni, İTP'ye göre daha yüksek trombosit sayıları ile daha hızlı iyileşir. Konjenital makrotrombositopeni tanısı için atipik İTP'li olgularda klinik ekzom yeni nesil sekanslama analizi önerilir.

Anahtar Kelimeler: İdiyopatik trombositopenik purpura, moleküler genetik, trombositopeni, çocuk.

1. Duzce University Pediatric Hematology-Oncology Clinic, Duzce, Türkiye

2. Eskisehir City Hospital, Department of Pediatrics, Eskisehir, Türkiye

Gönderilme Tarihi: 11/09/2023

Kabul Tarihi: 20/10/2023

Yayınlanma Tarihi: 31/10/2023

*Sorumlu Yazar

Hatice Mine Cakmak

Duzce University Pediatric Hematology-Oncology Clinic, Duzce, Türkiye

Tel: +90 5073796203 E-mail: h.m.tokuc@hotmail.com

ORCID ID: 0000-0003-3730-0982

Introduction

Thrombocytopenia is a common hematological finding in children. Platelets count less than $150,000/\text{mm}^3$ are defined as thrombocytopenia. Mucocutaneous bleeding is the leading symptom of thrombocytopenia. A platelet counts below $20,000/\text{mm}^3$ increases the risk of spontaneous bleeding. The etiology of benign thrombocytopenia includes decreased platelet production or increased destruction or sequestration. Primary thrombocytopenia includes Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) and congenital thrombocytopenias. Secondary thrombocytopenias consist of malignancy, aplastic anemia, disseminated intravascular coagulation (DIC), sepsis, drug-induced, hemolytic uremic syndrome (HUS), hemangioma, hypersplenism, mechanical valves, autoimmune diseases, and human immunodeficiency virus (HIV). Septicaemia is the most expected diagnosis in patients with thrombocytopenia. Infection-related thrombocytopenia is commonly observed in the rainy seasons and causes fewer bleeding symptoms. Mean platelet volume (MPV) is increased in congenital thrombocytopenias, ITP, platelet-type von Willebrand disease, and infections (1).

ITP occurs in ~5 to 10 per 100,000 children per year. The diagnosis of ITP is based on clinical presentation and platelet counts. Atypical features such as organomegaly, lymphadenopathy, intravenous immunoglobulin (IVIg) responsiveness, or bone marrow aspiration are performed before steroid treatment. The pathophysiology of ITP results from the production of autoreactive antibodies. Platelet destruction and altered megakaryopoiesis result in severe thrombocytopenia and bleeding symptoms. The remission rate of ITP is higher in children (70%) than in adults (45%) (2).

This study aimed to evaluate the demographics, diagnosis, and prognosis of children with thrombocytopenia. We also compared the data of the ITP group with the non-ITP group, the infection-related thrombocytopenia group, and the noninfection-related thrombocytopenia group.

Material and Method

This retrospective study included children (n=82) examined with thrombocytopenia in the Düzce University Faculty of Medicine between December 2021 and August 2023. Patients diagnosed with ITP (n=41) were compared with patients without a diagnosis of ITP (n=41). Among the patients (n=4) who do not match the exact clinic of ITP, the next-generation sequencing genetic analyses were studied. The exclusion criteria included inadequate data or follow-up and malignancies. The local ethics committee approved the study.

Mean, standard deviation, median, minimum, maximum, frequency, and ratio values were used in descriptive statistics of the data. The distribution of variables was measured with the Kolmogorov-Smirnov test. The Mann-Whitney U test was used to analyze quantitative independent data. In the analysis of qualitative independent data, the chi-square and Fischer tests were used when chi-square test conditions were not met. SPSS 28.0 program was used in the analysis.

Results

Among 82 children admitted to the pediatric hematology-oncology clinic in our hospital from December 2021 to December August 2023, 41 children were diagnosed with ITP. There were 35 (42.7%) females and 47 (57.3%) males, with a mean age $\pm$ SD of 8 ± 5.0 years. Analysis of primary disease revealed that thrombocytopenia caused by hematological causes (mostly ITP) accounted for 48 (58.5%). Hematological diseases were ITP in 41, aplastic anemia in 2, myelodysplastic syndrome in 1, macrothrombocytopenia in 1, and non-diagnosed disease in 4.

None had malignant diseases. Pseudothrombocytopenia accounted for 3 (3.7%). Most had thrombocyte levels $>50,000/\text{mm}^3$ (54.9%) and fully recovered (67.1%). Additional features are summarized in Table 1.

Comparing the ITP (n=41) and non-ITP (n=41) groups, the rates of fever (0% vs 26.8%, respectively, $p<0.001$), infection (7.3% vs 46.3%, $p<0.001$), bicytopenia or pancytopenia (14.6% vs 39%, respectively, $p=0.013$), and pallor (9.8% vs 31.7% respectively, $p=0.014$) were higher in the group without ITP. In the ITP group, median platelet counts (11 vs. $111 \times 10^3/\text{mm}^3$ respectively, $p<0.001$) were significantly lower; mean $\pm$ SD neutrophil counts (2811 ± 1724 vs. $4574 \pm 2692/\text{mm}^3$ respectively, $p=0.003$) were higher than the group without ITP. Bone marrow aspiration (80% vs. 26.8%, $p<0.001$) and IVIg treatment (68.3% vs. 4.9%, $p<0.001$) were more common in the ITP group than in the non-ITP groups. Age, gender, malignancy rates, mean hemoglobin levels, mean platelet levels, remission rates, and duration of thrombocytopenia did not significantly differ between ITP and non-ITP groups (Table 2).

The children with infection (n=22) had higher rates of fever (45.5% vs. 1.7%, $p<0.001$), pallor (50% vs. 10%, $p<0.001$), bicytopenia and pancytopenia (50% vs. 18.3%, $p=0.04$), and mean $\pm$ SD platelet levels (91.8 ± 45.2 vs. 53.4 ± 49.7) lower neutrophil levels (2548 ± 2140 vs. 4112 ± 2390 , $p=0.004$) than those (n=60) without infections. Bone marrow aspiration (63.3% vs. 27.3%, $p=0.04$) was more commonly performed, and IVIg (43.3% vs. 18.2%, $p=0.036$) was more widely administered in the non-infected group. The median duration of thrombocytopenia (15 vs. 90 days, $p=0.04$) was shorter in the infected group. Hematological diseases (73.3% vs. 18%, $p<0.01$) were more common in children without infections than children with infections (Table 2). Age, gender, mean hemoglobin, MPV levels, remission, thrombocyte transfusion, pseudo thrombocytopenia, and drug-related thrombocytopenia rates were statistically similar in the children with and without infections (Table 3).

For four patients with non-diagnosed thrombocytopenia, next-generation sequencing studies were performed. We defined three novel mutations in a 15-year-old boy with thrombocyte levels of $128,000/\text{mm}^3$, MPV of 11.5 fL and no bleeding symptoms. The change in the ANKRD26 gene found is present in one allele (heterozygous). Clinvar is a new exchange that is not defined in the database. PM2 from ACMG rules is VUS (change of uncertain significance) according to BS2. SAMD9 gene Monosomy 7 myelodysplasia and leukaemia syndrome 2;619041; AD has been associated with diseases. The difference found is present in one allele (heterozygous). The DANN score is 0.992, and PM2 is VUS (change of uncertain significance) according to BP4 from ACMG rules since it is a change of uncertain clinical significance. The bone marrow aspiration smears, flow cytometry and biopsy results were not associated with MDS. However, these results do not exclude the necessity of close follow-up for MDS.

Three variants were determined in the same patient. TUBB1 gene 'Macrothrombocytopenia, autosomal dominant, associated with TUBB1; AD;613112' change is located in one allele (heterozygous). ACMG rules VUS (change of uncertain significance) relative to PM2 (Table 4). The c.304 A>G (p.Arg114Gly) variant, which was an undefined, new change in the Clinvar database and was a variant of VUS (a variant of uncertain significance) according to BS2 and PM2 from ACMG rules, needs to be investigated. The variant in the SAMD9 gene revealed a new change in the Clinvar database that is not defined. The DANN score was 0.992, and the ACMG guidelines for PM2, According to BP4, is VUS (change of uncertain significance).

Table 1: Demographics, clinics, and laboratories of children with thrombocytopenia.

		Min-Max		Median	Mean±SD/n-%	
Age (years)		0.00	- 17.0	7.0	8.0 ± 5.0	
Gender	Female				35	42.7%
	Male				47	57.3%
Fever (+)					11	13.4%
Pallor (+)					17	20.7%
Hematologic Diseases						
No					34	41.5%
Yes					48	58.5%
ITP					41	50.0%
Non-diagnosed					4	4.9%
Aplastic anemia					2	2.4%
MDS					1	1.2%
Malignancy (+)					0	0%
Infections (+)					22	26.8%
Drug-related (+)					2	2.4%
Pseudothrombocytopenia					3	3.7%
Laboratory at diagnosis						
Hemoglobin (g/dL)		7.0	- 20.6	12.0	12.3 ± 2.0	
Mean platelet volume (fL)		6.7	- 15.6	9.2	9.4 ± 1.6	
Platelet (x10 ³)		2.0	- 148.0	64.0	63.7 ± 51.2	
Platelet (x10³)						
<20					29	35.4%
20-50					8	9.8%
>50		0.00	- 12400	3450	45	54.9%
Neutrophil (/mm ³)					3693 ± 2416	
Bicytopenia or pancytopenia					22	26.8%
Remission						
(-)		1.00	- 1500	30.0	27	32.9%
(+)					55	67.1%
Period of thrombocytopenia (day)					156 ± 212	
Bone marrow aspiration					44	53.7%
Intravenous immunoglobulin					30	36.6%
Thrombocyte transfusion					5	6.1%

Table 2. Comparison of the thrombocytopenic children with or without ITP.

		ITP (-)			ITP (+)			P- value	
		Mean±SD/n-%	Median		Mean±SD/n-%	Median			
Age		8.6 ± 5.3	9.0		7.4 ± 4.6	7.0		0.318	m
Gender	Female	15	36.6%		20	48.8%		0.264	χ ²
	Male	26	63.4%		21	51.2%			
Fever	(-)	30	73.2%		41	100%		0.000	χ ²
	(+)	11	26.8%		0	0.0%			
Pallor	(-)	28	68.3%		37	90.2%		0.014	χ ²
	(+)	13	31.7%		4	9.8%			
Infection	(-)	22	53.7%		38	92.7%		0.000	χ ²
	(+)	19	46.3%		3	7.3%			
Malignancy	(-)	41	100%		41	100%		1.000	χ ²
	(+)	0	0.0%		0	0.0%			
Hemoglobin (g/dL)		12.4 ± 2.6	12.2		12.2 ± 1.3	12.0		0.888	m
Mean platelet volume (fL)		9.2 ± 1.3	9.0		9.6 ± 1.8	9.5		0.419	m
Platelet count (x10 ³ /mm ³)		98.5 ± 39.0	111.0		28.9 ± 36.1	11.0		0.000	m
Platelet count (x10 ³ /mm ³)	<20	3	7.3%		26	63.4%		0.000	χ ²
	20-50	2	4.9%		6	14.6%			
	>50	36	87.8%		9	22.0%			
Neutrophil (x/mm ³)		2811 ± 1724	2760		4574 ± 2692	3840		0.003	m
Remission	(-)	17	41.5%		10	24.4%		0.100	χ ²
	(+)	24	58.5%		31	75.6%			
Duration of thrombocytopenia		135 ± 160	30.0		177 ± 254	60.0		0.056	m
Bone marrow aspiration	(-)	30	73.2%		8	19.5%		0.000	χ ²
	(+)	11	26.8%		33	80.5%			
Intravenous immunoglobulin	(-)	39	95.1%		13	31.7%		0.000	χ ²
	(+)	2	4.9%		28	68.3%			
Thrombocyte transfusion	(-)	37	90.2%		40	97.6%		0.166	χ ²
	(+)	4	9.8%		1	2.4%			
Bicytopenia/ Pancytopenia	(-)	25	61.0%		35	85.4%		0.013	χ ²
	(+)	16	39.0%		6	14.6%			
Pseudothrombocytopenia	(-)	38	92.7%		41	100%		0.241	χ ²
	(+)	3	7.3%		0	0.0%			
Drug-related	(-)	39	95.1%		41	100%		0.494	χ ²
	(+)	2	4.9%		0	0.0%			

χ² Chi-square test / m Mann-Whitney U test. ITP (idiopathic thrombocytopenic purpura), SD (standard deviation).

Table 3. Comparing the thrombocytopenic children with or without infection.

		Infection (-)		Infection (+)		P- value	
		Mean±SD/n-%	Median	Mean±SD/n-%	Median		
Age		8.2 ± 5.0	7.3	7.4 ± 5.0	6.0	0.486	m
Gender	Female	26	43.3%	9	40.9%	0.844	X ²
	Male	34	56.7%	13	59.1%		
Fever	(-)	59	98.3%	12	55%	0.000	X ²
	(+)	1	1.7%	10	45.5%		
Pallor	(-)	54	90.0%	11	50.0%	0.000	X ²
	(+)	6	10.0%	11	50.0%		
ITP	(-)	22	36.7%	19	86.4%	0.000	X ²
	(+)	38	63.3%	3	13.6%		
Hematological disease	(-)	16	26.7%	18	81.8%	0.000	X ²
	(+)	44	73.3%	4	18%		
ITP		38	63.3%	3	14%		
Non-diagnosed		4	6.7%	0	0.0%		
AA		1	1.7%	1	4.5%		
MDS		1	1.7%	0	0.0%		
Hemoglobin (g/dL)		12.3 ± 1.7	12.0	12.1 ± 2.9	11.9	0.402	m
Mean platelet volume (fL)		9.5 ± 1.7	9.4	9.2 ± 1.2	9.2	0.630	m
Platelet count (x10 ³ /mm ³)		53.4 ± 49.7	34.5	91.8 ± 45.2	103.0	0.005	m
Platelet count (x10 ³ /mm ³)	<20	26	43.3%	3	13.6%	0.034	X ²
	20-50	6	10.0%	2	9.1%		
	>50	28	46.7%	17	77.3%		
Neutrophil (x/mm ³)		4112 ± 2390	3690	2548 ± 2140	1550	0.004	m
Remission	(-)	21	35.0%	6	27.3%	0.509	X ²
	(+)	39	65.0%	16	72.7%		
Duration of thrombocytopenia		160 ± 152	90.0	143 ± 328	15.0	0.040	m
Bone marrow aspiration	(-)	22	36.7%	16	72.7%	0.004	X ²
	(+)	38	63.3%	6	27.3%		
Intravenous immunoglobulin	(-)	34	56.7%	18	81.8%	0.036	X ²
	(+)	26	43.3%	4	18.2%		
Thrombocyte transfusion	(-)	58	96.7%	19	86.4%	0.117	X ²
	(+)	2	3.3%	3	13.6%		
Bicytopenia/ Pancytopenia	(-)	49	81.7%	11	50.0%	0.004	X ²
	(+)	11	18.3%	11	50.0%		
Pseudothrombocytopenia	(-)	57	95.0%	22	100%	0.560	X ²
	(+)	3	5.0%	0	0.0%		
Drug-related	(-)	58	96.7%	22	100%	1.000	X ²
	(+)	2	3.3%	0	0.0%		

X² Chi-square test / m Mann-Whitney U test. ITP (idiopathic thrombocytopenic purpura), SD (standard deviation).

Table 4. Genetic mutations in a patient with mild thrombocytopenia.

Gene	Nucleotide-Protein Conversion	Zygosity	dbSNP	Effect	Effect Disease (Inheritance, OMIM#)
ANKRD26	NM_014915.3:c.340A>G p.Arg114Gly	heterozygous	rs762754151	nonsynonymous_SNV	Thrombocytopenia2;AD;188000
SAMD9	NM_001193307.1:c.2 002G>A p.Asp668Asn	heterozygous	rs746976269	nonsynonymous_SNV	STERILE ALPHA MOTIF DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 9; SAMD9610456
TUBB1	NM_030773.4:c.1342 G>T p.Asp448Tyr	heterozygous	-	nonsynonymous_SNV	Macrothrombocytopenia, otosomal dominant, TUBB1 related;AD;613112

dbSNP: Single Nucleotide Polymorphism Database, AD: autosomal dominant, SNV: single nucleotide variant.

Discussion

This retrospective study examined the profile of children with thrombocytopenia who were admitted to our pediatric hematology clinic. Thrombocytopenia due to hematological diseases (58.5%) was dominant. Among 48 hematological disorders, 41 patients had ITP.

Septicaemia was the most common diagnosis in a prospective study of 246 children with thrombocytopenia, followed by megaloblastic anemia, undiagnosed fever, local infection, hepatitis, and scrub typhus. They determined that fever, pallor, bleeding manifestations, lymphadenopathy, and splenomegaly were present. Bleeding, arthralgia, rash, pallor, GI symptoms, hematological disorders, and malignancy were associated with severe thrombocytopenia (2).

Our study revealed that having ITP was strongly associated with lower platelet counts, fever, infection, pancytopenia, and pallor rates. Bone marrow aspiration procedure and IVIG treatment were more commonly applied to patients with ITP. Unexpectedly, MPV levels at diagnosis were not statistically higher in the ITP than in the non-ITP group; remission rates and duration of thrombocytopenia were also similar.

In another study comparing primary ITP with secondary ITP and non-ITP, the leading diagnoses were equally infectious and autoimmune disorders. They also mentioned that genetic disorders for thrombocytopenia were misdiagnosed for ITP due to unavailable genetic studies. Non-ITP thrombocytopenias demonstrated higher platelet counts than infection or autoimmune-associated secondary ITP. Secondary ITP and non-ITP patients did not require therapy in this study, so they concluded that people with severe bleeding need expanded evaluation (3). In a retrospective analysis of pediatric thrombocytopenia, the authors reported that the cumulative incidence of remission was significantly higher in post-immunization and post-viral infection (compared with primary ITP patients) but worse in autoimmune diseases and immunodeficiencies patients (4). Intravenous immunoglobulin (IVIG) is the mainstay treatment of ITP and was more efficient alone or combined with steroids than steroids alone (5).

Our study showed that infection-related thrombocytopenia was associated with fever, pallor, pancytopenia, and lower neutrophil and thrombocyte levels. Our patients with thrombocytopenia and infection recovered more rapidly than other causes. Due to higher platelet counts and rapid recovery, bone marrow aspiration and biopsies were rarely performed in the infection group. IVIG is one of the main treatments for ITP, so IVIG treatment rates are higher in the non-infection group. These results support our finding that most children with infections did not have ITP (86.4%).

MPV (mean platelet volume) was increased in ITP and was

significantly higher in chronic ITP than in acute and persistent ITP, with a cutoff value of 8.7 fL. Thus, thrombocyte size is critical for diagnosing inherited thrombocytopenias (6). Macrothrombocytopenia (like Gray Platelet Syndrome) also have increased MPV (7). TUBB1 gene variants are associated with autosomal dominant isolated macrothrombocytopenia-1 (MACTHC1), large platelets with irregular numbers and irregular shapes. Various TUBB1 variants associated with macrothrombocytopenia were reported in studies. Affected individuals in this disease are reported not to have increased bleeding episodes, and platelet function is normal; macrothrombocytopenia is usually an incidental laboratory finding (8-12). Our study revealed a novel variant of (c.1342G>T) (p.Asp448Tyr) on the TUBB1 gene. ACMG rules defined this mutation as a VUS (change of uncertain significance) relative to PM2. Our index case was consistent with this mutation due to macrothrombocytopenia and no bleeding.

Variants in the ANKRD26 gene are associated with Thrombocytopenia-2 (THC2), an autosomal dominant, non-syndromic disorder characterized by a reduced average platelet count resulting in a mild bleeding tendency. Laboratory studies show no defects in platelet function or morphology, and bone marrow examination shows standard numbers of megakaryocytes and normal maturation stages, suggesting defective platelet production or release (13). Our patient with the TUBB1 novel variant also had an unknown change with VUS in the ANKRD26 gene (c.340A>G)(p.Arg114Gly) found in one allele (heterozygous). However, our patients' clinic was inconsistent with that mutation due to no significant bleeding history.

SAMD9 gene variants are related to Monosomy 7 myelodysplasia and leukaemia syndrome 2 (14). Our study revealed a VUS change (c.2002G>A)(p.Asp668Asn) in this gene with a DANN score of 0.992. Our index case does not fill the MDS criteria. However, close follow-up is required for the possible MDS development. All three mutations defined in the same patients must be verified by gene-gene sanger sequencing and familial segregation.

