

e-ISSN:3061-9904



Cilt: 26 Sayı : 3/ Temmuz 2025

Kocatepe
TIP
DERGİSİ

Kocatepe Medical Journal



KOCATEPE TIP DERGİSİ

KOCATEPE MEDICAL JOURNAL

Yayımlayan / Published by

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Afyonkarahisar Health Sciences University

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adına Sahibi

On Behalf of Afyonkarahisar Health Sciences University

Owner and Responsible Manager

Prof. Dr. Necip BECİT

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekanı

Dean of Faculty of Medicine, Afyonkarahisar Health Sciences University

BAŞ EDİTÖR/EDITOR IN CHIEF

Prof. Dr. Sefa ÇELİK

BAŞ EDİTÖR YARDIMCISI/ASSOCIATE EDITOR IN CHIEF

Prof. Dr. İbrahim KELEŞ

Prof.Dr. Mehmet Nuri KONYA

Prof. Dr. Müjgan ÖZDEMİR ERDOĞAN

Doç. Dr. Çiğdem ÖZER GÖKASLAN

EDİTÖR YARDIMCILARI/ASSOCIATE EDITORS

Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK

Prof. Dr. Özlem Özcan ÇELEBİ

Prof. Dr. Meltem BAYKARA

Prof. Dr. Dağistan Tolga ARIÖZ

Prof. Dr. Atila EROĞLU

Prof. Dr. Ayşegül KÖROĞLU

Prof. Dr. Hilal YEŞİL

Prof. Dr. Mine KANAT PEKTAŞ

Prof. Dr. Yeliz ÇETİNKOL

Prof. Dr. Cengiz SARIKÜRKÇÜ

Prof. Dr. Halit Buğra KOCA

Prof. Dr. Müjgan ERCAN KARADAĞ

Doç. Dr. Fehim Can SEVİL

Doç. Dr. Üyesi Emre ATAY

Doç. Dr. Serhat YILDIZHAN

Doç. Dr. Evrim Suna ARIKAN SÖYLEMEZ

Doç. Dr. Pakize ÖZYÜREK

Doç. Dr. Şule ÇİLEKAR

Doç. Dr. Ayşe TOLUNAY OFLU

Doç. Dr. Ömer EKİCİ

Doç. Dr. Ahmet ÜZER

Doç. Dr. Çağrı TURAN

Doç. Dr. Özden KUTLAY

Dr. Öğr. Üyesi Bilge Kağan YILMAZ

YABANCI DİL EDİTÖRLERİ/ FOREIGN LANGUAGE EDITORS

Dr. Öğr. Üyesi Gamze DUR
Öğr. Grv. Hatice EKİZ
Öğr. Grv. Melek ÖLMEZ
Öğr. Grv. Sevim EMECEN
Öğr. Grv. Aysu ÖZÜSTÜN KIRAL

ETİK EDİTÖRÜ /ETHICS EDITOR

Prof. Dr. Hasan ERBAY

İSTATİSTİK EDİTÖRÜ / STATISTICS EDITOR

Prof. Dr. Nurhan DOĞAN

BİLİMSEL SEKRETERYA/SCIENTIFIC SECRETARIAT

Dr. Öğr. Üyesi Nur Nehir BALTACI
Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem KARACA
Dr. Öğr. Üyesi Özge FENERCİOĞLU
Dr. Öğr. Üyesi Elif SİMİN ISSI
Dr. Öğr. Üyesi Selahattin ÜNLÜ
Dr. Öğr. Üyesi Emin DEMİREL

ULUSLARARASI DANIŞMA KURULU/INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Prof. Dr. Nurullah OKUMUŞ
Prof. Dr. Ferhan EMALİ
Prof. Dr. Elif Günay BULUT
Prof. Dr. Zafer ARIK
Prof. Dr. Hakan UZUN
Prof. Dr. Nader GHOTBI
Prof. Dr. Muhammad Shahid SHAMIM
Prof. Dr. Shamima Parvin LASKER
Prof. Dr. Michiko WATANABE
İsmail Barış TÜRKBEY
Banu BAYRAM
Prof. Dr. Abdoljalal MARJANI
Prof. Dr. Ferhan ATICI
Doç. Dr. Ömer Hıdır YILMAZ
Doç. Dr. Reha ÇELİKEL

TASARIM-DİZGİ/ DESIGNING-EDITING

Ayşe SÜRÜÇ

Cilt / Volume: 26 Sayı / Number: 3 / Temmuz 2025 Sayısı / July 2025

Üç ayda bir yayınlanır / Published per three months

KOCATEPE TIP DERGİSİ
KOCATEPE MEDICAL JOURNAL

Yazışma adresi/Correspondence address:

Prof. Dr. Sefa ÇELİK
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Zafer Sağlık Külliyesi
Dört Yol Mah. 2078 Sok. No:3
03200, AFYONKARAHİSAR
Tel: 0 272 246 33 01
0 272 246 33 03
e-posta: ktd@afsu.edu.tr
<http://kocatepetipdergisi.afsu.edu.tr/>

Yayın Sekreteri: Ayşe SÜRÜÇ

ISSN 1302-4612
e-ISSN 3061-9904

Cilt / Volume 26 Sayı / Number 3 / Temmuz / July 2025

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

ARAŞTIRMA YAZISI / RESEARCH ARTICLE

- Acil ve Elektif Sezaryen Ameliyatlarında Maternal ve Neonatal Sonuçların Karşılaştırılması: Retrospektif Bir Çalışma

Nayif ÇİÇEKLİ, Nazlı Aylin VURAL, Gürkan KIRAN.....190-195

- Çocuk Nefroloji Kliniğinde 2008 - 2013 Yılları Arasında Kronik Böbrek Hastalığı ile İzlenen Hastaların Değerlendirilmesi

Beste KİPÇAK YÜZBAŞI, Sare Gülfem ÖZLÜ, Özlem AYDOĞ.....196-202

- Diyabetik Retinopatili Hastalarda Cinsel Disfonksiyon Sıklığının Değerlendirilmesi

Betül DERTSİZ KOZAN, Gönül KARATAŞ DURUSOY, Mehmet Sinan ATKIN, Bahadır UTLU.....203-206

- Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı Tanısı Alan Aşırı Kilolu Çocuklarda Nötrofil Lenfosit Oranı ve Trombosit Lenfosit Oranının Hepatosteatoz Derecesiyle Karşılaştırılması

Arzu GÜLSEREN, Didem GÜLCÜ TAŞKIN..... 207-211

- Bir Eğitim Araştırma Hastanesinde Konsültasyon - Liyezon Psikiyatrisi Uygulamalarının Geriye Dönük İncelenmesi

Burcu BAKAR KAHRAMAN, Pınar KIZILAY ÇANKAYA.....212-219

- Diz Osteoartritinin Şiddeti Yaşlı Popülasyonda Proksimal Femur Kırığı Tipini Etkiler Mi: Retrospektif Kohort Çalışması

Ömer POLAT, Halil İbrahim BULUT, Savaş ÇAMUR, Sefa Giray BATIBAY.....220-224

- Akut Diz Septik Artriti Olan Yetişkinlerde Başarısız Tedavide Yaş ve Diğer Faktörlerin Etkisi

Bilge Kağan YILMAZ, Recep ALTIN.....225-232

- Yoğun Bakım Ünitelerinde Mekanik Ventilasyon Çıkışından Kaynaklanan Virüs Yayılımının Değerlendirilmesi ve Uv-C Sterilizasyonunun Etkisi

Elif KAĞA, Sadık KAĞA, Uğur FİDAN, Ahmet Murat KOYUNCU, Gizem Fatma ERGÜNER, Abdullah YALÇIN.....233-239

- Çocuk Psikiyatri Polikliniğinde Takip Edilen Sağlık Tedbiri Altındaki Ergenlerde Sosyodemografik Özellikler, Psikiyatrik Tanılar ve Uyumsuz Kişilik Özelliklerinin İncelenmesi

Yekta ÖZKAN, Merve UZUN, Çağla ÇELİKKOL SADIÇ, Hacer Gizem GERÇEK, Aziz KARA240-250

- HIV ile Yaşayan Bireylerde HLA-B*57:01 Pozitiflik Düzeyi

Dilek YAĞCI ÇAĞLAYIK, Mehmet Burak AKSU, Uluhan SİLİ, ELİF TÜKENMEZ TİGEN.....251-254

➤ Çocuklarda KBB Poliklinik Ziyaretlerindeki Artışın Bir Belirtisi Olarak Kötü Beslenme Kalitesi	
Volkan GÜNGÖR, Yonca ÇOLUK	255-261
➤ İnsan Meme Kanseri Hücrelerinde Docetaksel ve Kombretastatin A4 Yüklü Peg-Plga Nanopartiküllerinin Tedavi Etkinliği	
Sadık KAĞA, Didem KESGİN, Elif KAĞA.....	262-271
➤ Yenidoğan Yoğun Bakımda Bronkopulmoner Displazi Tahmin Aracının Değerlendirilmesi	
Sara EROL, Serdar BALSAK, Mustafa Şenol AKIN, Burak CERAN, Nihan Hilal HOŞAGASI, Sabriye KORKUT	272-276

OLGU YAZISI / CASE REPORTS

➤ HIV Negatif Bir Hastada Lokalize Skrotal Kaposi Sarkomu Olgusu	
Hacer DEMİR, İsmail BEYPINAR, Düriye ÖZTÜRK, Sena Ece DAVARCI, Meltem BAYKARA.....	277-279

DERLEME YAZISI / REVIEW ARTICLE

➤ Kronik Hepatit B Hastalarında E Vitaminin Önemi	
Şükran İpek YABUZ, Pınar GÖBEL.....	280-285

ACİL VE ELEKTİF SEZARYEN AMELİYATLARINDA MATERNAL VE NEONATAL SONUÇLARIN KARŞILAŞTIRILMASI: RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA

COMPARISON OF MATERNAL AND FETAL OUTCOMES IN EMERGENCY AND ELECTIVE CESAREAN SECTIONS: A RETROSPECTIVE STUDY

Nayif ÇİÇEKLi¹, Nazlı Aylin VURAL², Gürkan KIRAN³

¹Erzurum Şehir Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Kliniği

²Yozgat Şehir Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Kliniği

³Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Acil sezaryen, morbidite ve hatta mortalite ile ilişkili, yüksek riskli bir ameliyattır. Bu çalışma, elektif ve acil sezaryen doğumlarını anne ve yenidoğan sonuçları açısından karşılaştırmak amacıyla tasarlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu, altı aylık bir süre boyunca miadında sezaryen ile canlı doğum yapan 1337 kadının kesitsel retrospektif bir incelemesidir. Acil ve elektif olarak iki gruba ayrıldı. Kadınların yaş, parite, sezaryen endikasyonları, sezaryen komplikasyonları ve kan transfüzyon ihtiyaçları karşılaştırıldı. Yenidoğanlar ise birinci ve beşinci dakika APGAR skorları, doğum ağırlıkları ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı açısından karşılaştırıldı.

BULGULAR: Çalışma süresi boyunca 297 acil (%22,2) ve 1040 planlı (%77,8) sezaryenle doğum gerçekleşti. Acil sezaryen ile doğum yapan kadınların yaşı, gravidası ve paritesi anlamlı olarak daha azdı (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,023$ ve $p=0,001$). Acil sezaryenle doğum yapan kadınlarda fetal distres ve kordon sarkması anlamlı olarak daha sık görülürken, daha önce sezaryen geçirmiş olma ve baş-pelvis uyumsuzluğu anlamlı olarak daha azdı (tümü için $p=0,001$). Acil sezaryen yapılan kadınlarda transfüzyon ihtiyacı, mesane yaralanması ve yara yeri enfeksiyonu anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,001$ ve $p=0,014$). Acil sezaryenle doğurtulan yenidoğanların doğum ağırlığı ve birinci dakika APGAR skoru anlamlı derecede düşük, yoğun bakım ihtiyacı ise anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,009$ ve $p=0,001$).

SONUÇ: Acil sezaryenler maternal ve yenidoğan komplikasyonlarını arttırmaktadır. Bu nedenle acil sezaryen gerektirecek durumlar mümkün olduğunca öngörülmesi ve spontan doğum eylemi başlamadan mümkün olduğunca erken yapılmalıdır.

ANAHTAR KELİMELE: Sezaryen, Acil, Elektif, Fetal, Maternal.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Emergency cesarean section is a high-risk operation which is associated with morbidity and even mortality. This study has been designed to compare elective and emergency cesarean deliveries in aspect of maternal and neonatal outcomes.

MATERIAL AND METHODS: This is a retrospective cross-sectional review of 1337 women who had a live birth by cesarean section at term during a six-month-long period. Two groups were determined: emergency and elective. Women were compared in terms of age, parity, cesarean indications, cesarean complications, and blood transfusion needs. Newborns were compared in terms of APGAR score at first and fifth minute, birth weights, and neonatal intensive care needs.

RESULTS: There were 297 emergency (22.2%) and 1040 planned (77.8%) cesarean sections over the study period. The women who delivered by emergency cesarean section had significantly younger ages and lower gravidity and parity ($p=0.001$, $p=0.023$ and $p=0.001$, respectively). Fetal distress and umbilical cord prolapsus were significantly more frequent, while previous cesarean section and cephalopelvic disproportion were significantly less frequent in women who delivered by emergency cesarean delivery ($p=0.001$ for all). The need for transfusion, bladder injury, and wound infection was significantly higher in women who underwent emergency cesarean delivery ($p=0.001$, $p=0.001$ and $p=0.014$ respectively). The neonates delivered by emergency cesarean section had significantly lower birth weight and APGAR score at the first minute but a significantly higher need for an intensive care unit ($p=0.002$, $p=0.009$ and $p=0.001$, respectively).

CONCLUSIONS: Emergency cesareans increase maternal and neonatal complications. That is why, elective cesarean section should be performed as early as possible to avoid the onset of spontaneous labor which would require emergency cesarean delivery.

KEYWORDS: Cesarean Section, Emergency, Elective, Fetal, Maternal.

Geliş Tarihi / Received: 12.08.2024

Kabul Tarihi / Accepted: 12.01.2025

Yazışma Adresi / Correspondence: Op. Dr. Nayif ÇİÇEKLi

Erzurum Şehir Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Kliniği

E-mail: dr.nayif@windowslive.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0001-9480-7769, 000-0003-0493-5439, 0000-0002-6300-328X,

Etik Kurul / Ethical Committee: Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu (28.09.2017/114).

INTRODUCTION

Cesarean section refers to the birth of a fetus by means of an incision on the abdominal wall which is then followed by an incision on the uterine wall (1). Currently, this combination of laparotomy and hysterotomy is the most commonly conducted surgery worldwide (2). That is, 20 million women undergo cesarean section every year (2, 3).

A Caesarean section can be classified as either "elective" or "emergency" (1, 2). An "elective" cesarean section refers to planned cesarean delivery which can be planned due to several indications including malpresentation, multiple pregnancies, maternal chronic diseases, fetal compromise, placenta previa, fetal macrosomia, previous shoulder dystocia and 3rd to 4th degree perineal trauma (4). Another indication for planned cesarean section is maternal request which can be due to a variety of reasons from previous traumatic birth to "maternal choice" (5).

On the other hand, an emergency cesarean section is usually carried out to overcome the failure in labor progression and/or fetal distress (6). Based on their urgency, emergency cesarean sections are categorized into three groups. Category 1 describes an immediate threat to maternal and/or fetal life whereas category 2 is defined as an impairment which is not immediately life-threatening for the mother and/or fetus. Category 3 prompts the need for an early cesarean section despite the absence of maternal and/ fetal compromise (7, 8).

In fact, emergency laparotomy is a dangerous operation which leads to morbidity in more than half of the patients. It has been reported that 30% to 50% of the patients who have emergency laparotomy experience inflammatory complications afterwards (9, 10). Compared with planned operations, emergency laparotomy is five times more likely to result in mortality within the first postoperative month. Sepsis, multi-organ failure, malignancy, cardiopulmonary diseases, and operative complications have been designated as the most common causes of morbidity (11, 12). Therefore, this study has been designed to compare elective and emergency cesarean deliveries in aspect of maternal and neonatal outcomes.

MATERIALS AND METHODS

The present study was approved by the Institutional Review Board and Ethical Committee of Umraniye Training and Research Hospital where it was undertaken between 01.04.2017 and 30.09.2017. Women who had birth by cesarean section at term in our clinic were included in the study. Women who had multiple pregnancies, placental insertion abnormalities and preterm births were excluded from the study.

A previous cesarean delivery group was selected. We performed a power of analysis with G Power® to define the minimum number of participants included in the study and 113 women were found to be necessary with a power of 80% according to the study published by Benzouina et al (13).

This is a retrospective cross-sectional review of 1428 women who had a live birth by cesarean section at term during the study period except those who were prenatally diagnosed with complications that would definitely result in adverse maternal and neonatal outcomes. After the exclusion of 46 women with multiple pregnancies, 13 women with placental insertion abnormalities, and 32 women who had preterm birth, a total of 1337 women were eligible. Elective cesarean section was the cesarean delivery which was performed before labor begins with regular contractions and cervical effacement and dilatation occur. It was made sure that preoperative preparations for a planned cesarean section had been completed at a previously determined time during the official workday. Any other cesarean delivery which was done after the beginning of labor and/or without pre-arrangement was considered an emergency.

Data related to age, gravidity, parity, gestational diseases, cesarean indications, intraoperative and postoperative complications were obtained from medical files. Data about gestational age at the time of cesarean section, birth weight, birth length, APGAR scores and need for neonatal intensive care unit were acquired from hospital records.

This study was produced from the thesis that I have formed during my residency in gynecology and obstetrics.

Ethical Committee

This study was approved by the Umraniye Training and Research Hospital Ethics Committee with decision number 114 dated 28.09.2017.

Statistical Analysis

Collected data were analyzed by Statistical Package for Social Sciences version 22.0 (SPSS IBM, Armonk, NY, USA). Continuous data were expressed as mean $\pm$ standard deviation whereas categorical data were denoted as numbers and percentages where appropriate. Kolmogorov-Smirnov test was adopted to test the normality of data distribution. Student t-test and chi square test were used for the comparisons. Two-tailed p values less than 0.05 were accepted as statistically significant.

RESULTS

There were 297 emergency (22.2%) and 1040 elective (77.8%) cesarean deliveries. The women who delivered by emergency cesarean section had significantly younger age, gravidity and parity ($p=0.001$, $p=0.023$ and $p=0.001$ respectively). Preeclampsia was significantly more frequent in women who had emergency cesarean birth ($p=0.001$). The women who underwent emergency and planned cesarean section were statistically similar with respect to gestational diabetes and gestational cholestasis ($p=0.660$ and $p=0.552$ respectively) (**Table 1**).

Table 1: Prenatal characteristics of the participants

	Emergency cesarean delivery (n=297)	Elective cesarean delivery (n=1040)	p
Age (years)	28.3 $\pm$ 5.2	29.7 $\pm$ 5.7	0.001*
Gravidity	2.3 $\pm$ 1.1	2.7 $\pm$ 1.5	0.023*
Parity	1.1 $\pm$ 0.9	1.4 $\pm$ 1.1	0.001*
Chronic disease	32 (10.8%)	86 (8.3%)	0.179
Preeclampsia	16 (5.4%)	2 (0.2%)	0.001*
Gestational diabetes	13 (4.4%)	52 (5.0%)	0.660
Gestational cholestasis	3 (1.0%)	7 (0.7%)	0.552

* $p<0.05$ was accepted to be statistically significant.

Fetal distress and umbilical cord prolapsus were significantly more frequent while previous cesarean section and cephalopelvic disproportion were significantly less frequent in women who delivered by emergency cesarean delivery ($p=0.001$ for all). General anesthesia was significantly more frequent and regional anesthesia was significantly less frequent in women who had emergency cesarean section ($p=0.001$ for both). Postoperative hemoglobin was significantly lower ($p=0.005$). The need

for transfusion, bladder injury and wound infection were significantly higher in women who underwent emergency cesarean birth ($p=0.001$, $p=0.001$ and $p=0.014$ respectively). The women who had an emergency or planned cesarean section were statistically similar in aspects of malpresentation, preoperative hemoglobin, postoperative fever, atelectasis and paralytic ileus ($p=0.060$, $p=0.760$, $p=0.629$, $p=0.629$ and $p=0.150$ respectively) (**Table 2**).

Table 2: Operative characteristics of the participants

	Emergency cesarean delivery (n=297)	Elective cesarean delivery (n=1040)	p
Fetal distress	227 (76.5%)	0 (0.0%)	0.001*
Previous cesarean delivery	49 (16.5%)	722 (69.4%)	0.001*
Malpresentation	16 (5.4%)	91 (8.8%)	0.060
Umbilical cord prolapsus	5 (1.7%)	0 (0.0%)	0.001*
Cephalopelvic disproportion	0 (0.0%)	227 (21.8%)	0.001*
General anesthesia	272 (91.6%)	683 (65.7%)	0.001*
Regional anesthesia	25 (8.4%)	357 (34.3%)	0.001*
Preoperative hemoglobin (g/dl)	11.5 $\pm$ 1.2	11.5 $\pm$ 1.3	0.760
Postoperative hemoglobin (g/dl)	10.3 $\pm$ 1.2	10.6 $\pm$ 1.3	0.005*
Need for transfusion	7 (2.4%)	4 (0.4%)	0.001*
Bladder injury	5 (1.6%)	1 (0.1%)	0.001*
Postoperative fever	2 (0.7%)	7 (0.7%)	0.629
Postoperative atelectasis	2 (0.7%)	7 (0.7%)	0.629
Paralytic ileus	11 (3.7%)	23 (2.2%)	0.150
Wound infection	17 (5.7%)	29 (2.8%)	0.014*

* $p<0.05$ was accepted to be statistically significant.

The neonates delivered by emergency cesarean section had significantly lower birth weight and APGAR score at the first minute but significantly higher need for intensive care ($p=0.002$, $p=0.009$ and $p=0.001$ respectively). The neonates delivered by emergency and elective cesarean section were statistically similar with respect to gestational age at cesarean section, birth length and APGAR score at the fifth minute ($p=0.510$, $p=0.102$ and $p=0.162$ respectively) (**Table 3**).

Table 3: Postnatal characteristics of the participants

	Emergency cesarean delivery (n=297)	Elective cesarean delivery (n=1040)	p
Gestational age at delivery (weeks)	38.5 $\pm$ 1.3	38.6 $\pm$ 1.1	0.510
Birth weight (grams)	3247.8 $\pm$ 438.2	3332.5 $\pm$ 411.6	0.002*
Birth length (cm)	50.4 $\pm$ 2.0	50.6 $\pm$ 2.0	0.102
Apgar score at first minute	8.2 $\pm$ 1.1	8.4 $\pm$ 1.0	0.009*
Apgar score at fifth minute	9.6 $\pm$ 0.7	9.6 $\pm$ 0.7	0.162
Need for neonatal intensive care unit	45 (15.2%)	54 (5.2%)	0.001*

* $p<0.05$ was accepted to be statistically significant.

DISCUSSION

Cesarean section is a frequently used procedure today. Emergency cesarean delivery appears to be associated with complications such as bladder injury, wound infection, need for transfusion and referral to neonatal intensive care. The aim of the study is to evaluate possible complications in emergency cesarean sections.

Cesarean section has been traditionally regarded as an obstetric intervention which helps to overcome maternal and fetal complications

(2). Despite its advantages, cesarean section is a major surgery which might cause significant morbidity (2, 3). Nevertheless, the incidence of cesarean section has considerably increased worldwide during the last two decades (14). Thus, various guidelines have been put forward to specify the optimal timing for cesarean birth. These guidelines recommend that the timing of elective cesarean birth should correspond to 39th to 40th weeks of gestation (8, 15). If there is any obstetric or medical necessity for earlier delivery, an emergency cesarean section is performed. However, the urgency of cesarean birth has been designated as a significant risk factor for operation-related morbidity (16).

A Moroccan study revealed that 24.2% of the cesarean deliveries were elective and 75.8% of them were emergency sections (13). Similarly, a Nigerian study reported that 19.4% of the cesarean deliveries were planned and 80.6% of them were emergency procedures (17). In contrast, the rate of elective cesarean section was 77.8% and the rate of emergency cesarean section was 22.2% in this study. This finding resembles that of a Croatian study which found out that 48% of the cesarean deliveries were planned and 52% of them were emergency sections (18). Another Australian study indicated that 35.8% of cesarean deliveries were elective and 64.2% of them were emergency procedures (19). In our study, previous cesareans were included in the elective group unless there were regular contractions and cervical dilatation. For this reason, previous cesareans were found at a rate of 16.5% in our emergency group and 69.4% in our elective group. This may explain why our emergency cesarean section rate is lower compared to the literature.

It can be hypothesized that the rate of planned cesarean section increases as prenatal follow-up becomes more prevalent. That is, pregnant women who are keener on keeping up with their prenatal follow-up are more likely to accept planned cesarean section (13). A body of evidence for this hypothesis is the significant relationship between younger age and emergency cesarean delivery as demonstrated by previously published studies (13, 20). Accordingly, the women who delivered by emergency cesarean section

were significantly younger than the women who had elective cesarean section in this study.

Preeclampsia is a hypertensive disorder of pregnancy which is definitively treated by delivery. Preeclampsia has not been conventionally labeled as an indication for cesarean birth, but emergency cesarean delivery is preferred in case preeclampsia occurs before term pregnancy which is usually accompanied with an unfavorable cervix. Consequently, it would be prudent to expect significantly higher frequency of hypertensive disorders of pregnancy in women undergoing emergency cesarean section (21). As for the present study, the rate of preeclampsia was significantly higher in women who had emergency cesarean birth.

Emergency cesarean section is carried out whenever proceeding with pregnancy could impair maternal and neonatal well-being. Therefore; fetal distress, dystocia and previous cesarean birth in labor have been addressed as the most frequent indications for emergency cesarean delivery (13, 22). On the contrary, Elvedi-Gasparovic et al. (18) highlighted the most common indication of emergency cesarean section as preeclampsia. As for the present study, fetal distress and umbilical cord prolapsus were significantly more frequent in women who underwent emergency cesarean section. Elective cesarean section is planned in case better maternal or fetal outcomes are anticipated by avoiding vaginal delivery. The most common indications for planned cesarean section consist of prior cesarean birth, fetal malpresentation, and macrosomia (13, 18, 23). In this study, previous cesarean delivery and cephalopelvic disproportion were significantly more frequent in those had elective cesarean birth.

Women who have emergency cesarean section are more likely to experience more severe morbidity and higher mortality rates than those who are to undergo either planned vaginal delivery or elective cesarean section (24). A case-control study identified emergency cesarean birth as a risk factor for bladder injury. That is, the risk for bladder injury nearly tripled in emergency cesarean birth when compared to elective section (25). In literature, emergency cesarean section has been associated with pel-

vic organ injury, bleeding, need for blood transfusions, wound site problems, and longer hospitalization (24, 26). Complyingly, bladder injury, wound infection and the need for transfusion were significantly higher in women who underwent emergency cesarean birth in this study.

Adverse neonatal outcomes that have been identified in relation with emergency cesarean birth include asphyxia, respiratory disorders, persistent pulmonary hypertension, need for intensive care and delayed adaptation to breastfeeding (21, 27). Newborns delivered by emergency cesarean section are more likely to have first-minute APGAR score <7 and admission to an intensive care unit (21). A significant increase in mortality rate has also been observed in neonates born through emergency cesarean section (16, 27). Similarly, the neonates delivered by emergency cesarean section in this study had significantly lower APGAR scores at the first minute but significantly higher need for intensive care.

In conclusion, emergency cesarean delivery appears to be associated with perinatal complications such as bladder injury, wound infection, need for transfusion and referral to neonatal intensive care. That's why, elective cesarean section should be carried out as early as possible to avoid the onset of spontaneous labor which would require emergency cesarean delivery. The obstetrician should balance the potential risks and benefits during the decision-making process for the timing of cesarean delivery. Moreover, pregnant women should be encouraged to maintain their pregnancy follow up visits regularly as meticulous prenatal care can provide an opportunity for reducing pregnancy complications which may require emergency cesarean section.

The findings of the present study should be interpreted carefully as their power is limited by retrospective study design, relatively small cohort size, lack of longitudinal data and selection bias caused by the inclusion and exclusion criteria for patients. The strengths of the study are that it was conducted in a tertiary center and many maternal and fetal parameters were evaluated. Further research has been warranted to clarify how the urgency of cesarean delivery affects maternal and neonatal outcomes.

REFERENCES

1. Carbone L, Saccone G, Conforti A, et al. Cesarean delivery: an evidence-based review of the technique. *Minerva Obstet Gynecol.* 2021;73(1):57-66.
2. Sung S, Mahdy H. Cesarean Section. 2023 Jul 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 31536313.
3. Antoine C, Young BK. Cesarean section one hundred years 1920-2020: the Good, the Bad and the Ugly. *J Perinat Med.* 2020;49(1):5-16.
4. Morton R, Burton AE, Kumar P, et al. Cesarean delivery: Trend in indications over three decades within a major city hospital network. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(7):909-16.
5. Jenabi E, Khazaei S, Bashirian S, et al. Reasons for elective cesarean section on maternal request: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(22):3867-72.
6. Gosset M, Ilenko A, Bouyou J, Renevier B. Emergency caesarean section. *J Visc Surg.* 2017;154(1):47-50.
7. Prior CH, Burlinson CEG, Chau A. Emergencies in obstetric anaesthesia: a narrative review. *Anaesthesia.* 2022;77(12):1416-29.
8. Caesarean birth. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2024 Jan 30. PMID: 33877751.
9. Jeppesen MM, Thygesen LC, Ekeloef S, et al. A nationwide cohort study of short- and long-term outcomes following emergency laparotomy. *Dan Med J.* 2019;66(1):A5523.
10. Ylimartimo AT, Nurkkala J, Koskela M, et al. Postoperative Complications and Outcome After Emergency Laparotomy: A Retrospective Study. *World J Surg.* 2023;47(1): 119-29.
11. Tolstrup MB, Watt SK, Gögenur I. Morbidity and mortality rates after emergency abdominal surgery: an analysis of 4346 patients scheduled for emergency laparotomy or laparoscopy. *Langenbecks Arch Surg.* 2017;402(4):615-23.
12. Sharoky CE, Bailey EA, Sellers MM, et al. Outcomes of hospitalized patients undergoing emergency general surgery remote from admission. *Surgery.* 2017;162(3):612-9.
13. Benzouina S, Boubkraoui Mel-M, et al. Fetal outcome in emergency versus elective cesarean sections at Souissi Maternity Hospital, Rabat, Morocco. *Pan Afr Med J.* 2016;(15)23:197.
14. Vogel JP, Betrán AP, Vindevoghel N, et al. WHO Multi-Country Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Use of the Robson classification to assess caesarean section trends in 21 countries: a secondary analysis of two WHO multicountry surveys. *Lancet Glob Health.* 2015;3(5): e260-70.

- 15.** American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice, Society for Maternal-Fetal Medicine. Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries: ACOG Committee Opinion, Number 831. *Obstet Gynecol.* 2021;138(1): e35-e39.
- 16.** Pallasmaa N, Ekblad U, Aitokallio-Tallberg A, et al. Cesarean delivery in Finland: maternal complications and obstetric risk factors. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(7): 896-902.
- 17.** Onankpa B, Ekele B. Fetal outcome following cesarean section in a university teaching hospital. *J Natl Med Assoc.* 2009;101(6): 578-81.
- 18.** Elvedi-Gasparović V, Klepac-Pulanić T, Peter B. Maternal and fetal outcome in elective versus emergency caesarean section in a developing country. *Coll Antropol.* 2006;30(1):113-8.
- 19.** McCarthy FP, Rigg L, Cady L, et al. A new way of looking at Caesarean section births. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2007;47(4):316-20.
- 20.** Al Nuaim L, Soltan MH, Khashoggi T, et al. Outcome in elective and emergency cesarean sections: A comparative study. *Ann Saudi Med.* 1996;16(6):645-9.
- 21.** Danieli-Gruber S, Shalev-Rosenthal Y, Matot R, et al. Risks of urgent cesarean delivery preceding the planned schedule: A retrospective cohort study. *PLoS One.* 2023;18(8): e0289655.
- 22.** Timofeev J, Reddy UM, Huang CC, Driggers RW, Landy HJ, Laughon SK. Obstetric complications, neonatal morbidity, and indications for cesarean delivery by maternal age. *Obstet Gynecol.* 2013;122(6):1184-95.
- 23.** Boyle A, Reddy UM, Landy HJ, et al. Primary cesarean delivery in the United States. *Obstet Gynecol.* 2013;122(1):33-40.
- 24.** Armson BA. Is planned cesarean childbirth a safe alternative? *CMAJ.* 2007;176(4):475-6.
- 25.** Phipps MG, Watabe B, Clemons JL, et al. Risk factors for bladder injury during cesarean delivery. *Obstet Gynecol.* 2005;105(1):156-60.
- 26.** Declercq E, Barger M, Cabral HJ, et al. Maternal outcomes associated with planned primary cesarean births compared with planned vaginal births. *Obstet Gynecol.* 2007;109(3):669-77.
- 27.** Yang XJ, Sun SS. Comparison of maternal and fetal complications in elective and emergency cesarean section: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296(3): 503.

ÇOCUK NEFROLOJİ KLİNİĞİNDE 2008 - 2013 YILLARI ARASINDA KRONİK BÖBREK HASTALIĞI İLE İZLENEN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE FOLLOWED IN PAEDIATRIC NEPHROLOGY CLINIC BETWEEN 2008 AND 2013

Beste KİPÇAK YÜZBAŞI¹, Sare Gülfem ÖZLÜ², Özlem AYDOĞ³

¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

²Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

³Medicalpark Bahçelievler Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada, Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) tanısıyla takipli hastaların KBH etiyolojisi, evreleri, medikal ve renal replasman tedavilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nefroloji Kliniğinde Ocak 2008-Ocak 2013 tarihleri arasında KBH tanısı alan en az 6 ay süreyle takip ve tedavi edilen 0-19 yaş grubu 193 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi.

BULGULAR: En sık görülen başvuru şikâyetleri; vücutta şişlik, bulantı-kusma ve büyüme geriliğiydi. Evre I'de 9 (%4,7) hasta, evre II'de 35 (%18,1) hasta, evre III'te 48 (%24,9) hasta, evre IV'te 40 (%20,7) hasta ve evre V'te 61 (%31,6) hasta bulundu. Yaş grubu ile KBH evreleri karşılaştırıldığında; 0-4 yaş grubunda evre V hasta sayısı (20 hasta - %55,6) daha yüksek saptandı (p:0,035). Etiyolojiye göre yapılan sınıflamada en sık görülen neden ürolojik/tübülointerstisyel hastalıklardı (%47,2). Takip süresince hastaların 78'i (%40,4) sadece konservatif tedavi ile 115 hasta (%59,6) ise renal replasman tedavisi (RRT) ile izlendi. RRT alan hastaların 55'ine periton diyalizi (PD), 46'sına hemodiyaliz (HD) tedavisi uygulanırken 14 hastaya renal transplantasyon yapıldı. Ölüm nedeni 5 hastada (%38,4) kardiyovasküler nedenler, 5 hastada (%38,4) enfeksiyon ve 2 hastada (%15,3) serebrovasküler nedenlerdi.

SONUÇ: Çalışmamız erken evre KBH hastalarının tespitinin büyük önem arz ettiğini göstermiştir. KBH olan hastalarda görülen komplikasyonlar yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir. Çalışmamız KBH'nın erken tanı ve tedavisi, gelişebilecek komplikasyonların tanınmasına olan ihtiyacı vurgulamaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER: Çocuk, Etiyoloji, Kronik böbrek hastalığı, Tedavi.

ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of this study was to evaluate the etiology, stages, medical and renal replacement therapies of patients followed up with the diagnosis of chronic kidney disease (CKD).

MATERIAL AND METHODS: The files of 193 patients aged 0-19 years who were diagnosed with CKD and followed and treated for at least 6 months in the Paediatric Nephrology Clinic of Dr. Sami Ulus Maternity, Gynaecology, Paediatrics Training and Research Hospital between January 2008 and January 2013 were retrospectively analyzed.

RESULTS: The most common presenting complaints were body swelling, nausea-vomiting, and growth retardation. There were 9 (4.7%) patients in stage I, 35 (18.1%) in stage II, 48 (24.9%) in stage III, 40 (20.7%) in stage IV and 61 (31.6%) in stage V. When age group and CKD stages were compared, the number of stage V patients (20 patients - 55.6%) was higher in the 0-4 age group (p:0.035). The most common etiological classification was urological/tubulointerstitial diseases (47.2%). During the follow-up period, 78 patients (40.4%) were followed up only with conservative treatment, and 115 patients (59.6%) were followed up with renal replacement therapy (RRT). Peritoneal dialysis (PD) was performed in 55 patients, hemodialysis (HD) in 46 patients and renal transplantation was performed in 14 patients. The cause of death was cardiovascular causes in 5 patients (38.4%), infection in 5 patients (38.4%) and cerebrovascular causes in 2 patients (15.3%).

CONCLUSIONS: Our study showed that the detection of early-stage CKD patients is of great importance. Complications in patients with CKD significantly affect the quality of life. Our study emphasizes the need for early diagnosis and treatment of CKD and recognition of complications that may develop.

KEYWORDS: Child, Etiology, Chronic kidney disease, Treatment.

Geliş Tarihi / Received: 29.03.2024

Kabul Tarihi / Accepted: 06.02.2025

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Beste KİPÇAK YÜZBAŞI

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

E-mail: byuzbasi@pau.edu.tr

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-9850-931X, 0000-0002-9609-1511, 0000-0002-2157-7226

Etik Kurul / Ethical Committee: Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Çalışmalar Etik Kurulu (20.09.2023/420962).