Conclusion

This retrospective study revealed that having ITP was strongly associated with lower platelet counts, fever, infection, pancytopenia, and pallor rates. Bone marrow aspiration procedure and IVIG treatment were more commonly applied to patients with ITP. Unexpectedly, MPV levels at diagnosis were not statistically higher in the ITP than in the non-ITP group, and remission rates and duration of thrombocytopenia were also similar. Our study demonstrated that infection-related thrombocytopenia was associated with fever, pallor, pancytopenia, and lower neutrophil and higher thrombocyte levels. Our patients with thrombocytopenia and infection recovered more rapidly than other causes. Due to higher platelet counts and rapid

recovery, bone marrow aspiration and biopsies were found to be rarely performed in the infection group. The index case with macrothrombocytopaenia had three novel mutations: one was VUS (c.2002G>A)(p.Asp668Asn) in the SAMD9 gene, one was VUS in the ANKRD26 gene (c.340A>G)(p.Arg114Gly), and the other was (c.1342G>T)(p.Asp448Tyr) variant on the TUBB1 gene which revealed clinical relevance with the patient's clinic. After performing gene-gene sanger sequencing and familial segregation, the verification of this disease will be possible.

REFERENCES

1. Bhatia I, Sharma A, Guleria S, et al. Thrombocytopenia in Children: A large prospective study on clinical manifestations, seasonal variation, etiology, and outcome. *J Assoc Physicians India*. 2023;71(3):11-12.
2. Despotovic JM, Grimes AB. Pediatric ITP: is it different from adult ITP? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018(1):405-411.
3. Schifferli A, Heiri A, Imbach P, et al. Misdiagnosed thrombocytopenia in children and adolescents: analysis of the Pediatric and Adult Registry on chronic ITP. *Blood Adv*. 2021;5(6):1617-1626.
4. Berrueto R, Sebastián E, Solsona M, et al. Secondary immune thrombocytopenia in children: Characteristics and outcome of a large cohort from two Spanish centres. *Acta Paediatr*. 2021;110(6):1952-1958.
5. Li RW, Fu RF, Chen YF, et al. Clinical Analysis of Hospitalized Children with Primary Immune Thrombocytopenia. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2021;29(2):574-580.
6. Lee YK, Yoon HS, Lee EH, et al. Can we predict the clinical course of immune thrombocytopenia in children by the mean platelet volume? A preliminary study. *Clin Lab*. 2021;67(3).
7. Tyagi R, Basu S, Kumar A, et al. Thrombocytopenia in a child with polyarthritis: A pointer to gray platelet syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2023;70(2):e29916.
8. Tyrrell L, Scruggs M, Kerwin A, et al. The role of peripheral blood smear examination in the evaluation of suspected platelet-related disorders in children: A practical approach and an illustrated review. *Malays J Pathol*. 2022;44(3):397-413.
9. Çalışkaner ZO, Abdul Waheed A, Tuzlakoglu Öztürk M, et al. Identification of novel TUBB1 variants in patients with macrothrombocytopenia. *Turk J Med Sci*. 2021 ;51(2):490-500.
10. Palma-Barqueros V, Bury L, Kunishima S, et al. Expanding the genetic spectrum of TUBB1-related thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2021;5(24):5453-5467. Erratum in: *Blood Adv*. 2023;7(6):877.
11. Matsumura T, Nakamura-Ishizu A, Takaoka K, et al. TUBB1 dysfunction in inherited thrombocytopenia causes genome instability. *Br J Haematol*. 2019;185(5):888-902.
12. Hou Y, Shao L, Zhou H, et al. Identification of a pathogenic TUBB1 variant in a Chinese family with congenital macrothrombocytopenia through whole genome sequencing. *Platelets*. 2021;32(8):1108-1112.
13. Perez Botero J, Dugan SN, Anderson MW. ANKRD26-Related Thrombocytopenia. 2018 Jun 21. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507664/>
14. Raskind WH, Chen DH, Bird T. SAMD9L Ataxia-Pancytopenia Syndrome. 2017 Jun 1 [Updated 2021 Feb 4]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK435692/>

Research Article / Araştırma Makalesi

Comparison of Amitriptyline and Escitalopram in Tension-Type Headache Prophylaxis

Kronik Gerilim Tipi Baş Ağrısı Profilaksisinde Amitriptilin ve Essitalopramın Karşılaştırılması

Gökhan Evcili^{1*}, Aykut Öztürk²

ABSTRACT

Aim: We aimed to compare the effects of amitriptyline and escitalopram use in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache on pain scoring, number of painful days, and painkiller use.

Material and Method: A total of 93 patients diagnosed with chronic tension-type headache, 51 receiving amitriptyline and 42 receiving escitalopram prophylaxis, were included in the study. Patients in whom depression was ruled out were compared in terms of changes in pain scores, number of days with pain, and number of painkillers used as a result of 3-month prophylaxis.

Results: Amitriptyline caused a statistically significant difference in visual analogue scale scoring and 3-month Hamilton depression scale scoring when compared to escitalopram ($p=0.027$ and $p=0.007$). There was no significant difference between the two groups in terms of the number of painful days and the frequency of painkiller use ($p=0.229$ and $p=0.672$).

Conclusion: Chronic tension-type headache is the most common type of headache in society. Although amitriptyline is the first choice in prophylactic treatment, alternative agents are needed due to its wide side effect profile and limitations in use in special groups such as the elderly. This study revealed the possibility of using escitalopram prophylactically in our society.

Key Words: Amitriptyline, Escitalopram, Tension-Type Headache, Prophylaxis.

ÖZ

Amaç: Kronik gerilim tipi baş ağrısının profilaktik tedavisinde amitriptilin ve essitalopram kullanımının ağrı skorlaması, ağrılı gün sayısı ve ağrı kesici kullanımı üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Kronik gerilim tipi baş ağrısı tanılı 51 amitriptilin ve 42 essitalopram profilaksisi alan toplam 93 hasta çalışmaya alındı. Depresyon ekarte edilen hastalar, 3 aylık profilaksi sonucunda ağrı skorlamalarında, ağrılı gün sayılarında ve ağrı kesici kullanım sayılarındaki değişimler yönünden karşılaştırıldı.

Bulgular: Amitriptilin essitalopramla kıyaslandığında vizüel analog skala skorlamasında ve 3 aylık Hamilton depresyon ölçeği skorlamasında anlamlı fark yaratmıştır ($p=0,027$ ve $p=0,007$). Ağrılı gün sayısı ve ağrı kesici kullanım sıklığı açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,229$ ve $p=0,672$).

Sonuç: Kronik gerilim tipi baş ağrısı toplumda en fazla görülen baş ağrısı tipidir. Profilaktik tedavisinde ilk seçenek amitriptilin olmakla birlikte geniş yan tesir profili ve yaşlılar gibi özellikli gruplarda kullanım kısıtlılıkları sebebiyle alternatif ajanlara ihtiyaç vardır. Bu çalışmada essitalopramın toplumumuzda profilaktik olarak kullanıma ihtimalini ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Amitriptilin, Essitalopram, Gerilim Tipi Baş Ağrısı, Profilaksi.

1.Nöroloji Ana Bilim Dalı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kocaeli Şehir Hastanesi, 41100 Kocaeli, Türkiye

2.Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 41100 Kocaeli, Türkiye

Gönderilme Tarihi: 25/09/2023

Kabul Tarihi: 09/10/2023

Yayınlanma Tarihi: 31/10/2023

*Sorumlu Yazar

Gökhan EVCİLİ

Nöroloji Ana Bilim Dalı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kocaeli Şehir Hastanesi, Kocaeli, Türkiye, 41100 Tel: +90 505 896 5958, E-mail: gokhan.evcili@gmail.com

Cite this article: Evcili G., Öztürk A. Comparison of Amitriptyline and Escitalopram in Tension-Type Headache Prophylaxis. Ağrı Med J. 2023;1(3):92-96.

Giriş

Gerilim tipi baş ağrısı (GTBA) dünyada yaşayan nüfusun yaklaşık %26'sını etkileyen küresel olarak en yaygın baş ağrısı tipidir (1). Türkiye'deki GTBA prevalansı %9,5 olduğu tahmin edilmektedir (2). GTBA epizodik ve kronik olarak klinik tablo oluşturmakta ve etkilenen hastaların üretkenliğinde %46,5'e varan oranda azalmaya yol açarak önemli bir sosyolojik problem de yaratmaktadır (3). Kronik GTBA epizodik gerilim tipi baş ağrısından gelişen, günlük veya çok sık ataklarla karakterize dakikalar ila günler arasında sürebilen bir hastalıktır. 2004 Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin kronik gerilim tipi baş ağrısına ilişkin kriterleri, baş ağrılarının yılda 180 günden fazla, ayda 15 gün veya daha fazla süre boyunca yaşanmasını veya en az üç ay süreyle; iki taraflı, baskı yapan, hafif veya orta şiddette olan ve yürüme veya merdiven çıkma gibi rutin fiziksel aktivitelerle kötüleşmeyen, şiddetli bulantı veya kusma eşlik etmeyen ağrıyı kapsamaktadır (4). GTBA'nın patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte ağrı duyarlılığın oluşmasında nosiseptif ve mekanoseptif liflerin aşırı hassasiyeti ile ilişkisi ortaya konmuştur (5). İğne elektromiyografisi (EMG) kanıtları, GTBA ile ilişkili bu sürekli kasılmaların spesifik perikranyal tetik noktalarda lokalize olduğunu göstermektedir (6). Ancak kas liflerindeki bu tetik nokta oluşumunun nedeni ve etkisi belirsizdir. Kronik gerilim tipi baş ağrısı genellikle özellikli bir baş ağrısı olarak kabul edilir ve migrende daha tipik olarak görülen fotofobi, fonofobi gibi bulgular hafif migren baş ağrısının ayırıcı tanıda ayrışmasını zorlaştırır. Teşhis anemneze dayanırken, değerlendirmenin odak noktası baş ağrısının olası ikincil nedenlerini dışlamaktır. Tedavi alternatifleri hem farmakolojik hem de akupunktur, botoks, bilişsel-davranışçı terapi gibi farmakolojik olmayan seçenekleri kapsasa da geçtiğimiz on yıl boyunca benzer kalmıştır.

Avrupa Nöroloji Dernekleri Federasyonu'nun klinik uygulama kılavuzu, yüksek sıklıkta baş ağrısı olan GTBA'lı hastalar için profilaktik ilaç kullanımını önermektedir (7). GTBA'nın profilaktik farmakolojik tedavisinde antidepresanlar ilk sırada yer almaktadır ve birinci tercih olarak amitriptilin baş ağrısı sıklığını ve tüketilen ağrı kesici sayısını azaltmaktadır (7, 8). Amitriptilinin yaygın yan etkileri arasında baş dönmesi, ağız kuruluğu, kilo alımı, intraoküler basınç artışı, taşikardi yer almaktadır. Geniş yan etki profili amitriptilinin kullanım alanını kısıtlamakta ve kullanıldığı tedavilerde alternatif arayışına sürüklemektedir. Bu amaçla mirtazapin ve venlafaksin başta olmak üzere diğer antidepresan ilaçlar da farmakolojik tedavide ikinci sırada tercih edilmektedir (7). Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) migren profilaksisinde kullanılmakla birlikte GTBA tedavisindeki rolleri net değildir (9, 10). SSRI grubu ilaçlar içerisinde essitalopram yaşlı hastalar dahil iyi tolere edilebilir olması ile en fazla reçete edilen antidepresanlardan biridir (11). Essitalopram güçlü bir serotonin geri alım inhibitörüdür ve yaygın sosyal anksiyete, panik bozukluk ve obsesif kompulsif bozukluk başta olmak üzere psikiyatrik hastalıkların tedavisinde öncelikli kullanılır. Essitalopramın önemli tercih sebeplerinden biri de ilacın kullanımının sonlandırılmasında antidepresan yoksunluk sendromuna daha az sebebiyet vermesidir (12). Bu özelliği de 3-6 ay gibi profilaktik tedavi alan GTBA'lı hastalarda tercih edilme potansiyelini arttırmaktadır. Ancak essitalopram profilaksisinin GTBA'lı hastalarda ağrılı gün sayısı ve ağrı kesici kullanım sıklığı üzerine etkisi literatürde net değildir.

Antidepresan ilaçlar fibromiyalji, migren gibi geniş bir spektrumda ağrı semptomlarına sahip hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Aynı zamanda bu grup ilaçlar temelinde biyotransformasyon çeşitliliği sebebiyle farklı bölgesel popülasyonlarda farklı etkinlik ve yan etki profiline sahip olabilmektedir. Çalışmamızda GTBA tanısı alan hastalarda essitalopram ile amitriptilin kullanımının ağrı skoru, ağrılı

gün sayısı ve ağrı kesici kullanım sıklığı açısından etkilerini karşılaştırılmasını amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Hastalar ve Çalışma Dizayını

Çalışma grubu hastanemizin Nöroloji hastalıkları polikliniğine 1 Ocak 2022 ile 1 Ocak 2023 arasında başvuran hasta dosyaları retrospektif olarak taranarak oluşturuldu. Primer baş ağrılarının tanısında biyobelirteç kullanılmadığından Uluslararası Baş Ağrısı Kriterleri 3 (ICHD3) dikkate alınarak GTBA tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi (13). Taranan hastalardan Hamilton Depresyon Skoru 16 ve üzeri olanlar, son üç ay içerisinde antidepresan, antiepileptik, miyorelaksan ilaç kullanım öyküsü olanlar, daha önce GTBA harici baş ağrısı tanısı olanlar, hekim reçetesi haricinde ve ya belirlenen dozlar dışında analjezik ilaç, takviye edici gıda kullananlar ve herhangi bir profilaksi tedavisi uygulananlar çalışma dışı bırakıldı. Dışlanma kriterleri sonrasında profilaktik tedavi olarak 51 amitriptilin (25 mg/gün) kullanan hasta ve 42 essitalopram (20 mg/gün) kullanan toplam 93 hasta çalışmaya dahil edildi. Profilaksi başlamadan önce ve başladıktan 3 ay sonraki kontrollerinde Hamilton depresyon ölçeği, vizüel analog skala (VAS), ağrılı gün sayısı ve analjezik kullanım sıklığı bilgileri taranıp kaydedildi. Vizüel analog skalaya göre ağrısı olmayan hasta 0 puan ile hayal edilebilecek en fazla ağrı 10 puan olarak değerlendirilmektedir. 3 ve daha az puan hafif ağrı, 6 ve daha az puan orta şiddette ağrı, 7 ve üzeri ise şiddetli ağrıyı yansıtmaktadır (14). Çalışma Helsinki Bildirgesi çerçevesinde tasarlanıp hastanemizin lokal klinik araştırmalar etik kurul onayı alınarak yapıldı (2023-19).

İstatistiksel Analiz

İstatistik testler ve analizler için Jamovi (JAMOVİ version 2.3) paket programı kullanıldı. Hastaların demografik özelliklerini analiz etmek için tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken sorularda numerik değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. Amitriptilin ve essitalopram başlananların vizüel analog skala değerlendirilmesinde, VAS ölçeği kullanılmış ve başlanan ilaç zamanı ile üçüncü ay değerlendirilmesi sonucunda elde edilen VAS skorlarının farkı ile ilaç etkisi değerlendirilmesi yapılırken, non parametrik testlerden Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Ağrılı gün sayısı, ağrı kesici kullanım süresi ve depresyon ölçeği skorları hem etken maddeler başlandığında hem de üçüncü ay verileri ile tekrarlayan ölçümlere sahip olduğundan Karışık Ölçümlerde İki Faktörlü ANOVA (Two Way Mixed Model ANOVA) testi kullanılmıştır. Bu test, iki faktörlü karışık desenlerde faktörlerden biri bağımsız grup faktörü, diğeri ise gruplardaki bireylerin farklı zamanlarda alınan ölçümlerine karşılık gelen tekrarlı (bağımlı ya da ilişkili) ölçüm faktörü olduğundan dolayı tercih edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık, $p < 0,05$ olarak değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 93 hastanın 15'i (%16,30) erkek iken 77'si (%83,70) kadındır. Katılımcıların 51'inin (%54,84) amitriptilin, 42'sinin (%45,56) essitalopram kullandığı görülmektedir. Amitriptilin kullananların yaş ortalaması $49,70 \pm 16,95$ iken, essitalopram kullananların yaş ortalaması ise $50,07 \pm 17,09$ olarak bulunmuştur. Amitriptilin kullananların hastalık süresi $3,41 \pm 4,76$ yıl (min-max:1-20 yıl) olarak bulunmuşken, essitalopram kullananların hastalık sürelerinin ortalaması $5,45 \pm 4,34$ yıl (min-max:1-20 yıl) olarak bulunmuştur. Başlangıç depresyon ölçeği puanlarına bakıldığında ise amitriptilin kullananların ortalama skoru $12,04 \pm 1,74$ iken, essitalopram kullananların ortalama skoru $12,88 \pm 2,12$ olarak bulunmuştur. Amitriptilin kullanan ve essitalopram kullanan hasta grupları arasında demografik özellik ve depresyon ölçeği bakımından istatistik olarak anlamlı fark

bulunmamaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Amitriptilin ve Essitalopram gruplarının demografik özellikleri, ortalama hastalık süreleri ve başlangıç depresyon ölçeği puanları.

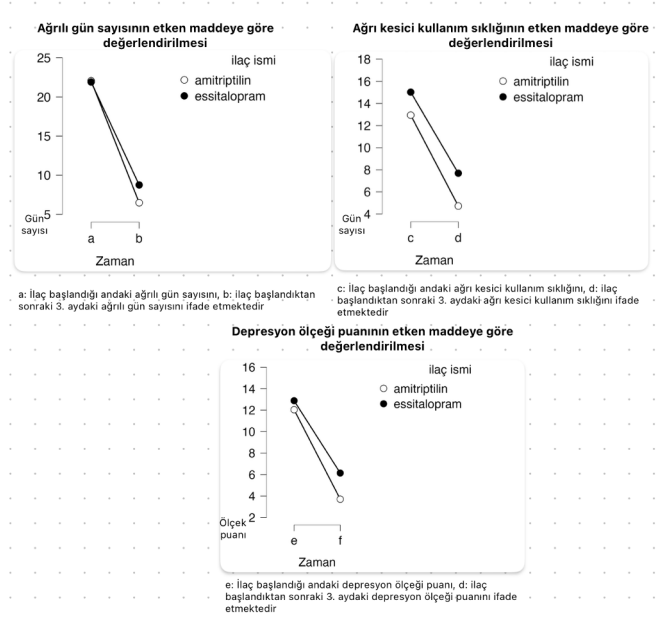
Parametreler		Amitriptilin	Essitalopram	Toplam
Gruplardaki hasta sayısı		51 (%54,84)	42 (%45,16)	93 (%100)
Cinsiyet	Erkek (n-%)	9 (%9,78)	6 (%6,52)	15 (%16,30)
	Kadın (n-%)	41 (%44,57)	36 (%39,13)	77 (%83,70)
Yaş	Ortalama $\pm$ standart sapma	49,70 $\pm$ 16,95	50,07 $\pm$ 17,09	49,87 $\pm$ 16,93
Hastalık süresi (yıl)	Ortalama $\pm$ standart sapma	3,41 $\pm$ 4,76	5,45 $\pm$ 4,34	4,33 $\pm$ 4,66
Başlangıç depresyon ölçeği puanı	Ortalama $\pm$ standart sapma	12,04 $\pm$ 1,74	12,88 $\pm$ 2,12	12,42 $\pm$ 1,96

VAS skorlarının çalışma başlangıcı ve 3 aydaki sonuçları arasındaki fark Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark gösterildi ($p=0,027$) (Tablo 2). Buna göre amitriptilin, essitaloprama göre VAS skorunu daha fazla düşürmektedir. Ağrılı gün sayısı, ağrı kesici kullanım süresi ve depresyon ölçeği skorlarının başlangıç ve 3. ay karşılaştırmalarında two way mixed model ANOVA testi ile değerlendirilmiş olup anlamlılık dereceleri ve ortalama ile standart sapma değerleri hesaplandı (Şekil 1). Bu analizlere göre amitriptilin ve essitalopram grupları arasında ağrılı gün sayısı ve ağrı kesici kullanım sayısı arasında istatistik olarak anlamlı bir fark bulunmazken (sırasıyla p -değerleri: 0,229 ve 0,672), depresyon ölçeği skorunda anlamlı bir sonuç görülmüştür ($p:0,007$). Amitriptilin essitalopramla kıyaslandığında ağrı üzerine etkileri istatistiki olarak benzerlik gösterirken, depresyona ölçeğinden alınan puanları amitriptilin anlamlı derecede daha fazla düşürmüştür (Tablo 2).