GİRİŞ

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) böbrek yapısı veya fonksiyonlarında, en az üç ay boyunca devam eden ve sağlığı olumsuz etkileyen anormallikler olarak tanımlanır (1). Günümüzde KBH 15-74,7 vaka/milyon çocuk küresel prevalansa sahiptir (2). KBH, çocuklarda erişkinlere nazaran daha nadirdir ve daha farklı klinik özellikler gösterir. Çocukluk çağı KBH'nın yetişkinlik döneminde uzun vadeli komplikasyonları olmaktadır (3).

Çocukluk çağında KBH'nın nedenleri erişkinlerden farklıdır. Böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri (CAKUT) genel olarak çocuklar arasında böbrek hastalığının en yaygın nedenidir; özellikle 0-5 yaş arası çocuklarda daha sık görülür; 6-12 yaş arası çocuklarda ise glomerülonefritler (GN) KBH etiolojisi içinde daha fazla karşımıza çıkmaktadır (1, 4, 5).

KBH'da erken tanı, uygun tedavi ve izlemin yapılabilmesi, komplikasyon ve risklerin belirlenmesi, hasta eğitimi için kılavuz oluşturulması amacı ile evreleme sistemine ihtiyaç duyulmuştur. Bu amaçla K/DOQI çalışma grubu, KBH' li hastalar için böbrek fonksiyonlarına dayanan bir sınıflandırma şeması geliştirmiştir. Bu sınıflandırma şeması GFH ölçümüne dayalı olup KBH beş evreye ayrılmaktadır (1). KBH tedavisinde erken evrelerde konservatif tedavi, ileri evrelerde (özellikle evre 5 KBH) renal replasman tedavisi uygulanır. Konservatif tedavide amaç; yaşam kalitesini artırmak, böbrek fonksiyon bozukluğunun ilerlemesini potansiyel olarak yavaşlatmak, KBH'nin çeşitli metabolik komplikasyonlarını taramak ve tedavi etmektir (6).

Çocuklarda KBH'nin erken tanınması, ilerlemesinin yavaşlatılması, tedavisi ve komplikasyonların yönetimi son derece önemlidir (2).

Bu çalışmada, KBH tanısı ile izlenmekte olan hastaların demografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi, KBH etiolojisinin belirlenmesi, progresyona etki eden faktörlerin değerlendirilmesi ve uygulanan tedavilerin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nefroloji Kliniğinde

2008 - 2013 yılları arasında Ulusal Böbrek Vakfı Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi (NK-F-K/DOQI) kriterlerine göre KBH tanısı alan, 19 yaşından küçük en az 6 ay boyunca izlenen 193 olgu retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastaların demografik özellikleri, ilk başvuru semptomları, klinik özellikleri, laboratuvar parametreleri, radyolojik incelemeleri, KBH etiolojisi, evreleri ve aldıkları tedaviler değerlendirildi. Hastalar yaşlarına göre 0-4 yaş, 5-9 yaş, 10-14 yaş, 15-18 yaş olmak üzere dört grup olarak sınıflandırıldı. KBH evrelendirmesi, Schwartz formülü (7) kullanılarak hesaplanan kreatinin klirens değerlerine, renal patoloji ve görüntüleme bulgularına göre yapıldı. KBH'da erken tanı, uygun tedavi ve izlemin yapılabilmesi, komplikasyon ve risklerin belirlenmesi, hasta eğitimi için kılavuz oluşturulması amacı ile evreleme sistemine ihtiyaç duyulmuştur.

Bu amaçla K/DOQI çalışma grubu, KBH' li hastalar için böbrek fonksiyonlarına dayanan bir sınıflandırma şeması geliştirmiştir. Bu sınıflandırma şeması GFH ölçümüne dayalı olup KBH beş evreye ayrılmaktadır (8). Hastaların boy ve vücut ağırlığının değerlendirilmesinde, Neyzi ve ark. (9)'nın Türk çocukları için hazırladıkları persentil çizelgeleri kullanıldı ve 3 persentilin altı büyüme geriliği olarak değerlendirildi.

Etik Kurul

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (20.09.2023/ 420962).

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS for Windows Version 15,0 paket programıyla analiz edildi. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma, median [minimum – maksimum] değerler ile kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sayısal değişkenlerin normalliği Kolmogorov- Smirnov testi ile incelendi. Sayısal değişkenler bakımından gruplar arası farklılıklar, grup sayısına göre Mann Whitney U testi veya Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki-kare analizi ile incelendi. İlk ve son değerlendirmeler bakımından farklılık olup olmadığı sayısal değişkenler için Wilcoxon testi ile kategorik

değişkenler içinse McNemar testi ile değerlendirildi. Tüm incelemelerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda 193 KBH hastası incelendi. Hastaların takip süresi ortalama $44,25 \pm 36,49$ ay (6-156 ay) bulundu. Hastaların 93'ü (%48) kız, 100'ü (%52) erkek idi. Hastaların tanı yaş ortalamaları $8,8 \pm 4,8$ yıl (2-204 ay) olarak tespit edildi. En sık başvuru şikayetleri; vücutta şişlik (%15,5), bulantı-kusma (%14,8), büyüme geriliği (%12,5), karın ağrısı (%10,4) iken fizik muayene bulgularında; 103 hastada (%53,6) büyüme geriliği, 80 hastada (%41,5) hipertansiyon, 59 hastada (%30,4) kardiyak üfürüm, 47 hastada (%24,2) ödem, 45 hastada (%23,2) solukluk ve cilt rengi değişikliği saptandı.

Laboratuvar bulgularına göre 132 hastada (%67,9) sekonder hiperparatiroidizm, 108 hastada (%56) hiperürisemi, 92 hastada (%47,1) anemi, 82 hastada (%42,4) metabolik asidoz, 77 hastada (%39,8) hiperfosfatemi, 66 hastada (%34) hipoalbuminemi, 40 hastada (%20,7) hipokalsemi ve 19 hastada (%9,8) hiperkalemi mevcuttu.

Tanı sırasında 109 hastanın (%57,4) boyu 3 persantilin altında, 30 hastanın (%15,8) boyu 3-10 persantilde ve 51 hastanın (%26,8) boyu 10 persantil üstünde bulundu. Yine benzer olarak 104 hastanın (%54,7) kilosu 3 persantilin altında, 27 hastanın (%14,2) kilosu 3-10 persantilde ve 59 hastanın (%31,1) boyu 10 persantil üstünde saptandı. Dört hastanın boy ve kilosuna dosyalardan ulaşılamadı. KBH'nın etiyolojik nedenleri incelendiğinde, en sık ürolojik/tübülo-interstisyel hastalıklar (%47,2) ve ikinci sıklıkta ise primer glomerülonefritlerin (%18,1) görüldüğü saptandı. Ürolojik hastalıklar içinde en sık vezikoüreteral reflü (VUR) (%19,7), primer glomerülonefritler içinde ise en sık fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS) (%6,7) saptandı.

Tanı anındaki yaş ve etiyolojik nedenler karşılaştırıldığında; tüm yaş gruplarında ilk sırada ürolojik hastalıklar yer almakta iken, 0-4 yaş grubunda ikinci en sık nedeni kistik böbrek hastalıkları, 4 yaş üstünde ikinci en sık nedeni ise primer glomerülonefritler oluşturmaktaydı (**Tablo 1**).

Tablo 1: Hastaların Yaş Gruplarına Göre Etiyolojik Dağılımları

Etiyolojik Nedenler	0-4	5-9	10-14	15-18	Toplam (n/%)
Ürolojik problemler/Tübülointerstisyel hastalıklar	15	33	33	10	91 (%47)
Primer glomerülonefritler	5	12	14	4	35 (%18)
Kistik böbrek hastalıkları	7	6	4	1	18 (%10)
Sekonder glomerulopatiler	1	1	10	2	14 (%7)
Hereditör/metabolik hastalıklar	6	3	1	0	10 (%5)
Renal neoplazi	1	0	0	0	1 (%0,5)
Nedeni bilinmeyenler	1	10	10	3	24 (%12,5)
TOPLAM	36	65	72	20	193 (%100)

Ürolojik problemler/Tübülointerstisyel hastalıklar: Vezikoüreteral reflü (VUR), Obstruktif üropati, Renal Hipoplazi/Displazi, Nörojenik mesane, Kronik pyelonefrit, Nefrolitiazis, tübülointerstisyel nefrit (TIN). Primer glomerülonefritler: FSGS, membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN), Kresentik glomerülonefrit, Diğer Kistik Böbrek hastalıkları: Otozomal resesif polistik böbrek hastalığı (PKBH), Nefronofitizis, Multistik-displastik böbrek, Diğer Sekonder Glomerulopatiler: Amiloidoz, sistemik lupus eritematozus (SLE), hemolitik üremik sendrom (HÜS), Vaskülitler Hereditör/Metabolik Hastalıklar: Alport hastalığı, Sistinozis, Primer hiperoksalüri, Diğer

Olgulara tanı sırasında NKF-K/DOQI'nin belirlediği kriterlere göre KBH evrelemesi yapıldığında; 9 hasta (%4,7) Evre I, 35 hasta (%18,1) Evre II, 48 hasta (%24,9) Evre III, 40 hasta (%20,7) Evre IV ve 61 hasta (%31,6) Evre V'te bulundu. Olguların yarısından fazlasının ilk başvuru da Evre IV ve V'te olduğu görüldü. Evrelere göre hipertansiyon ve anemi sıklığına bakıldığında; GFH azaldıkça anemi ve hipertansiyon sıklığında artış saptandı (**Tablo 2**).

Tablo 2: Evrelere göre hipertansiyon ve anemi sıklığı

KBH evreleri	Hipertansiyon		Anemi	
	n	%	n	%
I	2	2,5	1	1
II	13	16,3	4	4,4
III	14	17,5	12	13,2
IV	17	21,2	25	27,6
V	34	42,5	49	53,8

Tanı anında Son Dönem Böbrek Yetmezliği (SDBY) saptanan hastaların 34'ünde (%55,7) hipertansiyon, 49'unda (%80,3) anemi, 34'ünde (%55,7) büyüme geriliği, 29'unda (%47,5) asidoz, 44'ünde (%72) sekonder hiperparatiroidizm mevcuttu. Tanı anında SDBY olan hastalarda hipertansiyon ($p=0,006$) ve anemi ($p=0,000$) sıklığı SDBY olmayanlara göre daha yüksek bulunurken, büyüme geriliği, asidoz ve sekonder hiperparatiroidizm açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,607$, $p=0,334$, $p=0,487$). İzlemde evre 1-4 olan 132 hastanın 52'sinde SDBY gelişti. Başvuru evrelerine göre incelendiğinde; 5'i (%9,6) Evre I'den, 10'u (%19,2) Evre II'den, 13'ü (%25) Evre III'ten ve 24'ü (%46,2) Evre IV'ten SDBY'ye geçtiği saptandı. SDBY gelişme süresi ort. 25,28 ay (1-90 ay) saptandı. Hastaların evresi ilerledikçe SDBY gelişme olasılığının arttığı bilinmektedir bizim çalışmamızda bu bilgiyi destekler niteliktedir. SDBY gelişen 52 hastanın, 9'unda SDBY gelişiminin araya giren şiddetli enfeksiyonlara veya glomerüler hastalığın hızlı seyrine bağlı olarak kısa sürede gerçekleştiği; 43'ünde ise düzensiz

ilaç kullanımı ve takibe bağlı olarak daha uzun sürede gerçekleştiği tespit edildi. Takip süresince hastalarımızın 78'i (%40.5) prediyaliz dönemi, 115'i (%59.5) RRT tedavisi altında izleniyordu. RRT alan hastaların 55'ine periton diyalizi (PD), 46'sına hemodiyaliz (HD) tedavisi uygulanırken 14 hastaya renal transplantasyon yapıldı. Renal transplantasyon yapılan olguların 4'ü diyalize girmeden (pre-emptif), 10'u ise bir diyaliz tedavisinden sonra (7'si PD, 3'ü HD tedavilerinden sonra) böbrek nakli olmuşlardı (**Tablo 3**).

Tablo 3: Hastaların Renal Replasman Tipine Göre Dağılımı

Tedavi yöntemi	Hasta sayısı (n)	%
Prediyaliz	78	40,4
RRT	115	59,6
Periton diyalizi	55	28,5
Hemodiyaliz	46	23,8
Transplantasyon	14	7,3
Pre-emptif	4	2,1
Diyaliz sonrasında	10	5,2

RRT: Renal Replasman Tedavisi, %: Hasta Yüzdesi

Hastaların medikal tedavileri **Tablo 4**'de gösterilmiştir. İlaç kullanım sıklığı pre-diyaliz, HD ve PD hastalarında kendi içlerinde karşılaştırıldığında; HD yapılan hastalarda antihipertansif ve eritropoetin (EPO) kullanımı (sırasıyla p=0,002, p=0,000); PD yapılan hastalarda EPO ve esansiyel aminoasit kullanımı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,000, p=0,000).

Takip süresince hastaların 14'ü renal transplantasyon, 19'u yaş sınırını geçmesi nedeniyle dış merkeze sevk edilirken, 13 hasta çeşitli nedenlerle eksitus oldu. Ölüm nedeni 5 hastada kardiyovasküler nedenler, 5 hastada enfeksiyon, 2 hastada santral sinir sistemini etkileyen olaylar ve 1 hastada masif gastrointestinal sistem kanama olarak saptandı.

Tablo 4: Tedavi Grupları Arasında İlaç Kullanımının Karşılaştırılması

Tedavi	Prediyaliz		Periton Diyalizi		Hemodiyaliz		Tüm hastalar	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Antihipertansif ilaç	42	51	41	66	40	82	123	64
Antifosfat ilaç (Kalsiyum asetat)	31	38	35	56	34	69	100	52
Eritropoetin	18	22	45	73	36	73	99	51,2
Oral demir	65	79	45	73	25	51	135	70
İntravenöz demir	10	12,2	18	29	9	18,3	37	19,2
Aktif D vitamini	51	62	44	71	31	63	126	65
Esansiyel aminoasit	11	13	42	68	28	57	81	42

N:Hasta Sayısı , %: Hasta Yüzdesi

TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığının (KBH) 2040 yılına kadar bulaşıcı olmayan ölüm nedenlerinin önde gelen sebeplerinden biri olacağı tahmin edildiğinden, epidemiyolojisini anlamak sağlık hizmetlerinin planlanması için gereklidir (2).

Kliniğimizde 5 yıl süresince takip edilen 193 KBH'lı hastanın ortalama tanı yaşı $8,8 \pm 4,8$ yıldır. Ülkeler arasında çeşitli nedenlerle tanı yaşı farklılık gösterebilmektedir. Farklı ülkelere yapılan çalışmalarda; İtalya'da tanı yaşı 6,9 (10), Belçika'da 3 (11), İspanya'da 3,9 (12), Pakistan'da 10 (2) olarak saptanmıştır. Ülkemizde 2012'de 5-18 yaş grubu 3622 hastanın dahil edildiği CREDIT çalışmasında $11,8 \pm 3,4$ yıl (13), Bek ve ark. (14)'nın çalışmasındaki ortalama tanı yaşı $8,05 \pm 5,25$ yıl olarak bulunmuştur. Bizim bulgularımızın da ülkemiz verileri ile korele olduğu saptanmıştır. Tanı yaşının ileri olması hastaların düşük sosyoekonomik düzeyine bağlı olarak sağlık kuruluşlarına geç başvurularıyla ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızda hastalarımızın %4,7'si evre I, %18,1'i evre II, %24,9'u evre III, %20,7'si evre IV ve %31,6'sı evre V'te hastaneye başvurmuştur. Hastaların %52,3'ünün ilk hastane başvurusunda evre IV ve SDBY tablosunda olduğu saptandı. Benzer şekilde Pakistan'da 229 hastanın incelendiği 10 yıllık bir çalışmada başvuru anında hastaların %73'ünün evre 3-5 olduğu ve yalnızca %5'inin evre I olduğu bildirilmiştir (2). İngiltere'de yapılan bir çalışmada, böbrek fonksiyonları ciddi şekilde azalmış çocukların daha yoksul bölgelerde yaşadığı tespit edilmiştir (15). KBH hastalarının erken evrede saptanması prognoz ve sağkalım açısından son derece önemlidir; ancak erken evrelerde hastalık sessiz seyirli olabilmektedir. Çalışmamızda ileri evrelerdeki hastaların çokluğu düşük sosyoekonomik düzeye sahip olmaları nedeni ile sağlık kuruluşlarına geç başvurduklarını düşündürmektedir, bu durum da erken tanı ve tedavideki yetersizliklere yol açabilmektedir. Pediatrik KBH'nin nedenleri erişkinlerden farklıdır. Birçok çalışmada çocukluk çağı yaş grubunda KBH'nin en yaygın sebebinin CAKUT olduğu gösterilmiştir (1,3,5,13,16,17). Glomerulopatinin dağılımı yaşa göre değişmektedir ve ileri yaş gruplarında daha sık görülür (3-6). Bizim çalışmamızda da hastalar altta yatan nedenlere göre değerlendirildiğinde; literatürle uyumlu olarak KBH'nin en sık nedeninin konjenital ürolojik hastalıklar ve tübülointertisyel hastalıklar olduğu görüldü. Bu grup içerisinde nörojenik mesane ve VUR en sık neden olarak bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise %49 oranında CAKUT KBH'nin en sık nedeni olarak saptanmış

olup obstrüktif üropati ve reflü nefropatisi bu gruptaki en sık neden olarak bulunmuştur (2).

Çalışmamızda cinsiyet ile etiyolojik nedenler karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Bununla beraber obstrüktif üropatisi olan 7 hastanın erkek olması dikkat çekmektedir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak KBH etiyolojisinde, ürolojik hastalıklardan sonra primer glomerülonefritlerin ikinci en sık neden olduğu bulundu. Bu grup içinde literatürle uyumlu olarak en sık FSGS gözlendi (3, 5,18). Çalışmamızda KBH etiyolojisinde saptanan diğer nedenler ise sekonder glomerülopatiler, hereditör/metabolik nedenler, kistik renal hastalıklar olup hastaların %12,4'ünde ise bir neden gösterilemedi. Bu veriler, ülkemizde çocukluk çağı KBH'nın sık nedenlerinden bir bölümünün düzeltilebilir olan konjenital üriner sistem anormallikleri olan hastalarda gelişen kronik pyelonefrit olduğunu göstermektedir.

KBH'li çocuklarda büyümenin bozulması, en önemli komplikasyonlardan biridir. KBH özellikle süt çocukluğunda başlarsa büyüme geriliği daha ciddi olmaktadır (3). Bu çocuklarda büyümenin bozulmasına katkıda bulunan risk faktörleri ise yetersiz beslenme, anemi, metabolik asidoz, sıvı ve elektrolit anormallikleri, mineral ve kemik bozuklukları olarak belirlenmiştir. Özellikle bebeklikte ve erken çocukluktan sonra, büyüme bozukluğu temel olarak büyüme hormonu (GH) metabolizmasındaki ve bunun ana aracısı olan insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I)'deki bozukluklardan kaynaklanmaktadır (3). Masalskiené ve ark. (16)'nın yaptığı çalışmada evre 4-5 hastalarda hipertansiyon ve anemi sıklığı evre 2-3 hastalar ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuş, büyüme geriliği ve metabolik asidoz için anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda büyüme geriliği oranı yurtdışından bildirilen son yayınlara göre yüksek saptanırken (16,19).

Türkiye'den yapılan çok merkezli çalışmaların büyüme geriliği sıklığı ile benzerlik göstermektedir (13,14). Bunun sebebini, ülkemizde KBH etiyolojisinde daha ciddi büyüme geriliğine neden olan üriner sistem anormalliklerin sık bulunması, tanı anında çoğu hastanın ileri evrelerde bulunması ve hastaların sağlık kuruluşlarına geç başvurmaları olarak açıklayabiliriz.

Çocuklarda KBH'nin klinik olarak önemli ve en yaygın komplikasyonlarından biri anemidir. Hastaneye yatış ve ölüm riskinin artması, kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin gelişmesi ve ilerlemesi gibi çeşitli olumsuz klinik sonuçlar doğurmaktadır (20). KBH'nin ilerleyen evreleriyle birlikte anemi prevalansı da artar. Kuzey Amerika Pediatrik Böbrek Araştırmaları ve İşbirliği Çalışmalarından (NAPRT-CS) elde edilen veriler değerlendirildiğinde anemi prevalansının evre III KBH'de %73, evre IV'te %87 ve evre V'de >%93 olduğunu göstermektedir (21). Çalışmamızda tanı anında hastaların %47,1'inde anemi mevcuttu ve GFH azaldıkça anemi sıklığının da arttığı gözlendi.

Hipertansiyon, KBH'nin kontrol edilmesi en zor komplikasyonlarından biri olarak kabul edilmektedir. Hastalığın en erken evrelerinden itibaren görülebilir ve GFH azaldıkça prevalansının arttığı bilinmektedir. Çocuklarda kronik böbrek hastalığı çalışma grubunun (CKiD) yaptığı bir çalışma, kayıt sırasında katılımcıların %54'ünde hipertansiyonun mevcut olduğunu ve antihipertansif tedaviye rağmen çocukların %48'inde hipertansiyonun sebat ettiğini bildirmişlerdir (3). Çalışmamızda da literatürle (22,23) benzer şekilde hastalarımızın %41,5'i hipertansif bulunmuş ve GFH azaldıkça hipertansiyon görülme sıklığının anlamlı olarak arttığı saptanmıştır.

RRT seçimi, hastanın klinik durumu, ailelerin sosyal durumları ile ilişkili olarak değişebildiği gibi, ülkelerin sosyal ekonomik imkanları da bu seçimde son derece etkilidir. Bu nedenle RRT seçimi, özellikle renal transplantasyon açısından ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Hastalarımızın 78'i (%40.5) prediyaliz dönemdedi, 115'i (%59.5) RRT tedavisi altında izleniyordu. Diyaliz tedavisi uygulananların %56'sı PD ve %44'ü HD tedavisi almıştır. Özellikle erken yaş grubunda, teknik özelliklerin daha uygun olmasından dolayı PD öncelikle tercih edilmektedir (24). ANZDATA, USRDS ve ERA-EDTA kayıtlarına göre çocuklarda HD ile RRT'ye başlayanların oranı tüm vakaların yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. 5 yaş öncesi dönemde PD yüksek oranda kullanılırken, 5 yaş üstü hastalarda HD tercih edilmektedir. 2013 yılı itibari ile Türk nefroloji derneği (TND) kayıtlarına göre; 796 (%37,3) HD hastası, 1080 (%50,6) PD hastası, 255 (%11,9) nakilli hasta (29 hasta preemptif olmak üzere)

olduğu raporlanmıştır (25) Çalışmamızın yapıldığı dönemdeki bu veriler çalışmanın yapıldığı merkezin Türkiye verileri ile uyumluluğunu göstermektedir. 2022 yılı TND raporlarında ise 110 HD hastası, 240 PD hastası ve 773 böbrek nakilli hasta olduğu görülmektedir ve 2022 yılı içinde yapılan 81 nakilin %36,84'ü preemtif olarak raporlanmıştır. Yıllar içinde böbrek nakli oranının ve PD oranının arttığı verilerde görülmektedir (26). Ayrıca Uluslararası raporlarda ki verilerde son yıllarda preemtif böbrek naklinde de artma eğilimi olduğu desteklemektedir (5, 27, 28).

Böbrek yetmezliği olan çocuklar, böbrek yetmezliği olmayanlara kıyasla 30-60 kat daha yüksek ölüm riskine maruz kalmaktadır. USRDS 2023 verilerine göre SDBY'li çocuklarda bilinen en yaygın ölüm nedeni kardiyovasküler sebepler olup bunu enfeksiyonlar takip etmektedir (5). Kanada, Avustralya ve Yeni Zelanda'da en sık ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklar iken, Avrupa ve Asya ülkeleri dahil olmak üzere diğer bölgelerde en sık ölüm nedeni enfeksiyonlar olarak bildirilmiştir (4). Çalışmamızda da en sık ölüm nedeni olarak kardiyovasküler hastalık ve enfeksiyonlar eşit oranda saptanmıştır. Bu sonucun ülkemizin gelişmekte olan ülke özelliği sebebi ile olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; retrospektif bir çalışma olması ve bu nedenle eksik veriler nedeniyle ilgili tüm risk faktörlerinin araştırılamaması, ayrıca çalışmanın kentsel bir üçüncü basamak sevk merkezine dayanması bu nedenle de bulguların tüm nüfusa genellenememesidir. KBH ilerleyici bir hastalık olması, riskli ve pahalı tedavisi ve yüksek ölüm riski nedeni ile önemli bir sağlık sorunudur. KBH olan hastalarda görülen komplikasyonlar yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir. Çocukluk yaş grubunda en sık neden olan CAKUT'un ve diğer nedenlerin tanımlanması ve gerekli müdahalelerin yapılması sağkalımın artırılması için önemlidir. Çalışmamız KBH'nin erken tanı ve tedavisi, gelişebilecek komplikasyonların tanınmasına olan ihtiyacı vurgulamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4S):117-314.
2. Amanullah F, Malik AA, Zaidi Z. Chronic kidney disease causes and outcomes in children: Perspective from a LMIC setting. *PLoS One.* 2022;17(6):e0269632.
3. Becherucci F, Roperto RM, Materassi M, Romagnani P. Chronic kidney disease in children. *Clin Kidney J.* 2016;9(4):583-91.
4. Harada R, Hamasaki Y, Okuda Y, et al. Epidemiology of pediatric chronic kidney disease/kidney failure: learning from registries and cohort studies. *Pediatr Nephrol.* 2022;37(6):1215-29.
5. United States Renal Data System. 2023 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2023; <https://adr.usrds.org/2023/chronic-kidney-disease/5-%23kidney-and-urolologic-disease-among-children-and-adolescents> (Erişim Tarihi 29.03.2024)
6. Kliegman Robert M. (Edited by). Nelson Textbook of Pediatrics In: Claes DJ, Mitsnefes M. Chapter 550.2 Chronic Kidney Disease. 21st edition. 2019:10887-10902.
7. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(3):629-37.
8. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics.* 2003;111(6):1416-21.
9. Neyzi O, Günöz H, Furman A. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2008;51:1-14.
10. Ardissino G, Daccò V, Testa S et al. Italkid Project. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the Italkid project. *Pediatrics.* 2003;111(4 Pt 1):e382-7.
11. Mong Hiep TT, Ismaili K, Collart F et al. Clinical characteristics and outcomes of children with stage 3-5 chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(5):935-40.
12. Areses Trapote R, Sanahuja Ibáñez MJ, Navarro M; Investigadores Centros Participantes en el REPIR II. Epidemiología de la enfermedad renal crónica no terminal en la población pediátrica española. Proyecto REPIR II [Epidemiology of chronic kidney disease in Spanish pediatric population. REPIR II Project]. *Nefrologia.* 2010;30(5):508-17.
13. Soylemezoglu O, Duzova A, Yalçinkaya F, et al. Chronic renal disease in children aged 5-18 years: a population-based survey in Turkey, the CREDIT-C study. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27 (3):146-51.
14. Bek K, Akman S, Bilge I et al. Chronic kidney disease in children in Turkey. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(4):797-806.

- 15.** Plumb L, Magadi W, Casula A et al. Advanced chronic kidney disease among UK children. *Arch Dis Child*. 2022;107:1043-45.
- 16.** Masalskienė J, Rudaitis Š, Vitkevič R, et al. Epidemiology of Chronic Kidney Disease in Children: A Report from Lithuania. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(2):112.
- 17.** Chiou YY, Lin CY, Chen MJ et al. Etiology and pediatric chronic kidney disease progression: Taiwan Pediatric Renal Collaborative Study. *J Formos Med Assoc*. 2016;115(9):752-63.
- 18.** Warady BA, Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(12):1999-2009.
- 19.** Abukwaik WM, Baracco R, Jain A, et al. Clinical profile of children incidentally found to have advanced kidney failure. *Pediatr Nephrol*. 2022;37(5):1097-103.
- 20.** Atkinson MA, Warady BA. Anemia in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(2):227-38.
- 21.** Atkinson MA, Furth SL. Anemia in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(11):635-41.
- 22.** Staples AO, Greenbaum LA, Smith JM et al. Association between clinical risk factors and progression of chronic kidney disease in children. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(12):2172-9.
- 23.** Wong H, Mylrea K, Feber J, et al. Prevalence of complications in children with chronic kidney disease according to KDOQI. *Kidney Int*. 2006;70(3):585-90.
- 24.** Kliegman Robert M. (Edited by). *Nelson Textbook of Pediatrics* In: Claes DJ, Goldstein SL. Chapter 550.3 End-Stage Renal Disease. 21st Edition. 2019;21:10903-5.
- 25.** Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon 2014 Raporu, Türk Nefroloji Derneği https://nefroloji.org.tr/uploads/folders/file/registry_kitabi_2014.pdf (Erişim Tarihi: 24.12.2024)
- 26.** Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon 2022 Raporu, Türk Nefroloji Derneği https://nefroloji.org.tr/uploads/pdf/REGISTRY2022_web.pdf (Erişim Tarihi: 24.12.2024)
- 27.** ANZDATA 46th Annual Report 2023 (data to 2022). ANZDATA 46th Annual Report 2023. November 23, 2023. Accessed 21 Dec 2023. <https://www.anzdata.org.au/report/anzdata-46th-annual-report-2023-data-to-2022/>. (Erişim Tarihi: 29.03.2024)
- 28.** Bonthuis M, Vidal E, Bjerre A et al. Ten-year trends in epidemiology and outcomes of pediatric kidney replacement therapy in Europe: data from the ESPN/ERA-EDTA Registry. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(8):2337-48.

DIYABETİK RETİNOPATİLİ HASTALARDA CİNSEL DİSFONKSİYON SIKLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF THE FREQUENCY OF SEXUAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH DIABETIC RETINOPATHY

Betül DERTSİZ KOZAN¹, Gönül KARATAŞ DURUSOY², Mehmet Sinan ATKIN², Bahadır UTLU³

¹SBÜ Gazi Yaşargil Eğitimve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği

²Dr.Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği

³Erzurum Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği

ÖZET

AMAÇ: Diyabet endotel disfonksiyonu ve ateroskleroza neden olan sistemik bir hastalıktır. Diyabetik retinopati(DRP) nedeni ile takipli erkek olgularda ve DRP olmayan diyabetli erkek olgularda erektil disfonksiyon (ED) sıklığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamızda grup 1'de DRP'si olan, grup 2'de DRP'si olmayan fakat diyabeti olan, grup 3'de sağlıklı olguların olduğu kontrol grubuna ayrıldı. Tüm olgularda ED değerlendirilmesi için Uluslararası Eretil İşlev Formu anketi uygulanmıştır. Bu ankete göre skoru (0-10) arasında olanlar ciddi; (11-16) olanlar orta; (17-21) olanlar hafif-orta; (22-25) olanlar hafif; (26-30) ED yok olarak değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmaya grup 1'de 25 olgu, grup 2'de 25 olgu ve grup 3'de 25 olgu olmak üzere toplam 75 olgu dahil edilmiştir. Anket skorlamasına göre grup 1'de; 2 (%8)'inde ED yok, 3 (%12)'ünde hafif ED, 18 (%72)'inde hafif-orta ED, 1 (%4)'inde orta ED, 1 (%4)'inde ciddi ED olduğu gözlenmiştir. Grup 2'de; 15 (%60)'inde ED yok, 3 (%12)'ünde hafif ED, 5 (%20)'inde hafif-orta ED, 1 (%4)'inde orta ED, 1 (%4)'inde ciddi ED olduğu gözlenmiştir. Grup 3'de ise 1 (%4)'inde hafif-orta ED, 4 (%16)'ünde hafif ED, 20 (%80)'inde ED yok olarak gözlemlenmiştir. Yaş arttıkça ED derecesinde artış gözlenmiştir (p<0.05). Diyabet, DRP olsun ya da olmasın ED oluşumunu kontrol grubuna göre arttırmaktadır (p<0.05).

SONUÇ: Diyabet, mikrovasküler hasar ve nöropati oluşturarak hastalarda hayat kalitesini etkileyen ciddi sonuçlar doğurmaktadır. ED, diyabetli hastalarda özellikle retinopati gelişmiş ise daha sık görülmekte ve bu hastaların yaşam kalitesini düşürmektedir. Diyabet hastalarında DRP gelişmese bile ED gelişimi artmaktadır.

ANAHTAR KELİMELE: Diyabetik retinopati, Eretil disfonksiyon, Diyabet.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Diabetes is a systemic disease that causes endothelial dysfunction and atherosclerosis. It was aimed to evaluate the frequency of erectile dysfunction (ED) in male patients being followed up due to diabetic retinopathy (DRP) and in male diabetic patients without DRP.

MATERIAL AND METHODS: In our study, participants/patients were divided into three groups: Group 1 with DRP, Group 2 without DRP but with diabetes, and Group 3 as a control group consisting of healthy cases. The International Erectile Function Form questionnaire was applied to all cases to evaluate ED. According to this survey, scores between 0 and 10 were classified as severe; between 11 and 16 as moderate; between 17 and 21 as mild to moderate; between 22 and 25 as mild; and between 26 and 30 as no ED.

RESULTS: A total of 75 cases were included in the study, 25 cases in group 1, 25 cases in group 2 and 25 cases in group 3. According to the survey scoring, group 1 is; 2 (8%) had no ED, 3 (12%) had mild ED, 18 (72%) had mild-moderate ED, 1 (4%) had moderate ED, 1(4%) had severe ED. It has been observed that ED is present. In Group 2, 15 (60%) had no ED, 3 (12%) had mild ED, 5 (20%) had mild-moderate ED, 1 (4%) had moderate ED, 1 (4%) had mild ED.) was observed to have serious ED. In Group 3 controls, 1 (4%) had mild-moderate ED, 4 (16%) had mild ED, and 20 (80%) had no ED. An increase in the degree of ED was observed as age increased (p<0.05). Diabetes increases the occurrence of ED with or without DRP compared to the control group (p<0.05).

CONCLUSIONS: Diabetes causes serious consequences that affect the quality of life of patients by causing microvascular damage and neuropathy. ED is more common in patients with diabetes, especially if retinopathy has developed, and it reduces the quality of life of these patients. ED development increases in diabetic patients even if DRP does not develop.

KEYWORDS: Diabetic retinopathy, Erectile dysfunction, Diabetes.

Geliş Tarihi / Received: 21.03.2024

Kabul Tarihi / Accepted: 06.02.2025

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm. Dr. Betül DERTSİZ KOZAN

SBÜ Gazi Yaşargil Eğitimve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği

E-mail: dr.dertsiz@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-0667-2866, 0000-0001-7768-9430, 0000-0003-3054-6031, 0000-0002-7129-2181

Etik Kurul / Ethical Committee: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (27.06.2018-146).