Tablo 2. Amitriptilin ve Essitalopram gruplarının başlangıç ve 3. Ay sonundaki ağrılı gün sayısı, ağrı kesici kullanım sıklığı, depresyon ölçeği ve VAS skoru üzerine etkisi.

		İlaç başlangıcı (ortalama $\pm$ standart sapma)	İlaç kullanımının 3. ayı (ortalama $\pm$ standart sapma)	p
Ağrılı gün sayısı*	Amitriptilin	22,06 $\pm$ 8,55	6,49 $\pm$ 6,16	0,229
	Essitalopram	21,91 $\pm$ 9,42	8,76 $\pm$ 9,98	
Ağrı kesici kullanım sıklığı*	Amitriptilin	12,94 $\pm$ 10,11	4,73 $\pm$ 6,64	0,672
	Essitalopram	15,02 $\pm$ 9,90	7,69 $\pm$ 9,65	
Depresyon ölçeği skoru*	Amitriptilin	12,04 $\pm$ 1,74	3,71 $\pm$ 1,32	0,007
	Essitalopram	12,88 $\pm$ 2,12	6,14 $\pm$ 3,31	
VAS skoru**	Amitriptilin	7,04 $\pm$ 1,64	3,29 $\pm$ 2,03	0,027
		6,83 $\pm$ 1,12	4,02 $\pm$ 2,93	

*Two way mixed model ANOVA Testi, **Mann Whitney U Testi kullanılmıştır; $p<0,05$.



Şekil 1. Amitriptilin ve Essitalopramın ağrılı gün sayısı, ağrı kesici kullanım sıklığı ve depresyon ölçeğine etkisinin grafiksel karşılaştırılması.

Tartışma

Kronik gerilim tipi baş ağrısı dünyada en sık görülen ve migrenin aksine erkeklerde de kadınlara yakın oranlarda bulunan baş ağrısı bozukluğudur (15, 16). Migrenden daha sık görülmekle birlikte migrenden daha az araştırılmıştır. GTBA, hastaların yaşam kalitesinin düşmesine ve toplumsal olarak iş gücü kaybı ve dolayısıyla ekonomik yük oluşturmaya rağmen en fazla ihmal edilen baş ağrısı türü olmaktadır. GTBA oluşum mekanizmaları, genetik ve psikolojik faktörler başta olmak üzere çok ayaklıdır. GTBA'nın periferik miyofasiyal mekanizmalardan mı yoksa beyindeki merkezi mekanizmalardan mı kaynaklandığı hala tartışma konusudur. GTBA'nın bu çeşitli patofizyolojik yönleri arasındaki karmaşık ilişki, bu hastalığın tedavi yönetimi için neden bu kadar çok sayıda farmakolojik ve farmakolojik olmayan stratejinin bulunduğunu da açıklayabilir (15). Trisiklik antidepresanlardan olan amitriptilin GTBA profilaksisi için ilk sırada tercih edilen ve etkili olduğu gösterilen ilk ilaçtır (17). Amitriptilinin GTBA tedavisindeki etkinliğine ilişkin kanıt düzeyi, Avrupa Nöroloji Dernekleri Federasyonu tarafından yapılan çeşitli çalışmalarda orta ve yüksek düzey olan A düzeyi olarak belirlenmiştir (7). Klomipramin ve nortriptilin, doksepin, maprotilin ve mianserin gibi diğer trisiklik antidepresanlar da tedavide denenmişlerse de amitriptilinin yerini alamamışlardır. Bunun sebebinin araştırıldığı on farklı çalışmada amitriptilinin antidepresan mekanizmalarından farklı olarak serotonin geri alım inhibisyonu ile ilişkili olarak GTBA profilaksisinde analjezik etkinlik gösterdiğini ortaya koymuştur (18). Amitriptilinin analjezik etkisi, örneğin noradrenalin geri alım inhibisyonu, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonizması, muskarinik reseptörlerin ve iyon kanallarının blokajı veya serotoninergik ve noradrenergik azalan ağrı önleyici sistemin modülasyonu ile ilgilidir (19). Amitriptilin etkinlik yönünden faydaları gösterilmiş olsa bile yan tesir profilinin fazlalığı ve kontraendike olduğu durumlar ve hasta gruplarının genişliği sebebiyle profilaktik bir ilaç olarak kullanımı sorunlar yaratmaktadır. Aynı zamanda amitriptilinin hastalar tarafından tolerasyonu da ayrıca bir sorun teşkil etmektedir. Amitriptilinin yaygın tolere edilebilirlik sorunları arasında uyusukluk, kilo alma, ağız kuruluğu, baş dönmesi, terleme, kabızlık ve iştah artışı yer alır. Ayrıca kardiyak aritmileri olan kişilerde kullanımı kısıtlıdır.

Amitriptilin başlanan tüm yaşlı hastaların başlangıçta, her doz ayarlamasında ve yıllık muayenelerinde elektrokardiyografi ile izlenmesi ve ayrıca potansiyel antikolinerjik yan etkilerin izlenmesi gerekir (20). Ayrıca amitriptilin kognitif bozukluklar ve üriner inkontinans gibi özellikle yaşlı hastalarda hayat kalitesini düşüren semptomlara sıklıkla sebep olur. Profilaktik amitriptilin kullanan hastalarda 6 ay boyunca yapılan bir çalışmada profilaktik amitriptilin ilacı kullanımının daha yüksek baş ağrısı sıklığı, daha yüksek baş ağrısı yükü, daha kötü uyku kalitesi ve daha yüksek depresif semptomlarla ilişkili olduğunu ancak GTBA'daki diğer klinik, psikolojik veya ağrı duyarlılığı sonuçlarıyla ilişkili olmadığı tespit edilmiştir (21). Bu sebeplerle başta diğer antidepresan grubu ilaçlar olmak üzere birçok ilaç ve akupunktur, kranyoservikal egzersizler, bilişsel-davranışçı terapi gibi non-farmakolojik tedaviler araştırılmıştır. Baş ağrıları sık sık yaşıyorsa, uzun sürüyorsa veya komorbiditelerle ilişkiliyse profilaktik baş ağrısı tedavisi endikedir. Akut tedavinin başarısız olduğu veya yetersiz yanıt, yan etkiler, aşırı kullanım veya kontrendikasyonlar nedeniyle uygun olmadığı durumlarda da önleyici tedavi endike olabilir (22). Bu geniş endikasyon çerçevesinde kullanılmak üzere amitriptilinden sonra diğer antidepresan ve antikonvülsan ilaçlar geniş çaplı ve görece az sayıda çalışmalarla araştırılmıştır. Hastalar tarafından amitriptilinden daha iyi tolere edilebilir olması ve benzer etki mekanizmasına sahip olmasından dolayı essitalopram bu adaylardan biri olma potansiyeli taşımaktadır.

Çalışmamızın sonuçları literatürle uyumlu olarak GTBA profilaksisinde amitriptilin kullanımının VAS skoruna ve Hamilton depresyon ölçeği puanlamasına etkisinin essitalopramdan daha fazla olduğunu ortaya koymuştur. Yine çalışmamız ağrılı gün sayısı ve ağrı kesici kullanım sıklığında hem amitriptilin hem de essitalopramın profilaksisinde etkili olduğunu ve iki ilaç arasında anlamlı bir fark olmadığını ortaya koymuştur. Bu sonuç yaşlı hastalar, gebeler ve laktasyon dönemi gibi özellikli gruplarda essitalopramın da tedavide bir alternatif olabileceğini düşündürmektedir. Literatüre baktığımızda serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörlerinden (SNRI) olan venlafaksin ile yapılan 60 hastayı kapsayan 12 haftalık bir çalışmada, baş ağrısının olduğu gün sayısında plaseboya kıyasla yüzde 45'lik bir azalma sağlamıştır (23). GTBA'lı 51 hastada yapılan açık etiketli bir topiramate çalışması üç aylık tedaviden sonra baş ağrısı sıklığında önemli bir azalma bildirdi (24). Bir kas gevşetici ve antispastisite ajanı olan tizanidin GTBA profilaksisinde 37 kadın üzerinde yapılan bir klinik araştırma, tizanidin plasebodan daha etkili olduğunu buldu (25). Bununla birlikte, kronik GTBA'sı olan 185 hastayla yapılan daha büyük bir çalışma, tizanidin plaseboya kıyasla fayda sağlamadığını gösterdi (26). Açık randomize bir çalışmada, tedavinin ilk 3 haftasında tizanidin ve amitriptilin kombinasyonu, GTBA'lı hastalarda baş ağrısında tek başına amitriptilin sağladığından daha hızlı iyileşme sağlamıştır (27). Hem noradrenerjik hem de spesifik serotonerjik etkilere sahip bir antidepresan olan mirtazapinin, GTBA tedavisinde amitriptilin kadar etkili olduğu ancak daha az yan etkiye sahip olduğu bulunmuştur (28). Ancak başka bir çalışmada, düşük doz mirtazapinin (4,5 mg) GTBA tedavisinde etkili olmadığı görülmüştür (29). Amitriptilin tedavisine yanıt vermeyen hastaların da dahil edildiği GTBA'lı 24 hastayı sekiz hafta takip eden bir çalışma, 30 mg mirtazapin tedavisinin baş ağrısı sıklığını %34 azalttığını bulmuştur (30). SSRI'ların GTBA profilaksisi tedavisinde yeri olabileceğine dair yapılan ilk çalışmada sitalopramın amitriptilin kadar etkili olmadığı bulunmuştur (31). SSRI grubundan sertralinin profilaktik kullanımı hakkındaki bir çalışmada da sertralinin analjezik ilaç kullanımını plaseboya kıyasla haftada 1,87 doz azaltabildiğini öne sürdü (32). SSRI grubu ilaçların 4 hafta boyunca amitriptiline cevap vermeyen hastalarda uzun süreli kullanımı düşünülmelidir (33). Bu çelişkili sonuçlar GTBA profilaksisinde SSRI ve SNRI grubu ilaçların etkinliklerinin günümüzde hala netleşmemesine

yol açmıştır. 2010 Avrupa Nöroloji Dernekleri Federasyonu kılavuzları, mirtazapin ve venlafaksin kronik GTBA'nın profilaktik tedavisinde ikinci seçenek ilaçlar olarak kabul etmektedir (7). SSRI grubu ilaçların ise profilakside kullanımı ile alakalı ortak bir görüş olmamakla birlikte SNRI grubu venlafaksin başarıları ve ikinci sırada tercih edilir konumda olması sebebiyle daha fazla araştırma yapılması düşünülmelidir. Banzı ve arkadaşlarının yaptığı 7 çalışmayı kapsayan bir derlemede SSRI grubu ilaçların profilaktik tedavide plasebodan farkının olmadığını ve ağrı yönetiminde amitriptilin kadar etkili olmadığı belirtilmiştir (34). Ancak bu çalışmalar meta analiz seviyesinde olmayan küçük gruplar ile yapılan ve görece eski çalışmalardır. Yine toplam 412 katılımcıyla yapılan sekiz çalışmanın dahil edildiği bir derlemede, beş SSRI (sitalopram, sertralin, fluoksetin, paroksetin, fluvoksamin) ve bir SNRI (venlafaksin) çalışması değerlendirilmiş olup (amitriptilin, desipramin, sülpirid, mianserin) karşılaştırmaları sonucunda iki ila dört ay arasında takip edilen bu hastalarda plaseboya kıyasla anlamlı fark bulunamamıştır (35).

GTBA'lı hastaların, genel popülasyon ve epizodik migren hastaları ile karşılaştırıldığında, genel işlevsellik bozukluğuyla birlikte yaşam kalitesinin düşük olduğu gösterilmiştir (36). Klinisyenler GTBA profilaksisi için ilaç seçerken iklimde kalmaktadırlar. Çalışmamız, essitalopramın toplumumuzda GTBA profilaksisinde olası etkisini göstermesi açısından değerli olup vaka sayısı, vakaların retrospektif olarak değerlendirilmesinden dolayı plasebo ya da alternatif tedavi yöntemleriyle karşılaştırılamamış olması sebebiyle kısıtlılıklara sahiptir. Gelecek çalışmaların; essitalopramı plasebo ve non-farmakolojik tedavilerle karşılaştıran ve kombinasyonlarının denendiği, prospektif geniş çaplı gruplarda tasarlanmasının literatüre önemli katkıları olabileceği kanaatindeyiz.

Sonuç

Ayda 10 güne kadar baş ağrısı yaşayan birçok GTBA hastası, baş ağrılarını asetaminofen ve nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar gibi akut tedavilerle yönetmektedir. Bununla birlikte, akut tedavinin başarısız olduğu veya yetersiz yanıt, yan etkiler, aşırı kullanım veya kontrendikasyonlar nedeniyle uygun olmadığı durumlarda da önleyici tedavi endike olmakta ve bu aşamada altın standart profilaktik bir ajan bulunmamaktadır. Sonuç olarak bu çalışma essitalopramın GTBA profilaksisinde kullanımının ağrı skorlaması üzerine olmasa bile ağrılı gün sayısı ve ağrı kesici kullanım sıklığında amitriptilin kadar etkili olduğunu ortaya koymaktadır. GTBA'nın patogenezi ve farklı tedavi stratejilerini araştırarak gelecekteki çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Finansal destek

Yoktur.

Çıkar çatışması

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Authors' Contributions

GE conceived and designed the research. AO analyzed the data. GE and AO wrote the manuscript. All authors read and approved the manuscript.

Funding

None

Declaration of Competing Interest

No authors have any conflict of interest to declare.

KAYNAKLAR

- Stovner LJ, Hagen K, Linde M, Steiner TJTjoh, pain. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. 2022;23(1):34.
- Ertas M, Baykan B, Kocasoy Orhan E, Zarifoglu M, Karli N, Saip S, et al. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: A nationwide home-based study in adults. 2012;13(2):147-57.
- Jensen RHJHTJoH, Pain F. Tension-type headache—the normal and most prevalent headache. 2018;58(2):339-45.
- Bigal ME, Tepper SJ, Sheftell FD, Rapoport AM, Lipton RBJHTJoH, Pain F. Chronic daily headache: correlation between the 2004 and the 1988 International Headache Society diagnostic criteria. 2004;44(7):684-91.
- Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Sakai F, Olesen JJP. Muscle hardness in patients with chronic tension-type headache: relation to actual headache state. 1999;79(2-3):201-5.
- Wittrock DAJHTJoH, Pain F. The comparison of individuals with tension-type headache and headache-free controls on frontal EMG levels: a meta-analysis. 1997;37(7):424-32.
- Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas D, Sandrini G, Schoenen JJEJon. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache—Report of an EFNS task force. 2010;17(11):1318-25.
- Jackson JL, Mancuso JM, Nickoloff S, Bernstein R, Kay CJJogim. Tricyclic and tetracyclic antidepressants for the prevention of frequent episodic or chronic tension-type headache in adults: a systematic review and meta-analysis. 2017;32:1351-8.
- Tarlaci SJCN. Escitalopram and venlafaxine for the prophylaxis of migraine headache without mood disorders. 2009;32(5):254-8.
- Burch RJMC. Migraine and tension-type headache: diagnosis and treatment. 2019;103(2):215-33.
- Burch RJCtoin. Antidepressants for preventive treatment of migraine. 2019;21:1-12.
- Dhillon S, Scott LJ, Plosker GLJCD. Escitalopram: a review of its use in the management of anxiety disorders. 2006;20:763-90.
- Shimizu TJB, Shinpo NSKn. Headache and Vertigo. 2020;72(4):303-9.
- Alagöz AN, Şirin S, Bünül SDJKTD. Gerilim tipi baş ağrısı hastalarında temporomandibular disfonksiyon birlikteliği. 2020;9(3):79-85.
- Yu S, Han XJCp, reports h. Update of chronic tension-type headache. 2015;19:1-8.
- Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. 2007;27(3):193-210.
- Fumal A, Schoenen JJTLN. Tension-type headache: current research and clinical management. 2008;7(1):70-83.
- Torrente Castells E, Vázquez Delgado E, Gay Escoda CJMO, Patología Oral y Cirugía Bucal, , vol. 13, num. 9, p. 567-572. Use of amitriptyline for the treatment of chronic tension-type headache. Review of the literature. 2008.
- Exposto FG, Bendixen KH, Ernberg M, Bach FW, Svensson PJ. Characterization and predictive mechanisms of experimentally induced tension-type headache. 2019;39(10):1207-18.
- Starling AJ, editor Diagnosis and management of headache in older adults. Mayo Clinic Proceedings; 2018: Elsevier.
- Palacios-Ceña M, Wang K, Castaldo M, Ordás-Bandera C, Torelli P, Arendt-Nielsen L, et al. Variables associated with the use of prophylactic amitriptyline treatment in patients with tension-type headache. 2019;35(4):315-20.
- Taylor FRJU, mayo. Tension-type headache in adults: Preventive treatment. 2015.
- Zissis N, Harmoussi S, Vlaikidis N, Mitsikostas D, Thomaidis T, Georgiadis G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine XR in out-patients with tension-type headache. 2007;27(4):315-24.
- Lampl C, Marecek S, May A, Bendtsen LJC. A prospective, open-label, long-term study of the efficacy and tolerability of topiramate in the prophylaxis of chronic tension-type headache. 2006;26(10):1203-8.
- Fogelholm R, Murros KJHTJoH, Pain F. Tizanidine in chronic tension-type headache: A placebo controlled double-blind cross-over study. 1992;32(10):509-13.
- Murros K, Kataja M, Hedman C, Havanka H, Säkö E, Färkkilä M, et al. Modified-release formulation of tizanidine in chronic tension-type headache. 2000;40(8):633-7.
- Bettucci D, Testa L, Calzoni S, Mantegazza P, Viana M, Monaco FJTjoh, et al. Combination of tizanidine and amitriptyline in the prophylaxis of chronic tension-type headache: evaluation of efficacy and impact on quality of life. 2006;7:34-6.
- Martin-Araguz A, Bustamante-Martinez C, de Pedro-Pijoán JJRdN. Treatment of chronic tension type headache with mirtazapine and amitriptyline. 2003;37(2):101-5.
- Bendtsen L, Buchgreitz L, Ashina S, Jensen RJEJon. Combination of low-dose mirtazapine and ibuprofen for prophylaxis of chronic tension-type headache. 2007;14(2):187-93.
- Bendtsen L, Jensen RJN. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. 2004;62(10):1706-11.
- Bendtsen L, Jensen R, Olesen JJJoN, Neurosurgery, Psychiatry. A non-selective (amitriptyline), but not a selective (citalopram), serotonin reuptake inhibitor is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. 1996;61(3):285-90.
- Singh N, Misra SJTJotAoPol. Sertraline in chronic tension-type headache. 2002;50:873-8.
- Muthmainnina AN, Kurniawan SNJJoP, Headache, Vertigo. TENSION TYPE HEADACHE (TTH). 2022;3(2):41-4.
- Banzi R, Cusi C, Randazzo C, Sterzi R, Tedesco D, Moja L, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of tension-type headache in adults. 1996;2019(11).
- Banzi R, Cusi C, Randazzo C, Sterzi R, Tedesco D, Moja LJCDoS. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of migraine in adults. 2015(4).
- Abu Bakar N, Tanprawate S, Lambru G, Torkamani M, Jahanshahi M, Matharu MJ. Quality of life in primary headache disorders: a review. 2016;36(1):67-91.

Research Article / Araştırma Makalesi

Our Clinical Experience About Castleman Disease : A Single Institution Experience

Castleman Hastalığı Hakkındaki Klinik Tecrübemiz: Tek Merkez Deneyimi

Müzeyyen Aslaner Ak¹, Doğançan Yılmaz^{2*}, Şehmus Ertop¹

ABSTRACT

Aim: Castleman disease is a rare lymphoproliferative disorder. Histologically, it can be classified as hyaline vascular and plasma cell variant. Many tissues such as lung, salivary glands, larynx, parotid gland, pancreas and meninges may be involved. This study aimed to retrospectively evaluate the clinical and laboratory findings, survival rates and treatment responses of patients diagnosed with Castleman in our clinic.

Material and Method: In this study, the data of 5 patients diagnosed with Castleman disease in our clinic between 2013 and 2023 were analyzed. The patients were evaluated in three groups as unicentric Castleman disease, Human Herpes Virus-8 positive multicentric Castleman disease and Human Herpes Virus-8 negative/idiopathic multicentric Castleman disease.

Results: The median age of the 5 patients in the study was 59.6 years (38-89). There were 3 male and 2 female patients in the study. Two of the patients were classified as unicentric Castleman Disease and 3 as multicentric Castleman Disease. Two of the multicentric Castleman Disease patients were Human Herpes Virus-8 positive and the other one was idiopathic.

Conclusion: Castleman disease is a rare disease and should be kept in mind in the differential diagnosis of asymptomatic patients with localized lymphadenopathy and patients with diffuse systemic symptoms who are examined for lymphoproliferative disease.

Key Words : Unicentric Castleman disease, Multicentric Castleman disease, HIV, HHV-8.

Öz

Amaç: Castleman hastalığı nadir görülen lenfoproliferatif bir hastalıktır. Histolojik olarak hiyalin vasküler ve plazma hücreli varyant olarak sınıflandırılabilir. Akciğer, tükürük bezleri, larinks, parotis bezi, pankreas ve meninksler gibi birçok doku tutulabilir. Bu çalışmadaki amacımız kliniğimizde Castleman hastalığı tanısı almış hastaların klinik ve laboratuvar bulgularını, sağkalım oranlarını ve tedavi yanıtlarını geriye dönük olarak değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 2013-2023 yılları arasında kliniğimizde Castleman hastalığı tanısı almış 5 hastanın verileri incelenmiştir. Hastalar unisentrik Castleman hastalığı, Human Herpes Virüs-8 pozitif multisentrik Castleman hastalığı ve Human Herpes Virüs-8 negatif/idiyopatik multisentrik Castleman hastalığı olmak üzere üç grupta değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmada yer alan 5 hastanın ortalama yaş değeri 59,6 (38-89) olarak hesaplanmıştır. Çalışmada 3 erkek 2 kadın hasta vardır. Hastalardan 2 tanesi unisentrik Castleman Hastalığı, 3 tanesi de multisentrik Castleman Hastalığı olarak değerlendirilmiştir. Multisentrik Castleman Hastalığı hastalarının da iki tanesi Human Herpes Virüs-8 pozitif, diğeri de idiyopattir.

Sonuç: Castleman hastalığı oldukça nadir görülen bir hastalık olup; asemptomatik lokalize lenfadenopatili olgular ile yaygın sistemik semptomları olup lenfoproliferatif hastalık açısından tetkik edilen olgularda ayırıcı tanıda mutlaka akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler : Unisentrik Castleman Hastalığı, Multisentrik Castleman Hastalığı, HIV, HHV-8.

1. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Hematoloji Bilim Dalı, Zonguldak, Türkiye
2. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı,
Zonguldak, Türkiye

Gönderilme Tarihi: 07/09/2023
Kabul Tarihi: 06/10/2023
Yayınlanma Tarihi: 31/10/2023

*Sorumlu Yazar

Doğançan Yılmaz

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kozlu 67100 Zonguldak, Türkiye

Phone: + 90 5377342784, E-mail: dcnyilmaz@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-6328-1979

Cite this article: Yılmaz D, Aslaner Ak M, Ertop E. Our Clinical Experience About Castleman Disease : A Single Institution Experience. Ağrı Med J. 2023;1(3):97-99.

Giriş

İlk kez Benjamin Castleman tarafından 1956 yılında tanımlanmış olan Castleman hastalığı (CH), non-malign lenfadenopatinin yaygın sebeplerinden biri olup literatürde oldukça nadir karşılaşılan bir hastalıktır (1). Castleman hastalığının Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık insidansı 4300-5200 arasındadır ancak diğer çalışmalarda bu oran daha düşüktür (2). Prospektif yapılan klinik çalışmaların sayısının azlığı, çalışmalardan elde edilen bilgilerin kısıtlılığı istatistiksel gücü ve tam anlamıyla hastalığı anlamayı sınırlandırmaktadır (3). Tanımlandıktan sonra yıllar içinde hastalığın klinik ve patolojik özellikleri çok genişlemiştir. Bu nedenle CH, ortak histopatolojik özellikler gösteren diğer hastalıkları (hematolojik, immünolojik, onkolojik, romatolojik ve virolojik hastalıklar vb.) içeren geniş bir yelpazede değerlendirilmelidir. CH, tutulan lenf nodu bölgesine ve histopatolojik tipine göre sınıflandırılmaktadır (4). Günümüzde ise CH öncelikle unisentrik ve multisentrik CH olmak üzere 2 sınıfa ayrılmaktadır. Multisentrik CH (MCH) da Crow-Fukase sendromu ile ilişkili, Human Herpes Virüs-8 (HHV-8) ilişkili ve idiyopatik olmak üzere 3 alt gruba ayrılmaktadır (2). İdiyopatik MCH (iMCH) da trombositopeni, asit, retikülün fibrozis, renal disfonksiyon, organomegali (TAFRO) sendromu ilişkili ve idiyopatik NOS (iNOS) olmak üzere 2 grupta sınıflandırılırken; HHV-8 ilişkili CH ise insan immün yetmezlik virüsü (HIV) pozitif ve HIV negatif olmak üzere 2 gruba ayrılacak şekilde değerlendirilmektedir (2). CH, histopatolojik tipe göre de hiyalen vasküler, plazma hücreli varyant, mikst tip, hipervasküler tip ve plazmablastik tip olmak üzere sınıflandırılmaktadır (4).

Bu çalışmada kliniğimizde CH tanısı konularak takip edilen 5 hastanın klinik ve laboratuvar bulgularını, takiplerinde sağ kalım oranları ile tedavi yanıtlarını geriye dönük olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışma, 1 Ocak 2013-28 Şubat 2023 yılları arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Hematoloji kliniğinde CH tanısı konularak başvuran 5 hastanın geriye dönük değerlendirmesi yapılarak oluşturulmuştur. Bülent Ecevit Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığının (Karar No: 2023/06) 23.03.2023 tarihinde onayı alınarak Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde düzenlenmiştir. Hasta verileri elektronik hasta dosya sisteminden elde edilmiştir. Sınıflandırma ve tanı kriterleri ise CH Uluslararası İş birliği tarafından 2016-2017 senelerinde yayınlanan kriterlere göre yapılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 5 hastanın ortalama yaş değeri 59,6 (38-89) olarak hesaplandı. Çalışmada 3 erkek 2 kadın hasta vardı. 3 hasta MCH olup bunların iki tanesi HHV-8 pozitif iken diğeri idiyopattikti. 2 hasta ise unisentrik Castleman hastalığı (UCH) olup, bu gruptaki hastaların patolojik tipi de hiyalen vasküler tip ve plazmasotik tip ile uyumlu idi. HHV-8 pozitif multisentrik Castleman hastalığı (HHV-8+MCH) grubundaki 2 hastamızdan birinde HIV pozitif idi. MCH grubundaki hastalarda anemi, lenfadenopati ve C reaktif protein (CRP) yüksekliği vardı. HHV-8+MCH grubundaki HIV pozitif hastada ayrıca ateş ve hepatosplenomegali de vardı. Tüm hastaların klinik şikayetleri ise benzerlik göstermekte idi (Tablo 1 ve 2).

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

Hastalar	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4	Olgu 5
Özellikler					
Yaş	46	89	38	55	70
Cinsiyet	Kadın	Kadın	Erkek	Erkek	Erkek
Kronik Hastalık	-	Hipotiroid, PR,BPPV	-	-	-
Tanı yeri	Sol uyluk Kitle	Koltuk Altı LN	Boyun LN	Kemik iliği	Boyun LN
Ateş	-	-	+	-	-
Kilo kaybı/Gece Terlemesi	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Lenfadenopati	-	+	+	+	+
HM / SM	-/-	-/-	+/+	+/+	-/-
Halsizlik	-	+	+	+	+
Asit, ödem	-	-	-	+	+
Ölüm	Yok	Yok	Var	Var	Var

(PR: Polimiyaljiya romatika, BPPV: Benign paroksizmal pozisyonel vertigo, LN: Lenf nodu, HM: Hepatomegali, SM: Splenomegali)

Tablo 2. Hastaların laboratuvar parametreleri.

Laboratuvar Parametreleri	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4	Olgu 5
Hemoglobin (gr/dL)	13,4	10,5	8,1	5,8	13
Lökosit sayısı (10 ⁹ /L)	4,3	6,6	2,9	4,4	5,2
Trombosit sayısı (mm ³)	247	195	315	134	238
CRP (mg/L)	1,2	100	68	103	3
Sedimentasyon (mm/saat)	15	5	113	84	20
HHV-8 pozitifliği	-	+	+	-	-
HIV pozitifliği	-	-	+	-	-
Albümin değeri (g/dL)	5	3,2	3,3	3,3	3,6
GFR (mL/dk/1,73m ²)	107	67	55	46	54
Hiperglobulinemi	-	-	-	+	+
Coombs pozitifliği	?	?	-	+	-
ANA pozitifliği	?	?	?	+	?

(CRP: C reaktif protein, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, HHV-8: Human Herpes Virüs-8, HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü, ?: Bilinmiyor)

Tartışma

Benjamin Castleman tarafından tıp literatürüne dahil edilen CH'nin, nadir görülmesinden dolayı patogenezi ve klinik seyri hakkında yorum yapabilmek zordur. Ancak uzun yıllar çalışmalara konu olmuş ve halen de üzerinde araştırmaların devam ettiği bu hastalığın tanı ve sınıflandırması Fajgenbaum ve arkadaşları (4, 5) tarafından yapılmıştır. UCH yaşamın 3 ve 4. dekadında daha sık görülmektedir. Kadın/erkek oranı ise 1.4:1'dir (6). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmaya göre tanı konulmuş CH

olgularının retrospektif taramasında %75'inin unisentrik olduğu belirtilmiştir (7, 8). HHV-8 veya HIV enfeksiyonu ile ilişkili değildir (9). UCH fizik muayenede veya görüntüleme çalışmalarında büyümüş bir lenf nodu saptandığında ortaya çıkmaktadır (6, 10). Lenf nodları sıklıkla torakal ve servikal bölgede karşımıza çıkmaktadır (6, 11). Genellikle asemptomatik olmasına karşın bazı hastalarda bası etkisinden dolayı semptomatik olabilmektedir. Cerrahi eksizyon küratiftir. Yorgunluk, kilo kaybı ve halsizlik gibi semptomlar nadiren ortaya çıkmaktadır (12). Tek merkezli çalışmamızda yer alan UCH grubundaki hastalar yayınlanmış literatüre uyumlu olarak asemptomatik şekilde başvurmuştu. ABD'de 2012 senesinde yapılan ve 404 olgunun yer aldığı bir başka çalışmada ise UCH oranı %68 olarak hesaplanmıştır (6). Kliniğimize 10 yıllık periyotta başvurmuş olan 5 hastanın içerisinde %40 oranında UCH vardı. ABD'de yapılan çalışmada medyan yaş 34 (2-84 yaş) olarak saptanırken çalışmamızda ise 59,6 (38-89) olarak saptanmıştır. Pribly ve arkadaşlarının (13) yapmış olduğu çalışmada UCH grubu hastaların içerisinde kadın cinsiyetin baskın olduğu saptanmıştır. HHV-8+MCH grubunda literatürde erkek hastaların oranı yüksektir. Çalışmamızdaki 2 olgudan biri kadın diğeri erkektir.

CH geniş bir bakış açısıyla değerlendirilmelidir. Özellikle CH'yi lenfomalardan ayırt edebilmek önemlidir. Lenfomalarda olduğu gibi B semptomlarının CH'de de olabileceği unutulmamalıdır. Talat ve arkadaşlarının (6) yapmış olduğu çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda yer alan UCH'de de hemogram ve biyokimyasal parametrelerde bozukluk yoktu. Ancak MCH grubundaki hastalarda anemi, CRP yüksekliği, sedimentasyon yüksekliği, GFR düşüklüğü, ANA ve Coombs pozitifliği ve immünglobulin yüksekliği vardı.

MCH ve UCH arasındaki klinik semptomların etyolojisi halen tanımlanamamıştır. Ancak yapılan çalışmaların ışığında viral ajanların rol oynayabileceği saptanmıştır. Özellikle HHV-8'in MCH ile ilişkilendirildiği çalışmalar olmuştur. HHV-8, Epstein-Barr virüsüne (EBV) benzeyen bir gamma Herpes virüsüdür. HHV-8 pozitifliğine rastlanması virüsün endemik olup olmamasına bağlı olarak değişmektedir ve bu oran %2-50 arasında değişmektedir (14). HHV-8 ilişkili multisentrik Castleman hastalığı (HHV-8+MCH), herhangi bir yaş grubunda ortaya çıkabilmekte ancak çoğu bizim çalışmamızda da olduğu gibi yetişkin döneminde ortaya çıkmaktadır. Olguların çoğu erkektir (15, 16). Çalışmamızda da HHV-8 pozitifliği %40 olarak saptanmıştır. HIV pozitif ve HHV-8+MCH'si olan hastalarda klinik bulgular ateş, lenfadenopati, splenomegali, hepatomegali, pulmoner semptomlar, ödem ve asit olarak karşımıza çıkmaktadır(17). Literatüre benzer şekilde çalışmamızdaki hastalarda da klinik şikayetlerin Interlokin-6 ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (15).

MCH ile takipli hastaların üçte birinde HHV-8 negatiftir. HHV-8 pozitif olgularla neredeyse aynı klinik ve histopatolojik özelliklere sahiptir. Ancak halen etyolojisi bilinmemektedir. Bu grup HHV-8 negatif MCH veya iMCH olarak sınıflandırılmaktadır (5). Çalışmamızdaki hastalarda olduğu gibi klinik ve laboratuvar bulguları ile karşımıza çıkabilmektedir.

CH ile ilgili literatürdeki bilgilerde, tedaviler genellikle cerrahi rezeksiyon, sistemik kemoterapi, steroid tedavisi ve IL-6'a yönelik ajanların kullanıldığı tedaviler olarak karşımıza çıkmıştır(18). Tek merkezli retrospektif çalışmamızdaki hastalara uygulanan tedavilere bakacak olursak UCH grubundaki hastaların cerrahi rezeksiyon ve ardından radyoterapi ile takip edildiği görülmüştür. HIV ve HHV-8 pozitifliğinin olduğu MCH grubundaki hasta ise antiviral tedavi ile takip edilmişti. HHV-8 pozitifliği olan diğer olguda ise radyoterapi tercih edilmişti.

Sadece bir hastada CHOP (siklofosamid, adriamisin, vinkristin, prednisolon) içeren kemoterapi tedavisi uygulanmıştı. Sağ kalım açısından hastalarımız değerlendirildiğinde UCH grubunda önceki çalışmalara göre neredeyse sağlıklı hastalar ile eşit bir yaşam beklentisi vardır. Bizim çalışmamızda yer alan bu grup hastalarımız cerrahi ve radyoterapi sonrası yaşamını halen devam ettirmekteydi. MCH grubundaki hastalarda ölüm riski yapılan çalışmalarda daha yüksek saptanmış olup çalışmamızda da %66 olarak değerlendirilmişti. Ayrıca HHV-8+MCH grubunda ölüm oranı da iMCH grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak çalışmamızda iMCH grubundaki ölüm oranı %100; HHV-8+MCH grubundaki ölüm oranı ise %50 olarak hesaplanmıştır. Bu oranın farklı hesaplanmasının hasta sayısının azlığına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızın eksik yönleri değerlendirildiğinde hasta sayımız literatürdeki hasta sayılarına göre daha azdı. Ancak bölgenin coğrafi şartları ve hasta popülasyonu göz önünde bulundurularak değerlendirildiğinde oran diğer merkezlerle benzerlik göstermekteydi. CH'nın medikal tedavisindeki tecrübemiz, sadece iki hastaya tedavi verebilmemizden dolayı ve sistemik tedavi olarak sadece CHOP protokolü uyguladığımız için zayıf kaldı. Sistemik lenfomalarda kullanılabilecek steroid, IL-6'a yönelik ajanlar gibi diğer tedaviler konusundaki tecrübelerimiz literatürlerle sınırlı kaldı. Çalışmamızda iMCH grubunun alt tipindeki TAFRO ve iNOS grubundan hasta örneği olmamasından dolayı da bu grup ile ilgili tecrübemiz olmadı.

KAYNAKLAR

1. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer*. 1956;9(4):822-30.
2. Dispenzieri A, Fajgenbaum DC. Overview of Castleman disease. *Blood*. 2020;135(16):1353-64.
3. Alzahrani M, Leitch HA. Castleman disease: delineating the spectrum. *Br J Haematol*. 2018;180(2):173-4.
4. Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood*. 2017;129(12):1646-57.
5. Fajgenbaum DC, van Rhee F, Nabel CS. HHV-8-negative, idiopathic multicentric Castleman disease: novel insights into biology, pathogenesis, and therapy. *Blood*. 2014;123(19):2924-33.
6. Talat N, Belgaumkar AP, Schulte KM. Surgery in Castleman's disease: a systematic review of 404 published cases. *Ann Surg*. 2012;255(4):677-84.
7. Pauwels P, Dal Cin P, Vlasveld LT, Aleva RM, van Erp WF, Jones D. A chromosomal abnormality in hyaline vascular Castleman's disease: evidence for clonal proliferation of dysplastic stromal cells. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(6):882-8.
8. Reichard KK, Robinett S, Foucar MK. Clonal cytogenetic abnormalities in the plasma cell variant of Castleman disease. *Cancer Genet*. 2011;204(6):323-7.
9. Soumerai JD, Sohani AR, Abramson JS. Diagnosis and management of Castleman disease. *Cancer Control*. 2014;21(4):266-78.
10. Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer*. 1972;29(3):670-83.
11. Yu L, Tu M, Cortes J, et al. Clinical and pathological characteristics of HIV- and HHV-8-negative Castleman disease. *Blood*. 2017;129(12):1658-68.
12. Carbone A, Borok M, Damania B, et al. Castleman disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):84.
13. Pribly K, Vakayil V, Farooqi N, et al. Castleman disease: A single-center case series. *Int J Surg Case Rep*. 2021;80:105650.
14. Oksenhendler E, Boutboul D, Fajgenbaum D, et al. The full spectrum of Castleman disease: 273 patients studied over 20 years. *Br J Haematol*. 2018;180(2):206-16.
15. Bower M, Newsom-Davis T, Naresh K, et al. Clinical Features and Outcome in HIV-Associated Multicentric Castleman's Disease. *J Clin Oncol*. 2011;29(18):2481-6.
16. Dossier A, Meignin V, Fieschi C, Boutboul D, Oksenhendler E, Galicier L. Human herpesvirus 8-related Castleman disease in the absence of HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2013;56(6):833-42.
17. Mylonas EE, Baraboutis IG, Lekakis LJ, Georgiou O, Papastamopoulos V, Skoutelis A. Multicentric Castleman's disease in HIV infection: a systematic review of the literature. *AIDS Rev*. 2008;10(1):25-35.
18. Köseoglu FD, Demir D, Soyer N, et al. Castleman's Disease with All Aspects: Single Center Experience with Long Term Follow-up. *LLM Dergi*. 2018;2:34-41.

Research Article / Araştırma Makalesi

Examination of Clinicopathological Characteristics of Patients who Underwent Surgery for Adrenal Mass in a Tertiary University Hospital

Üçüncü Basamak Bir Üniversite Hastanesinde Adrenal Kitle Nedeniyle Cerrahi Uygulanan Hastaların Klinikopatolojik Özelliklerinin İncelenmesi

Fuat Şentürk^{1*}, Murat Kartal¹, Erdem Karadeniz¹, Müfide Nuran Akçay¹

ABSTRACT

Objective: This study aimed to present the clinicopathological characteristics of patients who underwent adrenalectomy due to adrenal mass in a tertiary university hospital.

Material and Method: Patients who underwent surgery for adrenal mass at Atatürk University Research Hospital between January 2010 and January 2023 were evaluated retrospectively. Cases under the age of 18 (n=2) and cases who underwent adrenalectomy for reasons other than adrenal adenoma (n=6) were excluded from the study. Preoperative, intraoperative and postoperative data of patients who met the study criteria were examined. Quantitative variables were expressed as mean $\pm$ standard deviation (SD) and minimum-maximum values. On the other hand, qualitative variables were presented as numbers and percentages.