GİRİŞ

Diyabet, dünyada 2015 yılı itibari ile yaklaşık 420 milyon kişide görülmüyorken bu sayının 2040 yılında yaklaşık 650 milyona ulaşacağı öngörülmektedir. Ülkemizde diyabet insidansı erkeklerde 2021 de %14,2 olarak bildirilmiştir. Diyabet sıklığındaki artışın başlıca nedenleri; şehirleşmenin getirdiği yaşam tarzı değişimi sonucu inaktivitenin artması ve buna bağlı obezite, nüfus artışı, yaşlanmadır. Ülkemizde de her geçen gün diyabet sıklığı artmaktadır. İlki 1997 yılında yapılan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP-I) 2010 yılında tekrarlandığında (TURDEP-II) Türkiye’de diyabet sıklığının TURDEP-I’e göre %90 arttığı görülmüştür. Bu hızlı artış diyabetin tedavisinde yeni arayışlara ve yeni tedavi seçeneklerinin kullanılmaya başlanmasına neden olmaktadır (1, 2). Diyabetin artışı diyabet komplikasyon oranının artmasına da neden olmaktadır. Diyabetin komplikasyonundan biri olan erektil disfonksiyon (ED) sıklığı diyabetlilerde normal popülasyona göre yaklaşık 2-3 kat fazla görüldüğü olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (3, 4). Diyabetik retinopati (DRP) diyabetin komplikasyonlarından biri olup vücutta vaskülopati gelişiminin bir göstergesidir. Ereksiyonda vasküler patoloji olması erektil disfonksiyona yol açabileceği bildirilmiştir (5). Çalışmamızda ED için iyi bir tanı aracı olan Uluslararası Eretil İşlev Formu (IIEF) kullanılarak DRP olan ve DRP olmayan diyabetik hastalarda ED oranı ve diyabetle arasındaki ilişki incelendi (6).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Ocak 2019 - Haziran 2019 tarihleri arasında Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniğinde DRP nedeniyle takipli 25 olgu (grup 1), diyabet tanısı olan fakat DRP’si olmayan rutin göz muayenesine gelen 25 olgu (grup 2) ve sağlıklı gönüllülerin olduğu 25 olgudan (grup 3) gönüllü olur formu alındıktan sonra gerçekleştirildi. Tüm olgular Üroloji uzmanına yönlendirilerek, IIEF formu doldurularak gerçekleştirildi. IIEF formu; ED değerlendirilmesinde kullanılan, çok yönlü 15 sorunun yer aldığı her sorunun karşısında değişen puanların yer aldığı gönüllüler tarafından doldurulan bir testtir. Bu formdaki puanlar toplanıp hesaplandıktan sonra; 0-10 puan arası ciddi ED, 11-16 puan ara-

sı orta derecede ED, 17-21 puan arası hafif-orta derecede ED, 22-25 puan hafif ED, 26-30 arası ED yok olarak sınıflandırıldı. Tüm olguların demografik özellikleri, otorefraktometreleri, Snelen eşeli görme keskinliği, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, göz hareketleri, biyomikroskopik ve fundus muayenesi, ek hastalıklarının varlığı incelendi. Grup 1 ve grup 2’de diyabet dışında ek hastalığı olanlar ve kontrol grubunda sistemik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Etik Kurul

Çalışma öncesinde Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 27.06.2018 tarih ve 146 nolu onay alındı. Çalışma olgu kontrol araştırması olup 2013 Helsinki deklarasyon prensiplerine uygun olarak yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 24 programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler kategorik özellikler için %, sürekli ölçümlü veriler için ortalama $\pm$ standart sapma ($\text{ort} \pm \text{ss}$) şeklinde ifade edildi. Gruplar arasında elde edilen ölçümler özellikleri bakımından ANOVA-Mann Whitney U testiyle incelendi. Ki-kare testi kullanılarak kategorik karşılaştırmalar yapıldı. ED sınıfları arasında incelenen ölçüm yönünden ortaya çıkan anlamlı farklılıklar, yaşın etkisi dikkate alınarak kovaryans analiziyle yeniden değerlendirildi. $P < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda grup 1’de 25, grup 2’de 25, grup 3’de 25 olmak üzere toplam 75 olgu dahil edildi. Hastaların tümü erkek olup yaş ortalaması $47,0 \pm 12,1$ (20-65) idi. Yaş ortalamaları grup 1’de $46,1 \pm 10,0$ (20-65), grup 2’de $47,1 \pm 11,9$ (20-65), grup 3’de $47,7 \pm 12,1$ (20-65) idi. Gruplar arasında yaş ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Yaş ise 20-40, 41-60 ve 60 yaş üzeri olmak üzere üç gruba ayrıldı. Yaş ile DRP varlığı dağılımı **Tablo 1**’de incelendi. Anket skorlamasına göre grup 1’de; 2 (%8)’inde ED yok, 3 (%12)’ünde hafif ED, 18 (%72)’inde hafif-orta ED, 1(%4)’inde orta ED, 1(%4)’inde ciddi ED olduğu gözlemlenmiştir. Grup 2’de; 15 (%60)’inde ED yok, 3 (%12)’ünde hafif ED, 5 (%20)’inde hafif-orta ED, 1 (%4)’inde orta ED, 1 (%4)’inde

ciddi ED olduğu gözlemlenmiştir. Grup 3'de ise 1 (%4)'ünde hafif-orta ED, 4 (%16)'ünde hafif ED, 20 (%80)'sinde ED yok olarak gözlemlenmiştir. DRP varlığıyla ED sınıflaması **Tablo 2**'de incelendi. Diyabet, DRP olsun yada olmasın ED oluşumunu kontrol grubuna göre arttırmaktadır ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Yaş arttıkça ED şiddetinin arttığı görülmüştür ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). **Tablo 3**'de yaş ile ED şiddeti arasındaki ilişki incelendi.

Tablo 1: Yaş sınıflaması - DRP varlığı

		DRP Varlığı			Toplam
		Kontrol	DRP var	DRP yok	
Yaş sınıflaması	20-40 yaş arası	9	7	8	24
	41-60 yaş arası	14	12	15	41
	60 yaş üzeri	2	6	2	10
Toplam		25	25	25	75

DRP: Diyabetik retinopati

Tablo 2: DRP varlığı - ED sınıflaması

		ED Sınıfı					Toplam
		Ciddi	Orta	Hafif-orta	Hafif	Yok	
DRP varlığı	Kontrol	0	0	1	4	20	25
	DRP var	1	1	18	3	2	25
	DRP yok	1	1	5	3	15	25
Toplam		2	2	24	10	37	75

DRP: Diyabetik retinopati, ED: Erektile disfonksiyon

Tablo 3: Yaş sınıflaması - ED sınıfı

		Ciddi	Orta	Hafif-orta	Hafif	Yok	Toplam
Yaş sınıflaması	20-40 yaş arası	0	0	2	3	19	24
	41-60 yaş arası	0	0	17	6	18	41
	60 yaş üzeri	2	2	5	1	0	10
Toplam		2	2	24	10	37	75

ED: Erektile disfonksiyon

TARTIŞMA

ED, erkeğin tekrarlayan yada sürekli olarak cinsel performans için yeterli penil ereksiyona ulaşamaması ve/veya bunu koruyamaması olarak tanımlanmıştır (7). Dünyada 1995 yılında yaklaşık 155 milyon olan ED prevalansının 2025 yılında yaklaşık 330 milyon olacağı öngörülmektedir (8). Penil ereksiyon, vazodilatasyonda rol alan Nitrik Oksit (NO) ve Silik GMP (cGMP) yolunun aktivasyonu ile ortaya çıkar (9). İlk olarak NO düz kasların arasına yayılır ve cGMP oluşumu artar (10, 11). Aterojenik risk faktörleri arasında Diyabetes mellitus (DM), Hipertansiyon (HT), yaş, sigara, dislipidemi, hiperhomosistinemi, menopoza, aile öyküsü gibi NO'yi azaltan faktörler bulunmuştur (12, 13). Ereksiyon için penil arterlerin %80 kadar yüksek oranda dilate olması gerekir bu yüzden NO'de meydana gelen azalma ilk olarak ED oluşmasına sebep olur. NO azaldığında bu sistem çalışmayacaktır bu sebepten ateroskleroz ve onun komplikasyon-

ları için erken bulgu ve çok önemli bir belirleyici olarak ED görülür. Son yapılan bazı çalışmalarda penil vasküler yatakta endotelial disfonksiyonun sistemik vasküler hastalık kliniği ortaya çıkmadan önce olduğu gösterilmiştir (14). Endotel fonksiyonların bozulması, koroner arter hastalıklarıyla sonuçlanan patolojik sürecin ilk basamağıdır ve birçok çalışmada ED ile endotel disfonksiyonun ortak patofizyolojisinin olduğunu göstermiştir (15). ED'nin psikolojik boyutuna bakacak olursak kişide özgüven kaybı, anksiyete, depresyon ve ilişkiler üzerinde olumsuz etkilere de yol açabilir (16, 17). Yaklaşık %26 hastada 10 yıllık izlem sonrası orta dereceli ED'dan ciddi ED'a ilerleme olduğu saptanmış ve bunun DM, HT, yaş, kalp hastalığı, düşük eğitim düzeyi ile ilişkili olduğu görülmüştür (18). Ayrıca sağlıklı bireylerde bile %13,8 oranında ED bildiren çalışmalar bulunmaktadır (19). Diyabetik hastalarda DRP olsun ya da olmasın ED şiddeti sağlıklı bireylere göre artırdığını bildiren çalışmalar mevcuttur (20 - 22). Bizim çalışmamızda da yaş grupları ile ED şiddeti arasında anlamlı bir doğrusal ilişki tespit edilmiştir. Yaş arttıkça ED şiddetinin de arttığı görülmüştür ve literatürü desteklemektedir. Bu artış ve farklılığın diyabetin endotel fonksiyonunu bozmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu bulguların diyabetik erkeklerde oftalmologların ED konusunda, ürologların ise ED'su olan erkeklerde vaskülopati farkındalığının artıracağını düşünmekteyiz. Her ne kadar ED ve DRP, diyabetik erkekler arasında yaygın olsa da diyabetin diğer makrovasküler komplikasyonlardan önce ED ve DRP arasındaki ilişki az incelenmiştir (23).

Bu çalışmamızda ED ve DRP arasındaki ilişkiye dikkat çekmek hedeflenmiştir. DM tüm dünyada ve ülkemizde giderek artmaktadır. DM ve ED birbiriyle ilişkilidir ve DM artışıyla birlikte ED artışı da öngörülmektedir. ED'nin aterojenik hastalıkların erken dönem bulgusu olduğuna dikkat çekmek ve erken önlem alınması hedeflenmiştir. DM ve ED prevalansını azaltmak için sağlıklı yaşam tarzının benimsenmesi şiddetle önerilmektedir. Diyabet, mikrovasküler hasar ve nöropati oluşturarak hastalarda hayat kalitesini etkileyen ciddi sonuçlar doğurmaktadır. ED, diyabetli hastalarda özellikle retinopati gelişmiş ise büyük sıklıkta görülmekte ve bu hastaların yaşam kalitesini düşürmektedir.

Diyabet hastalarında DRP gelişme bile ED gelişimi artmaktadır. Çalışmanın kısıtlılıkları ise; DRP'nin hangi evrede olduğu, diyabetin tipinin incelendiği çalışmalara ihtiyaç duyulmasıdır.

KAYNAKLAR

1. Satman I, Yilmaz T, Sengul A et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002;25(9):1551-6.
2. Satman I, Bayirlioglu S, Okumus F et al. TURDEP-II Study Group. Estimates and Forecasts on the Burden of Prediabetes and Diabetes in Adult and Elderly Population in Türkiye. *Eur J Epidemiol*. 2023;38(3):313-23.
3. Johannes CB, Feldman HA, Derby CA et al. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: Longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J. Urol*. 2000;163:460-3.
4. Nicolosi A, Moreira ED, Shirai M et al. Epidemiology of erectile dysfunction in four countries: cross-national study of the prevalence and correlates of erectile dysfunction, *Urology*. 2003;61:201-6.
5. Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF. Erectile dysfunction, microangiopathy and UKPDS risk in type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2009;35(6):484-9.
6. Rosen RC, Riley A, Wagner G et al. The international index of erectile function (IIEF): A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction, *Urology*. 1997;49:822-30.
7. Jordan A. 1st International Erectile dysfunction Meeting Plymouth, UK: Health Publication, Ltd. 2000;7:11-26.
8. Aytac IA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 some possible policy consequences. *BJU Int*. 1999;84(1):50-6.
9. Champion HC, Bivalacqua TJ, Hyman AL et al. Gene transfer of endothelial nitric oxide syntase to the penis augments erectile responses in the aged rat. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(20):648-52.
10. Naylor AM. Endogenous neurotransmitters mediating penile erection. *Br J Urol* 1998;81(3):424-31.
11. Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA et al. Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. *N Engl J Med*. 1992;326(2):90-4.
12. Ganz P, Vita JA. Testing endothelial vasomotor function: Nitric oxide, a multipotent molecule. *Circulation* 2003;108(17):2049-53.
13. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function: From vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol*. 2002;90(10):40-8.
14. Bocchio M, Desideri G, Scarpelli P et al. Endothelial cell activation in men with erectile dysfunction without cardiovascular risk factors and overt vascular damage. *J Urol*. 2004;171(4):1601-4.
15. Sullivan ME, Thompson CS, Daswood MR et al. Nitric oxide and penile erection: Is erectile dysfunction another manifestation of vascular disease? *Cardiovasc Res*. 1999;43(3):658-65.
16. Goldstein I. The mutually reinforcing triad of depressive symptoms, cardiovascular disease and erectile dysfunction. *Am J Cardiol* 2000;86(2A):41-5.
17. Goldstein I. Screening for erectile dysfunction: Rationale *Int J Impot Res*. 2000;12(4):147-54.
18. Virag R, Bouilly P, Frydman D. Is impotence an arterial disorder? A study of arterial risk factors in 440 impotence men. *Lancet* 1985;1(8422):181-4.
19. Ünal M, Aydın Y, Üstün İ ve ark. Metabolik Sendrom Hastalarında Erektile Disfonksiyonun Sıklığı. *Konuralp Medical Journal*. 2014;6(1):11-6.
20. Zambon JP, Mendonça RR, Wroclawski ML et al. Cardiovascular and metabolic syndrome risk among men with and without erectile dysfunction: Case-control study. *Sao Paulo Med J*. 2010;128(3):137-40.
21. Solomon H, Man J, Wierzbicki AS et al. Erectile dysfunction: Cardiovascular risk and the role of the cardiologist. *Int J Clin Pract*. 2003;57(2):96-9.
22. Jones RWA, Rees RW, Minhas S et al. Oxygen free radicals and the penis. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3(7):889-97.
23. Henis O, Shahar Y, Steinvil A et al. Erectile dysfunction is associated with severe retinopathy in diabetic men. *Urology*. 2011;77(5):1133-6.

ALKOLİK OLMAYAN YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI TANISI ALAN AŞIRI KİLOLU ÇOCUKLARDA NÖTROFİL LENFOSİT ORANI VE TROMBOSİT LENFOSİT ORANININ HEPATOSTEATOZ DERECEŚİYLE KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO AND PLATELET LYMPHOCYTE RATIO WITH THE DEGREE OF HEPATOSTEATOSIS IN OVERWEIGHT CHILDREN DIAGNOSED WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Arzu GÜLSEREN¹, Didem GÜLCÜ TAŞKIN²

¹Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Gastroenteroloji Bölümü

²Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Gastroenteroloji Bölümü

ÖZET

AMAÇ: Nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve trombosit-lenfosit oranı (PLR) değerlerinin grade 1 ve 2 hepatosteatozda farklı olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışma için 2021 - 2023 yılları arasında pediatrik gastroenteroloji bölümünde hepatosteatoz tanısı alan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya 18 yaşından küçük ve ultrasonografide hepatosteatoz tanısı alan hastalar dahil edildi.

BULGULAR: 18 yaş altı hepatosteatozlu 76 hasta değerlendirildi. Elli üç (%69,7) hasta grade 1 ve 23 (%30,3) hasta grade 2 idi. Grade 2 hastaların yaş ortalaması ($12,0 \pm 3,9$), grade 1 hastaların yaş ortalamasından ($9,5 \pm 2,6$) daha yüksekti. Vücut kitle indeksinin grade 2 hepatosteatozda daha yüksek olduğu bildirildi ($21,4 \pm 2,5$ 'e karşı $25,8 \pm 4,7$; $P < 0,001$). Aspartat aminotransferaz (AST) ($28,1 \pm 12,9$ 'a karşı $35,2 \pm 22,2$; $P = 0,088$) ve Alanin aminotransferaz (ALT) ($32,0 \pm 15,3$ 'e karşı $39,5 \pm 21,4$; $P = 0,089$) değerleri grade 2 grubunda daha yüksekti ancak anlamlı olarak farklı değildi. NLR ($2,5 \pm 1,2$ vs $3,2 \pm 1,7$; $P = 0,041$) ve PLR (140 ± 58 vs 175 ± 75 ; $P = 0,031$) grade 2'de anlamlı derecede daha yüksekti.

SONUÇ: NLR ve PLR değerlerinin hepatosteatozun ilerlemesinde yüksek öngörücü değere sahip parametreler olarak kullanılması muhtemeldir. Hepatosteatozun ilerlemesinde inflamatuvar sürecin rolü önemlidir.

ANAHTAR KELİMELE: Hepatosteatoz, Nötrofil-lenfosit oranı, Trombosit-lenfosit oranı, Aspartat aminotransferaz, Alanin aminotransferaz.

ABSTRACT

OBJECTIVE: We aimed to evaluate whether neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR) values differ in grade 1 and 2 hepatosteatosi.

MATERIAL AND METHODS: For the study, the records of patients diagnosed with hepatosteatosi in the pediatric gastroenterology department between 2021 and 2023 were examined retrospectively. Patients younger than eighteen years of age and diagnosed with hepatosteatosi on sonographic examination were included in the study.

RESULTS: Seventy-six patients under 18 years of age with hepatosteatosi were evaluated. Fifty-three (69.7%) patients were grade 1 and 23 (30.3%) were grade 2. The mean age of grade 2 patients (12.0 ± 3.9) was higher than that of grade 1 patients (9.5 ± 2.6). Body mass index was reported to be higher in the grade 2 hepatosteatosi (21.4 ± 2.5 vs 25.8 ± 4.7 ; $P < 0.001$). AST (28.1 ± 12.9 vs 35.2 ± 22.2 ; $P = 0.088$) and ALT (32.0 ± 15.3 vs 39.5 ± 21.4 ; $P = 0.089$) values were higher in the grade 2 group but were not significantly different. NLR (2.5 ± 1.2 vs 3.2 ± 1.7 ; $P = 0.041$) and PLR (140 ± 58 vs 175 ± 75 ; $P = 0.031$) were significantly higher in the grade 2.

CONCLUSIONS: NLR and PLR values are likely to be used as parameters with high predictive value in the progression of hepatosteatosi. The role of the inflammatory process in the progression of hepatosteatosi is important.

KEYWORDS: Hepatosteatosi, Neutrophil-lymphocyte ratio, Platelet-lymphocyte ratio, Aspartate aminotransferase, Alanine aminotransferase.

Geliş Tarihi / Received: 25.11.2024

Kabul Tarihi / Accepted: 06.02.2025

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Arzu GÜLSEREN

Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Gastroenteroloji Bölümü

E-mail: drarzugulseren@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0001-7632-2215, 0000-0002-2746-3799

Etik Kurul / Ethical Committee: Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu (30.07.2024/152).

INTRODUCTION

Fat infiltration of the liver (more than 5% of hepatocytes), proven by imaging, direct measurement, or histological examination, leads to hepatosteatosis (1). Although clinical liver biopsy provides a definitive diagnosis of hepatosteatosis, the most commonly used methods for diagnosis are liver function tests and ultrasonography, which are non-invasive procedures. Obesity is defined as abnormal or excessive fat accumulation and a serious risk factor for hepatosteatosis. The World Health Organization defines obesity as having a body mass index >95 . percentile (>2 SD) (2). As the severity of hepatosteatosis increases, the age, liver diameter and body mass index of the patients increase (3, 4).

In hepatosteatosis, fat-infiltrated liver cells are exposed to inflammation and fibrosis as the disease progresses. It has been shown in the literature that this inflammation, systemic inflammatory index and pan immune inflammation value $[(\text{neutrophil count} \times \text{platelet count} \times \text{monocyte count}) / \text{lymphocyte count}]$ increases with the degree of hepatosteatosis (5). Since neutrophils, lymphocytes and platelets play a role in inflammation, we thought that these values and the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR) values. During systemic inflammation, it is well known that the classification of circulating white blood cells (WBC) is altered. These changes are usually seen as lymphocytopenia and neutrophilia. Recently, WBC and its subgroup counts have begun to be used as biomarkers for inflammation in various diseases. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) serves as a marker of subclinical inflammation and is used to assess inflammation in both autoimmune and non-autoimmune conditions. PLR, like NLR, is an inflammatory index measured in routine blood tests, and its variation may indicate inflammation and cytokine activity (6). We thought that, these markers may play a crucial role in the progression of hepatosteatosis and may be useful for prediction as well as follow up beside the classical methods. In this study, we aimed to evaluate whether NLR and PLR values differ in grade 1 and 2 hepatosteatosis.

MATERIAL AND METHODS

For the study, the records of patients diagnosed with hepatosteatosis in the pediatric gastroenterology department between 2021 and 2023 were examined retrospectively. Patients younger than eighteen years of age and diagnosed with hepatosteatosis on sonographic examination were included in the study. Patients with congenital metabolic disease, infection or chronic disease that could affect neutrophil and lymphocyte values, and patients with hematological disease that could affect platelet values were not included in the study.

Patients' ages, gender, height, weight and body mass index values were noted on the system. Children's heights were measured in centimeters with meters mounted on the wall while barefoot. Weight was measured in kilograms with the children wearing light clothing. Body mass index value was obtained by dividing the weight in kilograms by the square of the height in meters. Measurements enabled the identification of obese children using the World Health Organization's percentile calculation program (7). Fasting serum glucose, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), parathormone, calcium, neutrophil, platelet and lymphocyte values were noted. NLR was calculated by dividing the neutrophil value by the lymphocyte value. PLR was obtained by dividing the platelet value by the lymphocyte value.

Abdominal ultrasonography data were evaluated retrospectively. Hepatosteatosis grading were as follows; for grade 1, there is mild echogenicity in the liver parenchyma, for grade 2, there is a further increase in the parenchymal echo or slight deterioration in the visualization of the diaphragm and intrahepatic vessels, and for grade 3, there is a serious increase in parenchymal echogenicity and the echo of the diaphragm and intrahepatic vessels cannot be distinguished (5). The patients were divided into two groups as grade 1 and grade 2 according to their sonographic evaluation. There was no patient with grade 3 hepatosteatosis.

Ethical Committee

All procedures were performed in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Local Central Ethics Committee Approval received (Kayseri City Education and Research Hospital Ethics Committee, Decision date: 30.07.2024, Decision number: 152). Informed consent was obtained from the cases or their legal guardians.

Statistical Analysis

In the study, categorical data were expressed as numbers and percentages. The chi-square test was used to analyze categorical data. When evaluating numerical data, mean $\pm$ standard deviation was used. Student-T test was used to compare the data. Receiver operating characteristic (ROC) test was used to determine the ideal cut-off value of NLR and PLR values so that it can be used to predict Grade 2 patients. Area under curve (AUC) was calculated in the table. Sensitivity and specificity values were analyzed according to the cut-off value obtained in the ROC analysis. Data recording and statistical analyzes were performed using SPSS (statistical package for the social sciences) software (version 17, SPSS, Inc, Chicago, IL). A p-value of <0.05 was considered to indicate statistical significance.

RESULTS

Seventy-six patients under 18 years of age with hepatosteatois were evaluated. Fifty-three (69.7%) patients were grade 1 and 23 (30.3%) were grade 2. The mean age of grade 2 patients (12.0 ± 3.9) was higher than that of grade 1 patients (9.5 ± 2.6). Girls were more common in both groups (58.5% in group 1 and 52.2% in group 2). Body mass index was reported to be higher in the grade 2 hepatosteatois (21.4 ± 2.5 vs 25.8 ± 4.7 ; $P < 0.001$). AST (28.1 ± 12.9 vs 35.2 ± 22.2 ; $P = 0.088$) and ALT (32.0 ± 15.3 vs 39.5 ± 21.4 ; $P = 0.089$) values were higher in the grade 2 group but were not significantly different. ALP was higher in the grade 2 group (221 ± 42 vs 238 ± 52 ; $P = 0.153$). Parathormone and calcium levels did not differ between the groups. The mean neutrophil level (5135 ± 2027 vs 5760 ± 1082 ; $P = 0.168$) was higher in

the grade 2 group, but the result was not statistically significant. Platelet level was higher in the grade 2 patients and significantly different ($P = 0.047$). NLR (2.5 ± 1.2 vs 3.2 ± 1.7 ; $P = 0.041$) and PLR (140 ± 58 vs 175 ± 75 ; $P = 0.031$) were significantly higher in the grade 2 patients. Clinical and laboratory data of the patients in the study group are summarized in **Table 1**.

Table 1: Clinical and laboratory characteristics of hepatosteatois patients

	Grade 1 (53)	Grade 2 (23)	P
Age, (years)	9.5 ± 2.6	12.0 ± 3.9	0.002
Gender, n (%)			0.397
- Female	31 (58.5)	12 (52.2)	
- Male	22 (41.5)	11 (47.8)	
Height, (cm)	135 ± 14	146 ± 21	0.007
Weight, (kg)	40 ± 12	59 ± 24	<0.001
Body mass index, (kg/m ²)	21.4 ± 2.5	25.8 ± 4.7	<0.001
Aspartate Aminotransferase, (IU/L)	28.1 ± 12.9	35.2 ± 22.2	0.088
Alanine Aminotransferase, (U/L)	32.0 ± 15.3	39.5 ± 21.4	0.089
Alkaline phosphatase, (IU/L)	221 ± 42	238 ± 52	0.153
Parathormone, (pg/mL)	53.2 ± 15.2	54.2 ± 16.6	0.797
Calcium, (mg/dL)	9.6 ± 0.6	9.5 ± 0.6	0.482
Fasting blood glucose, (mg/dL)	85.4 ± 4.0	88.0 ± 5.6	0.025
Neutrophil	5135 ± 2027	5760 ± 1082	0.168
Platelet (*10 ³)	282 ± 66	318 ± 79	0.047
Lymphocyte	2218 ± 656	2041 ± 670	0.285
Neutrophil lymphocyte ratio	2.5 ± 1.2	3.2 ± 1.7	0.041
Platelet lymphocyte ratio	140 ± 58	175 ± 75	0.031

ROC analysis was performed to determine the cut-off of NLR and PLR values that can be used to predict grade 2 hepatosteatois (**Figure 1**). The area under curve for NLR was 0.615 ($P = 0.016$) and the cut-off value was calculated as >2.5 . Sensitivity and specificity values were analyzed as 73.9% and 64.2%, respectively. The AUC value for PLR was 0.641 ($P = 0.052$) and the cut-off value was reported as >140 . Sensitivity and specificity were analyzed as 60.9% and 64.2%, respectively.

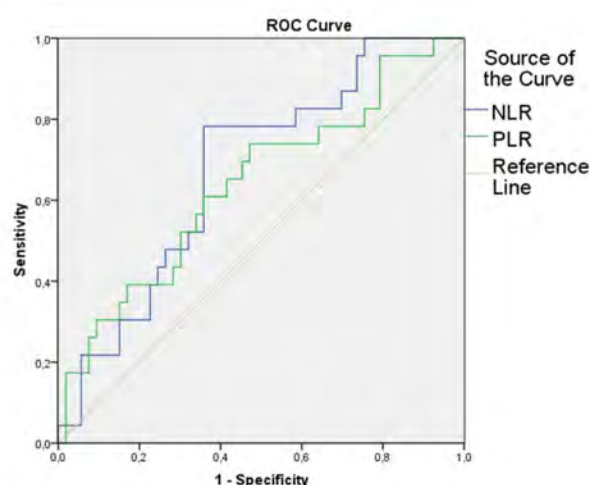


Figure 1: ROC curve of NLR and PLR to identify patients likely to grade 2 hepatosteatois.

DISCUSSION

The prevalence of obesity and related health concerns are increasing among all pediatric age groups in both developed and developing countries. As a result, new noninvasive tech-

niques are needed to evaluate the severity of the disease and the outcome (2). Thus, we evaluated the differences between grade 1 and 2. The most important finding in our study was grade 1 and 2. NLR and PLR values, which are important indicators of fibrosis and inflammation, were significantly higher in grade 2 hepatosteatosis than those in grade 1 hepatosteatosis.

The pathogenesis of hepatosteatosis is not fully known. According to the "2 hit" theory, insulin resistance in hepatocytes is the main cause of triglyceride accumulation and increases the sensitivity of liver cells to the "second hit". Factors are thought to be effective in the second hit are oxidative stress damage, cytokines, endotoxins and environmental toxins, and the resulting inflammatory process begins (8). Additionally, fibrosis that occurs in advanced grades begins on the basis of inflammation (5, 9). Oxidative stress and increased proinflammatory cytokines are the main mechanisms of fatty acid-induced damage. Lipotoxic damage to hepatocytes releases cytokines and chemokines, which then activate innate and adaptive immune cells, including macrophages, dendritic cells, lymphocytes, and neutrophils, creating an inflammatory cascade (10, 11). Average systemic inflammatory index and pan-immune inflammation values, which are thought to reflect the systemic inflammatory process, were found to be higher in hepatosteatosis with advanced grade. In regression analysis, pan-immune inflammation was shown to be an independent risk factor for the occurrence of hepatosteatosis (5). Studies in the literature have shown that inflammatory parameters such as NLR, PLR, and systemic inflammatory index are higher in patients with non-alcoholic fatty liver disease (12-16). In our cohort, consistent with the literature, the inflammatory process is thought to increase the progression of hepatosteatosis. We found that NLR and PLR were significantly higher in the patients with grade 2 than patients with grade 1.

Rapidly increasing obesity in the pediatric population is thought to increase the frequency of hepatosteatosis (3, 4). Mean BMI values were found to be higher in hepatosteatosis patients than in the control group (17). It also shows

that improvement in steatosis is achieved by up-regulation of both β - and whole fatty acid oxidation without directly affecting lipogenesis (18). Similar to the literature, in our study, patients with grade 2 hepatosteatosis were found to have higher BMI values than patients with grade 1 hepatosteatosis had. Additionally, a positive correlation was observed between AST and ALT values of liver function tests and hepatosteatosis grade (11,19). In our study, liver function tests were observed to be higher in grade 2 patients. Furthermore, in a study conducted to understand the pathophysiology, mean shear wave elastography values were significantly higher in overweight/obese patients with hepatosteatosis than in healthy controls, suggesting liver stiffness in overweight/obese children (20). Statistically significant correlations were found between shear wave elastography values and weight and BMI values. The results showed that the SWE value increased with increasing weight and BMI (20).

There are some shortcomings of our study. First of all, it can be said that it is organized in a retrospective nature. Secondly, the number of patients is small. However, homogeneous patients in the pediatric age group add value to the study.

In conclusion, NLR and PLR values are likely to be used as parameters with high predictive value in the progression of hepatosteatosis. The role of the inflammatory process in the progression of hepatosteatosis is important. The inflammatory parameters, which play an important role in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease, can be used to follow-up the disease. Prospective studies on the subject are needed.

REFERENCES

1. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(2):319-34.
2. Paixão TM, Siqueira CEG, Tristan-Cheever E, et al. Overweight and Obesity in Brazilian Immigrants in Massachusetts, USA: A Time Series Analysis (2009-2020). *Obes Facts.* 2023;16(2):109-18.

3. Aslan A, Erdemli S, Günaydın GD, et al. Cardiometabolic risk factors in Turkish children with hepatosteatosi. *Turk J Pediatr.* 2019;61(5):714-22.
4. Nobili V, Svegliati-Baroni G, Alisi A, Miele L, Valenti L, Vajro P. A 360-degree overview of paediatric NAFLD: recent insights. *J Hepatol.* 2013;58(6):1218-29.
5. Demiröz Taşolar S, Çiftçi N. Role of pan immune inflammatory value in the evaluation of hepatosteatosi in children and adolescents with obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2022 ;35(12):1481-6.
6. Dursun F, Gerenli N, Dur SMS, et al. The relationship between vitamin D level and hepatosteatosi in obese children. *North Clin Istanbul.* 2018;6(1):28-32.
7. Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. *Br J Nutr.* 1991;65(2):105-14.
8. Cortez-Pinto H, Camilo ME. Non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH): Diagnosis and clinical course. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004;18(6):1089-104.
9. Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, et al. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: A follow-up study for up to 20 years. *Gut* 2009;58:1538–44.
10. Lee KC, Wu PS, Lin HC. Pathogenesis and treatment of non-alcoholic steatohepatitis and its fibrosis. *Clin Mol Hepatol.* 2023;29(1):77-98.
11. Cobbina E, Akhlaghi F. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) - pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters. *Drug Metab Rev.* 2017;49(2):197-211.
12. Liu K, Tang S, Liu C, et al. Systemic immune-inflammatory biomarkers (SII, NLR, PLR and LMR) linked to non-alcoholic fatty liver disease risk. *Front Immunol.* 2024;28(15):1337241.
13. Wang G, Zhao Y, Li Z, et al. Association between novel inflammatory markers and non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2024;36(2):203-209.
14. Gong H, He Q, Zhu L, et al. Associations between systemic inflammation indicators and nonalcoholic fatty liver disease: evidence from a prospective study. *Front Immunol.* 2024;24(15):1389967.
15. Duan Y, Luo J, Pan X, et al. Association between inflammatory markers and non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Front Public Health.* 2022;1(10):991393.
16. Cucoranu DC, Pop M, Niculescu R, et al. The Association of Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Neutrophil-Percentage-to-Albumin Ratio. *Cureus.* 2023;15(6):e41197.
17. Basarir G, Ozcabi B, Aksu Sayman O, et al. Evaluation of clinical, endocrine and metabolic findings in obese children with and without hepatosteatosi. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021;34(9):1081-7.
18. Cho BS, Fligor SC, Fell GL, et al. A medium-chain fatty acid analogue prevents hepatosteatosi and decreases inflammatory lipid metabolites in a murine model of parenteral nutrition-induced hepatosteatosi. *PLoS One.* 2023;18(12):e0295244.
19. Lu CW, Lin MS, Lin YS, et al. Aminotransferase Ratio Is a Useful Index for Hepatosteatosi in Children and Adolescents: A Cross-Sectional Observational Study. *Gastroenterol Nurs.* 2019;42(6):486-95.
20. Gülcü Taşkın D, Kayadibi Y, Baş A, et al. Accuracy Rate of Shear Wave Elastography in Detecting the Liver Fibrosis in Overweight and Obese Children with Hepatosteatosi. *Turk Arch Pediatr.* 2023;58(4):436-41.

BİR EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİNDE KONSÜLTASYON - LİYEZON PSİKİYATRİSİ UYGULAMALARININ GERİYE DÖNÜK İNCELENMESİ

A RETROSPECTIVE EVALUATION OF CONSULTATION - LIAISON PSYCHIATRY PRACTICES IN A TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL

Burcu BAKAR KAHRAMAN¹, Pınar KIZILAY ÇANKAYA²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği

²Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Fiziksel hastalığı olan kişilerde ruhsal hastalık eş tanısı oldukça sıktır. Konsültasyon liyezon psikiyatrisi tıbbi rahatsızlıklara eşlik eden ruhsal sorunlarla çalışmaktadır. Konsültasyon liyezon psikiyatrisi hizmetlerinin tedavi uyumu, yaşam kalitesi, hastane yatış süresi üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda, genel hastanede yatarak tedavi gören hastalarda diğer hekimler tarafından sık karşılaşılan psikiyatrik durumların araştırılması ve tanınmasında zorluk yaşanan psikiyatrik hastalıkların tespit edilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamızda bir eğitim araştırma hastanesinde acil servis dışında yatarak tedavi gören hastalardan 1 yıl boyunca psikiyatri konsültasyonu istenen olguların sosyodemografik verileri ile konsültasyon isteyen branşların dağılımı, konsültasyon istem nedenleri, değerlendirme sonrasında psikiyatrist tarafından konan tanılar ve tedavi önerileri incelenmiştir.

BULGULAR: 1 Ocak 2019-31 Aralık 2019 tarihleri arasında toplam 24.695 hasta yatarak tedavi görmüş, 18 yaş üstü toplam 551 (%2.2) hastadan psikiyatri konsültasyonu istenmiş, en sık konsültasyon istemi yapan branşlar dahiliye (%17.4), nöroloji (%15.6), yoğun bakım ünitesi (%14) ve ortopedi (%13.8) olmuştur. En sık konsültasyon nedenleri ise; hastanın önceki psikiyatrik hastalığın ve tedavisinin değerlendirilmesi (%18.7), depresif yakınmalar (%13.4) ve ajitasyon (%10.5) iken, psikiyatrist tarafından yapılan değerlendirme sonucunda hastaların %22.3'ünde herhangi bir psikiyatrik hastalık teşhis edilmediği, en sık belirlenen ruhsal hastalıkların ise anksiyete bozukluğu (%18.9), depresyon (%18.3) ve deliryum (%16.2) olduğu görülmüştür. Deliryum düşünülen hastaların %56.3'ünde tanı psikiyatrist tarafından doğrulanmış, konversiyon şüphesiyle danışılan hastaların %40'ına ise alkol kullanım bozukluğu tanısı konmuştur.

SONUÇ: Ruhsal durum yaşam kalitesini etkileyen en önemli faktörlerden biri olduğu gibi fiziksel hastalığın seyrini de etkileyebilmektedir. Konsültasyon-liyezon psikiyatrisi hizmetlerinin daha iyi sunulabilmesi için diğer sağlık çalışanlarının sık karşılaştığı, tanıma ve yönlendirmede eksiklik yaşanan ruhsal durumların fark edilmesi için bu alanda çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: Konsültasyon, Psikiyatri, Anksiyete, Depresyon, Deliryum.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Comorbidity of mental illness is quite common in people with physical illness. Consultation liaison psychiatry works on mental problems accompanying medical disorders. It is known that consultation liaison psychiatry services have positive effects on treatment compliance, quality of life, and length of hospital stay. In our study, it is aimed to investigate the psychiatric conditions frequently encountered by other physicians in inpatients in the general hospital and to determine the psychiatric diseases that are difficult to diagnose.

MATERIAL AND METHODS: In our study, the sociodemographic data of the patients who were hospitalized in other than the emergency service in a training and research hospital for one year, the distribution of the departments requesting a consultation, the reasons for the consultation referral, the diagnosis of the psychiatrist after the evaluation, and the treatment recommendations were examined.

RESULTS: Between January 1, 2019, and December 31, 2019, 551 adult inpatients (2.2% of 24,695 total admissions) received psychiatric consultations, the majority of referrals originated from internal medicine (17.4%), neurology (15.6%), intensive care (14%), and orthopedics/traumatology (13.8%). Moreover, it has been seen that while primary consultation rationales included evaluation of pre-existing psychiatric conditions (18.7%), depressive symptomatology (13.4%), and agitation (10.5%), notably, 22.3% of referrals yielded no psychiatric diagnosis, prevalent diagnoses encompassed anxiety disorders (18.9%), depression (18.3%), and delirium (16.2%). Psychiatrists confirmed 56.3% of suspected delirium cases, however, 40% of conversion disorder referrals resulted in alcohol use disorder diagnoses.

CONCLUSIONS: Mental state is one of the most important factors affecting the quality of life, and it may also affect the course of the physical illness. In order to provide better consultation liaison psychiatry services, more studies are needed in this area to recognize the mental conditions that other healthcare professionals often encounter and fail to recognize and provide guidance.

KEYWORDS: Consultation, Psychiatry, Anxiety, Depression, Delirium.