Results: There were 42 patients who met the study criteria, and 29 (69%) of the cases were female. The mean age of the patients was 50.21 years (18-77). According to preoperative laboratory results, there was pheochromocytoma in 14 (33.3%) cases, Cushing syndrome in two (4.8%) cases, Cushing syndrome and Conn syndrome coexistence in one (2.4%) case, non-functional adrenal adenoma in 18 (42.8%) cases, and adrenocortical carcinoma in seven (16.7%) cases. While the surgery of 30 cases was completed laparoscopically, five cases started laparoscopically but continued with open surgery due to adhesion (four cases) or bleeding (one case). Direct open surgery approach was performed in seven cases. The most common diagnosis in the pathological examination of the surgical materials was adrenal adenoma.

Discussion: Adrenal masses are usually detected incidentally, and it is crucial to perform laboratory examinations and evaluate imaging methods in detail to determine the functional characteristics of the masses in the preoperative period. Size and functional status are the most important parameters in the decision for surgery, and surgery can be performed laparoscopically or open surgery.

Key Words: Adrenal Gland Neoplasm, Cushing's Syndrome, Conn Syndrome, Adrenocortical Carcinomas.

Öz

Amaç: Bu çalışmada üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde adrenal kitle nedeniyle adrenalectomi uygulanan hastaların klinikopatolojik özelliklerinin sunulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2010 ile Ocak 2023 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'nde adrenal kitle nedeniyle cerrahi uygulanan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. 18 yaş altı olgular (n=2) ve adrenal adenom dışı nedenlerle adrenalectomi uygulanan olgular (n=6) çalışma dışı bırakıldı. Çalışma kriterlerine uyan hastaların preoperatif, peroperatif ve postoperatif verileri incelendi. Nicel değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) ve minimum-maksimum olarak ifade edildi. Buna karşın nitel değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi.

Bulgular: Çalışma kriterlerine uyan 42 hasta mevcuttu. Olguların 29 (%69)'u kadın, 13 (%31)'i erkekti. Hastaların ortalama yaşı 50,21 yıl (18-77) idi. Preoperatif laboratuvar sonuçlarına göre 14 (%33,3) olguda feokromasitoma, 2 (%4,8) olguda Cushing sendromu, 1 (%2,4) olguda Cushing sendromu ve Conn sendromu birlikteliği, 18 (%42,8) olguda non-fonksiyonel adrenal adenom, 7 (%16,7) olguda ise adrenokortikal karsinom şüphesi mevcuttu. 30 olgunun cerrahisi laparoskopik olarak tamamlanırken, 5 olgu laparoskopik olarak başlandı fakat yapışıklık (4 olgu) veya kanama (1 olgu) nedeniyle cerrahiye açık cerrahi ile devam edildi. 7 olguya ise direkt açık cerrahi uygulandı. Cerrahi materyallerin patolojik incelemesinde en sık konulan tanı adrenal adenomdu.

Sonuç: Adrenal kitleler genellikle insidental olarak saptanan kitleler olup; preoperatif dönemde kitlelerin fonksiyonel özelliklerini tespit etmek için laboratuvar tetkikleri yapılması ve görüntüleme yöntemlerinin ayrıntılı değerlendirilmesi önemlidir. Cerrahi kararında boyut ve fonksiyonel durum en önemli parametreler olup, cerrahi laparoskopik veya açık cerrahi ile yapılabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Adrenal Bez Neoplazmi, Cushing Sendromu, Conn Sendromu, Adrenokortikal Karsinomlar.

Ataturk University, Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Erzurum, Türkiye

Gönderilme Tarihi: 25/09/2023
Kabul Tarihi: 12/10/2023
Yayınlanma Tarihi: 31/10/2023

*Sorumlu Yazar
Murat Kartal

Asst. Prof. Dr. Ataturk University Department of General Surgery, Erzurum, Turkey
Tel: +90 507 1919609, E-mail: m.kartal2587@gmail.com
ORCID : 0000-0003-1396-5365

Cite this article: Şentürk F, Kartal M, Karadeniz E, Akçay MN. Üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde adrenal kitle nedeniyle cerrahi uygulanan hastaların klinikopatolojik özelliklerinin incelenmesi. Agri Med J. 2023;1(3):100-102.

Giriş

Adrenal bezler, bulunduğu taraftaki böbreğin medialinde yerleşmiş iki adet retroperitoneal organ olup; kortizol, aldosteron, seks hormonları ve katekolaminler gibi hayati hormonların üretim merkezi olması nedeniyle önemlidir. Adrenal kitlelerin çoğu tipik olarak abdominal görüntüleme sırasında tesadüfen keşfedilir ve 'adrenal insidentaloma' olarak adlandırılır (1). Bilgisayarlı tomografi ile yapılan taramalarda, adrenal insidentalomaların prevalansının %0,35 ile %1,9 arasında değiştiği bildirilmiştir. Buna karşın bir otopsi serisinde % 2,3 gibi biraz daha yüksek bir prevalans tespit edilmiştir (2).

Adrenal bezde tesadüfen veya semptomlara bağlı olarak bir kitle tespit edildiğinde, iyi huylu-kötü huylu kitleler ile fonksiyonel-fonksiyonel olmayan kitleleri ayırt etmek çok önemlidir (3). Bu kapsamlı değerlendirme süreci, yalnızca doğru tanımlama için değil, aynı zamanda potansiyel olarak yaşamı tehdit eden maligniteleri dışlamak için de gereklidir. Fonksiyonel olmayan (Hormon üretmeyen (fonksiyonel olmayan) ve küçük boyutlu adrenal kitleler ek tedavi gerektirmezken; hormon üreten (fonksiyonel) adrenal kitleler genellikle kortizol (Cushing sendromu), aldosteron (Conn sendromu) ve katekolamin (feokromasitoma) üretirler. Seks hormonu üreten kitleler son derece nadir olup, daha sıklıkla adrenokortikal karsinom ile ilişkilidir (4).

Adrenal kitlelerin tedavisinde kitlelerin hormon üretip üretmediği önemlidir. Kitlelerin hormon üretim durumu bilinmediği zaman veya uygulanan acil cerrahiler nedeniyle hazırlıksız olarak cerrahi uygulandığı durumlarda olgular mortal seyredebilmektedir (5). Diğer farklı dikkat edilmesi gereken durum da hormon üretilmediği ortaya konulan fakat cerrahi manipülasyon ile hormon üreten adrenal medulla kaynaklı kitlelerdir (6). Küçük (<40 mm) ve hormon üretmeyen kitleler ön planda rutin kontroller ile takip edilirken, küçük olmasına rağmen fonksiyonel olan kitlelerde öncelikli tedavi cerrahidir (7). 40 mm üzeri kitlelerde fonksiyonel olsun veya olmasın kanser riski bulunması nedeniyle cerrahi tedavi uygulanmalıdır. Kitlenin boyutuna göre laparoskopik veya açık cerrahi cerrahi seçenekler arasındadır (8).

Bu çalışmada üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde adrenal kitle nedeniyle adrenaletomi uygulanan hastaların klinikopatolojik özelliklerinin sunulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Etik kurul onamı alındıktan sonra (Karar No: B.30.2.ATA.0.01.00/358, Karar tarihi: 02.05.2023) Ocak 2010 ile Ocak 2023 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'nde adrenal kitle nedeniyle cerrahi uygulanan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. 18 yaş altı olgular (n=2) ve adrenal adenom dışı nedenler ile adrenaletomi uygulanan olgular (n=6) çalışma dışı bırakıldı. Adrenal adenom dışı adrenaletomi 5 hastada ise tümör invazyonu nedeniyle ve kalan hastada travma sonrası kanama nedeniyle yapıldı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, preoperatif laboratuvar parametrelerine göre kitlelerin hormonal durumu, preoperatif görüntüleme yöntemlerinin çeşidi (bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme), kitlenin lokalizasyonu ve boyutları, uygulanan cerrahi yöntem (açık veya laparoskopi), hastanede kalış süreleri ve rezeksiyon materyallerinin patoloji raporları incelendi. Ayrıca ameliyat sonrası ilk 30 günde meydana gelen morbidite (postoperatif komplikasyon) ve mortalite (ölüm) durumu araştırıldı.

İstatistiksel analizler, SPSS ver. 23.0 programı ile yapıldı. Nicel değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) ve minimum-maksimum olarak ifade edildi. Buna karşın nitel değişkenler sayı

ve yüzde olarak verildi.

Bulgular

Çalışma kriterlerine uyan 42 hasta olup, olguların 29 (%69)'u kadındı. Hastaların ortalama yaşı 50,21 yıl (18-77) idi. Preoperatif görüntüleme olarak 15 (%35,7) olguda bilgisayarlı tomografi, 26 (%61,9) olguda manyetik rezonans görüntülemeyen ve kalan 1 (%2,4) olguda ise hem bilgisayarlı tomografi hem manyetik rezonans görüntülemeyen yararlanılmıştır. Görüntülemeye 23 (%54,8) olguda sağ adrenal yerleşimli ve 19 (%45,2) hastada sol adrenal yerleşimli kitle mevcuttu. Görüntüleme ile saptanan adrenal kitlelerin ortalama çapı 48 mm (20-100 mm) idi. Preoperatif laboratuvar sonuçlarına göre 14 (%33,3) olguda feokromasitoma, 2 (%4,8) olguda Cushing sendromu, 1 (%2,4) olguda Cushing sendromu ve Conn sendromu birlikteliği, 18 (%42,8) olguda non-fonksiyonel adrenal adenom ve 7 (16,7) olguda ise adrenokortikal karsinom şüphesi mevcuttu.

30 olgunun cerrahisi laparoskopik olarak tamamlanırken, 5 olgu laparoskopik olarak başlandı fakat yapışıklık (4 olgu) veya kanama (1 olgu) nedeniyle cerrahiye açık cerrahi ile devam edildi. 7 olguya ise direkt açık cerrahi uygulandı. Kanama nedeniyle laparotomiye geçilen olguda eş zamanlı splenektomi uygulandı. Sol adrenaletomi uygulanan 1 olguya postoperatif 9. günde kanama olması nedeniyle re-cerrahi uygulandı. 2 olguda postoperatif dönemde medikal tedavi ile düzelen plevral efüzyon gelişmiş olup, 1 olguda (sol sürrenalektomi ve sol nefrektomi uygulanan olgu) postoperatif 20 günde mortalite meydana geldi. Olguların hastanede ortalama kalış süresi 7 gün (2-26 gün) idi. Preoperatif ön tanı ile postoperatif patolojik tanıların karşılaştırılması Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Preoperatif ön tanı ile postoperatif patolojik tanıların karşılaştırılması.

Preoperatif Ön Tanı	Postoperatif Tanı
Non-fonksiyonel adenom (n=18)	Sürrenal adenom (n=16)
	Feokromasitoma (n=2)
Feokromasitoma (n=14)	Feokromasitoma (n=12)
	Ganglionöroma (n=1)
	Adrenal myelipoma (n=1)
Adrenokortikal karsinom (n=7)	Adrenokortikal karsinom (n=1)
	Sürrenal adenom (n=3)
	Nöroendokrin tümör (n=1)
	Nekrotizan granülatöz doku (n=1)
	Non-spesifik sürrenal doku (n=1)
Cushing sendromu (n=2)	Cushing sendromu (n=2)
Cushing sendromu ve Conn sendromu (n=1)	Adrenokortikal karsinom (n=1)

Tartışma

Kesitsel görüntüleme yöntemlerinin genişleyen kullanımıyla insidentaloma olarak adlandırılan adrenal lezyonların saptanması artmıştır. Hatta daha yüksek çözünürlüklü tarayıcılar kullanan çalışmalarda, adrenal insidentaloma prevalansının yüzde 1,4'ten yüzde 7,3'e çıktığını bildirilmiştir (9). Ayrıca yaşla beraber adrenal insidentaloma prevalansının artmaktadır (10). 30 yaş altı genç olgularda prevalans %1 iken, 70 yaş üstü olgularda bu oran %7-10'dur (11). Yapılmış birkaç çalışmada insidans en sık 5. ve 7. dekatlar arasındadır (12). Çalışmamızda ortalama yaş 50,21 yıl olup, olguların yarısından fazlası kadın cinsiyette görülmekte idi.

Adrenal kitlesi olan bir hastada, farklı adrenal hastalıkların

belirtilerine ve herhangi bir malignite öyküsü varlığına dikkat edilerek eksiksiz bir öykü ve dikkatli bir fizik muayene yapılmalıdır. Hastalarda ara sıra adrenal hiperfonksiyon semptomları gösterebilirken, hormonal olarak aktif adrenal kitleleri teşhis etmek için tüm hastalarda (asemptomatik hastalar dahil) adrenal hiperfonksiyon taraması yapılmalıdır. Adrenal kitleye bağlı bir hiperfonksiyon, yalnızca cerrahi eksizyon için bir endikasyon oluşturmaz, aynı zamanda bazı durumlarda hasta morbiditesinden kaçınmak için spesifik kritik perioperatif yönetimi gerektirir. Ayrıntılı ve tam bir adrenal hormonal değerlendirme uzman bir endokrinolog tarafından yapılmalıdır (13). Preoperatif dönemde yapılan tetkiklerde hastaların %57,1'inde fonksiyonel adenom tespit edilmiştir. 14 (%33,3) olgu feokromasitoma ile, 2 (%4,8) olgu Cushing sendromu ile, 1 (%2,4) olgu hem Cushing sendromu ve Conn sendromu birlikteliği ile ve 7 (16,7) olgu ise adrenokortikal karsinom ile uyumlu idi.

Adrenal doku, sterol açısından zengin doku nedeniyle yüksek yağ içeriğine sahiptir ve adrenal adenomların sadece yaklaşık %20-30'u yağdan fakirdir. Bu yüksek yağ içeriği, iyi huylu lezyonları kötü huylu lezyonlardan ayırmada adrenallerin tanınal görüntülenmesinin temel taşı oluşturur (14). Adrenal bilgisayarlı tomografi, adrenal bezlerin görüntülenmesinde günümüzdeki köşe taşıdır. Elde edilen bilgiler lezyonu tanımlamanın yanı sıra yoğunluk, boyut, kalsifikasyon, nekroz veya lokal invazyonu içerir (15). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), adrenal kitlelerin değerlendirilmesinde BT görüntülemeye alternatif olarak kullanılabilir. Kimyasal kayma görüntülemeli MRG, adrenal adenomların teşhisinde yüksek duyarlılık ve özgüllük göstermiştir (16). Çalışmamızda 15 (%35,7) olguda bilgisayarlı tomografiden, 26 (%61,9) olguda manyetik rezonans görüntülemeden ve kalan 1 (%2,4) olguda ise hem bilgisayarlı tomografi hem manyetik rezonans görüntülemeden yararlanılmıştır. Görüntülemelerin sonucunda 23 (%54,8) olguda sağ adrenal yerleşimli ve 19 (%45,2) hastada sol adrenal yerleşimli kitle tespit edildi.

Hormonal olarak aktif olmayan adenomlar, başlangıçta 3 ila 6 ay içinde yeniden görüntüleme yapılarak ve ardından 1 ila 2 yıl boyunca yıllık görüntüleme yapılarak tedavi edilir. Ayrıca 5 yıl boyunca her yıl tekrarlanan hormonal değerlendirmeler yapılmalıdır. Kitle 1 cm'yi aşan büyüme gösteriyorsa veya hormonal olarak aktif hale geliyorsa adrenaletomi önerilir (17). Malign olduğundan şüphelenilen 4 cm'den büyük adenomlar veya Cushing sendromu veya primer hiperaldosteronizmin (Conn sendromu) biyokimyasal kanıtını gösteren hormonal olarak aktif adenomlar için tek taraflı adrenaletomi tercih edilen tedavidir (18). Çalışmamızda 18 olgu laboratuvar tetkiklerinde non-fonksiyonel olmasına rağmen boyutları nedeniyle, 17 olgu ise fonksiyonel kitle olması nedeniyle cerrahi alınmıştır. 7 olgu ise adrenokortikal karsinom nedeniyle opere edilmiştir.

Hormon salgılayan adenomların tıbbi tedavisi genellikle ileri yaş, ciddi komorbiditeler veya cerrahi düzeltmeyi reddeden hastalar nedeniyle ameliyat için uygun olmayan adaylara yöneliktir. Bu gibi durumlarda öncelikli amaç semptomları hafifletmek ve hormon reseptörlerini bloke etmektir. Aşırı kortizol sekresyonu için bir glukokortikoid reseptör antagonisti olan mifepriston uygulanabilmektedir. Ketokonazol de adrenal bezler üzerindeki doğrudan etkilerinden dolayı potansiyel bir seçenek olabilmektedir (19). Conn sendromu tanılı hastalarda spironolakton veya eplerenon gibi mineralokortikoid reseptör antagonistleri ile tedavi edilmelidir.

Sonuç

Adrenal kitleler genellikle insidental olarak saptanan kitleler olup, preoperatif dönemde kitlelerin fonksiyonel özelliklerini tespit etmek için laboratuvar tetkikleri yapılması ve görüntüleme yöntemlerinin ayrıntılı değerlendirilmesi önemlidir. Cerrahi

kararında boyut ve fonksiyonel durum en önemli parametreler olup, cerrahi laparoskopik veya açık cerrahi ile yapılabilir.

Financial support and sponsorship

None.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

KAYNAKLAR

1. Terzolo M, Bovio S, Pia A, Reimondo G, Angeli A. Management of adrenal incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(2):233-43.
2. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2003;149(4):273-85.
3. Megha R, Wehrle CJ, Kashyap S, Leslie SW. Anatomy, abdomen and pelvis: adrenal glands (Suprarenal Glands). *StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing;* 2022.
4. Paschou SA, Vryonidou A, Goulis DG. Adrenal incidentalomas: A guide to assessment, treatment and follow-up. *Maturitas.* 2016;92:79-85.
5. Toktas O, Batur A, Eryilmaz R, Kalaycı T, Özdemir A. A case of ruptured pheochromocytoma causing loss of life of a patient due to delay in diagnosis. *Int Med.* 2019; 1(4): 237-240
6. Kalaycı T, Deniz Ö. Hormon-negatif retroperitoneal ekstra-adrenal paraganglioma. *Hitit Med J.* 2022;4(1):34-8.
7. Moreira Jr SG, Pow-Sang JM. Evaluation and management of adrenal masses. *Cancer Control.* 2002;9(4):326-34.
8. Prager G, Heinz-Peer G, Passler C, et al. Surgical strategy in adrenal masses. *Eur J Radiol.* 2002;41(1):70-7.
9. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocr Invest.* 2006;29:298-302.
10. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocr.* 2011;164(6):851-70.
11. Eser ZE, Ramazan G, Kadir E, Sezer K, Akbay E. Adrenal insidentaloma'lı hastalarda klinik, biyokimyasal ve radyolojik retrospektif analiz. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2022;15(2):382-92.
12. Hsieh LB, Mackinney E, Wang TS. When to intervene for subclinical Cushing's syndrome. *Surg Clin North Am.* 2019;99(4):747-58.
13. Fergany AF. Adrenal masses: a urological perspective. *Arab J Urol.* 2016;14(4):248-55.
14. Corssmit EP, Dekkers OM. Screening in adrenal tumors. *Curr Opin Oncol.* 2019;31(3):243-6.
15. Vaidya A, Hamrahian A, Bancos I, Fleseriu M, Ghayee HK. The evaluation of incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Pract.* 2019;25(2):178-92.
16. Platzek I, Sieron D, Plodeck V, Borkowetz A, Laniado M, Hoffmann R-T. Chemical shift imaging for evaluation of adrenal masses: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2019;29:806-17.
17. Zeiger MA, Thompson GB, Duh Q-Y, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. *Endocr Pract.* 2009;15:1-20.
18. Young Jr WF. The incidentally discovered adrenal mass. *New Engl J Med.* 2007;356(6):601-10.
19. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. The treatment of Cushing's disease. *Endocr Rev.* 2015;36(4):385-486.

Case Report / Olgu Sunumu

A Case Report on A Rare Disease: Isolated Renal Glucosuria

Nadir Bir Hastalık: İzole Renal Glukozüri

Uğur Ergün^{1*}

ABSTRACT

Öz

Isolated renal glucosuria is defined as urinary excretion of glucose when the blood glucose level is normal. It is a rare and benign disease. The majority of the cases are asymptomatic. Most cases of isolated glycosuria, which are diagnosed by complete urinalysis and exclusion of other diseases that cause glycosuria, are followed up without treatment. Diabetes mellitus must be excluded before the diagnosis of isolated renal glucosuria. In this article, we presented a case who did not have any symptoms and underwent diagnostic evaluation due to glycosuria.