Geliş Tarihi / Received: 31.10.2024

Kabul Tarihi / Accepted: 24.02.2025

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Pınar KIZILAY ÇANKAYA

Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı

E-mail: pkizilay@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): : 0000-0002-5386-8319, 0000-0001-9663-6000

Etik Kurul / Ethical Committee: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (13.02.2020/177).

GİRİŞ

Ruhsal iyilik hali yaşam kalitesini belirleyen ana faktörlerden biridir. Ayrıca ruhsal hastalıklar mevcut hastalığın seyrine etki ederek uygun tedaviye rağmen beklenen iyileşmenin sağlanamamasına sebep olabilmektedir. Bu sebeple fark edilmeleri ve tedavisi büyük önem arz etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2019 verilerine göre her 8 kişiden biri ya da dünya genelinde 970 milyon kişi bir ruhsal bozuklukla yaşarken, en yaygın ruhsal bozukluklar ise anksiyete ve depresyondur (1). Ruhsal bozuklukların yetişkinlerdeki 12 aylık prevalansı %17,6; yaşam boyu prevalansı ise %29,2 olarak tahmin edilmektedir (2). Kronik fiziksel hastalığı bulunanlarda ruhsal bozukluk saptanma oranları ise %42'lere kadar çıkmaktadır (3).

Psikosomatik kelime olarak hem zihni hem de bedeni içerir ve sağlıklılık hali bu ikisinin ideal bütünleşmesinin sonucudur. Psikosomatik tıp, Konsültasyon-Liyezon Psikiyatrisi'nden (KLP) köken almış olup, 1930'larda büyük hastanelerdeki birkaç genel tıp servisinden sağlık hizmetinin çeşitli bölümlerinde uzmanlaşmış tıbbi birimlere genişlemiştir (4). KLP; genel klinik tıp ve çeşitli uzmanlık alanları ile ruhsal ve psikososyal durumlar arası bağlantıları araştıran, fiziksel hastalıklara eşlik eden psikiyatrik bozukluk ve psikososyal sorunların tanısı, tedavisi ve takibi ile ilgilenen bir psikiyatri disiplini (5).

Psikiyatrik eş tanımlar genellikle tıbbi hastalığın seyrini şiddetlendirir, önemli sıkıntıya neden olur, hastanede kalış süresini uzatır ve bakım maliyetlerini artırır. Bu nedenle tıbbi durumlara eşlik eden psikiyatrik sorunların tanınması ve değerlendirilmesi önemlidir. KLP; tıbbi hastalıkları biyopsikososyal bütünlük içerisinde incelemeyi amaçlar. Fiziksel hastalığı olan kişilerde ortaya çıkan ruhsal sorunlar, tedavi uyumundaki sorunlar, hastalığa reaksiyonların anlaşılması ve uyum güçlüklerinin değerlendirilmesi, uygun tedaviye rağmen devam eden yakınmalar, herhangi bir bedensel hastalık tespit edilmemesine rağmen görülen fiziksel yakınmalar KLP çalışma alanına girer. KLP hizmetlerinin tedavi uyumunu arttırdığı, hastane yatış sürelerini kısaltarak sağlık hizmeti maliyetlerinin düşmesine olumlu katkı sağladığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (6-9). Bunlara ek olarak KLP, kli-

nisyenin doğru teşhise giden yolda karmaşa yaşamaması açısından da çok değerlidir. KLP'nin diğer tıbbi durumları nedeniyle tedavi gören hastalara ruh sağlığı hizmeti sunma, transplanstasyon öncesi psikiyatrik değerlendirme ya da tedavi onay ve reddinde kişinin karar verme yeterliliğinin değerlendirilmesi gibi medikolegal konularda görüş sunma, psikosomatik tıp ya da psikiyatrik eş tanımlar üzerine araştırma yaparak bilimsel katkı sağlama gibi çok çeşitli görevleri bulunmaktadır (4). Aynı zamanda psikiyatri dışı sağlık çalışanlarının psikososyal tıp alanında eğitilmesi de KLP görevleri arasındadır. Yapılan çalışmalarda psikiyatri dışı hekimlerin bilişsel bozukluk, deliryum, psikotik bozukluk, alkol madde kullanım bozukluklarını büyük oranda doğru tanıırken; ajitasyon, depresyon, anksiyete, konversiyon belirtileri nedeniyle istenen konsültasyonların yarısından fazlasında bu belirtileri karşılayacak bir ruhsal hastalık tespit edilmediği gösterilmiştir (10-12). Bu bağlamda, KLP hizmetlerinin yaygınlaştırılması ve bu alandaki eksikliklerin saptanması önem arz etmektedir.

Çalışmamızda bir eğitim araştırma hastanesinde acil servis dışı branşlarda yatarak tedavi gören hastalardan istenen psikiyatri konsültasyonlarının oranları, hastaların sosyodemografik verileri, hastaneye yatış nedenleri, konsültasyon istem nedenleri ve psikiyatrist tarafından konulan tanımlar, önerilen tedaviler geriye dönük olarak incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız geriye dönük, tanımlayıcı tipte bir araştırmadır. 1 Ocak 2019-31 Aralık 2019 tarihleri arasında Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin acil servis dışındaki bölümlerinde yatarak tedavi gören ve psikiyatri konsültasyonu istenen erişkin hastaların verileri hastane kayıt sistemi üzerinden taranmıştır. Psikiyatrik değerlendirmesi yerinde bulunmadığı için ya da hasta taburcu edildiği için yapılamayan, yatarak tedavi gördüğü klinik tarafından aynı nedenle 1 hafta içinde tekrar konsülte edilen veya hastane kayıt sistemindeki çalışma için gerekli verileri eksik olan toplam 37 hastanın verileri araştırma kapsamı dışında bırakılmıştır. Sonuç olarak bu 1 yıllık süre içerisinde psikiyatri konsültasyonu istenen ve çalışma için gerekli kriterleri sağlayan 18 yaş ve üzeri 551 erişkin

hastanın verileri çalışmaya dahil edilmiştir. Bu kişilerin yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, fiziksel hastalık tanıları, konsültasyonun hangi bölüm tarafından istendiği, konsültasyon istenme nedeni, konsültasyon sonucu değerlendirilen psikiyatri uzmanı tarafından konulan tanılar, konsültasyon sonucu yapılan öneriler incelenmiş ve araştırmacılar tarafından hazırlanan veri formu ile kayıt altına alınmıştır. Tüm veri incelemeleri Haziran-Ekim 2020 tarihleri arasında yazarlar tarafından gerçekleştirilmiştir.

Etik Kurul

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 13/02/2020 tarihli ve 177 karar nolu etik kurul onayı alınmıştır. Araştırmamız geriye dönük ve dosya taramasına dayalı bir çalışma olduğu için katılımcılardan onam alınmamıştır. Araştırmamız etik ilkelere uygun olarak yürütülmüştür.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 22 (IBM Corp, ABD, 2012) yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Sayımla elde edilen veriler sayı ve yüzde ile ifade edilmiştir. Ölçümle elde edilen değişken olarak yaş değişkeni normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelenip normal dağılıma uymadığı belirlenerek ortanca ve minimum ve maksimum değerleriyle verilmiştir.

BULGULAR

1 Ocak 2019-31 Aralık 2019 tarihleri arasındaki 1 yıllık süre içerisinde araştırma kriterleri karşılayan 18 yaş ve üzeri 551 hastadan istenen psikiyatri konsültasyonlarına ait veriler çalışmaya dahil edilmiştir. Bu süre içerisinde hastanemiz acil servis dışı yataklı kliniklerinde yatarak tedavi gören hasta sayısının 24.695 olduğu saptanmıştır. Psikiyatri konsültasyonu istenme oranı %2,2 olarak belirlenmiştir. 551 hastanın %53,4'ü (n=294) kadın, %46,6'sı (n=257) erkektir. Hastaların yaşlarının ortanca değeri 60, en düşük değer 18, en yüksek değer 97 olarak saptanmıştır. %62,1'inin evli, %39,2'sinin ilköğretim mezunu olduğu belirlenen hastaların sosyodemografik verileri **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Konsültasyon istemi yapılan hastaların sosyodemografik verileri

	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	294	53,4
Erkek	257	46,6
Medeni Durum		
Evli	342	62,1
Bekar	209	37,9
Eğitim düzeyi		
Okur-yazar değil	143	26,0
İlköğretim	216	39,2
Lise	160	29,0
Yükseköğretim ve üzeri	32	5,8

Konsültasyon istenen hastaların hastaneye yatış nedenlerine bakıldığında sırasıyla; endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları (%21,4, n=118), serebrovasküler ya da vasküler diğer hastalıklar (%20,7, n=114), travma (%14,5, n=80), kas-iskelet hastalıkları (%10,5, n=58), gastrointestinal sistem hastalıkları (%6,9, n=38), kanser (%6,4, n=35), immun ya da enfeksiyöz hastalıklar (%3,6, n=20), cilt hastalıkları (%3,6, n=20), kardiyovasküler hastalıklar (%2, n=11) ve diğer nedenler (%10,3, n=57) olduğu saptanmıştır.

Konsültasyon istenme nedenlerine bakıldığında; en sık neden hastanın önceki psikiyatrik hastalığı veya tedavisi (%18,7) olup bunu sırasıyla depresif şikayetler (%13,4), ajitasyon (%10,5), operasyon öncesi ya da steroid, Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve İnterferon (IFN) gibi immün tedaviler öncesi değerlendirme (%10,2) ve uykusuzluk (%7,1) izlerken, %4,5'inde ise herhangi bir neden belirtilmeden konsültasyon istemi yapılmıştır. Hastalara konsültasyonun istendiği tarihte görevli psikiyatri uzmanı tarafından yapılan klinik görüşme ve değerlendirme sonrası konulan tanılar ise **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Konsültasyon değerlendirmesi sonucu konulan psikiyatrik tanılar

Tanımlar	Sayı (n)	Yüzde (%)
Psikiyatrik hastalık saptanmadı	123	22,3
Anksiyete bozukluğu	104	18,9
Depresif bozukluk	101	18,3
Deliryum	89	16,2
Uyku bozukluğu	29	5,3
Alkol Madde Kullanım Bozukluğu	25	4,5
Organik mental bozukluk	21	3,8
Uyum bozukluğu	18	3,3
Psikotik bozukluk	17	3,1
Bipolar bozukluk	11	2,0
Kişilik bozukluğu	3	0,5
Zeka geriliğine bağlı davranım bozukluğu	3	0,5
DEHB ilişkili davranım bozukluğu	3	0,5
Obsesif Kompulsif Bozukluk	2	0,4
Konversiyon bozukluğu	2	0,4
Toplam	551	100

Buna göre hastaların %22,3'ünde (n=123) herhangi bir psikiyatrik hastalık saptanmamıştır. Hastalarda saptanan psikiyatrik tanılar ise sıklık sırasına göre; anksiyete bozuklukları (%18,9), depresif bozukluk (%18,3), deliryum

(%16,2), uyku bozukluğu (%5,3), alkol-madde kullanım bozukluğu (%4,5) ve organik mental bozukluk (%3,8) olarak belirlenmiştir.

Konsültasyon değerlendirmesi sonrası konulan psikiyatrik tanıların konsültasyon istem nedenlerine göre dağılımı **Tablo 3**'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Konsültasyon değerlendirmesi sonrası konulan tanıların konsültasyon istem nedenlerine göre dağılımı

İstem nedeni	Sayı (n)	Yüzde (%)	Konulan tanı	Sayı (n)	Yüzde (%)
Önceki psikiyatrik hastalık ya da tedavi öyküsü	103	18,7	Deliryum	24	23,3
			Depresif bozukluk	20	19,4
			Anksiyete bozukluğu	20	19,4
			Psikiyatrik hastalık saptanmadı	11	10,7
Depresif şikayetler	74	13,4	Depresif bozukluk	39	52,7
			Anksiyete bozukluğu	16	21,6
			Psikiyatrik hastalık saptanmadı	12	16,2
			Deliryum	26	44,8
Ajitasyon	58	10,5	Uyum bozukluğu	8	13,8
			Depresif bozukluk	7	12,1
			Psikiyatrik hastalık saptanmadı	6	10,3
			Anksiyete bozukluğu	27	46,2
Pre-op/steroid/TNF/IFN öncesi değerlendirme	56	10,2	Psikiyatrik hastalık saptanmadı	12	21,4
			Deliryum	5	8,9
			Psikotik bozukluk	4	7,1
			Psikiyatrik hastalık saptanmadı	19	48,7
Uykusuzluk	39	7,1	Uyku bozukluğu	12	30,8
			Anksiyete bozukluğu	3	7,7
			Depresif bozukluk	2	5,1
			Deliryum	15	38,5
Halüsinasyon/hezeyan	39	7,1	Organik mental bozukluk	11	28,2
			Psikiyatrik hastalık saptanmadı	6	15,4
			Depresif bozukluk	11	31,4
			Anksiyete bozukluğu	11	31,4
Anksiyete belirtileri	35	6,4	Psikiyatrik hastalık saptanmadı	9	25,7
			Psikiyatrik hastalık saptanmadı	14	56,0
			Depresif bozukluk	4	16,0
			Anksiyete bozukluğu	3	12,0
Neden belirtilmemiş	25	4,5	Alkol-madde kullanım bozukluğu	10	47,6
			Psikiyatrik hastalık saptanmadı	9	42,9
			Depresif bozukluk	5	23,8
			Deliryum	4	19,0
Alkol/madde kullanımı	21	3,8	Bipolar bozukluk	4	19,0
			Alkol-madde kullanım bozukluğu	3	14,3
			Anksiyete bozukluğu	7	38,9
			Depresif bozukluk	5	27,8
Tedavi reddi	21	3,8	Deliryum	2	11,1
			Organik mental bozukluk	2	11,1
			Deliryum	9	56,3
			Anksiyete bozukluğu	5	31,3
Duygudurum bozukluğu	18	3,3	Alkol-madde kullanım bozukluğu	6	40,0
			Psikiyatrik hastalık saptanmadı	5	33,3
			Anksiyete bozukluğu	2	13,3
			Psikotik bozukluk	5	35,7
Deliryum?	16	2,9	Psikiyatrik hastalık saptanmadı	5	35,7
			Anksiyete bozukluğu	3	7,1
			Psikiyatrik hastalık saptanmadı	9	75,0
			Anksiyete bozukluğu	2	16,7
Konversif şikayetler	15	2,7	Depresif bozukluk	1	8,3
			Psikiyatrik hastalık saptanmadı	2	66,7
			Depresif bozukluk	1	33,3
			Psikiyatrik hastalık saptanmadı	1	50,0
Organik etiyoloji bulunamaması	14	2,5	Anksiyete bozukluğu	1	50,0
			Psikiyatrik hastalık saptanmadı	1	50,0
			Psikiyatrik hastalık saptanmadı	1	50,0
			Anksiyete bozukluğu	1	50,0
Somatik yakınmalar	12	2,2	Psikiyatrik hastalık saptanmadı	1	50,0
			Anksiyete bozukluğu	1	50,0
			Depresif bozukluk	1	50,0
			Psikiyatrik hastalık saptanmadı	1	50,0
İntihar düşünceleri	3	0,5	Psikiyatrik hastalık saptanmadı	1	50,0
			Depresif bozukluk	1	50,0
			Psikiyatrik hastalık saptanmadı	1	50,0
			Anksiyete bozukluğu	1	50,0
Yapay bozukluk?	2	0,4	Psikiyatrik hastalık saptanmadı	1	50,0
			Depresif bozukluk	1	50,0
			Psikiyatrik hastalık saptanmadı	1	50,0
			Anksiyete bozukluğu	1	50,0
Toplam	551	100,0			

Buna göre neden belirtilmeden istenen konsültasyonların %56'sında psikiyatrik bir hastalık saptanmamıştır. En sık konsültasyon istenme nedeni olan önceki psikiyatrik hastalık veya tedavi öyküsü nedeniyle konsülte edilen hastalarda deliryum (%23,3), depresif bozukluk (%19,4) ve anksiyete bozukluğu (%19,4) en sık tanımlar olarak belirlenmiştir. Deliryum şüphesiyle konsültasyon istemi yapılan hastaların %56,3'ünde deliryum tanısı psikiyatri uzmanı tarafından doğrulanmıştır. Depresif şikayetler ve anksiyete belirtileri nedeniyle konsülte edilen hastalara en sık depresif bozukluk ve anksiyete bozukluğu tanıları konulurken, ajitasyon ve halüsinasyon ya da hezeyan nedeniyle konsülte edilen hastalarda en sık deliryum tanısı konulduğu görülmektedir. Uykusuzluk nedeniyle konsülte edilen hastaların %48,7'sinde herhangi bir psikiyatrik hastalık saptanmamıştır. Alkol-madde kullanımı nedeniyle konsülte edilen hastaların %47,6'sında alkol madde kullanım bozukluğu tanısı saptanırken, %42,9'unda herhangi bir psikiyatrik hastalık saptanmamıştır. Tedavi reddi nedeniyle konsülte edilen hastalarda ise depresif bozukluk (%23,8), deliryum (%19), bipolar bozukluk (%19) ve alkol madde kullanım bozukluğu (%14,3) en sık saptanan tanımlardır. Organik etiyoloji bulunamaması nedeniyle konsülte edilen hastaların ise %35,7'sinde psikotik bozukluk tanısı saptanırken %35,7'sinde herhangi bir psikiyatrik hastalık saptanmamıştır. Konversif şikayetler nedeniyle konsülte edilen hastaların %40'ında alkol madde kullanım bozukluğu tanısı saptanırken, %33,3'ünde herhangi bir psikiyatrik hastalık saptanmamıştır.

En sık psikiyatri konsültasyonu isteyen bölümler sırasıyla dahiliye (%17,4, n=96), nöroloji (%15,6, n=86), yoğun bakım üniteleri (%14, n=77), ortopedi (%13,8, n=76) ve genel cerrahi (%9,3, n=51) iken en az konsültasyon istemi yapan bölümler ise plastik cerrahi (%0,9, n=5), kardiyoloji (%0,7, n=4), yanık ünitesi (%0,7, n=4), kadın hastalıkları ve doğum (%0,7, n=4) ve üroloji (%0,5, n=3) olarak belirlenmiştir. Yoğun bakım üniteleri dışı servis konsültasyonlarının dağılımına bakıldığında konsültasyon istemlerinin %50,5'inin (n=278) dahili bölümler tarafından, %35,6'sının (n=196) cerrahi bölümler tarafından istendiği saptandı. Konsültasyon istemi yapan tüm bölümler ve konsültasyon istem nedenlerinin bölümlere göre dağılımı **Tablo 4** 'te gösterilmiştir.

Tablo 4: Konsültasyon istem nedenlerinin konsültasyon isteyen bölümlere göre dağılımı

Bölüm	Sayı (n)	Yüzde (%)	Konsültasyon istem nedeni	Sayı (n)	Yüzde (%)
Dahili Bölümler	278	50.5	Önceki psikiyatrik hastalık ya da tedavi öyküsü	55	19.8
			Depresif şikayetler	50	18
			Ajitasyon	26	9.4
			Uykusuzluk	25	9
Dahiliye	96	17.4	Önceki psikiyatrik hastalık ya da tedavi öyküsü	17	17.7
			Depresif şikayetler	15	15.6
			Uykusuzluk	10	10.4
			Tedavi reddi	10	10.4
			Anksiyete belirtileri	7	7.3
			Depresif şikayetler	22	25.6
Nöroloji	86	15.6	Önceki psikiyatrik hastalık ya da tedavi öyküsü	14	16.3
			Konversif şikayetler	10	11.6
			Ajitasyon	8	9.3
			Uykusuzluk	7	8.1
			Önceki psikiyatrik hastalık ya da tedavi öyküsü	7	15.2
			Ajitasyon	6	13.0
Enfeksiyon hastalıkları	46	8.3	Uykusuzluk	5	10.9
			Önceki psikiyatrik hastalık ya da tedavi öyküsü	9	32.1
			Depresif şikayetler	6	21.4
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	28	5.1	Uykusuzluk	3	10.7
			Ajitasyon	3	10.7
			Önceki psikiyatrik hastalık ya da tedavi öyküsü	7	38.9
			Depresif şikayetler	2	11.1
Cildiye	18	3.3	Organik etiyoloji bulunamaması	2	11.1
			Hallüsinasyon/hezeyan	2	11.1
			Steroid/TNF/IFN tedavisi öncesi değerlendirme	2	11.1
			Neden belirtilmemiş	1	25
			Önceki psikiyatrik hastalık ya da tedavi öyküsü	1	25
			Ajitasyon	1	25
Kardiyoloji	4	0.7	Depresif şikayetler	1	25
			Pre-op değerlendirme	40	20.4
			Önceki psikiyatrik hastalık ya da tedavi öyküsü	22	11.2
			Ajitasyon	21	10.7
Cerrahi bölümler	196	35.6	Depresif şikayetler	20	10.2
			Pre-op değerlendirme	25	32.9
			Ajitasyon	14	18.4
			Önceki psikiyatrik hastalık ya da tedavi öyküsü	10	3.2
			Hallüsinasyon/hezeyan	9	11.8
			Pre-op değerlendirme	7	13.7
Ortopedi	76	13.8	Önceki psikiyatrik hastalık ya da tedavi öyküsü	7	13.7
			Depresif şikayetler	7	13.7
			Anksiyete belirtileri	5	9.8
			Neden belirtilmemiş	4	7.8
Genel cerrahi	51	9.3	Pre-op değerlendirme	4	20
			Uykusuzluk	4	20
			Neden belirtilmemiş	4	20
			Depresif şikayetler	3	15
Beyin cerrahi	20	3.6	Alkol/Madde kullanımı	3	20
			Pre-op değerlendirme	2	13.3
			Deliryum?	2	13.3
			Anksiyete belirtileri	2	13.3
			Önceki psikiyatrik hastalık ya da tedavi öyküsü	2	18.2
			Depresif şikayetler	2	18.2
Kulak Burun Boğaz	15	2.7	Uykusuzluk	2	18.2
			Depresif şikayetler	4	17.4
			Anksiyete belirtileri	3	13
			Hallüsinasyon/hezeyan	3	13
Kalp ve Damar Cerrahisi	11	2.0	Önceki psikiyatrik hastalık ya da tedavi öyküsü	26	33.8
			Ajitasyon	11	14.3
			Hallüsinasyon/hezeyan	6	7.8
			Pre-op/steroid/TNF/IFN tedavisi öncesi değerlendirme	6	7.8
Diğer cerrahi bölümler*	23	4.2	Alkol/madde kullanımı	5	6.5
			Tedavi reddi	4	5.2
Yoğun Bakım Üniteleri	77	14	Önceki psikiyatrik hastalık ya da tedavi öyküsü	11	14.3
			Ajitasyon	6	7.8
			Hallüsinasyon/hezeyan	6	7.8
			Pre-op/steroid/TNF/IFN tedavisi öncesi değerlendirme	5	6.5
			Alkol/madde kullanımı	5	6.5
			Tedavi reddi	4	5.2

*Plastik, rekonstrüktif ve estetik cerrahi, göz hastalıkları, kadın hastalıkları ve doğum, üroloji ve yanık üniteleri bölümlerinden oluşmaktadır

Buna göre dahili bölümlerin en sık konsültasyon isteme nedenleri hastaların önceki psikiyatrik hastalık veya tedavi öyküleri (%19,8) olup, bunu sırasıyla depresif şikayetler (%18), ajitasyon (%9,4) ve uykusuzluk (%9) izlemektedir. Cerrahi bölümlerde ise en sık konsültasyon isteme nedeni operasyon öncesi değerlendirme (%2,4) iken, önceki psikiyatrik hastalık veya tedavi öyküsü (%11,2), ajitasyon (%10,7) ve depresif şikayetler (%10,2) diğer en sık nedenlerdir.

Yoğun bakım ünitelerinden istenen konsültasyonlara bakıldığında ise; önceki psikiyatrik hastalık veya tedavi öyküsü (%33,8), ajitasyon (%14,3), halüsinasyon/hezeyan (%7,8), operasyon öncesi ya da steroid, TNF-alfa ve IFN gibi immün tedaviler öncesi değerlendirme (%7,8), alkol-madde kullanımı (%6,5) şeklinde sıralanmaktadır.

Hastaların konsültasyon değerlendirmeleri sonucunda psikiyatri uzmanı tarafından yapılan önerilere bakıldığında; hastaların %29,8'ine (n=164) herhangi bir tıbbi tedavi önerilmezken, %32,8'ine (n=181) antidepresan tedavi, %22,7'sine (n=125) antipsikotik tedavi, %3,6'sına (n=20) antidepresan ve antipsikotik tedavisi kombinasyonu, %1,1'ine (n=6) benzodiazepin, %0,4'üne (n=2) duygudurum düzenleyici tedavi önerildiği, %9,6'sına (n=53) ise operasyon öncesi önerilerde bulunduğu saptanmıştır.

TARTIŞMA

Çalışmamızda yatan hastalardan psikiyatri konsültasyonu istem oranı %2,2 olarak saptanmıştır. Bu oranın daha önceki çalışmalarda %1-3 olarak bulunduğu görülmüştür (13-15). Bulgumuz literatürle uyumlu olsa da fiziksel hastalıklara eşlik eden ruhsal bozukluk prevalansı verilerine göre oldukça düşük olan bu konsültasyon oranları psikiyatrik hastalıkların fark edilmesinde eksiklik yaşandığını göstermektedir. Çalışmamızda önceki çalışmalara benzer şekilde konsültasyon istemlerinin çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktadır (13,16-18) ve yaş ortanca değeri 60 olarak bulunmuştur. Önceki çalışmalarda psikiyatri konsültasyonlarının yaş ortanca değerleri 45-55 olarak saptanmıştır (16,18-20). Çalışmamızın yaş ortalamasının önceki çalışmalardan yüksek oluşu acil dışı servislerde yatarak tedavi gören hastalardan istenen psikiyatri konsültasyonlarının çalışmaya dahil edilmesi ile ilişkili olabilir. Literatürde acilden istenen konsültasyonların yaş ortalamasının diğer bölümlerden anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır (19).

Çalışmamızda dahili branşlardan istenen psikiyatri konsültasyon oranları, cerrahi branşlardan yüksek olarak saptanmıştır. Bu bulgumuz literatürle uyumludur (13-15,20). Dahili branşlarda en sık konsültasyon talep eden birimi iç hastalıkları olarak belirleyen çalışmalar çoğunluk olmakla beraber; nöroloji, fizik tedavi ve

rehabilitasyon, göğüs hastalıkları ya da cildiye olarak bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (19, 21). Hastane bünyesindeki yataklı servislerin branşlara göre yatak kapasiteleri değiştiğinden bu konuda güvenilir bir karşılaştırma yapmak ise zor görünmektedir. Bizim çalışmamızda en çok psikiyatri konsültasyonu isteyen branşlar sırasıyla iç hastalıkları, nöroloji ve yoğun bakım ünitesi şeklinde olmuştur. Bu branşlardan daha çok psikiyatri konsültasyonu istenmesi, bu bölümlerdeki hasta yatış süresinin diğer bölümlere göre görece uzun olması ile ilişkili olabilir. Uzun süreli hastane yatışı bir stresör olarak ruhsal bozukluk riskini artırır. Dolayısıyla, bu hastalar için daha fazla psikiyatrik değerlendirme ve tedavi ihtiyacı olması beklenebilir. Aynı zamanda yatış süresinin uzunluğu hekimin hastasını daha iyi tanması ve bütüncül değerlendirmesi açısından bir fırsat da yaratıyor olabilir.

Literatürde en sık konsültasyon sebebi olarak; ajitasyon (15, 20), depresif yakınmalar (17, 22) ya da sebebi belirtilmeksizin psikiyatrik değerlendirme istemi (13, 14, 18) gibi farklı sonuçlar bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Çalışmamızda önceki psikiyatrik hastalığın veya tedavisinin yeniden değerlendirilmesi en sık konsültasyon istem sebebi olarak bulunmuştur. Bu istemle yapılan konsültasyonlarda psikiyatrist tarafından en sık belirlenen tanılar ise deliryum, depresyon ve anksiyete bozukluğu olmuştur. Deliryum tanısının en sık olmasının nedeni incelendiğinde, bu hastaların hastane yatışı sırasında daha önce danışılmış ve deliryuma yönelik önerilerde bulunulmuş olduğu, aynı hastalara yatış süresince ve taburculuk öncesinde tekrarlayan konsültasyonların olduğu görülmüştür. Önceki çalışmalar psikiyatri dışı hekimlerin deliryumu büyük oranda doğru tanıdığını göstermiştir (10-12).

Araştırmamızda da deliryum şüphesiyle konsülte edilen hastaların %56,3'ünde tanı psikiyatrist tarafından doğrulanmıştır. Çalışmamızın verileri önceki çalışmalara ek olarak diğer branş hekimlerinin deliryumu büyük oranda tanısa da bu konuda tekrarlayan psikiyatrik değerlendirme talebinin oluştuğunu göstermektedir. Bu durum diğer branşlar tarafından deliryumun yönetiminde zorlanıldığı şeklinde yorumlanmıştır.

Çalışmamızda toplam 551 konsültasyonun 123'ünde (%22,3) psikiyatrik bozukluk düşü-

nülmemiş, 428'ine (%77,7) psikiyatrik tanı konulmuştur. Önceki çalışmalarda psikiyatrik tanı oranları %75-95 arasında değişmektedir (14, 18). Herhangi bir neden belirtilmeden istenen psikiyatri konsültasyonlarının %56'sında, uykusuzluk nedeniyle konsültasyonların %48,7'sinde bir psikiyatrik bozukluk tespit edilmemiştir. Psikiyatrik ön tanı düşünülmeden ya da tek bir belirti nedeniyle atılan konsültasyonlarda psikiyatrist tarafından hastalık teşhisi konulma oranlarının azaldığı görülmüştür. Tüm konsültasyonların sonucunda en sık antidepresanlar olmak üzere %60,6'sına ilaç tedavisi önerilmiştir. Önceki çalışmalardan tedavi önerilme oranları birinde %65 değerinde ise %80,6 olarak bildirilmiş ve en sık önerilen tedavi antidepresanlar olmuştur (23, 24). Antipsikotik önerilme oranlarına bakıldığında %13,3 ve %9,8 olarak bildiren çalışmalara karşın bizim çalışmamızda %22,7 olarak daha yüksek saptanmıştır (21, 24). Çalışmamızda antipsikotik tedavi önerisinin yüksek oluşu hastanemizde deliryum tanısı alan konsültasyonların fazlalığı ve bu hastalara önerilen düşük doz antipsikotik tedavilerle açıklanabilir. Tedavi reddi nedeniyle değerlendirilmesi istenen hastalarda ise sırasıyla depresif bozukluk (%23,8), deliryum (%19), bipolar bozukluk (%19) ve alkol madde kullanım bozukluğu (%14,3) en sık saptanan tanılar olmuştur. Tedavi reddi, kişinin yeni teşhis edilen bir hastalığın kabul sürecine henüz geçemediği şok, inkâr, öfke gibi dönemlere ait geçici bir reaksiyon olabileceği gibi, depresyondaki karamsarlığa bağlı iyileşemeyeceğine dair olumsuz inançları nedeniyle ya da karar verme yeterliliğinin bozulduğu bir ruhsal bozuklukla ilişkili olabilir. Kimi zaman da tedavi hakkında kişinin anlayabileceği düzeyde yeterli bilgi verilmemiş olması sebebiyle tedavinin kabul edilmediği görülmektedir.

Çalışmamızda, organik etyoloji tespit edilemediği belirtilerek istenen psikiyatrik değerlendirmelerin %35,7'sinde kişinin daha önce psikoz tanısı almış olduğu saptanmıştır. Bu durum psikoz tanısı olan hastalarda somatik belirtilerinin psikiyatrik sebeplerle açıklanma eğiliminin fazla olduğu ve diğer tıbbi durumların bu hasta grubunda gözden kaçabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Benzer şekilde literatürde organik etyoloji bulunamayıp konversiyon bozukluğu tanısı konan birçok kişinin sonraki izlemlerinde

mevcut durumunu açıklayan organik bir hastalık tespit edildiği bildirilmektedir (25). Bu bilgilere göre psikoz tanılı hastalarda diğer tıbbi durumlarının atlanması riskinin arttığı söylenebilir. Özellikle psikotik bozukluklar gibi ağır ruhsal hastalığı olan bireylerin fiziksel yakınmalarının tedavi sürecinde multidisipliner yaklaşım önem taşımaktadır. Çalışmamızda konversif yakınmaları olduğu düşünülen hastaların %33'ünde herhangi bir psikiyatrik bozukluk saptanmamış, bu amaçla istenen konsültasyonlarda en sık tespit edilen tanı ise alkol kullanım bozukluğu olmuştur. Somatizasyon bozukluğunda alkol ve madde kötüye kullanımı (sırasıyla %32, %19), konversiyon bozukluğunda (sırasıyla %18, %2) olarak bildirilmiştir (26). Özellikle alkol bırakma motivasyonu olmayan kişilerin mevcut fiziksel yakınmaları için alkolü olası bir sebep olarak görmeyebildiği ve alkol kullanımı sorgulanmadığı takdirde kişilerin bu konuda bilgi vermekten kaçınabildiği bilinmektedir. Dolayısıyla bu hastalarda alkol madde yoksunluğunun fiziksel belirtilerinin konversif olarak değerlendirilmiş olabileceği düşünülmüştür. Kişi tarafından bildirilen somatizasyon belirtileri ile aşırı alkol kullanımı arasında ilişki olduğu bildirilmiş, hekimler tarafından somatik şikayetlerin gelecekteki aşırı alkol kullanım riskinin olası göstergesi olarak değerlendirilmesi önerilmiştir (27).

Çalışmamızda bir yıllık psikiyatri konsültasyonları incelenerek genel hastanede kliniklere göre psikiyatri görüşü istenme oranları, nedenleri, değerlendirme sonrası psikiyatrist tarafından konulan tanı ve yapılan öneriler araştırılmıştır. Böylece diğer branş hekimlerinin sık karşılaştığı ve görüş alma ihtiyacı duyduğu psikiyatrik bozuklukları tespit ederek yol gösterici olması amaçlanmıştır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Çalışmamızda acil servis dışı yatan hastalardaki psikiyatri konsültasyonları değerlendirilmiş, acil servis ve polikliniklerden istenen konsültasyonlar değerlendirme dışı tutulmuştur. Bu nedenle sonuçlar konsültasyonların tümü hakkında bilgi vermemektedir. Bu çalışmanın diğer kısıtlılıkları tanısal değerlendirmenin yapılandırılmış bir yöntemle yapılmamış olması ve verilerin geriye dönük incelenmesidir.

KAYNAKLAR

1. Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx), (<https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>, Accessed 14 May 2022).
2. Steel Z, Marnane C, Iranpour C, et al. The global prevalence of common mental disorders: A systematic review and meta-analysis 1980–2013. *International Journal of Epidemiology*. 2014;43(2):476-93.
3. Hochlehnert A, Niehoff D, Herzog W, et al. Elevated costs of treatment in medical inpatients with psychiatric comorbidity are not reflected in the German DRG-system. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie*. 2007;57(2):70-5.
4. Levenson James L (Ed). The American Psychiatric Association Publishing textbook of psychosomatic medicine and consultation-liaison psychiatry. American Psychiatric Pub, 2018.
5. Köroğlu E, Güleç C & Şenol S (Ed). Psikiyatri temel kitabı. Baskı Ankara: HYB Basım Yayın, 2007.
6. Ito H, Kishi Y & Kurosawa HA. Preliminary study of staff perception of psychiatric services in general hospitals. *General Hospital Psychiatry*. 1999;21(1):57-61.
7. Strain JJ. Consultation-liaison psychiatry. BJ Sadock, VA Sadock (Eds), *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Seventh ed., Philadelphia. Lippincott Williams Wilkins. 2000;1876-87.
8. Wood R, Wand AP. The effectiveness of consultation-liaison psychiatry in the general hospital setting: A systematic review. *J Psychosom Res*. 2014;76(3):175–92.
9. Abrams TE., Vaughan-Sarrazin M & Rosenthal GE. Psychiatric comorbidity and mortality after acute myocardial infarction. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2009;2(3):213-20.
10. Dilts SL, Mann N, Dilts JG. Accuracy of referring psychiatric diagnosis on a consultation-liaison service: *Psychosomatics*. 2003;44(5):407-11.
11. Sertöz ÖÖ, Doğanavşargil GÖ, Noyan MA, ve ark. Bir Üniversite Hastanesi Konsültasyon Liyezon Servisinde Psikiyatrik Hastalıkların Psikiyatri Dışı Hekimlerce Doğru Tanınma Oranları. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2008;18(4):288-95.
12. Eser B, Batmaz S, Songur E, ve ark. Bir üniversite hastanesinde yatan hastalar için ve acil servisten istenilen ruh sağlığı ve hastalıkları konsültasyonlarının incelenmesi: Türkiye'den çalışmalarla bir karşılaştırma. *Klinik Psikiyatri*. 2018;21:278-89.
13. Taşçı G. Bir Şehir Hastanesinde İstenilen Psikiyatri Konsültasyonlarının Değerlendirilmesi: 2019 Yılı Verileri. *Genel Tıp Dergisi*. 2021;31(3):257-61.

14. Canan F, Kocer E, İcmeli C, ve ark. Bir üniversite hastanesinde yatan hastalar için istenen psikiyatri konsültasyonlarının değerlendirilmesi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*. 2008;10(1):22-7.

15. Köroğlu A, Helvacı Celik F, Aslan M, ve ark. Bir eğitim hastanesinde psikiyatri konsültasyon hizmetlerinin değerlendirilmesi. *Klinik Psikiyatri*. 2011;14(1): 44-50.