Key Words: Glucosuria, SGLT2 Protein, Rarely Disease.

İzole renal glukozüri, kan glukoz seviyesinin normal olduğu durumlarda glukozun idrar yoluyla atılması olarak tanımlanmaktadır. Nadir ve benign karakterli bir hastalıktır. Olguların çoğu semptom vermemektedir. Tam idrar tetkik sonucu ve diğer glukozüri yapan hastalıkların dışlanması ile teşhis alan izole glukozüri olguların çoğu tedavi edilmeksizin takibe alınmaktadır. İzole renal glukozüri tanısı öncesi mutlaka diyabetes mellitus dışlanması şarttır. Bu yazımızda herhangi bir semptomu olmayan ve glukozüri nedeniyle tanısız değerlendirilmesi yapılan olguyu sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Glukozüri, SGLT2 Protein, Nadir Hastalık.

1. Manisa Demirci Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü, Manisa

Gönderilme Tarihi: 22/08/2023

Kabul Tarihi: 19/09/2023

Yayınlanma Tarihi: 31/10/2023

*Sorumlu Yazar

Uğur Ergün

Manisa Demirci Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü, Demirci/Manisa,

Tel: 0534 2109309, E-mail: mdbalkes10@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6111-0030

Cite this article: Ergün U. Nadir Bir Hastalık: İzole Renal Glukozüri. Ağrı Med J. 2023;1(3):103-104.

Giriş

Kan glukoz düzeyinin normal hatta düşük olduğu durumlarda glukozun idrar yoluyla atılması renal glukozüri olarak tanımlanmaktadır. İzole renal glukozürde düşük molekül ağırlıklı proteinüri, hiperfosfatüri, hiperürikozüri ya da metabolik asidoz gibi diğer proksimal tübüler transport bozuklukları görülmemektedir. Normalde kandaki glukoz renal proksimal tübüldeki sekonder aktif transportu sağlayan taşıyıcı proteinler olarak tanımlanan sodyum glukoz ko-transporter 2 (SGLT-2) vasıtasıyla reabsorbe edilmektedir. Ancak SGLT-2'yi kodlayan SLC5A2 genin mutasyonu sonucu renal glukozüri gelişmektedir (1, 2). Günümüzde dünya genelinde prevalansı % 0,16-6,3 arasındadır. Diyabetes mellitus, intestinal glukoz-galaktoz malabsorbsiyonu, Fanconi sendromu, ağır metal intoksikasyonu, travma, enfeksiyonlar gibi klinik durumlar ayırıcı tanısında yer almaktadır (3). Bu yazımızda glukozüri saptanan ve tanısı değerlendirme sonucunda izole renal glukozüri tanısı alan olgu bahsedilmektedir.

Olgu Sunumu

41 yaşında erkek hasta, yıllık check-up tetkiklerinin yapılması için üçüncü basamak sağlık kuruluşumuza başvurdu. Anamnezinde aktif yakınması olmayan hastanın sigara ve alkol tüketimi, herhangi bir kronik hastalığı, bitkisel bir ajan kullanımı öyküsü yoktu. Fizik muayenesinde hastanın boyu 175 cm, kilo 72 kg olup vücut kitle indeksi 23.5 kg/m² olarak hesaplandı. Vital bulgularında ise tansiyon 120/70 mmHg, nabız 75 atım/dk ve vücut sıcaklığı 36,60C ölçüldü. Hastanın sistemik muayenesi olağan idi.

Laboratuvar tetkiklerinde ise serum glukoz seviyesi 98 mg/dL, kandaki üre miktarı 14 mg/dL, kreatinin 0,88 g/dL, HbA1c seviyesi 5,4 sodyum 139 mg/dL, potasyum 4,8 mg/dL, kalsiyum 9,4 mg/dL c-reaktif protein 2,5 mg/L (normal 0-5 mg/L), arteriyel kan gazında pH 7,38, bikarbonat 24 mEq/L, pCO₂ 40 mmHg, PaO₂ 95 mmHg olarak saptandı. Tam idrar tetkikinde renk sarı, glukoz +3, protein negatif, keton negatif, bilirubin negatif, pH 5,4, dansite 1025, ürobilinojen normal, nitrit negatif, lökosit negatif ve eritrosit negatif şeklinde görülmüştür. Hastada ürogenital patoloji görülmemiştir. 24 saatlik idrarda ise 40-60 g/gün glukoz atılımı saptandı. Tübülopatiler açısından yapılan değerlendirmede glukozüri dışında patolojik bulgu görülmedi. Aynı zamanda herhangi bir üriner enfeksiyon bulgusu olmayan hastanın tiroid fonksiyon test sonuçları da normal saptandı. Üriner ultrasonografi yapılan hastada renal parankim ve üriner sisteme yönelik patolojik bulgu saptanmadı. Klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde olguya nadir görülen izole renal glukozüri tanısı konuldu. Tedavi ihtiyacı olmayan olgu klinik takibe alındı. Olgu sunumu için aydınlatılmış yazılı onam formu alınmıştır.

Tartışma

Renal glukozüri kanda glukoz seviyesi normalken idrarda glukoz saptanması olarak tanımlanmıştır. Proksimal tübüldeki SGLT-2 transporta ait SLC5A2 genindeki mutasyon ana patogenezdır. İzole renal glukozüri nadir ve benign bir hastalık olup çok nadir hipovolemi ve hipoglisemi ataklarına neden olabilmektedir (4, 5). Olgumuzda hipoglisemi ya da dehidratasyon kaynaklı klinik bulgular gözlenmemiştir.

Olguların hemen hepsinde böbrek fonksiyon testleri normaldir. İdrarda fazla glukoz atılımı sonucunda hormonal değişiklikler ile artmış idrar hacmine ikincil üriner sistemin herhangi bir bölümünde dilatasyon nadiren görülebilmektedir (6). Ancak olgumuzda böyle bir klinik durum gözlenmedi.

İzole renal glukozüri tanısına yönelik birçok ayırıcı tanı

bulunmaktadır (7). Altta yatan bir hastalığın ortaya çıkması durumunda ise tedavi ve takipte geç kalınmaması önem arz etmektedir. Genellikle tedavi gerekliliği olmayan bu hastalıkta hastalığın şiddeti yaşam boyunca devam edebilir ancak herhangi bir komplikasyona yol açmaz (8). Olgumuzda bu hastalıklarla ayırıcı tanısı yapıldığında, klinik ve laboratuvar bulgular eşliğinde glukozüri dışında patolojik bulguya rastlanmamış olup izole renal glukozüri tanısı konulmuştur. Tedavi ihtiyacı olmayan olgu takibe alınmıştır.

Sonuç

Glukozüri günlük klinik pratiğimizde çok sık karşılaştığımız ve etiyolojisinin aydınlatılması gereken patolojik bir bulgudur. Klinik ve laboratuvar bulgular eşliğinde glukozüri dışında patolojik bulgusu olmayan hastalarda izole renal glukozüri tanısının düşünülmesi son derece önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Scholl-Bürgi S, Santer R, Ehrlich JH. Long-term outcome of renal glucosuria type 0: the original patient and his natural history. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:2394-6.
2. Calado J, Loeffler J, Sakalliglu O, et al. Familial renal glucosuria: SLC5A2 mutation analysis and evidence of salt-wasting. *Kidney Int*. 2006;69:852-5.
3. Magen D, Sprecher E, Zelikovic I, et al. A novel missense mutation in SLC5A2 encoding SGLT2 underlies autosomal-recessive renal glucosuria and aminoaciduria. *Kidney Int*. 2005;67:34-41.
4. Francis J, Zhang J, Farhi A, et al. A novel SGLT2 mutation in a patient with autosomal recessive renal glucosuria. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:2893-5.
5. Calado J, Soto K, Clemente C, Correia P, Rueff J. Novel compound heterozygous mutations in SLC5A2 are responsible for autosomal recessive renal glucosuria. *Hum Genet*. 2004;114:314-6.
6. Dönmez O, Köse H. Çocuklarda Renal glukozüri. *Güncel Pediatri*. 2004;2:134-6.
7. Wu CJ. Transient renal glycosuria in a patient with acute pyelonephritis. *Intern Med*. 2001;40:519-21.
8. Sodeman, W.A, Sodeman, T.M.: Sodeman's Pathologic Physiology, Mechanisms of disease, W.B, Saunders Co., Philadelphia, 6 th Ed. 1979;415:87.

Case Report / Olgu Sunumu

A Rare Cause of Acute Abdominal Pain due to Anticoagulant Use: Spontaneous Rectus Sheath Hematoma

Antikoagülan Kullanımına Bağlı Akut Karın Ağrısının Nadir Bir Nedeni: Spontan Rektus Kılıf Hematomu

Vefa ATİŞ^{1*}, Rıfat PEKSÖZ¹, Sultan Tuna AKGÜL GÜR²

ABSTRACT

Although rectus sheath hematoma may be the result of bleeding into the rectus abdominis muscle or direct muscle rupture, non-traumatic spontaneous rectus muscle hematoma is a rare clinical presentation. In this case report, a case of spontaneous rectus muscle hematoma occurring in a patient who was initiated warfarin sodium for anticoagulation purposes after heart valve replacement surgery was presented. A 41-year-old female patient was admitted to our hospital with complaints of abdominal pain that started as a result of cough that had been going on for 2 days. The patient was receiving warfarin sodium treatment for anticoagulation purposes after heart valve replacement. On physical examination, there were ecchymosis, swelling and stiffness in the left lower quadrant of the abdomen. There was also defense in the bulging part. There was no history of abdominal trauma in the patient's history. Rectus sheath hematoma was detected in abdominal ultrasonography and computed tomography scan. The patient was admitted to the general surgery service with the diagnosis of spontaneous rectus muscle hematoma. Warfarin sodium was antagonized using intravenous vitamin K. On the 10th day of admission, the patient's hemoglobin level was stable and his vital signs were stable and she was discharged without any complications. It should be kept in mind that spontaneous rectus sheath hematoma may occur in patients who present to the hospital with abdominal pain, have no history of trauma, and use warfarin sodium.

Key Words: Abdominal rectus muscle, Hematomas, Abdominal pain, Warfarin sodium.

ÖZ

Rektus kılıf hematomu, rektus abdominis kasına kanama veya direkt kas yırtılması sonucu olabilmekle beraber, travmatik olmayan spontan rektus kas hematomu nadir görülen bir klinik tablodur. Bu olgu sunumunda, kalp kapak replasmanı cerrahisi sonrası antikoagülasyon amaçlı varfarin sodyum başlanan bir hastada meydana gelen spontan rektus kas hematomu olgusu sunulmaktadır. 41 yaşında kadın hasta 2 gündür devam eden öksürük sonucu başlayan karın ağrısı şikayetleri ile hastanemize başvurdu. Hasta kalp kapak replasmanı sonrası antikoagülasyon amaçlı varfarin sodyum tedavisi almaktaydı. Hastanın fizik muayenesinde batin sol alt kadranda ekimoz, şişkinlik ve sertlik mevcuttu. Ayrıca şişkin kısımda defans vardı. Hastanın öyküsünde herhangi bir karın travması öyküsü yoktu. Abdominal ultrasonografide ve bilgisayarlı tomografide taramasında rektus kılıf hematomu tespit edildi. Hasta spontan rektus kas hematomu tanısı ile genel cerrahi servisine yatırıldı. Varfarin sodyum, intravenöz K vitamini kullanılarak antagonize edildi. Başvurusunun 10. gününde hemoglobinin değeri stabil olan, vital bulguları stabil olan hasta komplikasyonsuz bir şekilde taburcu edildi. Hastaneye karın ağrısı ile başvuran, travma öyküsü olmayan ve varfarin sodyum kullanan hastalarda spontan rektus kılıf hematomu olabileceği akıldaki bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Abdominal rektus kası, Hematomlar, Karın ağrısı, Varfarin sodyum.

1. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Erzurum, Türkiye

2. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Ana Bilim Dalı, Erzurum, Türkiye

Gönderilme Tarihi: 12/09/2023

Kabul Tarihi: 20/10/2023

Yayınlanma Tarihi: 31/10/2023

*Sorumlu Yazar

Vefa Atış

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Erzurum, Türkiye

Tel: 05452896399, E posta: vefa.atish@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-6368-4356

Cite this article: Atış V, Peksöz R, Akgül Gür ST. Antikoagülan kullanımına bağlı akut karın ağrısının nadir bir nedeni: Spontan rektus kılıf hematomu. Ağrı Med J. 2023;1(3):105-107.

Giriş

Rektus kılıf hematomu (RKH), rektus abdominis kası ve piramidalis kası lifleri arasında kan toplanması olarak tanımlanır (1, 2). RKH, sınırlı hematomdan hayatı tehdit eden kanamaya kadar değişebilen nadir bir klinik tablodur (3). RKH, akut karın ağrısı ile başvuran hastaların sadece %2'sinden daha azını oluşturmalarına rağmen hastalığın tanısı ve tedavisi zordur (4, 5). RKH'nin birçok etiyolojik faktörü olmakla beraber hematoma genellikle travma (6), karın ameliyatı (7), hematolojik hastalıklar (8) ve hamilelik (9) sırasında ve sonrasında meydana gelebilmektedir. Ayrıca yakın zamanda meydana gelen COVID-19 pandemisi sonrasında da gerek hastalığa bağlı öksürük atakları gerekse antikoagülan kullanımına bağlı hematoma insidansında artış görülmüştür (10).

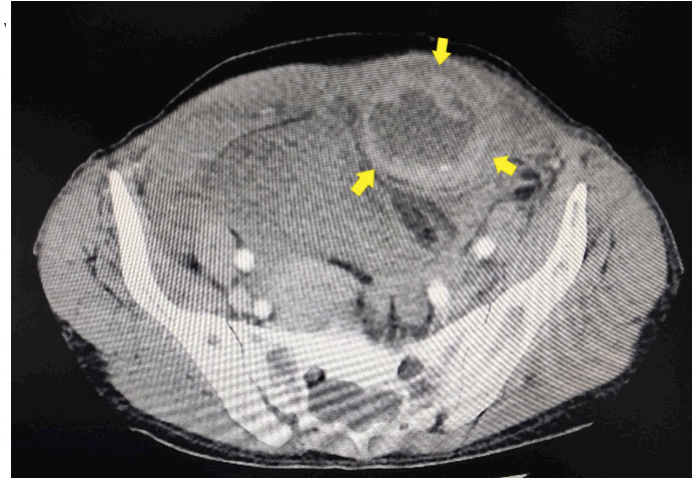
RKH, kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat daha yaygın görülmektedir. Kadınlar daha az kas kütlelerine sahip olmakla birlikte gebelik de RKH için predispozan bir faktör olduğu için, söz konusu oransal fazlalık açıklanamamaktadır. RKH en yaygın belirti ve semptomları, hastaların %84-97'sinde karın ağrısı, palpable karın duvarı kitlesi (%63-92), hassasiyet (%71), abdominal defans (%49), mide bulantısı (%23)'dir. Diğer belirtileri ise kusma (%15), ateş ve titreme olarak karşımıza çıkmaktadır (11). Hastanın prezantasyonu hematomun boyutuna, yerleşimine ve periton irritasyonunun derecesine bağlı olarak önemli ölçüde değişebilir. Rektus karın kasının travmatik olmayan spontan hematomu kritik bir durum olarak kabul edilmez. Bununla birlikte, bazı hastalarda sürekli ve/veya sürekli kanama nedeniyle ciddi bir komplikasyon olabilir. Spontan RKH'nin en sık nedeni antikoagülasyon tedavisidir. RKH'nin doğal seyri genellikle olumlu bir sonuca yol açar ve yalnızca konservatif tedavi ile kendiliğinden sınırlanabilir. Yine de bazı hastalarda doğru ve erken medikal tedaviye rağmen sürekli kanama daha radikal bir tedaviyi gerektirmektedir.

Bu olgu sunumunda, antikoagülasyon amaçlı varfarin sodyum tedavisi alan bir hastada öksürme sonucu oluşan RKH'nin güncel literatür bilgileri eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

Olgu Sunumu

41 yaşında kadın hasta yaklaşık 2 gündür süren ve şiddetli öksürük sonrası meydana gelen karın ağrısı sebebi ile acil servise başvurdu. Hastanın herhangi bir karın travması öyküsü olmayıp, hasta kalp kapak replasmanı sonrası antikoagülasyon amaçlı varfarin sodyum tedavisi (5 mg tablet günde 1 kez) almakta olduğu öğrenildi. Fakat hasta yaklaşık bir yıldır varfarin sodyum dozu ayarlanması için kontrole gitmemişti. Hastanın başvuru anındaki vital bulguları sırasıyla: Tansiyonu (arteriyel) 140/80 mm/Hg, nabızı 86 atım/dakika, oksijen saturasyonu (oda havasında) %96, ve solunum sayısı 14 nefes/dakika olarak ölçüldü. Hastanın fizik muayenesinde batın sol alt kadranda ekimoz, şişkinlik ve sertlik mevcuttu. Ayrıca şişkin kısımda defans vardı.

Hastanın başvuru anındaki laboratuvar incelenmesinde hemoglobin (Hb) değeri 10,7 g/dl, international normalised ratio (INR) değeri 6,2 idi. Diğer laboratuvar parametreleri normaldi. Abdominal ultrasonografide (USG) ve bilgisayarlı tomografide (BT) taramasında en geniş boyutu 50 mm olan sol RKH tespit edildi (Resim 1). Hasta spontan RKH tanısı ile genel cerrahi servisine yatırıldı. Hastada daha önce kan ürünlerine karşı alerjik reaksiyon geliştiği için hastaya taze donmuş plazma (TDP) verilemedi. Varfarin sodyum etkisi, intravenöz K vitamini kullanılarak antagonize edildi. K vitamini uygulaması sonrasında hastanın INR değeri 1,6'ya geriledi. Fakat Servis takiplerinde hastanın Hb değeri 6,3 (g/dl) seviyesine kadar inmesi üzerine hasta takip için yoğun bakıma alındı. Yoğun bakım takip sürecinde toplamda 4 Ü eritrosit süspansiyonu (ES) verildi. ES replasmanı sonrasında vital bulguları stabil olan hasta başvurusunun 8. Gününde servise alındı. Başvurusunun 10. gününde hemoglobin değeri stabil olan (11,7 g/dL), vital bulguları stabil olan (tansiyonu 130/80 mm/Hg



Resim 1. Sol RKH'nin bilgisayarlı tomografi görüntüsü (sarı oklar arasında kalan alan).

Tartışma

Rektus kılıf hematomu (RKH), rektus abdominis kası ve piramidalis kası lifleri arasında kan toplanması olarak tanımlanır (1, 2). RKH nadir olup, bazı çalışmalar hastanede yatan hastalarda görülme sıklığının %1,5 ila %2 arasında olduğunu bildirmektedir (11-13). RKH'nin birçok etiyolojik faktörü olmakla beraber hematoma genellikle travma (6), karın ameliyatı (7), hematolojik hastalıklar (8) ve hamilelik (9) sırasında ve sonrasında meydana gelebilmektedir. Sunmuş olduğumuz vakada tetikleyici faktör öksürük nöbeti olmakla ve kullanılan varfarin sodyumun overdozu nedeniyle oluşan INR yüksekliği kanamaya eğilim oluşturmuş ve kanama spontan RKH şeklinde karşımıza çıkmıştır.

RKH ile acil servise başvuran hastalarda en sık şikayet karın ağrısı ve ele gelen karın duvarında kitledir (14). Karın ağrısının karakteri değişiklik gösterir ancak sıklıkla akut başlangıçlı, keskin, şiddetli, kalıcı ve aktiviteyle kötüleşen olarak tanımlanır. İlk olarak 1920'lerde tanımlanan Carnett bulgusu, karın duvarı kaslarının fleksiyonu ile ağrının şiddetlenmesi durumunda pozitifdir. Bu bulgu, ağrının kaynağının muhtemelen karın içi bir kaynaktan ziyade karın duvarı olduğunu gösterir. Diğer bir muayene bulgusu olan Fothergill belirtisi, orta hattı geçmeyen ve karın duvarı fleksiyonu ile palpe edilebilen, RKH'yi gösteren, ele gelen karın kitlesini ifade eder (15). RKH'de diğer belirti ve semptomlar daha az yaygın olup, bunlar karın duvarı ekimozu, taşikardi, hipotansiyon ve senkoptur (11). Olgumuzda hastanın ilk başvuru semptomu öksürük sonrası ani gelişen ve 2 günlük öyküsü olan karın ağrısıdır.

RKH değerlendirmesinde en değerli laboratuvar çalışmaları hemoglobin/hematokrit ve koagülasyon çalışmalarıdır. RKH olgularında, hastaların yarısından fazlasının hemoglobinde 0,4 g/dL'ye eşit veya daha büyük bir düşüş göstermesi beklenir. Diğer yandan seri hemoglobin değerlerinin trendini takip etmek hastanın seyri için bir yol belirlemeye yardımcı olabilmektedir (11). Açıklanamayan karın ağrısı olan vakaların %2'sinden RKH sorumlu olmakla birlikte abdominal USG bu hastaların tanısında yararlı bir tanı aracıdır (16). Ancak USG'nin duyarlılığı ve özgüllüğü abdominal BT'ye göre daha düşüktür. BT günümüzde RKH'nin teşhisi ve değerlendirilmesi için 'altın standart' olarak kabul edilmektedir (5). Hastamızın laboratuvar incelemesinde başvuru anında hemoglobin düşüklüğü olmamakla beraber ilk tanı USG ve BT görüntülemeleri aracılığı ile konulmuştur. Fakat hastanın servis takibinde hemoglobin değerleri yaklaşık 4,5 birim düşmüştür.

RKH klinik sunumu ve kapsamı çeşitli olmakla beraber hastaların büyük çoğunluğu konservatif olarak tedavi edilebilmektedir. Konservatif tedavi istirahat, analjezi, predispozan faktörlerin

yönetimi, hematomun kompresyonu, buz tedavisi ve gerekirse antikoagülasyonun tersine çevrilmesi, sıvı resüsitasyonu veya kan transfüzyonunu içermektedir. Hemodinamik olarak stabil olmayan, sıvı resüsitasyonuna yanıt vermeyen, genişleyen, ciddi peritoneal iritasyon veya abdominal kompartman sendromu belirtileri gösteren hastalarda RKH invazif bir şekilde kontrol altına alınmalıdır (5, 17). İnvaziv işlemler anjiyografi, embolizasyon ve cerrahi olarak kanama odağının kontrol altına alınmasıdır (14). Günümüzde açık cerrahi, tamponad etkisini ortadan kaldırdığı ve kanama kaynağının belirlenmesi zor olabileceğinden birinci basamak tedavi olarak kabul edilmemektedir (18). Sunmuş olduğumuz hastanın başvuru anında Hemodinamisi stabil olduğundan girişimsel radyoloji eşliğinde müdahaleyi erken dönemde düşünmedik. Hastaya konservatif yaklaşımda bulunmayı tercih ettik. Hastamızda eritrosit süspansiyonu ve kanamayı tersine çeviren tedaviler ile hemodinamisi invaziv girişimlere gerek kalmadan düzeltmeyi başardık.

Sonuç

Hastaneye karın ağrısı ile başvuran, travma öyküsü olmayan ve varfarin sodyum kullanan hastalarda spontan RKH olabileceği akılda bulundurulmalıdır. Hemodinamisi stabil olan hastalarda konservatif tedavi, sık monitörizasyon ve hemoglobin takibi yapılmalıdır. Hipotansif, taşikardik ve hemoglobin değeri düşük olan hastalarda ön planda konservatif tedavi düşünülmeli, konservatif tedaviye yanıt vermeyen olgularda anjiyografi, embolizasyon ve cerrahi müdahale ile tedavi sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kalayci T. Rectus sheath hematoma due to low molecular weight heparin in a COVID-19 patient in Turkey. *Cureus*. 2021;13(5): e14870.
2. Siu WT, Tang CN, Law BK, Chau CH, Li MK. Spontaneous rectus sheath hematoma. *Can J Surg*. 2003;46(5):390.
3. Cherry WB, Mueller PS. Rectus sheath hematoma: review of 126 cases at a single institution. *Medicine*. 2006;85(2):105-10.
4. Hatjipetrou A, Anyfantakis D, Kastanakis M. Rectus sheath hematoma: a review of the literature. *Int J Surg*. 2015;13:267-71.
5. Salemis NS, Gourgoutis S, Karalis G. Diagnostic evaluation and management of patients with rectus sheath hematoma. A retrospective study. *Int J Surg*. 2010;8(4):290-3.
6. Kalayci T. Diagnosis and treatment of medically treated rectus sheath hematoma caused by stabbing. *Arch Trauma Res*. 2022;11(4):218-21.
7. Kalayci T, Kartal M. Conservative treatment of rectus sheath hematoma after diagnostic laparoscopy. *Fenerbahçe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2022;2(3):639-46.
8. Wegener ME, Ghani A. Rectus sheath hematomas in hematological disorders. *Am Surg*. 1994;60(6):424-6.
9. Tolcher MC, Nitsche JF, Arendt KW, Rose CH. Spontaneous rectus sheath hematoma pregnancy: case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv*. 2010;65(8):517-22.
10. Kalayci T, Kartal M, Yeni M. How has the COVID-19 pandemic changed the diagnosis of rectus sheath hematoma and its follow-up? *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2022;28(10):1468-74.
11. Allen M, Sevensma KE. Rectus sheath hematoma. *StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing*; 2022.
12. Povar M, Lasala M, Ruiz A, Povar B, editors. Rectus sheath haematoma: experience in our centre. *Anales del sistema sanitario de Navarra*; 2017.
13. Shikhman A, Turm F. Abdominal hematoma. 2018.
14. İliklerden ÜH, Kalayci T. Treatment of rectus sheath hematomas: Eight years of single-center experience with a review of literature. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2021;27(2):222-30.
15. Yale SH, Tekiner H, Yale ES. Fothergill and Carnett signs and rectus sheath hematoma. *J Rural Med*. 2020;15(3):130-1.
16. Osinbowale O, Bartholomew JR. Rectus sheath hematoma. *Vasc Med*. 2008;13(4):275-9.
17. Jafferbhoy SF, Rustum Q, Shiwani MH. Abdominal compartment syndrome—a fatal complication from a rectus sheath haematoma. *Case Rep*. 2012;2012:bcr1220115332.
18. Dohan A, Sapoval M, Chousterman BG, Di Primio M, Guerot E, Pellerin O. Spontaneous soft-tissue hemorrhage in anticoagulated patients: safety and efficacy of embolization. *Am J Roentgenol*. 2015;204(6):1303-10.

Systematic Review / Sistematik Derleme

The Effect of Hand Massage on the Management of Behavioral and Psychological Symptoms in Elderly Individuals with Dementia: A Systematic Review

Demansı Olan Bireylerde Davranışsal ve Psikolojik Semptomların Yönetiminde El Masajının Etkisi: Sistematik Bir Derleme

Nurdan Yalçın ATAR¹, Murat KOÇ^{2*}

ABSTRACT

Aim: Behavioral and psychological symptoms occurring in individuals with dementia negatively affect their daily living activities. Medical treatment is applied to treat the behavioral and psychological symptoms of dementia. In addition to medical treatment, it is very important to apply hand massage, which is a non-pharmacological intervention. This systematic review was conducted to evaluate the effectiveness of hand massage in the management of behavioral and psychological symptoms in elderly individuals with dementia.

Material and Method: In a systematic review guided by the PRISMA checklist, "dementia", "hand massage", "massage", "massage therapy" and words and their English translations were searched in seven databases including Cochrane, Google Scholar, CINAHL, MEDLINE, PubMed, Scopus and Web of Science. Five studies that met the inclusion criteria were included in the systematic review.

Results: Five articles were included in the study after 1211 studies reached with keywords were examined in accordance with the inclusion criteria. In these studies, the effects of hand massage on stress, agitation and depressive symptoms in individuals with dementia were investigated. It was determined that hand massage applications were performed in different countries, in various institutions such as homes, nursing homes, hospitals and nursing homes, with different products and times.

Conclusion: Studies have observed the effectiveness of hand massage on behavioral and psychological symptoms in individuals with dementia, and the results were statistically significant. More evidence-based studies are needed to apply hand massage in clinical areas, to encourage nurses, to popularize it in nursing care, and to create an effective guide in the nursing care management of individuals with dementia.

Key Words: Dementia, hand massage, massage, massage therapy, behavioral and psychological symptoms.

Öz

Giriş: Demansı olan bireylerde meydana gelen davranışsal ve psikolojik semptomlar günlük yaşam aktivitelerini olumsuz yönde etkilemektedir. Demansa bağlı davranışsal ve psikolojik semptomları tedavi etmek amacıyla tıbbi tedavi uygulanmaktadır. Tıbbi tedaviye ek olarak non-farmakolojik girişim olan el masajının uygulanması oldukça önemlidir. Bu sistematik derleme demansı olan bireylerde davranışsal ve psikolojik semptomların yönetiminde el masajının etkinliğini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: PRISMA kontrol listesi rehberliğinde gerçekleştirilen sistematik derlemede "demans", "el masajı", "masaj", "masaj terapi" kelimeleri ve İngilizce karşılıkları Cochrane, Google Scholar, CINAHL, MEDLINE, PubMed, Scopus ve Web of Science dahil yedi veri tabanında taranmıştır. Dahil edilme kriterlerine uygun olan 5 çalışma sistematik derlemeye dâhil edilmiştir.

Bulgular: Anahtar kelimeler ile ulaşılan 1211 çalışma dâhil edilme kriterleri doğrultusunda incelendikten sonra 5 makale çalışma kapsamına alınmıştır. Bu çalışmalarda, el masajının demansı olan bireylerde stres, ajitasyon, depresif semptomlar üzerine etkileri incelenmiş; el masajı uygulamalarının farklı ülkelerde, ev, bakımevi, hastane ve huzurevleri gibi çeşitli kurumlarda farklı ürün ve sürelerle yapıldığı belirlenmiştir.

Sonuç: Çalışmalarda el masajının, demansı olan bireylerdeki davranışsal ve psikolojik semptomlar üzerindeki etkinliği gözlemlenmiş ve sonuçların istatistiksel olarak da anlamlı olduğu saptanmıştır. Demansı olan bireylerin hemşirelik bakım yönetiminde el masajını klinik alanlarda uygulamak, hemşireleri teşvik etmek, hemşirelik bakımında yaygınlaştırmak ve etkin bir rehber oluşturmak için daha fazla kanıt dayalı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Demans, el masajı, masaj, masaj terapi, davranışsal ve psikolojik semptomlar.

1. Sağlık bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Hemşirelik Fakültesi, Hemşirelik Ana Bilim Dalı, İstanbul

2. Sultanbeyli Devlet Hastanesi, Palyatif Bakım Kliniği, İstanbul

Gönderilme Tarihi: 22/08/2023

Kabul Tarihi: 26/09/2023

Yayınlanma Tarihi: 31/10/2023

*Sorumlu Yazar

Murat Koç

Sultanbeyli Devlet Hastanesi, Palyatif Bakım Kliniği Atatürk Mah. Can Cd. No7/3 Sancaktepe/İstanbul, Türkiye

Telefon: 0543 6725093, E-mail: mrtkoc49@gmail.com

ORCID: 0000-0002-4218-6558

Cite this article: Atar NY, Koç M. Demansı Olan Bireylerde Davranışsal ve Psikolojik Semptomların Yönetiminde El Masajının Etkisi: Sistematik Bir Derleme. Ağrı Med J. 2023;1(3):108-112.

Giriş

Demans, en önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. Dünya çapında yaklaşık 50 milyon insan demans tanısı almakta ve her yıl yaklaşık 10 milyon yeni vaka eklenmektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü demans hastalığının karmaşıklığını ve çeşitliliğini, bir hastalık olarak değil hafıza, düşünme, oryantasyon, kavrama, hesaplama, öğrenme kapasitesi, dil ve değerlendirme olmak üzere birden fazla yüksek kortikal fonksiyonun bozuklukları ile ayırt edilen bir sendrom olarak tanımlamıştır (2). Sendroma yaş, cinsiyet, genetik yatkınlık, kafa travması, yeterli besin alamama, düşük eğitim seviyesi gibi birçok etken neden olmaktadır. Yaş, demansın insidansında ve prevalansında en büyük etmendir. Nüfusun küresel olarak yaşlanmasıyla birlikte demans prevalansı artmaktadır (3,4).

Demanslı olan bireylerde günlük yaşamı güçleştiren hafıza kaybı, analitik işlem yapma ve yön bulmada zorluk, çevreye karşı kayıtsızlık, öğrenme güçlüğü, anormal motor davranışlar, anksiyete, ajitasyon, vb. birçok davranışsal ve psikolojik semptomlar bireyi günlük yaşam aktivitelerinde bağımlı kılmaktadır (5-7). Bireye gereksinim duyduğu desteği sağlamak ise hastalığın davranışsal ve psikolojik semptomları (ajitasyon, stres ve anksiyete, depresif semptomlar vb.) ile oldukça güç ve karmaşık bir süreç dönüşebilmektedir (8).

Ajitasyon, hastanın strese karşı savunmasızlığının artması ve baş etme becerilerinin azalması nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Hastanın fiziksel acı, açlık, yalnızlık veya can sıkıntısı deneyimi gibi karşılanmamış bir ihtiyacını iletme girişimini temsil etmektedir (9). Depresif semptomlar demans hastalarında sık görülen ve işlevsellikte azalmaya neden olan semptomlardır. Hafif şiddetteki depresif semptomlar bile demans hastalarının işlevselliklerini kötü yönde etkileyebilir (10). Stres, majör psikiyatrik bozuklukların riskini artırarak beynin yapısında dejenerasyona neden olup hormon salınımı etkilemektedir. Artan hormon salınımı bireyin hafızasının bozulmasına sebep olabilmektedir. Bu bağlamda stresin artması demans hastalığının insidansını ve prevalansını artırmaktadır (11).

Demansa yönelik etkili bir tıbbi tedavi yöntemi bulunmamakta ve yeni yöntemler üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Güncel yaklaşımlar bireyin semptomlarını azaltmaya yönelik farmakolojik tedavinin sağlanması şeklindedir. Ancak klinik deneyimler ve gözlemler sonucunda semptomların yönetiminde non-farmakolojik uygulamalara, farmakolojik tedaviden önce başlanması önerilmekte ve yapılan bazı araştırmalarda non-farmakolojik uygulamaların tıbbi tedaviden daha etkili olduğu belirtilmektedir (12). Demansın tedavi planında yer verilecek non-farmakolojik uygulamalar arasında akupunktur, ışık terapisi, hayvan terapisi, masaj, refleksoloji gibi uygulamalar bulunmaktadır. Bu uygulamalar arasında el masajı uygulaması, demanslı olan bireylerin semptom yönetiminde sıklıkla kullanılmaktadır (13).

Demansın tedavisinde el masajı; davranışsal ve psikolojik semptomları azaltmak, bireyin sakin kalmasını ve rahatlamasını sağlamak, birey ve bakım vericiler arasında iletişime katkı sağlamak, uygulama güvenirliliği-kolaylığı sağlamak ve yaşam kalitesini iyileştirmek amacıyla kullanılan non-farmakolojik müdahaleler arasında gösterilmektedir (14,15). Ellerde sinir uçlarını uyaraabilen duyuşal reseptörlerin bulunması, elleri masaj için uygun bir bölge olmasını sağlamaktadır (16). El masajı, el üzerine kayganlaştırıcı yardımcı ürünler kullanılarak Öfloraj, Petrisaj, Friksiyon, Tapotman ve Vibrasyon gibi çeşitli ritmik hareketlerle uygulanan bir yöntemdir (17). El masajı el sırtı, avuç içi ve parmaklara yüzeysel ve derin öfloraj ile başlar. Daha sonra aynı bölgelere petrisaj ile devam eder. Parmaklar arasındaki tenar ve hipotenar kaslara eşit sürelerde petrisaj uygulaması

sonrası her bir parmağa ve ele friksiyon uygulanır. Tapotman ve vibrasyon uygulamalarından sonra el masajı tekrardan öfloraj uygulamasıyla sonlanır (18).

Literatürde el masajı uygulamasının davranışsal ve psikolojik semptomlar üzerinde etkinliği incelendiğinde, el masajının kronik ağrı üzerine etkili olduğu sonucuna ulaşılmış ve rutin olarak uygulanması önerilmiştir (19). El masajının yaşlı bireylerde konforu arttırdığı, kaygıyı ve anksiyeteyi azalttığı sonucuna ulaşılmıştır (20). Bir başka çalışmada, el masajının yaşam bulgularını olumlu yönde etkilediği belirlenirken, bağımsız hemşirelik uygulaması olarak kullanılabileceği önerilmiştir (21). Literatürde demanslı olan bireylerin semptom yönetiminde el masajı uygulamasının davranışsal ve psikolojik semptomlar üzerinde etkinliğini değerlendiren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu bağlamda çalışmamız demanslı olan bireylerin hemşirelik bakım yönetiminde el masajının klinik alanlarda uygulanabilmesi için öncelikle hemşireleri teşvik etmekte, uygulanabilirliğini göstermekte ve el masajı uygulamasının bilimsel bilgiye dayandırılmasında etkin bir rehber oluşturarak hemşirelik alanına önemli bir katkı sunmaktadır.

Bu sistematik derleme, demanslı olan bireylerde davranışsal ve psikolojik semptomların yönetiminde el masajının etkisini inceleyerek, demanslı olan bireylerin bakım sürecini destekleyecek bir yaklaşım sunmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, demanslı olan bireylerde davranışsal ve psikolojik semptomların yönetiminde el masajının etkisi ile ilgili yapılan randomize-kontrollü çalışmaları sistematik olarak incelemek amacıyla yapılan tanımlayıcı tipte bir kayıt incelemesidir.

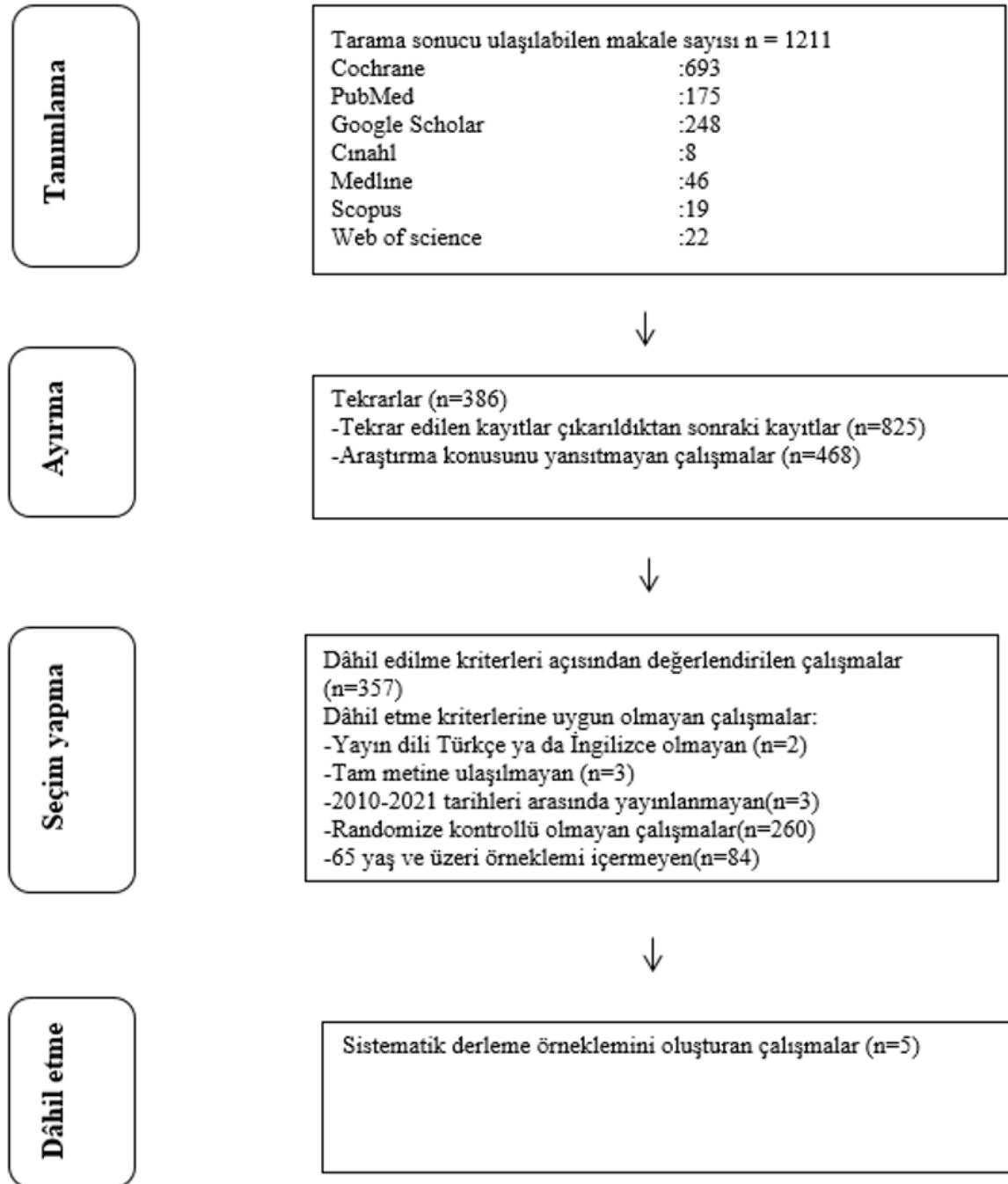
Araştırmanın evrenini "demans", "el masajı" ve ilgili anahtar kelimelerin İngilizce karşılıklarını kullanılarak, 2010-2021 tarihleri arasında, Cochrane, PubMed, CINAHL, Medline, Google Scholar, Web of Science ve Scopus veri tabanlarından ulaşılan 1211 çalışma oluşturmuştur (Tablo I). Araştırmanın örneklemini ise ulaşılan çalışmaların PRISMA akış şeması doğrultusunda demanslı olan bireylerin davranışsal ve psikolojik semptomları üzerinde el masajının etkinliğini değerlendiren 5 çalışma oluşturmuştur. Araştırma seçim süreci Şekil 1'deki PRISMA akış şemasına göre özetlenmiştir.