16. Özsoy, F. Ruh sağlığı ve Hastalıkları Bölümünden İstenen Konsültasyonların geriye Dönük İncelenmesi. *Gazi-osmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2018;10(2): 46-56.

17. Uyar B, Gürgen F. Bir Üniversite Hastanesinde Psikiyatri Konsültasyonlarının Değerlendirilmesi. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2015;18(1):24-8.

18. Kuloğlu M, Çayköylü A, Akyol Soydaş E, ve ark. Bir eğitim hastanesinde istenen psikiyatri konsültasyonlarının değerlendirilmesi. *Kriz Dergisi*. 2008;16(1):19-24.

19. Eğilmez OB, Örum MH, Kara MZ, ve ark. Bir Eğitim Ve Araştırma Hastanesinde Ayaktan ve Yatan Hastalar İçin İstenen Psikiyatri Konsültasyonlarının Değerlendirilmesi: 2018 Yılı Verileri. *Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*. 2019;52(3):257-62.

20. Ertek İE, Öztürk HM. Bir eğitim-araştırma hastanesinde istenen psikiyatri konsültasyonlarının değerlendirilmesi ve psikiyatrik hastalıkların doğru tanınma oranları. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2019;22(3):338-46.

21. Onur E, Yemez B, Polat S, ve ark. Konsültasyon Liyezon Psikiyatrisi Uygulamaları ve Farmakoterapi Tercihlerindeki Değişim. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2007;17(4):167-73.

22. Kahyacı Kılıc E, Köse Cınar R, Sonmez MB, ve ark. Bir üniversite hastanesinde yatan hastalardan istenen psikiyatrik konsültasyonların değerlendirilmesi. *Klinik Psikiyatri*. 2016;19(4):194-201.

23. Gala C, Rigatelli M, De Bertolini C, et al. A multicenter investigation of consultation-liaison psychiatry in Italy. *General Hospital Psychiatry*. 1999;21(4):310-7.

24. Göktas K, Yılmaz E, Kaya N, ve ark. Bir eğitim hastanesinde istenen psikiyatri konsültasyonlarının değerlendirilmesi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2006;7(1):27-32.

25. Guggenheim FG. Somatoform Disorders. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry. 7. Baskı, 2. Cilt, BJ Sadock (Ed.) Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins. 2000;(2):1504-14.

26. Tomasson K, Kent D, Coryell W. Somatization and conversion disorders: Comorbidity and demographics at presentation. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1991; 84(3): 288-93.

27. Tien AY, Schlaepfer TE, Fisch HU. Self-reported somatization symptoms associated with risk for extreme alcohol use. *Archives of Family Medicine*. 1998;7(1): 33-7.

DİZ OSTEOARTRİTİNİN ŞİDDETİ YAŞLI POPÜLASYONDA PROKSİMAL FEMUR KIRIĞI TİPİNİ ETKİLER Mİ: RETROSPEKTİF KOHORT ÇALIŞMASI

DOES THE SEVERITY OF KNEE OSTEOARTHRITIS AFFECT THE TYPE OF PROXIMAL FEMUR FRACTURE IN THE ELDERLY POPULATION: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY

Ömer POLAT¹, Halil İbrahim BULUT², Savaş ÇAMUR¹, Sefa Giray BATIBAY¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

²İstanbul Üniversitesi -Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Yaygın bir dejeneratif eklem rahatsızlığı olan Diz Osteoartriti, önemli bir küresel yük oluştururken, proksimal femur kırıkları geriatric popülasyonda giderek daha yaygın hale geliyor. Bu durumlar arasındaki ilişkiyi anlamak, etkili klinik yönetim için hayati öneme sahip olmaya devam ediyor. Bu çalışma, intertrokanterik femoral kırıkları için proksimal femoral çivileme geçiren geriatric hastalarda diz osteoartriti şiddeti ve proksimal femur kırıklarının doğası arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM: 2016-2021 yılları arasında femoral kırık nedeniyle proksimal femoral çivileme (PFN) uygulanan 420 geriatric hastada retrospektif bir kohort çalışması yürütüldü. Demografik özellikler, osteoartrit şiddeti (Kellgren-Lawrence sınıflandırması), kırık türü (AO/OTA sınıflandırması) ve klinik sonuçlarla ilgili veriler toplandı. Kalça kırığı türünün hafif (Kellgren-Lawrence derece I/II) ve şiddetli (derece III/IV) diz osteoartriti ile korelasyonunu değerlendirmek için istatistiksel analiz yapıldı.

BULGULAR: Osteoartrit şiddeti ile kırık tipi arasında anlamlı ilişkiler gözlemlendi ($p = 0,001$). Hafif osteoartritli hastalarda ağırlıklı olarak AO/OTA-tip 1 kırıkları (%74,7) görülürken, şiddetli osteoartritli hastalarda AO/OTA tip-2 (%67,9) ve AO/OTA tip 3 (%18,6) kırıklarının daha yüksek prevalansı vardı. Ancak, hafif ve şiddetli osteoartritli hastalar arasında genel sağ kalım ($p = 0,138$) veya revizyon oranlarında ($p = 0,978$) anlamlı bir fark bulunmadı.

SONUÇ: Osteoartrit şiddeti arttıkça kırık tipi değişti ve daha parçalı instabil kırık paterni ile birlikteliği görüldü.

ANAHTAR KELİMELE: Osteoartrit, Diz, Femur, Kırık sabitlenmesi, Intramedüller.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Knee Osteoarthritis, a prevalent degenerative joint condition, poses a significant global burden, while proximal femur fractures are increasingly common among the geriatric population. Understanding the relationship between these entities remains crucial for effective clinical management. This study aims to investigate the association between knee osteoarthritis severity and the nature of proximal femur fractures in geriatric patients undergoing proximal femoral nailing for intertrochanteric femoral fractures.

MATERIAL AND METHODS: A retrospective cohort study was conducted on 420 geriatric patients who underwent proximal femoral nailing (PFN) for femoral fracture between 2016 and 2021. Data on demographic characteristics, osteoarthritis severity (Kellgren-Lawrence classification), fracture type (AO/OTA classification), and clinical outcomes were collected. Statistical analysis was performed to evaluate the correlation of the hip fracture type with mild (Kellgren-Lawrence grades I/II) and severe (grades III/IV) knee osteoarthritis.

RESULTS: Significant associations were observed between osteoarthritis severity and fracture type ($p = 0.001$). Patients with mild osteoarthritis predominantly exhibited AO/OTA type 1 fracture (74.7%), whereas those with severe osteoarthritis had a higher prevalence of AO/OTA type-2 (67.9%) and AO/OTA type 3 (18.6%) fractures. However, no significant difference was found in overall survival ($p = 0.138$) or revision rates ($p = 0.978$) between patients with mild and severe osteoarthritis.

CONCLUSIONS: As the severity of osteoarthritis increased, the fracture type changed and was associated with a more comminuted fracture pattern.

KEYWORDS: Osteoarthritis, Knee, Femur, Fracture fixation, Intramedullary.

Geliş Tarihi / Received: 15.08.2024

Kabul Tarihi / Accepted: 24.02.2025

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzman Dr. Ömer POLAT

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

E-mail: dromer.polat@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-6847-3555, 0000-0002-9076-8296, 0000-0001-5899-6910, 0000-0002-6226-6651

Etik Kurul / Ethical Committee: Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu (20.01.2022/21).

INTRODUCTION

Knee osteoarthritis, a condition of which prevalence escalates with advancing age, has emerged as a widespread health concern affecting approximately one hundred million adults globally (1). Apart from its detrimental impact on functional capabilities, knee osteoarthritis also affects patients socio-psychologically, disrupting the biomechanics and anatomical positioning of the knee joint during movement (2). This compromised biomechanical alignment renders patients more susceptible to falls, a phenomenon substantiated by numerous clinical studies (3-4). Furthermore, knee osteoarthritis predisposes individuals to hip fractures, a subset of fractures notorious for their high mortality rates and prevalence among the geriatric population.

Among hip fractures, intertrochanteric (IT) hip fractures rank among the most frequently encountered in orthopedic practice. Proximal femoral nailing (PFN) is the preferred and efficacious surgical intervention for these fractures. Classified under the Orthopedic Trauma Association (OTA) classification system as AO/OTA 31-A, these fractures are further stratified into types A1, A2, and A3. A1 fractures manifest as two-piece configurations, A2 fractures involve multiple fragments, while A3 fractures encompass reverse oblique and transverse fracture patterns (5). Of particular concern are A2 and A3 fractures, known to result from high-energy trauma and associated with challenging healing processes and relatively poorer clinical outcomes due to their unstable nature (5). It is hypothesized that in knees afflicted with impaired kinematics due to osteoarthritis, fractures may occur with greater energy expenditure, given the increased physical stress and load on the hip joint. However, existing literature lacks substantial evidence of this correlation. Our study seeks to investigate the potential relationship between osteoarthritis severity and fracture types.

MATERIAL AND METHODS

This study received approval from the Institutional Review Board. In this study, we employed a retrospective cohort design to explore the potential correlation between knee osteoarthritis

in the geriatric population and the type of proximal femur fractures among patients undergoing PFN. The primary objective was to ascertain whether the severity of knee osteoarthritis, classified according to the Kellgren and Lawrence system (6), was linked to proximal femur fractures. Additionally, secondary objectives aimed to discern any variations in outcomes across different grades of knee osteoarthritis.

The study cohort comprised 420 patients who underwent PFN for femoral fracture correction at the hospital between 2016 and 2021. Inclusion criteria included geriatric patients with intertrochanteric femoral fractures. Demographic characteristics, including age, gender, and comorbidities, were collected from electronic health records and imaging databases. Data collection was conducted using a structured electronic database, facilitating the systematic extraction of relevant clinical and radiological information. Variables were extracted from patient records and imaging reports. Data collectors included two academic orthopedic surgeons. Regular quality checks were performed to verify data integrity and completeness. Standardized protocols were followed for image acquisition and interpretation to ensure consistency across assessments. Any discrepancies in interpretation were resolved through a consensus review by the authors.

We used the AO/OTA system to evaluate the fractures (5): The AO/OTA classification system stands as one of the most extensively utilized frameworks for categorizing proximal femoral fractures or fractures at the end segment of the proximal femur. These fractures, akin to others, are categorized into three main groups based on the severity and complexity of the respective injury. Type A fractures encompass trochanteric fractures situated below the intertrochanteric line and above the inferior border of the lesser trochanter. Within this category, fractures are further delineated into subtypes, such as simple perthrochanteric fractures (A1), multifragmentary perthrochanteric fractures (A2), and intertrochanteric or reverse oblique fractures (A3). Type B fractures comprise femoral neck or subcapital fractures, including subtypes like subcapital fractures (B1) and transcervical fractures (B2). Lastly, type C fractures involve

femoral head fractures, characterized by split fractures (C1) or depression fractures (C2), each with its specific subtypes delineated by the nature and severity of the injury. The classification system's precision allows for a comprehensive understanding of the diverse presentations of proximal femoral fractures, aiding clinicians in treatment planning and prognostication.

The Kellgren and Lawrence system (6) serves as a widely utilized method for assessing the severity of osteoarthritis employing five grades for classification. The severity increases from grade I to grade IV. Grade I and II were defined as mild and III and IV as severe osteoarthritis to ease the statistical analyses.

Ethical Committee

This study received approval from the Institutional Review Board (IRB) at Umraniye Education and Research Hospital (ID: E-54132726-000-1397/21). All research procedures were conducted by the ethical standards outlined in the Declaration of Helsinki. Informed consent was waived due to the retrospective nature of the study and the use of de-identified patient data. Measures were taken to ensure patient confidentiality and data security throughout the research process.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using SPSS version 26.0. Descriptive statistics were used to summarize patient characteristics and study variables. Continuous variables were reported as means $\pm$ standard deviations or medians with interquartile ranges, while categorical variables were presented as frequencies and percentages. Inferential analyses, including chi-square and one-way ANOVA tests, were conducted to examine associations. Sensitivity analyses and subgroup analyses were performed to assess the robustness of the findings and explore potential effect modifiers. A significance level of $\alpha = 0.05$ was used for all statistical tests.

RESULTS

In terms of gender distribution, females constituted the majority, accounting for 61.1% (256 individuals). The mean age of the cohort was

76.7 years. Regarding the American Society of Anesthesiologists (ASA) classification, 49.4% (207) of patients fell into the II-I category, while 50.6% (213) were classified as III-IV. Kellgren-Lawrence grading revealed that 23.8% (100) of individuals had mild, whereas the majority, 67.2% (320), had severe knee osteoarthritis. 27.8% (117) of the hip fractures were categorized as AO/OTA-1, 57.1% (240) as AO/OTA-2, and 14.5% (61) as AO/OTA-3 (**Table 1**).

Table 1: General overview of the cohort

Cohort	means	frequency (n%)
Gender (female)		61.1(256)
Age	76.7 $\pm$ 3.8	
BMI	29.3 $\pm$ 5.1	
ASA		
II-I		49.4 (207)
III-IV		50.6 (213)
Kellgren-Lawrence		
I-II		23.8 (100)
III-IV		67.2 (320)
<i>Orthopedic Fracture:</i>		
AO fracture Classification:		
AO-1		27.8 (117)
AO-2		57.1 (240)
AO-3		14.5 (61)

A comprehensive comparison between patients with Mild and Severe Osteoarthritis (**Table 2**).

Table 2: General comparison between Mildly osteoarthritis (KL I/II patients) patients and Severe osteoarthritis patients (KL III/IV patients)

	KL I/II patients	KL III/IV patients	P-value
Gender (female)	60.6 (61)	61.3 (195)	0.942
Age	76.2 $\pm$ 3.4	76.7 $\pm$ 3.8	0.670
BMI	29.0 $\pm$ 4.8	29.5 $\pm$ 5.1	0.562
ASA			0.820
II-I	49.5 (50)	49.1 (156)	
III-IV	50.5 (50)	51.9 (163)	
<i>Orthopedic Fracture:</i>			
AO fracture Classification:			0.001
AO-1	74.7 (75)	13.5 (43)	
AO-2	24.3 (24)	67.9 (211)	
AO-3	1.0 (1)	18.6 (60)	

Gender distribution demonstrated no significant difference between the two groups ($p = 0.942$). The age for hip fracture was similar for the patients having mild and severe osteoarthritis. Body mass index (BMI) showed no substantial difference between the two groups ($p = 0.562$). The American Society of Anesthesiologists (ASA) classification revealed no significant disparity in distribution ($p = 0.820$). Notably, in terms of orthopedic background, AO/OTA fracture classification showed a significant association with the severity of osteoarthritis ($p = 0.001$). AO/OTA-1 fractures were predominantly detected in Mild Osteoarthritis patients

(74.7%), while AO-2 and AO-3 fractures were more prevalent in Severe Osteoarthritis patients (67.9% and 18.6%, respectively) (**Figure 1**).

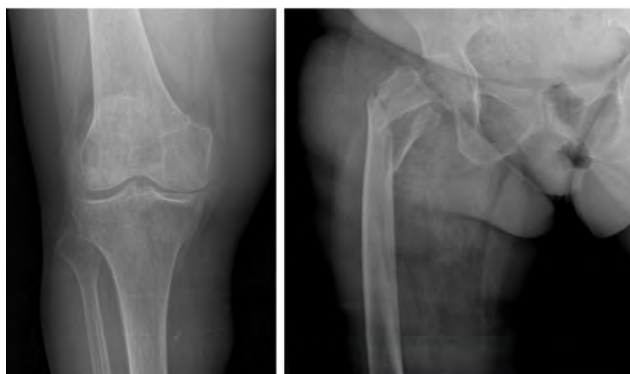


Figure 1: 79 years old female patient. Weight-bearing knee frontal image taken 3 years before the fracture and fracture frontal image

DISCUSSION

This study reveals the intricate biomechanical interplay between the knee and hip joints, with fractures serving as a pivotal clinical parameter. Our results revealed that the more severe the knee osteoarthritis is the more unstable the intertrochanteric fractures are. This finding should alarm both surgeons and caretakers of the elderly population to prevent those fragile populations with severe knee OA from falling. Degenerative changes in the knee joint due to osteoarthritis are known to disrupt gait kinematics, often leading to limping in advanced stages (7-9). An abnormal gait pattern, referred to as "varus thrust," emerges due to ligament imbalance, varus alignment, and quadriceps weakness. It has been demonstrated that increasing severity of osteoarthritis leads to decreased extensor strength and increased flexor isokinetic strength (9). This progression exacerbates gait abnormalities and can result in limping. Arden et al. (10) have shown that patients with osteoarthritis are at a higher risk of hip fractures. This study provides significant insights into the biomechanical interaction between the knee and hip joints, suggesting that knee degeneration may alter hip fracture patterns.

Furthermore, even though there was no difference between groups by the means of age that fracture was sustained, an early onset of the knee OA may have exacerbated the weakness of tight muscles which have crucial func-

tions in core-body balance during balance. As support for this claim, sarcopenia is a very wide factor among elders having proximal femur fragility fracture (11, 12). Our results may provide insight into the occurrence of more unstable fractures in the severe osteoarthritis group.

Proximal femur fractures present a major health concern in the elderly population, with an annual incidence projected to reach nearly 21 million cases by 2050 (13, 14). This demographic group is further complicated by frailty and a high prevalence of osteoarthritis, with 40-60% of cases experiencing permanent disability even one-year post-treatment (15). Understanding the etiology and configuration of these fractures is vital for developing effective management strategies. Osteoarthritis predisposes individuals to traumatic events, and our study reveals a complex spectrum of trauma types. Notably, AO-2 and AO-3 fractures, triggered by high stress and energy, predominate in 75% of advanced osteoarthritis cases. In contrast, milder osteoarthritic conditions are generally associated with 75% of AO 1 fractures. This distinction highlights the intricate interaction between the severity of osteoarthritis and fracture types. Changes in knee joint biomechanics due to osteoarthritis can shift load distribution to the hip joints, thereby increasing trauma energy. These biomechanical changes provide valuable insights into the pathophysiology of femoral head fractures in osteoarthritic conditions. Such information not only enhances our understanding of osteoarthritis-related fracture patterns but also informs the development of perioperative management strategies (16).

Our study demonstrates that the severity of osteoarthritis impacts the severity of intertrochanteric fractures as well. Increased osteoarthritis severity leads to more fragmented fracture patterns, suggesting that the altered gait patterns and resultant muscle imbalance in osteoarthritic patients contribute to higher energy transfer to the hip. Further studies and research are needed in this area. Our study is the first to show a statistically significant increase in AO/OTA 31A-1 fractures in the moderate osteoarthritis group and AO/OTA 31A-2 fractures in the severe group.

While acknowledging the inherent limitations of retrospective and single-center studies, it is important to highlight the significant strengths of our research. Our study employs a meticulously designed comprehensive methodology to address key research questions. Crucially, the inclusion of a large patient cohort enhances the robustness of our findings. Additionally, achieving a 100% power analysis score underscores the statistical rigor and reliability of our study. Despite its limitations, our research offers valuable insights into the complex interplay of factors influencing proximal femur fractures, making a significant contribution to guiding future research efforts.

In conclusion, our study sheds light on the complex interaction between biomechanics, osteoarthritis, and fracture dynamics in the geriatric population. As osteoarthritis severity increases, the resulting varus thrust force results in changes in gait pattern. As a result of this change, muscle groups are affected and a more uncontrolled force distribution occurs at the time of trauma. This affects the type of proximal femur fracture that occurs and it has been shown that the resulting proximal femur fracture becomes fragmented and unstable. Moving forward, further research is needed to develop perioperative management strategies and improve overall patient care in this challenging clinical scenario.

REFERENCES

1. Cui A, Li H, Wang D et al. Global, regional prevalence, incidence, and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. *EclinicalMedicine*. 2020;26:29–30:100587.
2. Tokuda K, Anan M, Takahashi M et al. Biomechanical mechanism of lateral trunk lean gait for knee osteoarthritis patients. *Journal of Biomechanics*. 2018;3:66:10–7.
3. Levinger P, Dunn J, Bifera N et al. High-speed resistance training and balance training for people with knee osteoarthritis to reduce falls risk: study protocol for a pilot randomized controlled trial. *Trials*. 2017;18(1):384.
4. Zhang Y, Li X, Wang Y, et al. Association of knee and hip osteoarthritis with the risk of falls and fractures: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Research & Therapy*. 2023;25(1):184.
5. Meinberg E, Agel J, Roberts C et al. Fracture and Dislocation Classification Compendium-2018. *Journal of Orthopaedic Trauma*. 2018;32(1):1-170.
6. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological Assessment of Osteo-Arthrosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1957;16(4):494-502.
7. Walter N, Szymiski D, Kurtz SM et al. Epidemiology and treatment of proximal femoral fractures in the elderly U.S. population. *Scientific Reports*. 2023;13(1):12734.
8. Tiwari N, Patil S, Popalbhat R. Efficacy of Physiotherapy Rehabilitation for Proximal Femur Fracture. *Cureus*. 2022;26;14(10):e30711.
9. Carneiro MB, Alves DPL, Mercadante MT. Physical therapy in the postoperative of proximal femur fracture in elderly. Literature review. *Acta Ortopédica Brasileira*. 2013;21(3):175-8.
10. Rai B, Singh J, Singh V, et al. Evaluation of the Outcomes of Proximal Femoral Nail Antirotation II in the Treatment of Trochanteric Fracture in Elderly Patients. *Cureus*. 2022;10;14(5):e24896.
11. Witham MD, Dodds RM. Hip fracture and sarcopenia: the need for a new paradigm in drug trials for older adults? *Lancet Healthy Longev*. 2021;2(5):234-5.
12. Atik OŞ. There is an association between sarcopenia, osteoporosis, and the risk of hip fracture. *Eklemler Hastalıkları*. 2019;30(1):1.
13. Fischer H, Maleitzke T, Eder C et al. Management of proximal femur fractures in the elderly: current concepts and treatment options. *European Journal of Medical Research*. 2021;26(1):86.
14. Kumar P, Rajnish RK, Sharma S et al. Proximal femoral nailing is superior to hemiarthroplasty in AO/OTA A2 and A3 intertrochanteric femur fractures in the elderly: a systematic literature review and meta-analysis. *International Orthopaedics*. 2020;44(4):623-33.
15. Ekinci Y. A multicenter intertrochanteric fracture study in the elderly: Hemiarthroplasty versus proximal femoral nailing. *Joint Diseases and Related Surgery*. 2020;31(2):209-17.
16. Bacaksiz T, Akan I. The Fate of Reoperation After Proximal Femur Fracture Surgery in Elderly Population. *Cureus*. 2023;2;15(6):e39856.

AKUT DİZ SEPTİK ARTRİTİ OLAN YETİŞKİNLERDE BAŞARISIZ TEDAVİDE YAŞ VE DİĞER FAKTÖRLERİN ETKİSİ

THE IMPACT OF AGE AND OTHER FACTORS ON TREATMENT FAILURE IN ADULTS WITH ACUTE SEPTIC ARTHRITIS OF THE KNEE

Bilge Kağan YILMAZ , Recep ALTIN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Akut septik artrit (SA) kırıkdayak yıkımını, sepsisi ve hatta ölümü önlemek için hızlı müdahale gerektiren ortopedik acildir. SA'de bazı durumlarda re-operasyonlar gerekebilir. Amacımız, erişkinlerdeki akut diz SA için tek bir cerrahi debridmanın yeterliliğinde yaştan etkisini değerlendirmek ve olası risk faktörlerini belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: 01.01.2017 - 01.11.2023 arasında kurumumuzda akut SA nedeniyle opere edilen hastaların verileri retrospektif olarak tarandı. Verileri eksiksiz olan, 18 yaşından büyük, izole diz eklemi etkilenen hastalar dahil edildi. 18 yaş altı, diz harici eklemlerde gelişen SA olan, daha önce aynı eklemden artroplastisi geçiren, aynı eklemden SA öyküsü olan, malignite, lenfoma veya immün yetmezlik tanısı alan ve verileri eksik olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Yaş, cinsiyet, ek hastalık, preoperatif-postoperatif fizik muayene bulguları, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), beyaz kan hücresi sayısı (WBC), sinoviyal sıvı hücre sayısı ve kültürü, hastanede kalış süresi, kan kültürü, antibiyoterapi süresi re-operasyon ve komplikasyon kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar, yaşlarına göre, %50'lik dilimde median değer olan 59 yaş altı ve üstü olarak iki gruba ayrıldı.

BULGULAR: SA ön tanısıyla opere edilen 197 hastadan izole diz eklemi tutulan 151 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 58,66±16,90 olarak bulundu. 59 yaş üstü grupta; ek hastalık, preoperatif ESH ve postoperatif ESH değerleri 59 yaş altı gruba göre daha yüksekti (sırasıyla; $p<0,001$, $p=0,008$, $p=0,016$). Hastalarda %19,2 re-operasyon uygulandığı görüldü. Re-operasyon olan ve olmayan gruplar arasında yaş, cinsiyet, operasyon tarafı ve ek hastalık varlığı oranları benzerdi (sırasıyla; $p=0,654$, $p=0,682$, $p=0,468$, $p=0,224$). Preoperatif ESH, preoperatif CRP, postoperatif ESH değerleri re-operasyon gerçekleştirilen grupta istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla; $p=0,001$, $p<0,001$, $p=0,018$).

SONUÇ: Erişkinlerdeki izole akut diz SA'nin yetersiz tedavisinde yaştan izole etkisi olmadığı görüldü. Preoperatif ESH ve CRP ile postoperatif ESH değerleri re-operasyon açısından değerli bilgiler verebilir. Preoperatif sinoviyal kültür pozitifliği re-operasyon ihtimalinde 6.1 kat artışa neden olmaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: Diz, Septik Artrit, Re-operasyon, Yaş.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Acute septic arthritis (SA) is an orthopedic emergency requiring prompt intervention to prevent cartilage destruction, sepsis, and even death. Reoperation may be necessary in some cases of SA. This study aimed to assess the impact of age on the insufficiency of a single surgical debridement in adult patients with acute knee SA and to identify potential risk factors.

MATERIAL AND METHODS: Patient data from those who underwent surgery for acute SA between January 1, 2017, and November 1, 2023, at our institution were retrospectively reviewed. Patients aged 18 years or older with isolated involvement of the knee joint and complete data were included. Exclusion criteria were: patients younger than 18 years, SA involving joints other than the knee, previous arthroplasty in the same joint, history of SA in the same joint, diagnosis of malignancy, lymphoma, or immunodeficiency, and incomplete medical records. Data collected included age, sex, comorbidities, pre- and postoperative physical examination findings, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), white blood cell (WBC) count, synovial fluid cell count and culture results, hospital stay duration, blood cultures, duration of antibiotic therapy, reoperation, and complications. All patients were divided into two groups according to the median age (59 years): those under 59 and those 59 or older.

RESULTS: Of the 197 patients operated on with a preliminary diagnosis of SA, 151 with isolated knee joint involvement were included. The mean age was 58.66 ± 16.90 years. In the group aged 59 years and older, comorbidities, preoperative ESR, and postoperative ESR values were significantly higher than in the younger group ($p<0.001$, $p=0.008$, and $p=0.016$, respectively). Reoperation was performed in 19.2% of the patients. There were no significant differences between the reoperation and non-reoperation groups in terms of age, sex, operative side, or presence of comorbidities ($p=0.654$, $p=0.682$, $p=0.468$, and $p=0.224$, respectively). However, preoperative ESR, preoperative CRP, and postoperative ESR values were significantly higher in the reoperation group ($p=0.001$, $p<0.001$, and $p=0.018$, respectively).

CONCLUSIONS: Age was not an independent factor for single debridement failure in adult knee SA. Elevated preoperative ESR and CRP levels, as well as postoperative ESR, may provide valuable predictive information regarding the risk of reoperation. A Positive preoperative synovial culture was associated with a 6.1-fold increase in the likelihood of reoperation.

KEYWORDS: Knee, Septic Arthritis, Reoperation, Age.

Geliş Tarihi / Received: 06.02.2025

Kabul Tarihi / Accepted: 08.04.2025

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Bilge Kağan YILMAZ

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı

E-mail: yilmazbk@gmail.com / kagan.yilmaz@afsu.edu.tr

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-2765-7833, 0000-0001-6162-0666

Etik Kurul / Ethical Committee: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (15.12.2023-2023/13).

GİRİŞ

Septik artrit (SA), eklemlerdeki sinoviyal zar ve sinoviyal sıvının çeşitli mikroorganizmalarla oluşan iltihabıdır (1, 2). En yaygın nedenler hematolojik yayılma veya doğrudan inokülasyondur. Yetişkinlerde akut SA bakteriyel, fungal, mikobakteriyel ve viral enfeksiyonlar dahil olmak üzere birden fazla etiyolojiye sahiptir. ABD'de her yıl görülme insidansı 100.000'de ondur (3, 4). En sık etkilenen eklem diz eklemi olup vakaların yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır. Tüm eklemler tutulabilse de sıklık olarak bunu kalça, omuz, dirsek ve ayak bileği takip eder (5). Romatoid artrit, diabetes mellitus, renal yetmezlik ve immünite bozukluğu gibi çeşitli komorbiditesi olan hastalarda ve yaşlılarda görülme sıklığı artmaktadır (6). Akut SA, kıkırdak yıkımını, sepsisi ve ölümü önlemek için hızlı tanı ve müdahale edilmesi gereken gerçek ortopedik acil durumlardan biridir (7). Yıkıcı komplikasyonların önüne geçebilmek için olası SA vakalarında hızlı tanı konulmalı ve olabildiğince erken tedaviye başlanmalıdır. Bunun sağlanamadığı bazı durumlarda geri dönüşümsüz eklem hasarı ve osteomyelit gibi ciddi sekeller görülebilmektedir (8). Hatta sepsis ve sonrasında %10-15 oranlarında mortalite gelişebilmektedir (8-11). Mortalite riski en yüksek olanlar ise diabetes mellitus ve renal yetmezlik gibi komorbiditelerin eşlik ettiği yaşlı hastalardır (12).

Olası SA olgusunun değerlendirmesi, klinik muayene ve laboratuvar verilerinin elde edilmesiyle başlar (13). Laboratuvar aşaması; serolojik testler, beyaz kan hücresi (WBC) sayımı, C-reaktif protein (CRP) seviyesi, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ölçümü ve sinoviyal sıvı ponksiyonu incelemesi, aerobik ve anaerobik kan kültürlerinin eldesinden oluşur. Septik artrit tanısı için standart sinoviyal sıvı ponksiyon materyali veya kan kültüründe mikroorganizma pozitif kültürüdür.

İnterfalangeal ve metakarpofalangeal eklem gibi görece küçük eklem septik artrit vakalarında aspirasyon ve uygun antibiyotiklerle yapılan tedavinin genellikle yeterli olduğu düşünülmekte ve uzun dönem takiplerde olumlu sonuçlar elde edilmektedir. Ancak diz, kalça ve omuz gibi daha büyük eklemlerde septik artritin başarılı bir şekilde tedavi edilebilmesi ve mikrobiyal yükün azaltılması için erken cerrahi

tedavi önerilmektedir. Erken ve etkili cerrahi tedaviye uygun antibiyoterapi de eklendiğinde kısa sürede kalıcı hasar gelişebilecek kıkırdak ve subkondral kemik korunabilecektir (14-16). Bu, açık cerrahi bir prosedür olan artrotomi veya çok daha az invaziv bir prosedür olan artroskopi ile gerçekleştirilebilir (17). Diz SA'nin artroskopik yönetimi daha az invaziv olması ve mortalitenin daha az görülmesi nedeniyle giderek daha yaygın hale gelmektedir (18).

Akut SA'de başarılı tedavi; ağrı, ateş ve etkilenen eklem kısıtlı hareketi gibi semptomların gerilemesiyle sonuçlanır. Bazı hastalarda tek bir debridmandan sonra iyileşme görülmeyip ek debridmanlara ihtiyaç duyulabilmektedir (19, 20). SA'de tek bir cerrahi debridmanın başarısızlığıyla ilişkili risk faktörleri hakkında literatürde sınırlı çalışma vardır. Çalışmalarda büyük eklem tutulumu, inflamatuvar artropati öyküsü, diyabet öyküsü, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) enfeksiyonu olan ve cerrahideki irrigasyon hacmi az olan akut SA için tek bir cerrahi debridmanın başarısız olma riskinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (21, 22).

Ortopedi pratiğinde sık görülen komplikasyonlardan olabilen SA'nin tedavisinde başarı birçok faktöre bağlı olmaktadır. Değiştirilemeyen faktörlerden olan yaş birçok hastalıkta etken olabilir. Yaş artışı ile birlikte çeşitli komorbiditeler de gelişmektedir. Gelişen komorbiditeler de var olan tedavi güçleştirmekte ya da başarısız tedaviye neden olabilmektedir. SA'nin tedavisi sonrası başarısız cerrahide artan yaşın da etken olabileceğini düşünmekteyiz. Mevcut çalışmadaki amacımız, erişkinlerdeki akut diz SA için tek bir cerrahi debridmanın yetersizliğinde yaşın etkisini değerlendirmek ve olası risk faktörlerini belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Seçimi

01 Ocak 2017 - 01 Kasım 2023 tarihleri arası Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği'nde akut SA nedeniyle opere edilen hastaların verileri retrospektif olarak tarandı. Ağrılı eklem şişliği gibi akut eklem artriti bulguları olan hastalar, 18 yaşından büyük hastalar, eklem sıvısı hücre sayımı yapıl-

miş, tam kan sayımı (CBC), serum eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve serum C-reaktif protein (CRP) testleri yapılmış hastalar çalışmaya dahil edildi. 18 yaş altı hastalar, diz harici diğer büyük eklemlerde gelişen SA olan hastalar, daha önce aynı eklemden artroplastisi geçiren hastalar, aynı eklemden daha önce SA öyküsü olan hastalar, malignite, lenfoma veya immün yetmezlik tanısı almış hastalar ve verileri eksik olan hastalar çalışmadan hariç tutuldu. Septik artrit ön tanısıyla opere edilen 197 hastadan; kalça SA olan 13 hasta, dirsek septik artrit olan 6 hasta, omuz SA olan 9 hasta, ayak bileği septik artrit olan 2 hasta, diğer küçük eklemlerde SA olan 3 hasta ve verileri eksik olan 13 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Tedavi ve Takip

Etkilenen eklemden harekette azalma, ısı artışı, kızarıklık, palpasyonda hassasiyet, yürüme güçlüğü ve/veya ateş olan ve Newman kriterlerine uyan hastalar olası akut SA olarak değerlendirildi (23). Bu hastalardan periferik kandan eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) ve beyaz kan hücresi (WBC) değerleri bakıldı. Eş zamanlı sinoviyal sıvı ponksiyonu yapıldı. Elde edilen ponksiyon sıvısından gram boyama ve hücre sayımı ile patojen mikroorganizma izolasyonu için kültür çalışması yapıldı. Çalışmanın verilerinin dayandığı laboratuvara göre normal değer aralığı WBC için $3,5-10,5 \times 10^9/L$, ESH için 5-20 mm/saat ve CRP için 0-5 mg/L idi. Kesme değerleri WBC için $10,5 \times 10^9/L$, ESH için 20 mm/saat, serum CRP için 100 ve 200 mg/L ve sinovyal WBC sayısı için $50.000/mm^3$ ve $100.000/mm^3$ idi. Septik artrit ile uyumlu kliniği olan hastalar ESH, CRP, WBC artışı ve sinoviyal ponksiyon materyalinde gram boyamada hücre görülmesi durumunda SA ön tanısıyla hospitalize edildi. Hospitalize edilen hastalarda periferik kan numunelerinden kan kültürü çalışıldı. Ardından cerrahi debridman aşaması gerçekleştirildi. Tüm hastalar spinal ya da genel anestezi altında supin pozisyonda pnömotik turnike kullanılmadan artroskopik cerrahi işleme tabi tutuldu. Uygun sterilizasyon ve örtünme işlemini takiben etkilenecek dize anterolateral portalden artroskop ile girildi. Drenaj amacıyla anteromedial portal açıldı. Diz eklemi artroskopik olarak en az 10000 ml serum fizyolojik ile yıkandı. Cerrahi debridman sonrası intraartiküler bir adet hemovak dren uygulandı ve hemovak dren postoperatif

50 ml/24 saat az olduğunda çıkarıldı. Rutin olarak tüm hastalara postoperatif ampirik antibiyoterapi başlandı. Günlük olarak hastaların vitalleri, klinik durumları ve laboratuvar parametreleri kaydedildi. Sinoviyal sıvı ve kan kültürü sonuçlarındaki etkene göre uygun antibiyoterapi düzenlendi. Takiplerde klinik şikayetlerinde azalma olan hastalarda önce pasif ardından aktif egzersizlere başlandı. Hastaların yük verme ile ağrı şikayeti geçince yük vermelerine müsaade edildi. Klinik şikayetleri tama yakın azalan hastalar inflamatuvar belirtiçerlerde azalma olması halinde taburcu edildi. Taburculuk sonrası ikinci ve dördüncü hafta kontrolleri yapıldı. Kontrollerde tam kan sayımı, inflamatuvar belirtiçerlerin değerlendirilmesi, ilgili eklem hareket açıklığı ve kas gücü değerlendirildi. Osteokondral patolojiler için rutin X-ray görüntüleme alındı. Müphem belirtiler ve komorbid durumları olan hastalarda olası osteomiyelit ekartasyonu için magnetik rezonans görüntüleme (MRI) ile değerlendirme yapıldı.

Veri Eldesi ve Analizi

Akut diz SA nedeniyle opere edilen hastalara ait yaş, cinsiyet, ek hastalık, cerrahi taraf gibi demografik bilgiler kaydedildi. Preoperatif fizik muayene bulguları, ESH, CRP, WBC, sinoviyal sıvı ponksiyon materyalinden hücre sayımı ve kültür sonucu kaydedildi. Postoperatif ise fizik muayene bulguları, ESH, CRP, WBC, kan kültür sonucu, verilen antibiyoterapi süresi, hastanede kalış süresi, re-operasyon ve komplikasyon durumu kaydedildi. Çalışmaya 18-90 yaş arası 151 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar, yaşlarına göre, %50'lik dilimde median değer olan 59 yaş altı ve üstü olarak iki gruba ayrıldı.

Etik Kurul

Bu çalışma Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği'nde retrospektif kohort çalışması olarak gerçekleştirildi. Çalışma için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'dan onay alındı (15.12.2023/13).

İstatistiksel Analiz

Çalışma verilerinin istatistiksel analizi bilgisayar ortamında IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 20.0 programı ile yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi, histogram grafikleri

ve Skewness-Kurtosis katsayılarına göre değerlendirildi. Tüm tablolarda sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SS) değerleri, kategorik değişkenler ise sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunuldu. İkili grupların karşılaştırılmasında; normal dağılım gösteren parametreler için Student's T testi, anormal dağılım gösteren parametreler için Mann-Whitney U testi uygulandı. Çok gözlü çapraz tabloların değerlendirilmesi Ki-kare testi ya da Fisher Exact testi ile yapıldı. Bir sonucu belirleyen bir veya daha fazla bağımsız değişken bulunan bir veri kümesini analiz etmek için lojistik regresyon analizi yöntemi kullanıldı. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. $p < 0,05$ olduğunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 151 hastanın ortalama yaşı $58,66 \pm 16,90$ olarak saptandı. Yaşa göre sınıflandırılmış gruplar arasında cinsiyet ve taraf açısından anlamlı fark mevcut değildi (sırasıyla; $p=0,626$, $p=0,050$). 59 yaş üstü grupta 44 (%56,4) hastada ek hastalık mevcuttu ve diğer gruba göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,001$). Preoperatif ESH ve postoperatif ESH değerleri 59 yaş üstü grupta istatistiksel anlamlı olarak 59 yaş altı gruba göre daha yüksekti (sırasıyla; $p=0,008$, $p=0,016$). Preoperatif CRP, preoperatif WBC, preoperatif sinoviyal hücre sayımı, sinoviyal kültürde üreme oranı, postoperatif CRP ve postoperatif WBC, hastanede kalış ve antibiyotik alma süresi ve re-operasyon oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla; $p=0,819$, $p=0,085$, $p=0,544$, $p=0,089$, $p=0,089$, $p=0,353$, $p=0,207$, $p=0,073$, $p=0,837$). İntraartiküler enjeksiyon sonrası SA gelişme oranları gruplar arasında benzerdi ($p=0,132$). Artroskopi sonrası SA gelişen toplam 8 hastanın 7'si 59 yaş altındaydı ve istatistiksel diğer gruba göre daha fazlaydı ($p=0,030$) (**Tablo 1**).

Çalışmaya dahil edilen 63 (%41,7) hastada komorbid hastalıklar mevcuttu. 29 (%19,2) hastada diyabetes mellitus, 36 (%23,8) hastada hipertansiyon, 10 (%6,6) hastada koroner arter hastalığı, 2 (%1,3) hastada malignensi, 5 (%3,3) hastada romatoid artrit, 5 (%3,3) hastada Behçet, 12 (%7,9) hastada kronik renal yetmezlik, 4 (%2,6) hastada kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 3 (%2) hastada epilepsi, 1 hastada psöria-

zis (%0,7), 2 (%1,3) hastada cushing hastalığı, 1 (%0,7) hastada ankilozan spondilit, 1 (%0,7) hastada raşitizm, 1 (%0,7) hastada pulmoner hipertansiyon, 1 (%0,7) hastada hidrosefali mevcuttu. Ek olarak 4 hastada (%2,6) gebelik mevcuttu.

Tablo 1: Yaşa göre sınıflandırılan hastaların demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması.

		18-59 Yaş Arası N=73 OrtaSS	59 Yaş ve Üstü N=78 OrtaSS	p
Cinsiyet	(n %)			
Kadın		34 (46,6)	40 (51,3)	0,626
Erkek		39 (53,4)	38 (48,7)	
Taraf	(n %)			
Sağ		46 (63)	36 (46,2)	0,050
Sol		27 (37)	42 (53,8)	
Ek Hastalık	(n %)			
Var		19 (26)	44 (56,4)	<0,001
Yok		54 (74)	34 (43,6)	
Pre-op ESH (mm/h)		57,10 $\pm$ 29,20	71,69 $\pm$ 31,80	0,008
Pre-op CRP (mg/L)		82,27 $\pm$ 59,08	86,63 $\pm$ 77,40	0,819
Pre-op WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)		11,52 $\pm$ 4,23	10,83 $\pm$ 5,38	0,085
Pre-op Sinoviyal Hücre Sayımı		49,94 $\pm$ 21,18	60,69 $\pm$ 44,80	0,544
Pre-op Sinoviyal Kültürü (n %)				
Üreme Yok		53 (72,6)	46 (59)	0,089
Üreme Var		20 (27,4)	32 (41)	
Hastane Yatış Süresi (gün)		11,36 $\pm$ 5,89	12,59 $\pm$ 6,06	0,207
Antibiyotik Süresi (gün)		24,75 $\pm$ 5,36	26,26 $\pm$ 4,85	0,073
Post-op ESH (mm/h)		54,20 $\pm$ 29,68	68,93 $\pm$ 34,08	0,016
Post-op CRP (mg/L)		29,50 $\pm$ 25,19	39,89 $\pm$ 36,71	0,089
Post-op WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)		9,49 $\pm$ 4,02	9,16 $\pm$ 4,45	0,353
Re-operasyon	(n %)			
Yok		58 (79,5)	64 (82,1)	0,837
Var		15 (20,5)	14 (17,9)	
Artroskopi Sonrası	(n %)			
Yok		66 (90,4)	77 (98,7)	0,030
Var		7 (9,6)	1 (1,3)	
Enjeksiyon Sonrası	(n %)			
Yok		70 (95,9)	69 (88,5)	0,132
Var		3 (4,1)	9 (11,5)	

(ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C-reaktif protein, WBC: Beyaz kan hücresi)

Hastalar sinoviyal sıvı ponskiyon materyalinden elde edilen kültür sonucuna göre sınıflandırıldı. Preoperatif sinoviyal hücre kültüründe üreme olan 52 hastada (%34,4) etken patojenler incelendiğinde; 30 (%57,7) hastada *S. aureus*, 7 (%13,5) hastada *Psödomonas aeruginosa*, 5 (%9,6) hastada *Klebsiella pnömoniae*, 4 (%7,7) hastada *Escherichia coli*, 2 (%3,8) hastada *Brucella*, 2 (%3,8) hastada Koagülaz negatif streptokok, 2 (%3,8) hastada ise metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) üremesi saptandı. Sinoviyal kültüründe üreme olan hastaların yaş ortalaması $63,54 \pm 15,78$ olup üreme olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,010$). Gruplar arasında cinsiyet, taraf ve ek hastalık açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla; $p=0,502$, $p=0,442$, $p=0,423$). Preoperatif ESH, preoperatif CRP, preoperatif WBC, postoperatif ESH, postoperatif CRP, postoperatif WBC değerleri gruplar arasında benzerdi (sırasıyla; $p=0,257$, $p=0,988$, $p=0,125$, $p=0,459$, $p=0,869$, $p=0,053$). Kültürde üreme saptanan hastalarda, sinoviyal hücre sayımı ortalama $73,860/\text{mm}^3$ olup üreme olmayan gruptan daha yüksek saptandı ($p < 0,001$). Hastane kalış süresi ve antibiyotik alma süresi kültürde üreme olan hastalarda diğer gruba göre daha yüksek saptandı (sırasıyla; $p=0,013$, $p=0,002$). Kültüründe üreme olmayan hastalarda re-operasyon oranı %13,1 iken kültüründe üreme olan hastalarda %30,8'di ve bu kültürde

üreme olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,009$). Artroskopi sonrası SA gelişen 8 hastanın tamamında preoperatif sinoviyal sıvı kültüründe üremem mevcuttu ($p<0,001$) (**Tablo 2**).

Tablo 2: Preoperatif sinovial kültürde üreme durumuna göre grupların demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması.

	Pre-op Sinovial Kültür	Pre-op Sinovial Kültür	
	Üreme - N=99	Üreme + N=52	P
Yaş	56,10±16,98	63,54±15,78	0,010
Cinsiyet (n %)			
Kadın	49 (49,5)	25 (48,1)	
Erkek	50 (50,5)	27 (51,9)	0,502
Taraf (n %)			
Sağ	56 (56,6)	26 (50)	
Sol	43 (43,4)	26 (50)	0,442
Ek Hastalık (n %)			
Var	39 (39,4)	24 (46,2)	
Yok	60 (60,6)	28 (53,8)	0,423
Pre-op ESH (mm/h)	62,40±30,44	68,90±32,84	0,257
Pre-op CRP (mg/L)	83,92±67,45	85,67±72,40	0,988
Pre-op WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	10,92±5,24	11,63±4,01	0,125
Pre-op Sinovial Hücre Sayımı	45,84±24,09	73,86±45,92	<0,001
Hastane Yatış Süresi (gün)	11,12±5,33	13,65±6,83	0,013
Antibiyotik Süresi (gün)	24,61±5,00	27,29±4,98	0,002
Post-op ESH (mm/h)	60,13±31,43	65,01±35,27	0,459
Post-op CRP (mg/L)	33,69±30,58	37,10±34,72	0,869
Post-op WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	8,99±4,30	9,96±4,08	0,053
Re-operasyon (n %)			
Var	86 (86,9)	36 (69,2)	
Yok	13 (13,1)	16 (30,8)	0,009
Artroskopi Sonrası SA (n %)			
Var	99 (100)	44 (84,6)	
Yok	0 (0)	8 (15,4)	<0,001
Enjeksiyon Sonrası SA (n %)			
Var	94 (94,9)	45 (86,5)	
Yok	5 (5,1)	7 (13,5)	0,069

(ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C-reaktif protein, WBC: Beyaz Kan Hücreleri, SA: Septik Artrit)

Hastalar re-operasyon durumuna göre incelendiğinde, 29 hastada (%19,2) re-operasyon uygulandığı görüldü. Re-operasyon olan grupta ortalama yaş 59,93 olup re-operasyon olmayan grupta ise 58,36 idi. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark izlenmedi ($p=0,654$). Gruplar diğer parametreler açısından değerlendirildiğinde; cinsiyet, operasyon tarafı ve ek hastalık varlığı oranları benzerdi (sırasıyla; $p=0,682$, $p=0,468$, $p=0,224$). Preoperatif ESH, preoperatif CRP, postoperatif ESH değerleri re-operasyon gerçekleştirilen grupta istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla; $p=0,001$, $p<0,001$, $p=0,018$). Preoperatif WBC, preoperatif sinoviyal hücre sayımı, postoperatif CRP ve postoperatif WBC değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla; $p=0,358$, $p=0,769$, $p=0,395$, $p=0,579$). Re-operasyon gerçekleştirilen hastaların 16'sında (%55,2) sinoviyal sıvı kültüründe üreme saptanırken, re-operasyon gerçekleştirilmeyen hastaların 36'sında (%29,5) sinoviyal sıvı kültüründe üreme mevcuttu ve bu oran re-operasyon gerçekleştirilen grupta anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,009$). Hastanede kalış süresi, antibiyotik alma süresi, SA gelişimi öncesi artroskopi ve intraartiküler enjeksiyon yapılma oranı ise gruplar arasında benzerdi (sırasıyla; $p=0,121$, $p=0,089$, $p=0,669$, $p=0,595$) (**Tablo 3**).

Tablo 3: Re-operasyon gerçekleştirilmesine göre grupların demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması.

	Re-operasyon - N=122	Re-operasyon + N=29	P
Yaş	58,36±16,37	59,93±19,25	0,654
Cinsiyet (n %)			
Kadın	61 (50)	13 (44,8)	
Erkek	61 (50)	16 (55,2)	0,682
Taraf (n %)			
Sağ	68 (55,7)	14 (48,3)	
Sol	54 (44,3)	15 (51,7)	0,468
Ek Hastalık (n %)			
Var	48 (39,3)	15 (51,7)	
Yok	74 (60,7)	14 (48,3)	0,224
Pre-op ESH (mm/h)	60,58±29,33	81,72±34,16	0,001
Pre-op CRP (mg/L)	71,32±58,09	140,07±83,28	<0,001
Pre-op WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	11,35±5,15	10,39±3,25	0,358
Pre-op Sinovial Hücre Sayımı	56,22±37,21	52,41±28,88	0,769
Pre-op Sinovial Kültürü (n %)			
Üreme Yok	86 (70,5)	13 (44,8)	
Üreme Var	36 (29,5)	16 (55,2)	0,009
Hastane Yatış Süresi (gün)	11,60±5,67	13,66±7,04	0,121
Antibiyotik Süresi (gün)	25,16±5,01	27,07±5,49	0,089
Post-op ESH (mm/h)	58,31±30,40	76,55±38,47	0,018
Post-op CRP (mg/L)	32,08±27,57	46,59±44,96	0,395
Post-op WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	9,43±4,36	8,88±3,72	0,579
Artroskopi Sonrası (n %)			
Var	116 (95,1)	27 (93,1)	
Yok	6 (4,9)	2 (6,9)	0,669
Enjeksiyon Sonrası (n %)			
Var	113 (92,6)	26 (89,7)	
Yok	9 (7,4)	3 (10,3)	0,595

(ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C-reaktif protein, WBC: Beyaz Kan Hücreleri)

Re-operasyon gerekliliğini etkileyen; demografik, laboratuvar ve klinik olası bağımsız prediktörlerin sonuca en fazla katkısı olanı belirlemek için Binary lojistik regresyon analizi uygulandı. Re-operasyon uygulanmasını öngören model anlamlıydı ($\chi^2(8)=4,024$, $p=0,855$) ve reenkarserasyondaki varyansın %38,9'unu açıklayabiliyordu (Nagelkerke $R^2=0,389$). Model re-operasyon gerçekleştirilenlerin %44,8'ini re-operasyon gerçekleştirilmeyenlerin %97,5'ünü (toplamda %87,4) doğru tahmin etmişti. Re-operasyon gerçekleştirilmesi için en önemli prediktörlerin sırasıyla preoperatif ESH, preoperatif CRP değerleri ve preoperatif sinoviyal sıvı kültüründe bakteri üremesi olduğu görüldü (sırasıyla; $p=0,039$, $p=0,001$, $p=0,002$). Preoperatif sinoviyal sıvı kültüründe üreme olması, re-operasyon gerçekleştirilmesi ihtimalinde 6,1 kat artışa neden olduğu belirlendi (**Tablo 4**).

Tablo 4: Re-operasyon gerekliliğine etki eden faktörlerin lojistik regresyon analizi.

Risk Faktörü	Re-Operasyon	
	OR (%95 GA)	p değeri
Yaş	0,970 (0,937-1,005)	0,091
Cinsiyet	0,441 (0,153-1,267)	0,128
Ek Hastalık Varlığı	1,778 (0,565-5,592)	0,325
Pre-op ESR (mm/h)	1,025 (1,001-1,050)	0,039
Pre-op CRP (mg/L)	1,015 (1,006-1,023)	0,001
Pre-op WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,982 (0,815-1,182)	0,844
Sinovial Hücre Sayımı	0,987 (0,967-1,008)	0,225
Pre-op Sinovial Kültür Üremesi	6,110 (1,986-18,797)	0,002
Post-op ESR (mm/h)	1,000 (0,980-1,021)	0,995
Post-op CRP (mg/L)	0,994 (0,976-1,012)	0,508
Post-op WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,905 (0,754-1,086)	0,905

(OR: Odds Ratio, GA: Güven aralığı, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C-reaktif protein, WBC: Beyaz Kan Hücreleri)

TARTIŞMA

Bu çalışmanın temel bulgusu, yaşın yetişkin diz SA'inde tek debridman başarısızlığı sonrası re-operasyon için bağımsız bir faktör olmadığıdır. Yükselmiş preoperatif ESR, CRP ve postoperatif ESR, re-operasyon riskini gösterebilir. Bilindiği üzere SA ortopedik bir acil durum olarak kabul edilmekte ve tedavi edilmediği takdirde yüksek oranda kalıcı eklem hasarı hatta mortaliteyle ilişkilendirilmektedir (2). Başarılı tedavinin ortak hedefleri arasında eklem dekompresyonu, enfekte ve nekrotik dokunun çıkarılması, eklem-in antibiyotiklerle sterilizasyonu ve tam fonksiyonel iyileşme yer almalıdır (24). Septik artrit genellikle uygun antibiyotik tedavisi ve yeterli cerrahi debridmanla tek aşamada tedavi edilebilmektedir. Ancak bazı durumlarda hastanın kliniğinde kötüleşme olup ve ikinci bir debridmanı içeren re-operasyon durumu gerekli hale gelebilir. Tek bir cerrahi debridmanın başarısızlığına ilişkin risk faktörleri çeşitli çalışmalarda ele alınmıştır (22, 25). Bu çalışmanın amacı, erişkinlerdeki akut diz SA için tek bir cerrahi debridmanın yetersizliğinde yaşın etkisini değerlendirmek ve olası risk faktörlerini belirlemektir. Bu çalışmada, akut eklem enfeksiyonlarının %80,8'i (151 hastanın 122'si) tek bir debridmanla başarıyla tedavi edildi. Re-operasyon olan hastaların (%19,2) ortalama yaşı 59,93 iken re-operasyon olmayan hastaların (%80,8) ortalama yaşı ise 58,36 olup gruplar arası benzer bulundu. Ek olarak, re-opere olan hastalarda preoperatif ESH, preoperatif CRP, postoperatif ESH değerlerinin daha yüksek olduğu belirlendi (sırasıyla; $p=0.001$, $p<0.001$, 0.018). Buradan yola çıkarak erişkinlerdeki izole akut diz SA'nin yetersiz tedavisinde yaşın izole etkisi olmadığı söylenebilir. Preoperatif ESH ve CRP ile postoperatif ESH değerleri re-operasyon açısından değerli bilgiler verebilir.

Re-operasyona ve kültür pozitifliğine bağlı hastanede kalış süresi ve antibiyoterapi süresi değişebilmektedir. Tekrarlayan cerrahilere sekonder bu sürelerin bir miktar artışı beklenmektedir (26). Bu çalışmada re-opere grupta hastane kalış ve antibiyoterapi süresi artmış olarak bulunsa da bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla; $p=0.121$, $p=0.089$). Ek olarak kültürde üreme olan hastalarda üreme olmayan hastalara göre bu süreler daha yüksek saptandı (sırasıyla; $p=0.013$, $p=0.002$).

Septik artrit tanısında altın standart kültür sonucu olmakla birlikte yalnızca kültür sonuçlarına dayanarak tanı konulması beklendiğinde hem tedavi gecikebilir hem de kültür negatif SA'ler gözden kaçabilir (27). Bu çalışmada, Newman kriterlerini (23) karşılayan ve kliniği uyumlu olan akut artrit olguları olası SA olarak değerlendirildi ve tedavi edildi. Septik artrit kliniğine rağmen 52 hastada (%34,4) preoperatif sinoviyal hücre kültür pozitifliği vardı. Bu durum, kliniğe rağmen kültürde üreme olmamasının %50'lere ulaştığını bildiren çalışmalarla benzerdir (27, 30-32). Bu çalışmada da olduğu gibi düşük kültür pozitifliğine daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip daha güvenilir tanı testi olan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılmamış olması neden olmuş olabilir (27, 31, 32).

Olası SA vakalarında WBC sayısı eşiği $50.000/\text{mm}^3$ olarak kabul edilmekte olup, $50.000/\text{mm}^3$ 'ten yüksek değerler SA için gösterge olarak kabul edilmektedir (33, 34). Ancak bu hücre sayımının her zaman güvenilir sonuçlar veremeyebilir (30, 35). Bu çalışmada, literatürle uyumlu olarak kültürde üreme saptanan hastalarda sinoviyal sıvı hücre sayımı ortalama $73,860/\text{mm}^3$ olup kültür negatif gruba göre daha yüksek saptandı ($p<0.001$). Ayrıca, SA etyolojisinde birçok etken tanımlanmış olup preoperatif sinoviyal sıvı hücre kültüründeki patojenler incelendiğinde literatürle uyumlu olarak %57,7 oranında en sık *S. aureus* belirlendi (22, 25, 36). Ayrıca, %13,5 *P. aeruginosa*, %9.6 *K. pnömoniae* gibi literatürle uyumlu çeşitli etken patojenler belirlendi (36).

Kalça, diz ve omuz gibi büyük eklem enfeksiyonlarının cerrahi tedavisinde eklem-in açık ve artroskopik cerrahi debridmanı arasında eşit tedavi etkinliği gösteren birçok çalışma mevcuttur (37-41). Son yıllarda artroskopik debridmanla tedavi edilen SA hastalarında daha düşük re-operasyon, re-enfeksiyon ve komplikasyon oranları bildirilmiştir (18, 42). Artroskopik tedavinin komorbiditesi ve komplikasyonlarının daha az olması nedeniyle kliniğimizde rutin olarak artroskopik debridman uygulamaktayız. Bu çalışmada da etkilenen eklemlerin tamamında artroskopik debridman tercih edildi.

Bu çalışmanın birkaç sınırlaması vardır. Çalışma tasarımı tek merkezli ve retrospektiftir. Bu nedenle hatırlama yanlılığına daha yatkındır.

Septik artrit tanısında en güvenilir ve objektif kriter kültür pozitifliği olarak kabul edildi. Ancak merkezimizde kristallerin tespiti ve PCR testleri mevcut olmadığı için kültürde üreme olmayan vakalar sonuçları etkilemiş olabilir. Ayrıca, malignite veya immün yetmezliği olan hastaları hariç tutmamızarağmen, hastaların geniş yaş aralığı ve diyabet, kardiyak ve renal yetmezlik gibi kronik hastalıklar bağışıklık yanıtını etkilemiş olabilir.

Sonuç olarak, erişkinlerdeki izole akut diz SA'ın yetersiz tedavisinde yaşın izole etkisi olmadığı belirlendi. Preoperatif ESH ve CRP ile postoperatif ESH değerleri re-operasyon açısından değerli bilgiler vermektedir. Re-operasyon riski için en önemli prediktörlerin preoperatif ESH ve CRP yüksekliği, preoperatif sinoviyal kültür pozitifliği olduğu belirlendi. Preoperatif sinoviyal kültür pozitifliği re-operasyon ihtimalinde 6,1 kat artışa neden olmaktadır.

KAYNAKLAR

- Ross JJ. Septic Arthritis. *Infect Dis Clin North Am*. 2005;19(4):799–817.
- Shirtliff ME and Mader JT. Acute Septic Arthritis. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15(4):527–44.
- Kaandorp CJ, Van Schaardenburg D, Krijnen P, et al. Risk factors for septic arthritis in patients with joint disease. *Arthritis Rheum*. 1995;38(12):1819–25.
- Upfill-Brown A, Shi B, Carter M, et al. Reduced Costs, Complications, and Length of Stay After Arthroscopic Versus Open Irrigation and Débridement for Knee Septic Arthritis. *J Am Acad Orthop Surg*. 2022;30(23):1515–25.
- Mathews CJ, Weston V, Jones A, et al. Bacterial septic arthritis in adults. *The Lancet*. 2010;375(9717):846–55.
- Al-Nammari SS, Gulati V, Patel R, et al. Septic arthritis in haemodialysis patients: a seven-year multi-centre review. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2008;16(1):54–7.
- Elsissy JG, Liu JN, Wilton PJ, et al. Bacterial Septic Arthritis of the Adult Native Knee Joint. *JBJS Rev*. 2020;8(1):e0059.
- Gupta MN, Sturrock RD and Field M. A prospective 2-year study of 75 patients with adult-onset septic arthritis. *Rheumatology*. 2001;40(1):24–30.
- Andreasen RA, Andersen NS, Just SA, et al. Prognostic factors associated with mortality in patients with septic arthritis: a descriptive cohort study. *Scand J Rheumatol*. 2017;46(1):27–32.
- Choi HJ, Yoon HK, Oh HC, et al. Mortality of septic knee arthritis in Korea: risk factors analysis of a large national database. *Sci Rep*. 2022;12(1):14008.
- Huang YC, Ho CH, Lin YJ, et al. Site-specific mortality in native joint septic arthritis: a national population study. *Rheumatology*. 2020;59(12):3826–33.
- Maneiro JR, Souto A, Cervantes EC, et al. Predictors of treatment failure and mortality in native septic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2015;34(11):1961–67.
- Kallio MJ, Unkila-Kallio L, Aalto K and Peltola H. Serum C-Reactive Protein, Erythrocyte Sedimentation Rate And White Blood Cell Count In Septic Arthritis Of Children. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16(4):411–3.
- Harada K, McConnell I, DeRycke EC, et al. Native Joint Septic Arthritis: Comparison of Outcomes with Medical and Surgical Management. *South Med J*. 2019;112(4):238–43.
- Mabille C, El Samad Y, Joseph C, et al. Medical versus surgical treatment in native hip and knee septic arthritis. *Infect Dis Now*. 2021;51(2):164–9.
- Flores-Robles BJ, Palop MJ, Sanchinel AAS, et al. Medical Versus Surgical Approach to Initial Treatment in Septic Arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2019;25(1):4–8.
- Perry CR. Septic arthritis. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 1999;28(3):168–78.
- Johns BP, Loewenthal MR and Dewar DC. Open Compared with Arthroscopic Treatment of Acute Septic Arthritis of the Native Knee. *J Bone Joint Surg Am*. 2017;99(6):499–505.
- Balabaud L, Gaudias J, Boeri C, et al. Results of treatment of septic knee arthritis: a retrospective series of 40 cases. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2007;15(4):387–92.
- Sammer DM and Shin AY. Comparison of Arthroscopic and Open Treatment of Septic Arthritis of the Wrist. *J Bone Joint Surg Am*. 2009;91(6):1387–93.
- Hunter JG, Gross JM, Dahl JD, et al. Risk Factors for Failure of a Single Surgical Débridement in Adults with Acute Septic Arthritis. *J Bone Joint Surg Am*. 2015;97(7):558–64.
- Joo YB, Lee WY, Shin HD, et al. Risk factors for failure of eradicating infection in a single arthroscopic surgical procedure for septic arthritis of the adult native shoulder with a focus on the volume of irrigation. *J Shoulder Elbow Surg*. 2020;29(3):497–501.
- Newman JH. Review of septic arthritis throughout the antibiotic era. *Ann Rheum Dis*. 1976;35(3):198–205.
- Seara JV, Barthel T, Schmitz H and Eulert J. Arthroscopic treatment of septic joints: prognostic factors. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2002;122(4):204–11.
- Straub J, Lingitz MT, Apprich S, et al. Early postoperative laboratory parameters are predictive of initial treatment failure in acute septic arthritis of the knee and shoulder joint. *Sci Rep*. 2023;13(1):8192.

- 26.** Hunter S, Brown E, Crawford H and Grant C. Optimal Timing for Advanced Imaging in Childhood Bone and Joint Infection. *J Pediatr Orthop.* 2025;45(2):166–71.
- 27.** Yang S, Ramachandran P, Hardick A, et al. Rapid PCR-based diagnosis of septic arthritis by early Gram-type classification and pathogen identification. *J Clin Microbiol.* 2008;46(4):1386–90.
- 28.** Yıldırım C, Muslu DC, Muratoğlu OG, et al. Epidemiology, Diagnosis and Treatment of Acute Septic Arthritis in Haseki Orthopedics and Traumatology Clinic. *Medical Bulletin of Haseki.* 2020;58(1):21–6.
- 29.** Mehta P, Schnall SB and Zalavras CG. Septic Arthritis of the Shoulder, Elbow, and Wrist. *Clin Orthop Relat Res.* 2006;451:42–5.
- 30.** Eren TK and Aktekin CN. How reliable are the synovial cell count and blood parameters in the diagnosis of septic arthritis? *Jt Dis Relat Surg.* 2023;34(3):724–30.
- 31.** Russell CD, Ramaesh R, Kalima P, et al. Microbiological characteristics of acute osteoarticular infections in children. *J Med Microbiol.* 2015;64(4):446–53.
- 32.** Carter K, Doern C, Jo CH and Copley LAB. The Clinical Usefulness of Polymerase Chain Reaction as a Supplemental Diagnostic Tool in the Evaluation and the Treatment of Children With Septic Arthritis. *J Pediatr Orthop.* 2016;36(2):167–72.
- 33.** Luo TD, Jarvis DL, Yancey HB, et al. Synovial Cell Count Poorly Predicts Septic Arthritis in the Presence of Crystalline Arthropathy. *J Bone Jt Infect.* 2020;5(3):118–24.
- 34.** Margaretten ME, Kohlwes J, Moore D and Bent S. Does This Adult Patient Have Septic Arthritis? *JAMA.* 2007;297(13):1478–88.
- 35.** Li SF, Cassidy C, Chang C, Gharib S and Torres J. Diagnostic utility of laboratory tests in septic arthritis. *Emerg Med J.* 2007;24(2):75–7.
- 36.** Kazdal C, Yıldız S, Duran OF, Alpdoğan YE ve Bahçeci I. Septik Artrit İzole Edilen Etkenler ve Antimikrobiyal Duyarlılıkları: Beş Yıllık Çalışma. *Sağlık Bilimlerinde Değer.* 2024;14(3):321–5.
- 37.** Bovonratwet P, Nelson SJ, Bellamkonda K, et al. Similar 30-Day Complications for Septic Knee Arthritis Treated With Arthrotomy or Arthroscopy: An American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program Analysis. *Arthroscopy.* 2018;34(1):213–9.
- 38.** Puzzitiello RN, Agarwalla A, Masood R, et al. Arthroscopic Treatment Is a Safe and Effective Alternative to Open Treatment for Acute Septic Arthritis of the Native Knee: A Systematic Review. *Arthroscopy.* 2024;40(3):972–80.
- 39.** McKenna DP, Miller P, McAleese T and Cleary M. Arthroscopy or arthrotomy for native knee septic arthritis: A systematic review. *J Exp Orthop.* 2024;11(3):12041.
- 40.** Bovonratwet P, Fu MC, Pathak N, et al. Surgical Treatment of Septic Shoulders: A Comparison Between Arthrotomy and Arthroscopy. *Arthroscopy.* 2019;35(7):1984–91.
- 41.** Liang Z, Deng X, Li L and Wang J. Similar Efficacy of Arthroscopy and Arthrotomy in Infection Eradication in the Treatment of Septic Knee: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Surg.* 2022;13(8):801911.
- 42.** Acosta-Olivo C, Vilchez-Cavazos F, Blázquez-Saldaña J, Villarreal-Villarreal G, et al. Comparison of open arthrotomy versus arthroscopic surgery for the treatment of septic arthritis in adults: a systematic review and meta-analysis. *Int Orthop.* 2021;45(8):1947–59.

YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE MEKANİK VENTİLASYON ÇIKIŞINDAN KAYNAKLANAN VİRÜS YAYILIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE UV-C STERİLİZASYONUNUN ETKİSİ

EVALUATION OF VIRAL DISPERSION FROM MECHANICAL VENTILATION OUTLETS IN INTENSIVE CARE UNITS AND THE EFFECTIVENESS OF UV-C STERILIZATION

Elif KAĞA¹, Sadık KAĞA², Uğur FİDAN², Ahmet Murat KOYUNCU³, Gizem Fatma ERGÜNER², Abdullah YALÇIN⁴

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü

²Afyon Kocatepe Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü

³Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

⁴Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı, yoğun bakım servislerinde, mekanik ventilasyon cihazlarından kaynaklı aerosol viral yayılımın test edilmesi, virus canlılık parametrelerinin incelenmesi ve UV-C sterilizasyonun etkisinin araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM: COVID-19 tanısı almış 14 adet gönüllü hastanın bağlı olduğu mekanik ventilasyon cihazı çıkış hattına UV-C sterilizatör entegre edilmiştir. Hasta kaynaklı viral bulaşın tespiti için steril şartlarda filtre örnekleri toplanmıştır. Virolojik Teşhis Laboratuvarı'nda virüs inokülasyonu ve RT-PCR testi yapılmıştır.

BULGULAR: Aşılama testinden elde edilen verilere göre, 'UV açık' ve 'UV kapalı' modlarında kullanılan filtrelerden alınan örneklerde virüs üremesi görülmedi. Bununla beraber hastaların sürüntü örneklerinde, PCR testine göre COVID-19 pozitif çıksa bile, mekanik ventilasyon çıkış hattından elde edilen örneklerde PCR sonucu negatif olarak tespit edilmiştir.

SONUÇ: Çalışma kapsamında COVID-19 tanısı almış 14 gönüllü hastanın bağlı olduğu mekanik ventilasyon cihazının çıkış hattından aerosol virüs tespiti ve aktivite testleri yapıldı. Çalışmada mekanik ventilasyon alan hastaların solunumlarından aerosol virüsünün ortam havasına yayılma riskinin düşük olduğu belirlendi.

ANAHTAR KELİMELE: Yoğun Bakım, Ventilasyon, COVID-19, Ultraviyole.

ABSTRACT

OBJECTIVE: This study aimed to test aerosol-based viral dispersion originating from mechanical ventilation devices in intensive care units, examine virus viability parameters, and investigate the effect of UV-C sterilization.

MATERIAL AND METHODS: A UV-C sterilizer was integrated into the mechanical ventilation device outlet line connected to 14 volunteer patients diagnosed with COVID-19. Filter samples were collected under sterile conditions to detect patient-related viral contamination. Viral inoculation and RT-PCR tests were performed in the Virological Diagnostic Laboratory.

RESULTS: According to the data from the inoculation test, no virus growth occurred in the samples obtained from the filters used in the 'UV on' and 'UV off' modes. However, even if COVID-19 was positive according to the PCR test in the patients' swab samples, the PCR result was detected as negative in the samples obtained from the outlet line of the mechanical ventilation.

CONCLUSIONS: Within the scope of the study, aerosol virus detection and activity tests were performed from the outlet line of the mechanical ventilation device to which 14 volunteer patients diagnosed with COVID-19 were connected. The findings suggest that the risk of aerosolized virus spreading into the ambient air from patients receiving mechanical ventilation is low.

KEYWORDS: Intensive Care, Ventilation, COVID-19, Ultraviolet.

Geliş Tarihi / Received: 11.02.2025

Kabul Tarihi / Accepted: 15.04.2025

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Elif KAĞA

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü

E-mail: elif.kaga@afsu.edu.tr

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-2279-6105, 0000-0002-6303-7981, 0000-0003-0356-017X, 0000-0002-4331-2704, 0000-0002-6436-6891, 0000-0001-7732-8213

Etik Kurul / Ethical Committee: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (06.08.2021/2021-426).

GİRİŞ

Sağlık birimlerinin iç hava kalitesi, hastaların ve sağlık personellerinin korunması açısından kritik öneme sahiptir. Bununla beraber iç mekan kirletici seviyelerinin dış mekan kirletici seviyelerinden 5 ila 100 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (1). Standartların altında veya eksik havalandırma sistemi havadaki patojen yükünü artırarak kirletebilir. Mekanik ventilasyonun yoğun bakım ünitelerinde havadaki virüslerin yayılmasına neden olduğu ve hastane kaynaklı enfeksiyonlara yol açtığı bildirilmiştir (2).

Yoğun bakım ünitelerindeki hastalar, invaziv prosedürlerin ve indüklenen immün supresyon nedeniyle sağlık hizmeti kaynaklı enfeksiyonlar açısından yüksek risk altındadır. Yoğun bakım ünitesinde en sık karşılaşılan enfeksiyonlar ventilasyon ile ilişkili pnömoni, cerrahi bölge enfeksiyonları, kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları ve kateterle ilişkili idrar yolu enfeksiyonlarıdır (3, 4).

Yoğun bakım ünitesinde uzun süre tedavi gören hastaların %80 kadarı mekanik ventilasyon gerektirir (5). Mekanik ventilation, hastalarda kritik öneme sahip akciğer desteği olmasına rağmen invaziv mekanik ventilasyon patojenik bulaş riski açısından önemli dezavantajlar sunmaktadır. Hastaların invaziv mekanik ventilasyon sırasında, ventilasyon ile ilişkili alt solunum yolu enfeksiyonları, ventilasyon ile ilişkili trake bronşit veya ventilasyon ile ilişkili pnömoni seyrettiği gösterilmiştir (6). Aerosol üreten cihazlar normal solunuma göre ortama daha fazla patojen yayılım riski ortaya çıkarır ve yükseltilmiş önleme tedbirleri gerektirir (7).

H1N1 ve SARS virüsü ile yapılan çalışmalarda ısı ve nem değiştirici (HME) filtreler gibi çeşitli filtrelerin mekanik ventilasyon çıkış hattından çıkan havadaki viral yükü belirli ölçüde azaltıldığı gösterilmiştir (8). Ancak bu filtrelerin gözenek çapları virüs boyutundan oldukça büyük olduğundan belirli bir süre sonra filtreye yakalanmış aerosol damlacıklarının çapları buharlaşmaya bağlı olarak küçülmekte ve bu küçük damlacıklardan serbest hale gelen virüsler mevcut hava akımı ile filtre gözeneklerinden geçerek ortama dağılmaktadır. Bir hastanenin içindeki bir havalandırma sistemine takılı filtrelerin yüzeylerinden

alınan sürüntü örneklerinde ağır akut solunum yolu sendromu koronavirüs-2'nin (SARS-CoV-2) varlığı tespit edilmiştir (9). Bu açıdan standart çalışma protokolüne (SOP) kıyasla, ultraviyole C (UV-C) ışık yayan bir cihazın çevresel bakteri yükünü ve patojenlerin varlığını azaltmadaki etkinliğinin değerlendirilmesi önemlidir (10).