Tablo I: Araştırma stratejisi.

Konu	Anahtar Kelimeler
Demans	'Demans', 'Bunama', 'dementia'
El Masajı	'El Masajı', 'Masaj Terapisi', 'hand massage', 'massage therapy'
Veri Tabanları	- Cochrane - PubMed - Google Scholar - Cinahl - Medline - Scopus - Web of science
Sınırlılıklar	2010-2021 yılları arasındaki randomize kontrollü çalışmalar.

Araştırma sorusu:

El masajı demanslı olan bireylerin davranışsal ve psikolojik semptomları üzerinde etkili midir?



Şekil 1. Prisma akış şeması

Araştırmaya Dahil Etme Kriterleri:

-Katılımcılar (P-Participants): 65 yaş üstü demans tanısı almış yaşlı bireyleri içeren çalışmalar dahil edilmiştir.

-Girişimler (I-Interventions): Demansı olan bireylerde aromaterapi ile ya da tek başına uygulanan el masajı uygulamaları değerlendirilmiştir.

-Karşılaştırma (C-Comparisons): El masajının etkinliği hiçbir girişim yapılmayan ya da aromaterapi, müzik, resim gibi aktivitelerin gerçekleştirildiği kontrol grubu ile karşılaştıran çalışmalar incelenmiştir.

-Sonuçlar (O-Outcomes): El masajının demansı olan bireylerin davranışsal ve psikolojik semptomlarına etkisini ajitasyon, stres ve depresif semptomlara yönelik geçerli ve güvenilir ölçeklerle değerlendiren çalışmalar incelenmiştir.

-Araştırma tasarımı (S-Study Designs): Son on bir yılda (2010-2021), İngilizce veya Türkçe dilinde yayınlanmış randomize kontrollü araştırmalar (RKÇ) çalışma kapsamına alınmıştır.

Randomize kontrollü olmayan çalışmalar, 2010-2021 tarihleri arasında yayınlanmayan, 65 yaş üstünde bir örnekleme içermeyen, yayın dili Türkçe veya İngilizce olmayan ve tam metnine ulaşılmayan çalışmalar kapsam dışında tutulmuştur.

Verilerin Analizi

Çalışmaya alınacak makaleler, birbirinden bağımsız iki araştırmacı tarafından Joanna Briggs Enstitüsü Veri Ayıklama Aracı ile analiz edilmiştir (22). Çalışma kapsamına alınmasında kararsız kalan çalışmalar için üçüncü bir bağımsız araştırmacının görüşleri alınmıştır. İncelemeye dahil edilen çalışmalar, veri özetleme formuna kaydedilmiştir. Veri özetleme formu:

Tablo 2. El Masajı Uygulaması İle İlgili Yapılan Çalışmaların Özellikleri

İlk Yazar, Yıl, Ülke	Çalışma Başlığı	Amaç	Ölçüm araçları	Örneklem ve girişimler	Sonuçlar
Kaymaz, 2017, Türkiye	Orta ile Şiddetli Demansı Olan Hastalarda Aromaterapinin Ajitasyon ve Bakım Vericiler Üzerindeki Etkileri: Bir Pilot Çalışma	Masaj ve inhalasyon yoluyla uygulanan aromaterapinin, evde yaşayan orta-şiddetli demanslı hastaların ajitasyon düzeyleri ve ilgili bakıcı yükü üzerindeki etkilerini analiz etmeyi amaçlamıştır.	NPI CMAI	Deney grubuna (n=14) limon otu yağı ile el masajı uygulanırken kontrol grubuna (n=14) herhangi bir müdahale uygulanmadı.	Uygulanan el masajının ajitasyon üzerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma sağladığı belirtilmiştir (p<0.05).
Suzuki, 2010, Japonya	6 Haftalık Dokunsal Masajın Ağır Demansı Olan Yaşlı Hastalar Üzerindeki Fiziksel ve Psikolojik Etkileri	Demanslı yaşlı hastalar da el masajının, davranışsal ve psikolojik semptomları üzerindeki etkilerini açıklığa kavuşturmak.	MMSE BEHAVE- AD	Deney grubuna (n=14) organik zeytin yağı ile el masajı, kontrol grubuna (n=14) müzik terapisi vb. aktiviteler uygulanmıştır.	Uygulanan el masajının ajitasyon ve stres düzeyleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma olduğu sonucuna ulaşılmıştır (p<0.05).
Fu, 2013, Avustralya	Demanslı Kişilerde Ajitasyonu Azaltmak İçin Aromaterapi ve El Masajı Kullanımı: Randomize Kontrollü Çalışma	Bakım merkezlerinde yaşayan demanslı bireylerde el masajının ajitasyon üzerindeki etkisini araştırmaktır.	MMSE, CMAI	Deney grubu 1'e (n=22) %3 lavanta yağı aromaterapili el masajı, deney grubu 2'ye (n=23) %3 lavanta yağı aromaterapi ve kontrol grubuna (n=22) plasebo (su spreyi) uygulanmıştır.	Altı hafta boyunca uygulanan aromaterapili el masajının ajitasyon üzerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma olduğu sonucuna ulaşılmıştır (p<0.05).
Schaub, 2018, İsviçre	Hastane Ortamında Demanslı Kişilerde El Masajının Stres ve Ajitasyon Üzerine Etkileri: Bir Pilot Çalışma	Akut geriatri psikiyatri servisindeki demanslı hastalarda el masajının ajitasyon ve stres üzerindeki etkisini araştırmaktır.	CDR, CMAI	Deney grubuna (n=20) el masajı, kontrol grubuna (n=20) fizyoterapi, resim aktivitesi, aile ziyaretleri gibi rutin bakım uygulanmıştır.	Çalışmada, el masajının 2. haftasında bireylerin stres seviyelerinde azalma görülmüştür (p<0.05). Klinik gözlemler sonucunda ajitasyon düzeylerinde azalma görüldüğü saptanmıştır.
Yoshiyama, 2015, Japonya	Demans Hastaları İçin Aromaterapili El Masajı Terapisinin Etkisi	Yaşlı bireyler için yüksek kaliteli bakımın geliştirilmesi amaçlanmıştır.	MMSE, CMAI, CSDD	Deney grubuna (n=7) D&H yağı ile el masajı, kontrol grubuna (n=5) Jojoba yağı ile el masajı uygulanmıştır.	Çalışmada her iki yağ ile uygulanan el masajının ajitasyon ve depresif semptomlar üzerinde bir değişim oluşturmadığı sonucuna ulaşılmıştır (p>0.05).

*MMSE: Mini Mental Durum Muayenesi Envanteri; †CMAI: Cohen-Mansfield Ajitasyon Envanteri; ‡CDR: Klinik Demans Derecelendirilmesi Envanteri; §CSDD: Cornell Dementia Depresyon Envanteri; ¶NPI: Nöropsikiyatrik Envanter; ††BEHAVE-AD: Davranışsal Semptomları Belirleme Envanteri

çalışmanın yazar ve yılını, başlığını, ölçüm araçlarını, örneklemi, girişimlerini ve sonuçlarını içermektedir.

Bulgular

Anahtar kelimeler ile veri tabanları incelendiğinde ilgili 1211 makaleye ulaşılmıştır. Dâhil etme ve hariç tutma kriterleri kullanılarak ulaşılan makaleler incelendiğinde çalışmada 5 araştırmaya yer verilmesi uygun görülmüştür. Araştırma süreci PRISMA diyagramında açıklanmıştır (Şekil I). Çalışmada yer verilen araştırmaların Avustralya (1), İsviçre (1), Türkiye (1) ve Japonya (2)'yi içeren toplam 4 ülkede gerçekleştirildiği belirlenmiştir (Tablo II).

İncelenen çalışmalarda demansı olan bireylerin yaş ortalamalarının 78 ile 88 arasında değiştiği, el masajı uygulamasının evde, bakımevlerinde, hastanede, huzurevlerinde gerçekleştirildiği belirlenmiştir. El masajının uygulanma süresi ve sıklığı yapılan çalışmalarda 3-6 hafta boyunca haftada 1-3 kere arasında çeşitlilik göstermiştir. Bu çalışmalarda demansı olan bireyler de davranışsal ve psikolojik semptomlarındaki değişimi değerlendirmek için çeşitli envanterlerin kullanıldığı belirlenmiştir. Demansı olan bireylerin bilişsel işlevlerini ölçmek için Mini Mental Durum Muayenesi Envanterini (MMSE), demansın derecesini belirlemek için Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği (CDR), davranış bozukluklarını ölçmek için Cohen-Mansfield Ajitasyon Envanteri (CMAI), davranışsal semptomların sıklığı ve şiddeti için Nöropsikiyatrik Envanter (NPI), depresyon için Cornell Dementia Depresyon Envanteri (CSDD), semptomları belirlemek için

Davranışsal Semptomları Belirleme Envanteri (BEHAVE-AD) ve stress değerlerini ölçmek için laboratuvar bulguları kullanılmıştır.

Tartışma

Demansı olan bireylerde davranışsal ve psikolojik semptomlar yaygın olarak görülmektedir (8). Bu semptomlar, bireyin bağımsızlık düzeyini, yaşam kalitesini düşürmekte ve aynı zamanda bakım verenler açısından güçlük oluşturmaktadır. Klinik deneyimler ve gözlemler sonucunda semptomların yönetiminde non-farmakolojik uygulamaların, farmakolojik tedaviden daha etkili olduğu, bu yüzden öncelikle başvurulması gereken bir tedavi şekli olduğu belirtilmektedir (12). Bu sistematik derleme güncel literatür ışığında demansı olan bireylerde el masajının davranışsal ve psikolojik semptomlar üzerinde etkisini incelemek amacıyla yapılmıştır.

Çalışma kapsamında incelenen araştırmalarda el masajının evde (n=1), huzurevinde (n=1), hastanede (n=2), bakımevlerinde (n=1) tek başına kullanıldığı gibi (23), bir diğer non-farmakolojik girişim olan aromaterapi ile birlikte de kullanıldığı belirlenmiştir (24-27). Aromaterapili ve aromaterapisiz el masajının davranışsal ve psikolojik semptomların azaltılmasında istatistiksel açıdan etkili olduğu gösterilmiştir (23,24,26,27). Aromaterapi ile uygulanan el masajı için lavanta, limon otu, jojoba, D&H ve organik zeytin yağı gibi ürünler kullanılmıştır (24-27). Kullanılan aromaterapi ürünlerinin el masajının etkisini değiştirmediği belirlenmiştir (25). Literatürde daha önce yapılan çalışmalarda, el masajının demansı olan bireylerde davranışsal ve psikolojik semptomları üzerinde

etkili olduğu gösterilmiştir (28-30).

Non-farmakolojik bir uygulama olan el masajı, demanslı olan bireylerin semptom yönetiminde yer verilmesi gereken önemli bir uygulamadır (31). Demanslı olan bireylerin semptom yönetimi yaşam kalitesini artırması, günlük yaşam aktivitelerine destek olması, bakım sürecini kolaylaştırması, iletişimi artırması açısından oldukça önemlidir. Uygulama kolaylığı, ulaşılabilirliği ve maliyet gibi nedenlerle farmakolojik tedavinin yanı sıra non-farmakolojik uygulamalardan biri olarak el masajına yer verilmelidir.

Sonuç ve Öneriler

Hemşirelik bakım uygulamalarında kolayca entegre olabilen, bakım veren ile bakım alan arasındaki iletişimi sağlayan, maliyeti olmayan ve profesyonel eğitim alındıktan sonra kolaylıkla uygulanabilen ve hastaların bütüncül olarak değerlendirilmesine olanak sağlayan girişimsel olmayan el masajı uygulaması, demanslı olan bireylerin davranışsal ve psikolojik semptomlar üzerinde etkili olabileceği incelenen çalışmalarda belirtilmiştir.

El masajının, demanslı olan bireylerin semptom yönetiminde farmakolojik tedavinin yanı sıra destekleyici bir uygulama olarak rutin hemşirelik bakım aktivitelerine dahil edilmesi gerekmektedir. Araştırmalar, demanslı olan bireylerin davranışsal ve psikolojik semptomları üzerinde el masajı uygulamasının etkinliği arttırabilmek için aromaterapiyle 3-6 hafta boyunca haftada 1-3 defa uygulanması önerilmektedir. Standart değerlendirme envanterlerine ek olarak klinik gözlemlerinde istatistiksel olarak değerlendirilmeye dahil edilmesi el masajının etkinliğini arttıracaktır. Ayrıca demanslı olan bireylerin semptom yönetiminde el masajının etkinliğini değerlendiren ve yeterli örneklem büyüklüğüne sahip randomize kontrollü çalışmaların sayısının artırılması hemşirelik alanına katkı sağlayacaktır.

Çıkar Çatışması

Bu makalede herhangi bir nakdî/aynı yardım alınmamıştır. Herhangi bir kişi ve/veya kurum ile ilgili çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

- Chirico I, Ottoboni G, Valente M, Chattat R. Children and young people's experience of parental dementia: A systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2021;36(7):975-992.
- Margenfeld F, Klocke C, Joos S. Manual massage for persons living with dementia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud*. 2019;96:132-142.
- Alıcılar HE, Çalışkan D. Alzheimer Hastalığı ve Korunma Stratejileri. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*. 2021;30(2):107-115.
- Sheehan B. Assessment scales in dementia. *Ther Adv Neurol Disord*. 2012;5(6):349-358.
- Kasar KS, ve Yıldırım Y. İleri Demans Hastalarında Palyatif Bakım. *Türkiye Klinikleri Hemşirelik Bilimleri Dergisi*. 2017;9(2):164-170.
- Ercan FB. Alzheimer hastalığında davranışsal semptomlar ve mikrobiyota ilişkisi [Yüksek lisans tezi]. İstanbul, Türkiye: İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. 2018.
- Ruitenberg A, van Swieten J C, Witteman J C, et al. Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam Study. *Lancet*. 2002;359:281-6.
- Küçükçüçlü Ö, Söylemez BA, Buckwalter KC. Demanslı olan bireyde davranışsal problemleri azaltmada kanıt dayalı bir model: azalmış stres eşiği modeli. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*. 2011.
- Wolf MU, Goldberg Y, Freedman M. Aggression and Agitation in Dementia. *Journal of Continuum*. 2018;24(3):783-803.
- Gutzmann H, Qazi A. Depression associated with dementia. *Z Gerontol Geriatr*. 2015;48(4):305-311.
- Russell-Williams J, Jaroudi W, Perich T, Hoscheidt S, El Haj M, Moustafa AA. Mindfulness and meditation: treating cognitive impairment and reducing stress in dementia. *Rev Neurosci*. 2018;29(7):791-804.
- Akyar, İ. Demanslı hasta bakımı ve bakım modelleri. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*. 2011;18(2), 79-88.
- 13) Terzi, A., Gebressalesie, H. T., & Yıldırım, Y. (2020). Yaşlı Bireylerde Aromaterapi Uygulamaları: Sistematik Derleme. *Journal Of Traditional Medical Complementary Therapies*, 3(3).
- 14.Arslan GG. Huzurevinde yaşayan yaşlılarda sırt masajı ve el masajının konfor ve anksiyeteye etkisi [Yüksek lisans tezi]. İzmir, Türkiye: Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü. 2016.
- Viggo Hansen N, Jørgensen T, Ørtenblad L. Massage and touch for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2006(4):CD004989.
- Wang HL, Keck JF. Foot and hand massage as an intervention for postoperative pain. *Pain Manag Nurs*. 2004;5(2):59-65.
- Çimke S. Çocuklarda Abdominal Cerrahi Sonrası El Masajının Ağrı, Duyusal Belirtiler ve Fizyolojik Parametreler Üzerine Etkisi [Doktora tezi]. Kayseri, Türkiye: Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. 2019.
- Kara Ö. Koroner arter bypass cerrahisi sonrası uygulanan el masajının ağrı üzerine etkisi [Yüksek lisans tezi]. İstanbul, Türkiye: İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü. 2019.
- Cino K. Aromatherapy hand massage for older adults with chronic pain living in long-term care. *J Holist Nurs*. 2014;32(4):304-315.
- Yücel ŞÇ, Arslan GG, Bağcı H. Effects of Hand Massage and Therapeutic Touch on Comfort and Anxiety Living in a Nursing Home in Turkey: A Randomized Controlled Trial. *J Relig Health*. 2020;59(1):351-364.
- Gebreselassie HT. Kronik Non-Malign Ağrısı Olan Yaşlı Bireylerde Aromaterapi El Masajının Ağrı Düzeyi ve Yaşamsal Bulgulara Etkisi [Yüksek lisans tezi]. İzmir, Türkiye: Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü. 2020.
- Joanna Briggs Institute. Joanna Briggs Institute Qualitative Assessment and Review Instrument (QARI). JBI QARI Data Extraction Form for Interpretive & Critical Research. 2014.
- Schaub C, Von Gunten A, Morin D, Wild P, Gomez P, Popp J. The Effects of Hand Massage on Stress and Agitation Among People with Dementia in a Hospital Setting: A Pilot Study. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2018;43(4):319-332.
- Fu CY, Moyle W, Cooke M. A randomised controlled trial of the use of aromatherapy and hand massage to reduce disruptive behaviour in people with dementia. *BMC Complement Altern Med*. 2013;13:165.
- Yoshiyama K, Arita H, Suzuki J. The Effect of Aroma Hand Massage Therapy for People with Dementia. *J Altern Complement Med*. 2015;21(12):759-765. doi:10.1089/acm.2015.0158
- Suzuki M, Tatsumi A, Otsuka T, et al. Physical and psychological effects of 6-week tactile massage on elderly patients with severe dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2010;25(8):680-686.
- Turten Kaymaz T, Özdemir L. Effects of aromatherapy on agitation and related caregiver burden in patients with moderate to severe dementia: A pilot study. *Geriatr Nurs*. 2017;38(3):231-237.
- Snyder M, Egan EC, Burns KR. Interventions for decreasing agitation behaviors in persons with dementia. *J Gerontol Nurs*. 1995;21(7):34-40. doi:10.3928/0098-9134-19950701-11
- Hicks-Moore SL, Robinson BA. Favorite music and hand massage: Two interventions to decrease agitation in residents with dementia. *Dementia*. 2008;7(1):95-108.
- Oh JJ. The effect of hand-massage on the relaxation of dementia patients. *Journal of Korean Academy of Nursing*. 2000;30(4):825-835.
- Hulme C, Wright J, Crocker T, Oluboyede Y, House A. Non-pharmacological approaches for dementia that informal carers might try or access: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010;25(7):756-763



Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fırat Mahallesi Yeni Üniversite Caddesi 04100

Ağrı, Türkiye

agritipfakultesidergisi@gmail.com