Ultraviyole germisidal ışınlama (UVGI), mikroorganizmaları öldürmek veya etkisiz hale getirmek için özellikle UV-C'yi (180–280 nm) kullanan bir sterilizasyon yöntemidir. UVGI, öncelikle mikroorganizmaların, nükleik asit zincirlerinde siklobutan pirimidin dimerlerinin oluşumuna yol açar ve bu da hücre replikasyonunda kusurlara ve sonunda hücre ölümüne neden olur (11). Bu şekilde DNA materyallerine zarar vererek hayati işlevlerini inaktive eder (12).

Koronavirüs hastalığı (COVID-19), tek sarmallı RNA virüsü olan şiddetli akut solunum yolu sendromu (SARS) koronavirüsünün neden olduğu, yaşamsal risk oluşturan önemli belirtilere sahip bir hastalıktır. Öksürük veya solunum yolu ile bulaşabilmektedir. Hasta kaynaklı viral damlacıklar, yüzeylerde saatlerce yaşayabilir (13).

COVID-19, şiddetli akut solunum yolu sendromu gösteren çok sayıda hasta ile ilişkilidir. COVID-19 pandemisi, hastanelerde hava ve yüzey dezenfeksiyonu için olası uygulamaların geliştirilmesi gerektiğini ortaya koymuştur. SARS-CoV-2 ve diğer çoklu ilaca dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkmasıyla, UV-C ışınlaması hastanelerde uygulanan mevcut temizlik protokollerine ek olarak uygulanabilir. Ancak, ilişkili sağlık riskleri nedeniyle UV-C kullanımı güvenli uygulama yöntemleri ile desteklenmelidir (14). Bu çalışmada COVID-19 tanısı ile yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların bağlı bulunduğu mekanik ventilasyon cihazlarının çıkış hattından kaynaklanan virüs yayılımının değerlendirilmesi ve UV-C sterilizasyonunun potansiyel etkisi araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Deney Düzenegi ve Hasta Seçimi

Afyonkarahisar Devlet Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatmakta olan, COVID-19 tanısı almış 14 adet hasta, bilgilendirilmiş gönüllü onayı alınarak araştırmaya dâhil edilmiştir.

Mekanik Ventilasyon Cihazına UV-C Entegrasyonu

Çalışmada, sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) veya entübe edilmiş hastaların bağlı olduğu mekanik ventilasyon cihazları (BIOSYS BIYOVENT marka R BIO02 model ventilasyon cihazı) kullanılmıştır. Sorumlu sağlık personeli gözetimi ve kontrolü altında mekanik ventilasyon cihazının çıkış hattına UV-C sterilizatör bağlanmıştır. Bu işlemi takiben steril HME filtre, UV-C sterilizatör çıkış ucuna takılmıştır. Kullanılan UV-C filtreleme sistemi, mekanik ventilasyon cihazının experium hattına takılan, içinde UV-C lamba bulunan bir tüpten ibaret bir düzeneştir. Bu sistemde ekspire olan hava bu tüpten geçer. Bu sistem UV-C ışınının ortama yayılmasına izin vermeyecek şekilde izole edilmiş bir düzenekten ibarettir.

UV-C Uygulaması

Çalışmada, mekanik ventilasyon çıkış hattında hasta kaynaklı virüs bulaşının tespiti ve olası virüs aktivitesi üzerine UV-C uygulamasının etkisinin incelenmesi amacı ile mekanik ventilasyon çıkış hattına UV-C sterilizatör entegre edilmiş ve sterilizatör hava çıkış ucuna örnek tutucu HME filtre yerleştirilmiştir. Sistem virüs yayılımı, "UV-C açık" ve "UV-C kapalı" modunda incelenerek değerlendirilmiştir. UV-C sterilizatör cihazı 'UV açık' modunda bir saat boyunca ventilasyon cihazı ile entegre bir şekilde çalıştırılmış ve filtre, hasta kaynaklı aerosol partiküllerine maruz bırakılmıştır. Süre sonunda steril şartlarda UV-C sterilizatör çıkış ucundan HME filtre alınmıştır. Sonraki basamakta UV-C sterilizatör çıkış ucuna yeni bir HME filtre takılmış ve ventilasyon cihazı ile entegre bir şekilde 'UV kapalı' modunda 1 saat boyunca UV-C ışığı altında hasta kaynaklı aerosol partiküllerine maruz bırakılmıştır. Süre sonunda ikinci filtre steril şartlarda alınmıştır. Çalışmada 14 uygulama ile toplamda 28 adet örnek elde edilmiştir.

Numune Alma ve Saklama Koşulları

Numune hazırlık basamakları steril ve kapalı bir sistem (L-100 Glove Box System) içerisinde gerçekleştirilmiştir. UV-C uygulaması sonrası virüs içeren aerosol partiküllerini yakalayan aerosol virüs örnek tutucu HME filtreler virüs testi için PBS ile ıslatılmış floklu çubuklar ile iyice kazınmıştır. Her bir floklu çubuk 10 ml viral

transport medyumuna bırakılmıştır. Örnekler, biyolojik örnek taşıma çantasında, +4°C korularak laboratuvara ulaştırılmıştır ve -80°C'de saklanmıştır. Örnek toplama işlemlerini takiben, virüs aktivasyon testleri için örnekler, T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü, Virolojik Teşhis Laboratuvarı'na gönderilmiştir.

Virüslerin İzole Edilmesi

Aerosol virüs örnek çubuklarının batırıldığı viral transport medyumunu (10 ml elüat), Amicon® Ultra-15, 10 kDa filtrayon ünitesi (Millipore Corporation, Billerica, MA, USA) kullanılarak, ultrafiltrasyon yoluyla yaklaşık 400 µl'lik bir hacme konsantre edilmiştir. % 0,5 w / v BSA fraksiyonu ile test edilene kadar -80°C de saklanmıştır (15).

Virüs İnokülasyon Testi

Virüs inokülasyon testi için, adsorpsiyonlu virüs inokülasyon yöntemi kullanılmıştır (16). Birinci basamakta, 25 cm²'lik hücre kültürü flasklarına numuneler inoküle edilmiştir. İnokülasyon, beş günlük bir inkübasyon periyodu boyunca CPE varlığı açısından kontrol edilmiştir. Üreme olmaması durumunda örnekler -80°C'de dondurulmuştur. Örneklerle dondurma-çözülme işleminden sonra aynı yöntem ile toplam üç kör pasaj yapılmıştır. CPE görüldüğünde virüs üremesi olduğu durumda, Real Time RT-PCR ile test edilmiştir.

Real Time RT-qPCR (Revers-Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu)

Çalışmada, RT-qPCR test için SARS-CoV-2 RdRp genini hedefleyen primer taqman prob setleri kullanılmıştır (16). Kantitatif test için internal standart olarak SARS-CoV-2 RdRp geni kullanılmıştır. RT-qPCR analizi, Superscript III one step RT-PCR system with Platinum Taq Polymerase (Invitrogen, USA) ile gerçekleştirildi. RT-qPCR analizleri bir Bio-Rad CFX96 termal döngü cihazı (Bio-Rad Laboratories, Montreal, Quebec) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Etik Kurul

Bu çalışma, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 06.08.2021 tarih ve 2021/426 sayılı onayı ile yapılmıştır.

BULGULAR

Hasta Profilleri

Örneklerin toplandığı gönüllü hastalara ait klinik özellikler **Tablo 1**'de gösterilmektedir. Hasta kodu sütununda, hastalar 1-14 arasında numaralar ile gösterilmektedir. Ventilasyon uygulaması açısından sınıflandırıldığı zaman 1, 2, 3, 5, 12, 13, 14 numaraları ile kodlanmış olan hastalar yoğun bakım ünitesinde ventilasyon cihazına bağlı ve entübasyon uygulanan hastalardır. Bu sınıflandırmanın devamında 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11 numaraları ile kodlanmış olan hastalar yoğun bakım ünitesinde ventilasyon cihazına bağlı ve CPAP uygulanan hastalardır. On adet hasta sorumlu yoğun bakım uzmanı tarafından, PCR testi aracılığı ile COVID-19 tanısı almıştır. Diğer dört adet hasta ise yine yoğun bakım uzmanı tarafından akciğer bilgisayarlı tomografisi (BT) sonucu COVID-19 hastalığı tanısı almış ve **Tablo 1**'de PCR veya Akciğer BT sonucu sekmesinde gösterilmiştir.

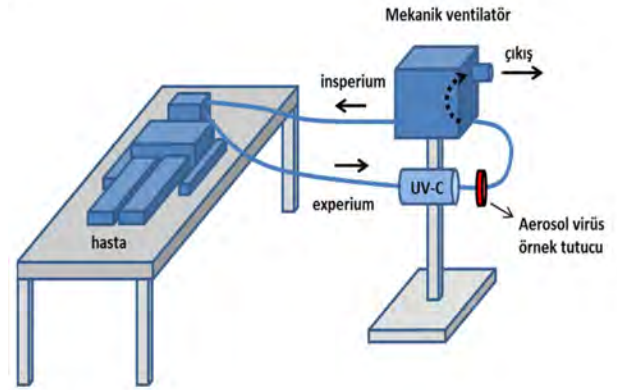
Tablo 1: Gönüllü hastalara ait klinik özellikler. CPAP (Sürekli pozitif hava yolu basıncı), PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu), BT (Bilgisayarlı Tomografi).

Hasta Kodu	Ventilasyon Uygulaması	PCR veya Akciğer BT Sonucu
1	Entübe	PCR (+)
2	Entübe	PCR (+)
3	Entübe	PCR (+)
4	CPAP	PCR (+)
5	Entübe	Akciğer BT (+)
6	CPAP	Akciğer BT (+)
7	CPAP	Akciğer BT (+)
8	CPAP	Akciğer BT (+)
9	CPAP	PCR (+)
10	CPAP	PCR (+)
11	CPAP	PCR (+)
12	Entübe	PCR (+)
13	Entübe	PCR (+)
14	Entübe	PCR (+)

UV-C Sterilizasyon Cihazının Mekanik Ventilasyon Cihazına Entegrasyonu

Çalışmada, Afyonkarahisar Devlet Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesi'nde COVID-19 tanısı almış, CPAP (Sürekli pozitif hava yolu basıncı) veya entübe edilmiş hastaların bağlı olduğu mekanik ventilasyon cihazları kullanılmıştır. Mekanik ventilasyon cihazlarının çıkış hattına ulaşan virüslerin tespiti ve bu çıkış hattına uygulanacak UV-C ışınlarının virüs kaynaklı bulaş üzerine etkisinin incelenmesi amacı ile mekanik ventilasyon çıkış hattından bulunan, aerosol virüs örnek tutucu filtre (HME) çıkarılmıştır. Mekanik ventilasyon cihazının çıkış

hattına UV-C sterilizatör cihazı bağlanmıştır. Bu işlemi takiben steril HME filtre UV-C sterilizatör cihazının çıkış ucuna takılmıştır (**Şekil 1**).



Şekil 1: UV-C sterilizatör düzeneği.

SARS CoV-2 İnokülasyon Testleri

Virolojik teşhis laboratuvarına gönderilen 14 adet numunenin 'UV-C açık' modda ve 'UV-C kapalı' modda SARS CoV-2 aktivitesinin test edilmesi amacı ile Vero E-6 Hücre kültürüne inokülasyonu yapılmıştır. Örnekler toplamda 3 kör pasaj yapılmış olup her pasaj 5-7 gün arası CPE (sitopatojenik etki) yönünden mikroskopta incelenmiştir. Pasajlar sonlandırıldıktan sonra dondur-çöz işlemi yapıp yeni Vero E-6 hücre kültürüne inokülasyon yapılmıştır. Yapılan 3 kör pasaj sonunda SARS CoV-2 spesifik herhangi bir CPE görülmemiştir. Sonuçlar **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

Tablo 2: HME filtre UV-C tabanlı ventilasyon sterilizatör cihazının çıkış ucundan alınan örneklerden yapılan SARS CoV-2 inokülasyon test sonuçları. SARS CoV-2 (ağır akut solunum yolu sendromu-koronavirüs-2), UV-C (Ultraviyole C).

Hasta No	UV-C Modu	1. Pasaj CPE	2. Pasaj CPE	3. Pasaj CPE
1	UV-C açık/UV-C kapalı	Negatif	Negatif	Negatif
2	UV-C açık/UV-C kapalı	Negatif	Negatif	Negatif
3	UV-C açık/UV-C kapalı	Negatif	Negatif	Negatif
4	UV-C açık/UV-C kapalı	Negatif	Negatif	Negatif
5	UV-C açık/UV-C kapalı	Negatif	Negatif	Negatif
6	UV-C açık/UV-C kapalı	Negatif	Negatif	Negatif
7	UV-C açık/UV-C kapalı	Negatif	Negatif	Negatif
8	UV-C açık/UV-C kapalı	Negatif	Negatif	Negatif
9	UV-C açık/UV-C kapalı	Negatif	Negatif	Negatif
10	UV-C açık/UV-C kapalı	Negatif	Negatif	Negatif
11	UV-C açık/UV-C kapalı	Negatif	Negatif	Negatif
12	UV-C açık/UV-C kapalı	Negatif	Negatif	Negatif
13	UV-C açık/UV-C kapalı	Negatif	Negatif	Negatif
14	UV-C açık/UV-C kapalı	Negatif	Negatif	Negatif

SARS CoV-2 RT-PCR Analizleri

Afyonkarahisar Devlet Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatmakta olan, COVID-19 tanısı almış 14 hastaya ait toplamda 28 adet örneğin,

Real-time RT-PCR ile SARS CoV-2 analizleri yapılmıştır. **Tablo 3'**de virolojik teşhis laboratuvarı sonuç raporu ile gönderilmiş olan SARS CoV-2 testi Real-time RT-PCR analiz sonuçları gösterilmektedir. Tabloda adı /No'su sekmesinde, hastalar 1-10 arasında kodlar ile gösterilmektedir. Örneklere UV-C uygulanan moda, 'UV-C açık' mod, UV-C uygulanmayan düzenek ise 'UV-C kapalı' mod olarak belirtilmiştir. Analiz sekmesinde gönderilen örneklere uygulanmış olan RT-PCR test sonuçlarına göre hem 'UV-C açık' mod, 'UV-C kapalı' modda ve hastaların bağlı olduğu ventilasyon cihazlarından toplanan örneklerde, PCR sonuçları negatif olarak belirtilmiştir. Bu veriler mekanik ventilasyon cihazı çıkış hattında virüs bulaşının olmadığını göstermektedir.

Tablo 3: HME filtre UV-C tabanlı ventilasyon sterilizatör cihazının çıkış ucundan alınan örneklerden yapılan SARS CoV-2 testi Real-time RT-PCR analiz sonuçları. UV-C (ultraviyole C), CPE (Sıtopatojenik etki).

Hasta No	UV-C Modu	Analiz	Covid-19 RT-qPCR Test Sonucu
1	UV-C açık/UV-C kapalı	SARS CoV-2	Negatif
2	UV-C açık/UV-C kapalı	SARS CoV-2	Negatif
3	UV-C açık/UV-C kapalı	SARS CoV-2	Negatif
4	UV-C açık/UV-C kapalı	SARS CoV-2	Negatif
5	UV-C açık/UV-C kapalı	SARS CoV-2	Negatif
6	UV-C açık/UV-C kapalı	SARS CoV-2	Negatif
7	UV-C açık/UV-C kapalı	SARS CoV-2	Negatif
8	UV-C açık/UV-C kapalı	SARS CoV-2	Negatif
9	UV-C açık/UV-C kapalı	SARS CoV-2	Negatif
10	UV-C açık/UV-C kapalı	SARS CoV-2	Negatif
11	UV-C açık/UV-C kapalı	SARS CoV-2	Negatif
12	UV-C açık/UV-C kapalı	SARS CoV-2	Negatif
13	UV-C açık/UV-C kapalı	SARS CoV-2	Negatif
14	UV-C açık/UV-C kapalı	SARS CoV-2	Negatif

TARTIŞMA

Sağlık birimlerinin iç hava şartlandırması hastaların ve sağlık personellerinin bulaş riski açısından kritik öneme sahiptir. İç hava kalitesini etkileyen parametreler mikro partiküller, karbondioksit oranları (CO₂), uçucu organik bileşikler, formaldehit, sıcaklık, nem ve biyolojik kirleticilerdir (17). Hastane kaynaklı enfeksiyona maruz kalan hastaların çoğu düşük hava kalitesinden kaynaklanmaktadır (18).

COVID-19 pandemisi diğer epidemi ve pandemilere göre çok hızlı bir yayılma gösterdiğinden hastanelerin yoğun bakım ünitelerinde çok sayıda entübe hasta bulunmaktadır.

Bu hastaların entübasyon süreleri günler hatta haftalar sürmektedir (19). Kısacası yoğun bakımda görev yapan sağlık çalışanları birçok COVID-19 pozitif hastanın akciğerlerinden gelen aerosol kaynaklı, yüksek viral yük oluşmuş yoğun bakım servislerinde çalışmak zorundadırlar. Bu sağlık çalışanları için çok önemli bir risk faktörüdür (20). Literatür verilerine göre deneysel olarak aerosol tanecikleri üretilmiş ve virüsün üç saatlik bir test süresi boyunca canlı kaldığı tespit edilmiştir (13). Epidemiyolojik veriler SARS-CoV-2'nin aerosol yoluyla bulaş sergilediğini göstermektedir (21, 22).

COVID-19 virüsü akciğerlerde yarattığı tahribat sonucu ciddi akut solunum sendromuna neden olmaktadır (23). Mekanik ventilasyon cihazları bu sebeple COVID-19 ile mücadelede kritik öneme sahip cihazlardır (24). Ancak pandemi durumunda mekanik ventilasyon cihazlarının kullanımında, aerosol kaynaklı viral bulaş riski sağlık çalışanları hastalar ve sağlık çalışanları için önemli bir olgudur (20).

Bu çalışma Afyonkarahisar Devlet Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesi'nde, PCR (+) veya akciğer BT(+) raporları ile COVID-19 tanısı almış 14 gönüllü hasta ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmada ventilasyon uygulaması (Entübe veya CPAP) altında olan hastaların bağlı olduğu mekanik ventilasyon cihazlarının eksperium hattına HME filtre içeren bir UV-C sterilizatörü entegre edilmiştir. Burada amaç mekanik ventilasyon cihazının çıkış hattında hasta kaynaklı virüslerin tespiti ve muhtemel virüs yayılımının UV-C sterilizasyonu ile engellenmesidir.

UV-C ışınlaması, foto hidrasyon, foto bölünme, foto dimerizasyon ve foto çapraz bağlama yoluyla hücresel hasara yol açarak hücresel ölüme neden olur. UV-C ışınları, düşük basınçlı cıva lambalarından, 254 nm dalga boyunda, yüksek yoğunlukta darbeleri ışık yayan darbeleri ksenon lambalardan 100–280 nm aralığında dalga boylarında ve görünür bölgede gerçekleşmektedir (12). UV-C germisidal ışını su, hava ve yüzeylerin sterilizasyonunda (25), medikal alanların sterilizasyonunda, hücre kültürü laboratuvarlarında kullanılmaktadır (26). UV-C ışını bakteri ve virüslerin RNA ve DNA yapılarına zarar vererek çok kısa sürede etkili olmaktadır (27).

Bu alanda yapılmış bir çalışmada, UV-C ışının COVID-19 virüsü üzerine çok etkili olduğu gösterilmiştir (28). UV-C ışını diğer UV ışınlarına göre (UV-A ve UV-B) insanlar üzerinde etkileri olan bir ışın türüdür. Maruziyet süresine bağlı olarak ciltte ve gözde çeşitli hasarlara neden olmaktadır (29). Bu sebeple UV-C germisidal ışını kullanıldığı ortamlarda insanların bu ışına maruz bırakılmaması gerekmektedir. Bu sebeple UV-C ışını insanların olmadığı veya sadece özel kişisel koruyucu donanıma sahip kullanıcıların olduğu ortamlarda kullanılmaktadır.

Çalışmada, UV-C sterilizatörünün ventilasyona bağlanmış ve ucundaki HME filtrenin değiştirilmesin ardından 1 saat boyunca UV ışını uygulanmıştır. Daha sonra ventilasyona bağlı UV-C sterilizatörünün ucundaki HME filtrenin tekrar değiştirilmesin ardından bir saat boyunca UV ışını kapalı olarak bekletilmiştir. Sonrasında UV-C cihazından alınan HME filtrelerden alınan örnekler, Virolojik Araştırmalar ve Teşhis Laboratuvarı'na gönderilmiş ve virüs tespiti ve aktivitesi analizleri PCR ve inokülasyon testleri ile yapılmıştır. İnokülasyon testinden elde edilen verilere göre, UV-C sterilizatörün 'UV açık' modunda kullanılan filtresinden veya 'UV kapalı' modunda kullanılan filtresinden elde edilen örneklerde virüs aktivasyonu gerçekleşmemiştir. Bununla beraber çalışmaya dahil edilen hastalar, klinik laboratuvar tarafından sürüntü örneklerinde PCR testine göre COVID-19 tanısı almış hastalardır. Ancak UV-C kapalı veya UV-C açık modunda cihaz çıkışına takılı olan filtrelerde PCR sonucu negatiftir. Bu sonuçlar, mekanik ventilasyon eksperium hattına solunum kaynaklı, aerosol virüs taşınımının gerçekleşmediğini göstermektedir. Her iki grupta da inokülasyon testinin negatif olması bu sonuçları destekler niteliktedir.

Özellikle bakteri ve virüs parçacıklarını yakalamak ve tutmak için tasarlanmış olan rutin olarak kullanılan farklı solunum sistemi filtrelerinin H1N1A virüsünü hava akışından uzaklaştırmadaki etkinliğini test edilmiştir. Test edilen üç filtre virüs girişini engellemiştir. Çalışmada entübe ve mekanik ventilasyon uygulanan hastaların solunum sistemlerinde kullanılmalarının virüsün solunum sistemine ve ortam havasına yayılma riskini azaltabileceği önerilmiştir (8).

Ayrıca SARS-CoV-2 genomik RNA'sı, COVID-19 hastalarının hava örnekleyicileri tarafından toplanan havadaki materyalde tespit edilmiştir (30). Ancak, maskeler ve kapalı devre ventilasyon cihazlarının, negatif basınçlı ortamlarda COVID-19 hastalarının çevresel kontaminasyonuna engel olduğu gösterilmiştir (31). SARS-CoV-2'nin çevresel kontaminasyonu viral bulaşmanın bir yolu olabilir (32). Ancak hastalara kapalı bir emme sistemiyle mekanik ventilasyon uygulandığında bu durum en aza indirildiği bildirilmiştir (33).

Çalışma, rutinde yapılan sürüntü testi neticesinde COVID tanısı almış 14 adet hastanın bağlı olduğu mekanik ventilasyon çıkış hattında bulunan filtrelerde virüs RNA'sı veya aktivasyonu tespit edilmemiştir. Konu ile ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmakla beraber, bu bulgular aerosol formda virüsün ventilasyon cihazının çıkış hattında bulunan filtrelerle erişmediğini göstermektedir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı tarafından 2022 - 2024 tarihleri arasında 8852/11751 proje numarası ile desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Li X, Lester D, Rosengarten G, et al. A spatiotemporally resolved infection risk model for airborne transmission of COVID-19 variants in indoor spaces. *Science of the Total Environment*. 2022;812:152592.
2. Fraser V J, Johnson K, Primack J, et al. Evaluation of rooms with negative pressure ventilation used for respiratory isolation in seven midwestern hospitals. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 1993;14(11):623-8.
3. Vincent J L, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *Jama*. 2009;302(21):2323-9.
4. Vogelaers D, De Bels D, Forêt F, et al. ANTHICUS Study Investigators. Patterns of antimicrobial therapy in severe nosocomial infections: empiric choices, proportion of appropriate therapy, and adaptation rates a multicentre, observational survey in critically ill patients. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2010;35(4): 75-81.
5. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *Jama*. 2020;323(16):1574-81.

6. Keane S, Martin-Loeches I. Host-pathogen interaction during mechanical ventilation: systemic or compartmentalized response? *Critical Care*. 2019;23:134.
7. Tran K, Cimon K, Severn M, et al. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PloS one*. 2012;7(4):35797.
8. Heuer J F, Crozier T A, Howard G, et al. Can breathing circuit filters help prevent the spread of influenza A (H1N1) virus from intubated patients?. *GMS hygiene and infection control*. 2013;8(1):Doc09.
9. Rhee C, Baker M A, Klompas M. Prevention of SARS-CoV-2 and respiratory viral infections in healthcare settings: current and emerging concepts. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2022;35(4):353-62.
10. Casini B, Tuvo B, Cristina M L, et al. Evaluation of an ultraviolet C (UVC) light-emitting device for disinfection of high touch surfaces in hospital critical areas. *International journal of environmental research and public health*. 2019;16(19):3572.
11. Yin R, Dai T, Avci P, et al. Light based anti-infectives: ultraviolet C irradiation, photodynamic therapy, blue light, and beyond. *Current Opinion in Pharmacology*. 2013;13(5):731-62.
12. Kowalski W. Ultraviolet germicidal irradiation handbook: UVGI for air and surface disinfection. New York: Springer science & Business Media; 2010.
13. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris D H, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(16):1564-7.
14. Chang K. Scientists consider indoor ultraviolet light to zap coronavirus in the air. *The New York Times Company*. 2020.
15. Kocamemi B A, Kurt H, Hacıoglu S, Yarıalı C, Saatci A M, Pakdemirli B. First data-set on SARS-CoV-2 detection for Istanbul wastewaters in Turkey. *MedRxiv*. 2020;5(6):1-11.
16. Corman V M, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance*. 2020;25(3):2000045.
17. Beaussier M, Vanoli E, Zadegan F, et al. Aerodynamic analysis of hospital ventilation according to seasonal variations. A simulation approach to prevent airborne viral transmission pathway during Covid-19 pandemic. *Environment international*. 2022;158:106872.
18. Goodfellow H D, Kosonen R, editors. *Industrial Ventilation Design Guidebook: Volume 1: Fundamentals*. Academic Press. 2020.
19. Meng L, Qiu H, Wan L et al. Intubation and ventilation amid the COVID-19 outbreak: Wuhan's experience. *Anesthesiology*. 2020;10-97.
20. Renee LC, Matos I, Kevin K. Er al. COVID-19 PRACTICE MANAGEMENT GUIDE Clinical Management of COVID-19, 2020:3-23.
21. Hamner L. High SARS-CoV-2 attack rate following exposure at a choir practice Skagit County, Washington, March 2020. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 2020;69.
22. Morawska L, Cao J. Airborne transmission of SARS-CoV-2: The world should face the reality. *Environment international*. 2020;139:105730.
23. WHO Considerations for quarantine of individuals in the context of containment for coronavirus disease (COVID-19). March 2020.
24. U.S. PUBLIC HEALTH SERVICE COMMISSIONED CORPS. Optimizing Ventilator Use during the COVID-19 Pandemic. March 2020.
25. Vasilyev AI, Kostyuchenko SV, Kudryavtsev NN, Sobur D A, Sokolov DV. UV disinfection technologies for water, air and surface treatment. *Light Eng*. 2018;26(1):25-31.
26. Casini B, Tuvo B, Cristina ML, et al. Evaluation of an ultraviolet C (UVC) light-emitting device for disinfection of high touch surfaces in hospital critical areas. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019;16(19):3572.
27. Wurtmann EJ, Wolin SL. RNA under attack: cellular handling of RNA damage. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*. 2009;44(1):34-49.
28. Chiappa F, Frascella B, Vigezzi GP, et al. The efficacy of ultraviolet light-emitting technology against coronaviruses: a systematic review. *J Hosp Infect*. 2021;114:63-78.
29. Trevisan A, Piovesan S, Leonardi A, et al. Unusual high exposure to ultraviolet-C radiation. *Photochemistry and Photobiology*. 2006;82(4):1077-9.
30. Lednický JA, Lauzard M, Fan ZH, et al. Viable SARS-CoV-2 in the air of a hospital room with COVID-19 patients. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;100:476-82.
31. Su WL, Hung PP, Lin CP, et al. Masks and closed-loop ventilators prevent environmental contamination by COVID-19 patients in negative-pressure environments. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2021;54(1):81-4.
32. Altindis M, Aktepe O C, Cetinkaya Z. Determination if Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus in Intensive. *Kocatepe Tip Dergisi*. 2006;7: 43-6.
33. Ahn J Y, An S, Sohn Y, et al. Environmental contamination in the isolation rooms of COVID-19 patients with severe pneumonia requiring mechanical ventilation or high-flow oxygen therapy. *Journal of Hospital Infection*. 2020;106(3):570-6.

ÇOCUK PSİKİYATRİ POLİKLİNİĞİNDE TAKİP EDİLEN SAĞLIK TEDBİRİ ALTINDAKİ ERGENLERDE SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER, PSİKİYATRİK TANILAR VE UYUMSUZ KİŞİLİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

INVESTIGATION OF SOCIODEMOGRAPHIC FEATURES, PSYCHIATRIC DIAGNOSES,
AND MALADAPTIVE PERSONALITY TRAITS IN ADOLESCENTS UNDER PROTECTIVE HEALTH
MEASURES FOLLOWED IN A CHILD PSYCHIATRY OUTPATIENT CLINIC

Yekta ÖZKAN¹, Merve UZUN¹, Çağla ÇELİKKOL SADIÇ¹, Hacer Gizem GERÇEK¹, Aziz KARA²

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

²Hisar Hospital Intercontinental, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışma, bir üniversite hastanesinde 5395 sayılı Çocuk Koruma Kanunu kapsamında sağlık tedbiri altında ilk kez başvuran ve takip edilen ergenler için alınan tedbir kararlarını, ergenlerin sosyodemografik özelliklerini, psikiyatrik tanılarını ve uyumsuz kişilik özelliklerini araştırmayı amaçlamıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Araştırma, sağlık tedbiri kapsamında izlenen 11-17 yaş aralığındaki ergenlerle yürütülmüştür. Katılımcıların ve ebeveynlerinin sosyodemografik bilgileri klinik görüşmeler ile elde edilmiş, katılımcıların psikiyatrik değerlendirmeleri ise K-SADS-PL-T ile yapılmıştır. Kişilik özelliklerini değerlendirmek amacıyla DSM-5 Kısa Form Kişilik Envanteri (PID-5-BF) uygulanmıştır. Veriler, SPSS 26.0 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir.

BULGULAR: 73 katılımcının %63'ünde en az bir psikiyatrik tanı saptanmıştır. Görülen bu tanıların sırasıyla, depresif bozukluklar (%26), dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) (%24,7), özgül öğrenme bozukluğu (ÖÖB) (%13,7), anksiyete bozuklukları (%11), travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) (%11), karşıt olma karşı gelme bozukluğu (KOKGB) (%8,2), obsesif kompulsif bozukluk (OKB) ve ilişkili bozukluklar (%4,1) ile davranım bozukluğudur (DB) (%4,1). PID-5-BF alt boyutlarına göre, örneklemde %35,6'sında orta ve ağır düzeyde olumsuz duygulanım, %38,4'ünde orta ve ağır düzeyde uzak olma, %46,6'sında orta ve ağır düzeyde karşıtlık, %35,6'sında orta ve ağır düzeyde disinhibisyon, %13,7'sinde orta düzeyde psikotizm uyumsuz kişilik özellikleri görüldüğü saptanmış olup genel olarak değerlendirildiğinde ise %28,8'inde orta ve ağır düzeyde uyumsuz kişilik özellikleri görüldüğü saptanmıştır.

SONUÇ: Sağlık tedbiri altındaki ergenlerin büyük bir kısmında çeşitli psikiyatrik tanıları görüldüğü ve uyumsuz kişilik özellikleri gösterdikleri saptanmıştır. Çalışmanın sonuçları, çocuk koruma sisteminde çalışan profesyonellere bu ergenler için olası riskleri belirleme, önleme, tanı, tedavi ve takip etme aşamalarında yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: Çocuk koruma hizmetleri, Sağlık tedbiri, Ergenlik, Kişilik, PID-5-BF.

ABSTRACT

OBJECTIVE: This study aimed to investigate the protective health measures taken, sociodemographic characteristics, psychiatric diagnoses, and maladaptive personality traits of adolescents who were admitted and followed up for the first time under the scope of Law No. 5395 on Child Protection at a university hospital.

MATERIAL AND METHODS: The study was conducted with adolescents aged 11–17 years who were monitored under protective health measures. Sociodemographic information of the participants and their parents was obtained through clinical interviews, and psychiatric evaluations were conducted using the K-SADS-PL-T. The DSM-5 Personality Inventory–Brief Form (PID-5-BF) was administered to assess personality traits. Data were analyzed using the SPSS 26.0 software package.

RESULTS: At least one psychiatric diagnosis was identified in 63% of the 73 participants. The most common diagnoses were depressive disorders (26%), attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) (24.7%), specific learning disorder (SLD) (13.7%), anxiety disorders (11%), post-traumatic stress disorder (PTSD) (11%), oppositional defiant disorder (ODD) (8.2%), obsessive-compulsive disorder (OCD) and related disorders (4.1%), and conduct disorder (CD) (4.1%). According to PID-5-BF subscales, moderate to severe levels of negative affectivity were found in 35.6% of participants, moderate to severe detachment in 38.4%, moderate to severe antagonism in 46.6%, moderate to severe disinhibition in 35.6%, and moderate levels of psychotism in 13.7%. Overall, 28.8% of the sample exhibited moderate to severe maladaptive personality traits.

CONCLUSIONS: A substantial proportion of adolescents under protective health measures were found to have various psychiatric diagnoses and exhibit maladaptive personality traits. These findings may serve as a valuable guide for professionals within the child protection system in identifying potential risks, implementing preventive strategies, making accurate diagnoses, and providing appropriate treatment and follow-up for these adolescents.

KEYWORDS: Child protection services, Health measure, Adolescence, Personality, PID-5-BF.

Geliş Tarihi / Received: 08.04.2025

Kabul Tarihi / Accepted: 05.05.2025

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Yekta ÖZKAN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

E-mail: ozkanyekta@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-2220-9967, 0009-0007-9008-5990, 0000-0001-6153-301X, 0000-0002-0786-0826, 0000-0003-0925-5723

Etik Kurul / Ethical Committee: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (07.03.2025/2025-199).

GİRİŞ

Ergenlik, bireyin kimlik ve benlik duygusunu geliştirdiği, özerklik arayışına girdiği önemli bir dönemdir. Ergenler bu dönemde yetişkin davranışlarını deneyimlemeye başlar; cinsellik, madde kullanımı ve dijital kimlik gibi konular kimlik gelişiminin bir parçası olarak ortaya çıkmaktadır (1). Değişen beden yapısına ve zihinsel süreçlere uyum sağlama süreci, ergenlerde kimlik gelişimi ve bireyselleşme sürecini etkileyebilmektedir. Normal seyreden bir ergenlik süreci bile bireyin ve ailesinin çeşitli zorluklarla karşılaşmasına neden olabilmektedir (2). Ergenlerde, beyinde yanıt engellenmesi, risk alma ve ödül dengesi, duygu düzenleme ile ilgili alanlar başta olmak üzere frontal ve prefrontal korteksin tam gelişmemiş olması nedeniyle dürtüsellik, planlama ve karar verme becerileri henüz yeterince olgunlaşmamış olup ergenlerin riskli kararlar almasına ve zorluklar yaşamasına neden olabilmektedir (3). Ayrıca, aile içi dinamikler, ailenin sosyoekonomik durumu, psikopatolojisi, riskli çevrelerde büyüme ve akran etkisi gibi faktörlerin ergenin davranışında önemli belirleyiciler olup suça yönelim, yasa dışı aktivitelerde bulunma, olumsuz yaşam deneyimleri yaşama, intihar düşünceleri ve girişimleri gibi ruhsal sıkıntılar ve davranışsal bozukluklar yaşama olasılığını artırmaktadır (4, 5). Bu risk faktörlerinin etkisi, çocuklukta yaşanan olumsuz deneyimlerle daha da güçlenmektedir. Erken yaşta yaşanan olumsuz deneyimler, hem dışsallaştırıcı hem de içselleştirici davranış problemleri ile ilişkilidir (6).

Çocukluk çağı boyunca olumsuz deneyimlere maruz kalma oranı oldukça yüksek olup, yapılan bir çalışmada çocukların %78,6'sının birden fazla olumsuz deneyim yaşadığı belirlenmiştir (7). Bu olumsuz çocukluk deneyimleri arasında fiziksel, duygusal ve cinsel istismar, ihmal, ebeveyn kaybı, boşanma, aile içi şiddet, madde bağımlılığına maruz kalma ve ekonomik yoksunluk gibi faktörler yer almaktadır. Erken yaşta travmaya maruz kalma, beyin yapısında kalıcı değişikliklere yol açarak, korku öğrenimini artırmakta ve duygusal düzenleme güçlüklerine neden olmaktadır (8). Çocuk istismarının en yaygın davranışsal sonucu düzensiz ve kontrolsüz saldırganlıktır (1). Dört veya daha fazla olumsuz çocukluk deneyimi yaşayan bireyler-

de, fiziksel ve ruhsal sağlık sorunları daha sık görülmektedir. Bu bireylerde sigara ve alkol kullanımı, madde bağımlılığı, kişilerarası şiddet ve kendine zarar verme riski belirgin şekilde artmaktadır (9, 10). Cinsel istismara maruz kalan çocuklarda, ilk yılda anksiyete, depresyon, saldırganlık ve dikkat problemleri gibi sorunları yoğun olduğu, ilerleyen yıllarda bu sorunların azaldığı ancak normal popülasyona göre yüksek seviyelerde kaldığı gösterilmiştir (11). Benzer şekilde, duygusal istismar ve ihmal yaşayan çocuklarda mutsuzluk, düşük benlik saygısı, kaygı, karşıt olma-karşı gelme ve antisosyal davranışların sık görüldüğü belirtilmektedir (12). Yapılan bir sistematik derlemede ihmal ve duygusal kötü muamelenin depresyon, kaygı, intihar düşüncesi, suç eğilimi ve antisosyal davranışlarla ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (13). Bu nedenle, erken müdahale ve koruyucu önlemler, sağlık üzerindeki uzun vadeli etkileri azaltmada kritik bir rol oynamaktadır.

Birleşmiş Milletler Çocuk Haklarına Dair Sözleşmesi (ÇHS), çocukların yaşama, gelişme, korunma ve katılım haklarını temel alarak, onların her türlü ihmal ve istismardan uzak, güvenli bir ortamda büyümelerini amaçlamaktadır (14). Türkiye'de ise çocuk haklarını korumak amacıyla 5395 Sayılı Çocuk Koruma Kanunu yürürlüğe girmiştir. Bu kanun kapsamında, çocuğun sağlıklı gelişimini tehdit eden durumlar karşısında alınacak koruma tedbirleri uygulanmaktadır (15). Bu tedbirlerden biri olan sağlık tedbiri, çocuğun fiziksel ve ruhsal sağlığının korunması ve tedavisi için gerekli tıbbi bakım ve rehabilitasyonu kapsamaktadır. Araştırmalar, sağlık tedbiri uygulanan çocukların büyük bir kısmının cinsel istismara maruz kaldığını, bunun yanı sıra ihmal, fiziksel istismar, boşanma sonrası destek ihtiyacı, madde kullanımı, evden kaçma, ebeveyn kaybı, kurum bakımında olma, suça sürüklenme, tedavi ve okul reddi gibi nedenlerle de sağlık tedbiri kapsamına alındığını göstermektedir (16, 17). Bu çocuklara sağlık tedbirinin yanında danışmanlık, eğitim ve bakım tedbiri gibi ek önlemler de uygulanabilmektedir. Sağlık tedbiri kararı verilen çocukların büyük bir kısmı psikiyatrik tanı almakta olup, en yaygın tanıları arasında davranım bozukluğu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), öğrenme güçlüğü

ve anlksal yeti yitimi gibi nörogelişimsel bozukluklar yer almaktadır (16, 18 - 20). DSM-5'in geliştirilme sürecinde, kişilik bozukluklarının yüksek komorbidite ve heterojenitesi nedeniyle mevcut kategorik sistemin sınırlılıkları tartışılmış ve tanı sürecinde boyutsal bir yaklaşım önerilmiştir. Kategorik sistemin psikopatoloji şiddetini ölçememesi, birden fazla tanı alma olasılığını artırarak klinik yararlılığı azaltmaktadır. Boyutsal model ise kişilik özelliklerinin farklı yoğunluklarda taşınabildiğini göstererek komorbiditeyi açıklama ve psikopatoloji şiddetini değerlendirme açısından daha işlevsel bulunmuştur. Bu doğrultuda, uyumsuz kişilik özellikleri olumsuz duygulanım ve uzak olma (içe yönelim bozuklukları ile ilişkili), karşıtlık ve disinhibisyon (dışa yönelim bozuklukları ile ilişkili) ve psikotizm olmak üzere beş ana boyutta tanımlanmıştır. Olumsuz duygulanım, duygusal tutarsızlık, kaygı ve ayrışmadaki güvensizlik; uzak olma, geri çekilme, zevk alamama ve yakın ilişkilerden kaçınma; karşıtlık, manipülatiflik, yalancılık ve büyükenmecilik; disinhibisyon, sorumsuzluk, dürtüsellik ve odaklanmada güçlük; psikotiklik ise sıra dışı inançlar ve yaşantılar, eksantriklik ve algısal düzensizlik ile karakterizedir (21).

Çocukluk çağında yaşanan travmatik deneyimler, bireyin duygu düzenleme, bağlanma ve kişilik gelişimini olumsuz etkileyerek ilerleyen yaşlarda ilişkisel ve psikolojik sorunlara yol açabilmektedir (22). Kurum bakımında yetişen çocuklarda uzak olma, duygusal küntlük, sosyal ilişkilerde zorlanma, öğrenme güçlükleri, düşük okul başarısı, disinhibisyon, saldırganlık ve suça eğilim gibi ortak özellikler tanımlanmıştır (23). Ayrıca, suça sürüklenen çocuk ve ergenlerde yüksek stres düzeyi, yetersiz problem çözme becerileri, agresif tutumlar, düşük ahlaki yargılama ve dikkat sorunlarının yaygın olduğu, bu grubun büyük bir kısmının en az bir psikiyatrik bozukluk tanısı aldığı gösterilmiştir (24 - 26). Mevcut literatür, sağlık tedbiri altındaki ergenlerde psikiyatrik ve sosyodemografik özellikleri değerlendiren çeşitli çalışmalar içerirken ergenlerin kişilik özelliklerini ve alt boyutlarını değerlendiren herhangi bir çalışma içermemektedir. Literatürdeki bu boşluk fark edilerek bu çalışma tasarlanmıştır olup ilk defa DSM-5 kısa form kişilik envanteri sağlık tedbiri altındaki ergenlerde kişilik özelliklerini değerlendirmek için kullanılmıştır.

Çalışma şu üç soruya cevap aramaktadır;

1. *Sağlık tedbiri altında izlenen ergenlerde, sosyodemografik özellikler ve psikiyatrik tanılar nelerdir ?*
2. *Uyumsuz kişilik özelliklerinin yaygınlığı nedir ?*
3. *Bu grupta psikiyatrik tanısı olan ve olmayan gruplar arasında uyumsuz kişilik özellikleri açısından bir fark mıdır ?*

Bu sorulara bağlı olarak, bu çalışma, bir üniversite hastanesinden takipli sağlık tedbiri kararı bulunan ergenlerde sosyodemografik özellikler, psikiyatrik tanılar ve uyumsuz kişilik özelliklerini tanımlayıcı açıdan değerlendirerek literatüre yeni bilgiler kazandırmayı amaçlamaktadır. Çalışmanın sonuçları ile de çocuk koruma sisteminde çalışan profesyonellere tanılama, tedavi ve takipte yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Mart 2025 - Nisan 2025 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapılmış olup yeni başvuru ve hali hazırda takibi yapılan 11-17 yaş aralığındaki sağlık, eğitim ve danışmanlık tedbiri/tedbirleri uygulanan ergenleri içeren tek merkezli kesitsel bir çalışmadır. Çalışmaya işleme ve dışlama kriterleri sonucunda 73 ergen ve bu ergenlerin ebeveynleri katılmıştır.

Çalışmanın işleme kriterleri, sağlık, eğitim ve danışmanlık tedbiri ile takip ediliyor olmak, 11-17 yaş arasında olmak ve hem ergenin hem de ebeveynin araştırmaya katılım için hem sözlü hem de yazılı onam vermesi olarak belirlenmiştir. Psikiyatrik görüşmeye uyum sağlayamayacak ve ölçekleri dolduramayacak düzeyde psikiyatrik bozukluğu (Şizofreni spektrum bozuklukları, otizm spektrum bozukluğu, zihinsel gerilik) ve nörolojik hastalığı olanlar ve onam vermeyenler de çalışmanın dışlama kriterlerini oluşturmuştur. Katılımcılar araştırmanın amacı ve süreci hakkında bilgilendirilmiş, gönüllülük esasına dayalı olarak araştırmaya dâhil edilmişlerdir. Ebeveynler ve ergenler, kendileri ile ilgili yaş, cinsiyet, eğitim durumu ve önceki psikiyatrik veya tıbbi geçmiş gibi sosyodemografik ve klinik bilgileri sağlamıştır. Ergenlerle, yarı yapılandırılmış klinik görüşme olan okul çağı çocuk-

lara afektif bozukluklar ve şizofreni için şimdi ve yaşam boyu çizelgesi Türkçe versiyonu (K-SA-DS-PL-T) uygulanmış ve ergenin mevcut psikiyatrik durumu değerlendirilmiştir. Ardından ergenlerden, DSM-5 Kısa Form Kişilik Envanteri (PID-5-BF) doldurmaları istenmiştir. Klinisyen tarafından envanterin tüm maddeleri tekrar değerlendirilmiş, eksiksiz ve hatasız doldurulması sağlanmış ve ham puanlar hesaplanmıştır.

Veri Toplama Araçları

Sosyodemografik Veri Formu

Ergenlerin ve ebeveynlerinin yaş, cinsiyet, eğitim durumu, aile yapısı ve ekonomik düzeyi, ruhsal ve fiziksel hastalık öyküleri gibi temel sosyodemografik değişkenleri araştırmacılar tarafından geliştirilen bir veri formu aracılığıyla değerlendirilmiştir. Bu form, hem ebeveyn-den hem de ergenden alınan bilgiler doğrultusunda klinisyen tarafından doldurulmuştur.

Okul Çağı Çocuklara Afektif Bozukluklar ve Şizofreni için Şimdi ve Yaşam Boyu Çizelgesi Türkçe versiyonu (K-SADS-PL-T)

Bu ölçek, 6-18 yaş arası çocuk ve ergenlerde psikiyatrik bozuklukların varlığını belirlemek amacıyla kullanılan, yarı yapılandırılmış bir klinik görüşme formudur. Tarama skorları ve tanı açısından güvenilirliği yüksek olan bu ölçeğin, Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Gökler ve ark. (27) tarafından yapılmıştır. Bu görüşmelerde depresif belirtiler, kaygı bozuklukları, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, davranım sorunları ve diğer psikiyatrik bozukluklar incelenmiştir.

DSM-5 Kısa Form Kişilik Envanteri (PID-5-BF)

Bu ölçek, Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından DSM-5'in "Alternatif Model for Personality Disorders" bölümünde tanımlanan kişilik özelliklerini ölçmek amacıyla geliştirilmiştir. Ölçek, Türkçeye uyarlanarak 11-17 yaş grubuna yönelik olarak kullanılmakta olup, olumsuz duygulanım, uzak olma, karşıtlık, disinhibisyon ve psikotizm olmak üzere beş ana kişilik boyutunu değerlendirmektedir (28). Ölçekteki her bir madde 4 dereceli bir skala üzerinde değerlendirilmektedir (0= çok yanlış veya sıklıkla yanlış; 1= bazen ya da bir ölçüde yanlış; 2= bazen ya da bir ölçüde doğru; 3= çok doğru veya sıklıkla doğru). Klinisyenin her bir alan ve sonunda da

tüm ölçek için olan ortalama puanları hesaplayıp kullanması beklenmektedir. Ortalama alan puanı ham alan skorunun alandaki maddelerin sayısına bölünmesi ile hesaplanmaktadır (Örn. Eğer "olumsuz duygulanım" alanı kapsamındaki tüm maddeler "bazen veya bir düzeyde doğru" olarak derecelendirilmiş ise o zaman ortalama alan skoru $10/5=2$ olacak ve orta düzeyde olumsuz duygulanımı işaret edecektir). Ortalama toplam puanı ise toplam ham skoru ölçekteki maddelerin sayısına bölerek hesaplanmaktadır. Kusurlu sonuçlar yuvarlanarak 0, sorun yok; 1, hafif düzeyde; 2, orta düzeyde ve 3, ağır düzeyde sorunu işaret etmektedir. Ayrıca, ergenin kişilik disfonksiyonu şiddetinin zaman içerisindeki değişimini izlemek için belirtilerin kararlılığı ve tedavi durumuna bağlı olarak, klinik açıdan gerekli görülen düzenli aralıklarla tekrar uygulanabilmektedir. Belirli bir boyut ya da alandaki süregelen yüksek değerler uygulama yapılan ergen için olası önemli sorun alanlarını ve daha ileri değerlendirme, tedavi ve izlem gerekliliğini işaret edebilmektedir (28).

Etik Kurul

Çalışmaya başlamadan önce Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi müdahale olmayan bilimsel araştırmalar etik kurulu'ndan 07.03.2025 tarihli, 2025/199 sayılı ve 2025/4 toplantı numaralı etik kurulu onayı alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 26.0 paket programı ile yapıldı. Kolmogorov-Smirnov Testi ile normal dağılıma uygunluk değerlendirildi. Tüm veriler normal dağılım göstermiş olup nümerik değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik değişkenler ise frekans (n) ve yüzdelikler (%) olarak verilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırmaları Ki-Kare testi ile yapılmıştır. Analizler için anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Örneklemin Sosyodemografik Özellikleri

Çalışmaya 31 erkek (%42,5) ve 42 kız (%57,5) olmak üzere toplam 73 ergen dahil edilmiştir. Katılımcıların yaş ortalaması $14,03 \pm 1,98$ yıl olarak bulunmuştur. Eğitim düzeylerine bakıldığında, en büyük grubu %50,7 (n=37) oranında

ortaokul öğrencileri oluştururken, bunu %34,2 (n=25) ile lise öğrencileri takip etmiştir. Aile yapısı değerlendirildiğinde, %57,5 (n=42) ergenin anne ve babasının birlikte olduğu, %28,8'inin (n=21) parçalanmış ailede yaşadığı saptanmıştır. Ayrıca, katılımcıların %64,4'ü (n=47) çekirdek ailede, %27,4'ü (n=20) geniş ailede, %8,2'si (n=6) yuvada/kurumda yaşamaktadır. Katılımcıların tamamının (%100) göç geçmişi bulunmamaktadır. Aile içi akrabalık oranı %9,6 (n=7) olarak belirlenmiştir. Kardeş sayısı açısından bakıldığında, en sık görülen dağılım %39,7 (n=29) ile iki kardeşli ailelerdir. Anne yaş ortalaması $39,30 \pm 5,19$ yıl, baba yaş ortalaması ise $43,22 \pm 7,41$ yıl olarak hesaplanmıştır. Anne eğitim düzeyi en sık %43,8 (n=32) ile ilkök, baba eğitim düzeyi ise eşit oranda (%32,9; n=24) ilkök ve ortaokul mezuniyeti olarak bulunmuştur. Annelerin %78,1'i (n=57) çalışmazken, babaların %69,9'u (n=51) çalışmaktadır. Ailelerin %56,2'si (n=41) 0-22.000 TL, %12,3'ü (n=9) 50.000 – 100.000 TL gelir aralığında yer almaktadır. Anne ve babada psikiyatrik bozukluk sırasıyla %20,5 (n=15) ve %12,3 (n=9) oranında bulunurken, kronik fiziksel hastalık varlığı annelerde %8,2 (n=6), babalarda ise %4,1 (n=3) oranında saptanmıştır. Ayrıntılı olarak tüm sosyodemografik veriler **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Sosyodemografik Özellikler

	Örneklem	
Erkek/Kız	31 (%42,5) / 42 (%57,5)	
Yaş (Yıl) (ortalama $\pm$ standart sapma)	14,03 $\pm$ 1,98	
Ergenin Eğitim Durumu	n	%
İlkokul	3	4,1
Ortaokul	37	50,7
Lise	25	34,2
Açık Öğretim	8	11
Aile Yapısı (1)	n	%
Anne-Baba Birlikte	42	57,5
Parçalanmış Aile	21	28,8
Anne ve/veya Baba Vefat	6	8,2
Anne ve/veya Baba Yeni Eşle Birlikte	4	5,5
Aile Yapısı (2)	n	%
Çekirdek Aile	47	64,4
Geniş Aile	20	27,4
Yuvada/Kurumda Kalıyor	6	8,2
Göç	n	%
Var	0	0
Yok	73	100
Akrabalık	n	%
Var	7	9,6
Yok	66	90,4
Kardeş Sayısı	n	%
Tek Çocuk	8	11
2 Kardeş	29	39,7
3 Kardeş	19	26
4 Kardeş ve üstü	17	23,3
Anne Yaş (Yıl) (ortalama $\pm$ standart sapma)	39,30 $\pm$ 5,19	
Baba Yaş (Yıl) (ortalama $\pm$ standart sapma)	43,22 $\pm$ 7,41	
Anne Eğitim Durumu	n	%
Okuryazar Değil	8	11
İlkokul	32	43,8
Ortaokul	21	28,8
Lise	8	11
Üniversite	4	5,5
Baba Eğitim Durumu	n	%
Okuryazar Değil	5	6,8
İlkokul	24	32,9
Ortaokul	24	32,9
Lise	12	16,4
Üniversite	8	11
İş/Çalışma Durumu	Çalışıyor	Çalışmıyor
Anne	16 (%21,9)	57 (%78,1)
Baba	51 (%69,9)	22 (%30,1)
Ailenin Gelir Durumu	n	%
0-22.000 TL	41	56,2
22.000-50.000 TL	23	31,5
50.000-100.000 TL	9	12,3
Psikiyatrik Bozukluk Varlığı	Var	Yok
Anne	15 (%20,5)	58 (%79,5)
Baba	9 (%12,3)	64 (%87,7)
Kronik Fiziksel Hastalık Varlığı	Var	Yok
Anne	6 (%8,2)	67 (%91,8)
Baba	3 (%4,1)	70 (%95,9)

Örneklem Tedbir Bilgileri

Katılımcıların 3'ü yeni başvuru olup 70'i mevcut takipli ergenlerden oluşmaktadır. Katılımcılarda uygulanan tedbir süresi ortalama $11,77 \pm 9,61$ ay olarak hesaplanmıştır. En sık verilen tedbir kararı %52,1 (n=38) oranında sadece sağlık tedbiri olup, bunu %30,1 (n=22) ile sağlık ve danışmanlık tedbiri ve %17,8 (n=13) ile sağlık, danışmanlık ve eğitim tedbiri takip etmektedir. Tedbir nedenleri incelendiğinde, en yaygın sebebin %52,1 (n=38) ile çocuğun psikiyatrik durumu olduğu saptanmıştır. İhmal %47,9 (n=35) oranında bildirilirken, istismar oranı %37 (n=27) olarak bulunmuştur. Suça sürüklenme %12,3 (n=9), boşanma %5,5 (n=4), ebeveyn vefatı %2,8 (n=2), ebeveynin psikiyatrik bozukluğu ve madde kullanımı ise %1,4 (n=1) oranında saptanmıştır. Ayrıntılı olarak tüm tedbir bilgileri **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Tedbir Bilgileri

Tedbir Süresi (Ay) (ortalama $\pm$ standart sapma)	Örneklem	
	11,77 $\pm$ 9,61	
Tedbir Kararları	n	%
Sadece Sağlık Tedbiri	38	52,1
Sağlık ve Danışmanlık Tedbiri	22	30,1
Sağlık, Danışmanlık ve Eğitim Tedbiri	13	17,8
Tedbir Nedenleri	n	%
İhmal		
Var	35	47,9
Yok	38	52,1
İstismar		
Var	27	37
Yok	46	63
Boşanma		
Var	4	5,5
Yok	69	94,5
Çocuğun Psikiyatrik Durumu		
Var	38	52,1
Yok	35	47,9
Suç Sürüklenme		
Var	9	12,3
Yok	64	87,7
Ebeveynin Psikiyatrik Durumu ve Madde Kullanımı		
Var	1	1,4
Yok	72	98,6
Ebeveyn Vefatı		
Var	2	2,8
Yok	71	97,2

Psikiyatrik Tanılar ve Psikofarmakolojik Tedavi Bilgileri

Örneklemdeki ergenlerin %63'ünde (n=46) en az bir psikiyatrik tanı bulunmaktayken, %37'sinde (n=27) herhangi bir psikiyatrik tanı saptanmamıştır. En sık görülen tanıları arasında %26 (n=19) ile depresif bozukluklar ve %24,7 (n=18) ile DEHB yer almaktadır. Bunun yanı sıra, özgül öğrenme bozukluğu (ÖÖB) %13,7 (n=10), anksiyete bozuklukları %11 (n=8), TSSB %11 (n=8), karşıt olma karşı gelme bozukluğu (KOKGB) %8,2 (n=6), obsesif kompulsif bozukluk (OKB) ve ilişkili bozukluklar %4,1 (n=3) ve davranım bozukluğu (DB) %4,1 (n=3) oranında rapor edilmiştir. Psikofarmakolojik tedavi uygulanan bireylerin oranı %47,9 (n=35) olup, en sık kullanılan ilaç grupları antidepresanlar %31,5 (n=23) ve psikostimülanlar, atomoksetin ve guanfasin

tedavileridir %24,7 (n=18). Antipsikotikler %15 (n=11) oranında reçetelenirken, benzodiazepin kullanımı %1,4'tür (n=1). Ayrıntılı olarak tüm psikiyatrik tanıları ve psikofarmakolojik tedavileri **Tablo 3**'te gösterilmiştir. Ayrıca, tüm sağlık tedbirleri kapsamında takip edilen ergenler, aile görüşmeleri ve tedavileri, bireysel motivasyonel görüşmeler ve psikoterapilerle takip edilmektedir.

Tablo 3: Psikiyatrik Tanılar ve Psikofarmakolojik Tedavi Bilgileri

Psikiyatrik Bozukluklar	n	Örneklem	%
Psikiyatrik Tanı			
Var	46	63	
Yok	27	37	
Tanıları			
DEHB			
Var	18	24,7	
Yok	55	75,3	
KOKGB			
Var	6	8,2	
Yok	67	91,8	
DB			
Var	3	4,1	
Yok	70	95,9	
ÖÖG			
Var	10	13,7	
Yok	63	86,3	
Depresif Bozukluklar			
Var	19	26	
Yok	54	74	
Anksiyete Bozuklukları			
Var	8	11	
Yok	65	89	
OKB ve İlişkili Bozukluklar			
Var	3	4,1	
Yok	70	95,9	
TSSB			
Var	8	11	
Yok	65	89	
Psikofarmakolojik Tedavi			
Var	35	47,9	
Yok	38	52,1	
Psikofarmakolojik Tedavi Çeşitleri			
Psikostimülanlar , Atomoksetin ve Guanfasin	18	24,7	
Antidepresanlar	23	31,5	
Antipsikotikler	11	15	
Benzodiazepinler	1	1,4	

Örneklemin Kişilik Envanteri Sonuçları

PID-5-BF ölçeğinin değerlendirdiği uyumsuz kişilik özellikleri incelendiğinde, olumsuz duygulanım açısından katılımcıların %27,4'ünde (n=20) herhangi bir sorun saptanmazken, %37'sinde (n=27) hafif, %27,4'ünde (n=20) orta ve %8,2'sinde (n=6) ağır düzeyde sorun saptanmıştır. Uzak olma alt boyutunda, katılımcıların %27,4'ünde (n=20) sorun saptanmamışken, %34,2'sinde (n=25) hafif, %28,8'inde (n=21) orta ve %9,6'sında (n=7) ağır düzeyde sorun saptanmıştır. Karşıtlık alt boyutu değerlendirildiğinde, %24,7'lik kesimde (n=18) herhangi bir sorun saptanmazken, %28,8'inde (n=21) hafif, %37'sinde (n=27) orta ve %9,6'sında (n=7) ağır düzeyde sorun gözlemlenmiştir. Ölçeğin disinhibisyon alt boyutunda, %30,1 (n=22) oranında sorun tespit edilmezken, %34,2'sinde (n=25) hafif, %26'sında (n=19) orta ve %9,6'sında (n=7) ağır düzeyde sorun rapor edilmiştir. Psikotizm alt boyutunda, katılımcıların %38,4'ü (n=28) herhangi bir sorun yaşamazken, %47,9'u (n=35) hafif, %13,7'si (n=10) orta düzeyde belirtiler bildirmiştir; ağır düzeyde sorun bildiren birey bulunmamıştır. Ölçeğin ortalama

toplam puanı açısından değerlendirildiğinde ise örneklemin %27,4'lük (n=20) kısmında herhangi bir sorun saptanmazken, %43,8'i (n=32) hafif, %24,7'si (n=18) orta ve %4,1'i (n=3) ağır düzeyde sorun yaşadığı saptanmıştır. Ayrıntılı olarak tüm ölçek sonuçları **Tablo 4**'te gösterilmiştir.

Tablo 4: PID-5-BF Envanteri Sonuçları

PID-5-BF	n	Örneklem	%
Olumsuz Duygulanım			
0 (0-0,49) (Sorun yok)	20	27,4	
1 (0,5-1,49) (Hafif düzey)	27	37	
2 (1,5-2,49) (Orta düzey)	20	27,4	
3 (2,5-3) (Ağır düzey)	6	8,2	
Uzak Olma			
0 (0-0,49) (Sorun yok)	20	27,4	
1 (0,5-1,49) (Hafif düzey)	25	34,2	
2 (1,5-2,49) (Orta düzey)	21	28,8	
3 (2,5-3) (Ağır düzey)	7	9,6	
Karşıtlık			
0 (0-0,49) (Sorun yok)	18	24,7	
1 (0,5-1,49) (Hafif düzey)	21	28,8	
2 (1,5-2,49) (Orta düzey)	27	37	
3 (2,5-3) (Ağır düzey)	7	9,6	
Disinhibisyon			
0 (0-0,49) (Sorun yok)	22	30,1	
1 (0,5-1,49) (Hafif düzey)	25	34,2	
2 (1,5-2,49) (Orta düzey)	19	26	
3 (2,5-3) (Ağır düzey)	7	9,6	
Psikotizm			
0 (0-0,49) (Sorun yok)	28	38,4	
1 (0,5-1,49) (Hafif düzey)	35	47,9	
2 (1,5-2,49) (Orta düzey)	10	13,7	
3 (2,5-3) (Ağır düzey)	0	0	
Toplam			
0 (0-0,49) (Sorun yok)	20	27,4	
1 (0,5-1,49) (Hafif düzey)	32	43,8	
2 (1,5-2,49) (Orta düzey)	18	24,7	
3 (2,5-3) (Ağır düzey)	3	4,1	

Psikiyatrik Tanı Varlığına Göre PID-5-BF Envanteri Sonuçlarının Karşılaştırılması

PID-5-BF olumsuz duygulanım alt boyutunda, psikiyatrik bozukluk tanısı olan ergenlerin %17,4'ünde (n=8) sorun bulunmazken, %41,3'ünde (n=19) hafif, %30,4'ünde (n=14) orta ve %10,9'unda (n=5) ağır düzeyde sorun tespit edilmiştir. Tanı almayan ergenlerin %44,4'ünde (n=12) sorun bulunmazken, %29,6'sında (n=8) hafif, %22,2'sinde (n=6) orta ve %3,7'sinde (n=1) ağır düzeyde sorun saptanmıştır. İki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($\chi^2=6,654$, $p=0,084$). Uzak olma alt boyutunda, tanı alan ergenlerin %17,4'ünde (n=8) sorun bulunmazken, %39,1'inde (n=18) hafif, %32,6'sında (n=15) orta ve %10,9'unda (n=5) ağır düzeyde sorun bulunmuştur. Tanı almayan ergenlerin %44,4'ünde (n=12) sorun bulunmazken, %25,9'unda (n=7) hafif, %22,2'sinde (n=6) orta ve %7,4'ünde (n=2) ağır düzeyde sorun saptanmıştır. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($\chi^2=6,262$, $p=0,100$). Karşıtlık alt boyutunda, tanı alan ergenlerin %19,6'sında (n=9) sorun bulunmazken, %26,1'inde (n=12) hafif, %45,7'sinde (n=21) orta ve %8,7'sinde (n=4) ağır düzeyde sorun bulunmuştur. Tanı almayan ergenlerin %33,3'ünde (n=9) sorun bulunmazken, %33,3'ünde (n=9) hafif, %22,2'sinde (n=6) orta ve %11,1'inde (n=3) ağır düzeyde sorun gözlemlenmiştir. Gruplar arasında

anlamli bir fark bulunmamıştır ($\chi^2=4,247$, $p=0,236$). Disinhibisyon alt boyutunda, tanı alan ergenlerin %21,7'sinde ($n=10$) sorun bulunmazken, %32,6'sında ($n=15$) hafif, %34,8'inde ($n=16$) orta ve %10,9'unda ($n=5$) ağır düzeyde sorun bulunmuştur. Tanı almayanların %44,4'ünde ($n=12$) sorun bulunmazken, %37,0'ında ($n=10$) hafif, %11,1'inde ($n=3$) orta ve %7,4'ünde ($n=2$) ağır düzeyde sorun saptanmıştır. Gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ($\chi^2=6,883$, $p=0,076$). Psikotizm alt boyutunda, psikiyatrik tanısı olan grubun %28,3'ünde ($n=13$) sorun bulunmazken, %54,3'ünde ($n=25$) hafif ve %17,4'ünde ($n=8$) orta düzeyde sorun gözlenmiştir. Tanı almayanların %55,6'sında ($n=15$) sorun bulunmazken, %37,0'ında ($n=10$) hafif ve %7,4'ünde ($n=2$) orta düzeyde sorun bulunmuş, her iki grupta da ağır düzeyde sorun bildiren katılımcı olmamıştır. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($\chi^2=5,606$, $p=0,132$). PID-5-BF toplam puanı açısından değerlendirildiğinde, psikiyatrik tanısı olan ergenlerin %19,6'sında ($n=9$) sorun bulunmazken, %43,5'inde ($n=20$) hafif, %30,4'ünde ($n=14$) orta ve %6,5'inde ($n=3$) ağır düzeyde sorun saptanmıştır. Tanı almayan ergenlerin %40,7'sinde ($n=11$) sorun bulunmazken, %44,4'ünde ($n=12$) hafif, %14,8'inde ($n=4$) orta düzeyde sorun saptanmış ve ağır düzeyde sorun bildiren katılımcı olmamıştır. Toplam puanlar açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($\chi^2=6,233$, $p=0,101$). Ayrıntılı sonuçlar **Tablo 5**'te gösterilmiştir.

Tablo 5: Psikiyatrik tanı varlığına göre PID-5-BF envanteri sonuçlarının karşılaştırılması

PID-5-BF	Psikiyatrik Bozukluk	χ^2	p^*
Olumsuz Duygulanım	Var (n=46)	Yok (n=27)	
0 (0-0,49) (Sorun yok)	8	12	
1 (0,5-1,49) (Hafif düzey)	19	8	6,654
2 (1,5-2,49) (Orta düzey)	14	6	0,084
3 (2,5-3) (Ağır düzey)	5	1	
Uzak Olma	Var (n=46)	Yok (n=27)	
0 (0-0,49) (Sorun yok)	8	12	
1 (0,5-1,49) (Hafif düzey)	18	7	6,262
2 (1,5-2,49) (Orta düzey)	15	6	0,100
3 (2,5-3) (Ağır düzey)	5	2	
Karşıtlık	Var (n=46)	Yok (n=27)	
0 (0-0,49) (Sorun yok)	9	9	
1 (0,5-1,49) (Hafif düzey)	12	9	4,247
2 (1,5-2,49) (Orta düzey)	21	6	0,236
3 (2,5-3) (Ağır düzey)	4	3	
Disinhibisyon	Var (n=46)	Yok (n=27)	
0 (0-0,49) (Sorun yok)	10	12	
1 (0,5-1,49) (Hafif düzey)	15	10	6,883
2 (1,5-2,49) (Orta düzey)	16	3	0,076
3 (2,5-3) (Ağır düzey)	5	2	
Psikotizm	Var (n=46)	Yok (n=27)	
0 (0-0,49) (Sorun yok)	13	15	
1 (0,5-1,49) (Hafif düzey)	25	10	5,606
2 (1,5-2,49) (Orta düzey)	8	2	0,132
3 (2,5-3) (Ağır düzey)	0	0	
Toplam	Var (n=46)	Yok (n=27)	
0 (0-0,49) (Sorun yok)	9	11	
1 (0,5-1,49) (Hafif düzey)	20	12	6,233
2 (1,5-2,49) (Orta düzey)	14	4	0,101
3 (2,5-3) (Ağır düzey)	3	0	

* Ki-Kare Testi

tedbir kararlarını, ergenlerin sosyodemografik özelliklerini, psikiyatrik tanılarını ve tedavilerini ve uyumsuz kişilik özelliklerini tanımlayıcı açıdan araştırmayı amaçlamıştır. Çalışmanın bulguları, bu ergenlerin önemli bir kısmının en az bir psikiyatrik tanıya sahip olduğunu ve en yaygın tanıları arasında depresif bozukluklar ve DEHB olduğunu göstermektedir. Ayrıca, kişilik özellikleri değerlendirildiğinde, olumsuz duygulanım, karşıtlık ve uzak olma boyutlarında orta ve ağır düzeylerde sorunlar yaşadıklarını göstermiştir. Bu sonuçlar, sağlık tedbiri kararı alınan ergenlerin ruh sağlığı açısından dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini, kişilik özelliklerinin yaşadıkları duygusal ve davranışsal sorunlarda önemli bir rol oynayabileceğini, klinisyenler için tanı, tedavi ve takip sürecinde bu açılardan da değerlendirmenin önemli olabileceğini vurgulamaktadır.

Örneklemin sosyodemografik özellikleri incelendiğinde, özellikle anne yaşı başta olmak üzere, anne-baba yaşının küçük olması dikkat çekici olup bu bulgu literatürle uyumludur ve düşük anne-baba yaşı, erken evlilik, plansız gebelik, çocuk gelişimi ve bakımı ile ilgili yeterli düzeyde bilgi sahibi olmama gibi nedenlerle suça sürüklenme ve korunma ihtiyacı gibi tedbir kararı olan çocuk ve ergenlerde bir risk faktörü olarak sayılmaktadır (29, 30). Ayrıca, sağlık tedbiri altında olan ergenlerin ailelerinin büyük çoğunluğunun aylık gelir düzeylerinin asgari ücret ve/veya altında olması, anne ve/veya babanın bir işte çalışmama oranlarının yüksek olması dikkat çekici diğer bulgular olup literatürdeki bulgular ile uyumludur. Bu durumlar, ebeveyn stres düzeyini ve psikopatoloji riskini artırma, çocuk ve ergenin sosyal koşullarını zorlaştırma, gerekli ilgi, bakım ve maddi manevi ihtiyaçları açısından yetersizlik oluşturma gibi sebeplerle suça sürüklenen, ihmal ve istismara uğrayan ve sağlık tedbiri kapsamında değerlendirilen çocuk ve ergenler için risk faktörleri olarak sayılmaktadır (29, 31, 32). Bu çalışmada anne-baba eğitim düzeyleri incelendiğinde ise, annelerin sadece %16,5'inin, babaların da sadece %27,4'ünün lise ve üzeri eğitime sahip olduğu, daha çok ilköğretim ve ortaokul mezunu oldukları görülmektedir.

Bu bulgular, mevcut literatürle benzerlik göstermekte olup başta daha çok anne eğitim düzeyinin düşüklüğü olmak üzere her iki ebeveynin de eğitim düzeylerinin düşük olması suça sürüklenme, ihmal ve istismar gibi sağlık

TARTIŞMA

Bu çalışma, bir üniversite hastanesinde 5395 sayılı çocuk koruma kanunu kapsamında sağlık tedbiri altında takip edilen ergenler için alınan

tedbir ihtiyacı olan çocuk ve ergenlerde risk faktörleri olarak ilişkilendirilmektedir (4, 29, 30). Ebeveynlerin eğitim düzeyinin artırılması, çocukların kötü muameleye maruz kalmasını ve suça sürüklenmesini önleyerek, ruhsal, fiziksel ve toplumsal olumsuzlukları azaltabileceği ve çocukların yüksek yararını korumada önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Ayrıca bu çalışmada, literatürde çocuğun ihmal, istismar, suça sürüklenme ve sağlık tedbiri kapsamında olma ile ilişkisi birçok çalışma ile desteklenmiş anne-baba psikopatolojisi araştırılmış olup örneklemin %20,5'inin annesinde ve %12,3'ünün babasında en az bir psikiyatrik bozukluk varlığı ve literatürle uyumlu olduğu saptanmıştır (29, 33).

DEHB'li çocukların ihmal, istismar ve suça sürüklenme açısından riskli grupta yer aldıkları çeşitli çalışmalarla bildirilmiştir (34, 35). Türkiye'de sağlık tedbiri altındaki çocuklarda yapılan çalışmalar DEHB'nin %45,5, %38,1 ve %20,5 oranlarında görüldüğü raporlanmıştır (19, 29, 36). Çalışmamızda bu oran %24,7 olarak saptanmıştır. Ayrıca, sık görülen bir diğer nörogelişimsel bozukluk olan ÖÖB çalışmamızda %13,7 saptanırken, Türkiye'de 2022'de yapılan bir çalışmada %10,7, 2018'de yapılan bir çalışmada %21,8 saptanmıştır (29, 36). Bu farklılıkların sebepleri olarak çalışmalarda sağlık tedbiri kararı altında değerlendirilen örneklemin yaş ortalamaları arasındaki farklar olabileceği (bu ve 2022'de yapılan çalışmada sadece 11-17 yaş grubunun çalışmaya alındığı diğer çalışmalarda tüm çocuk ve ergenlerin çalışmaya dahil edildiği) ve işleme-dışlama kriterleri gibi metodolojik farklılıkların bu sonuca yol açabileceği düşünülmüştür. Literatürde, bakımevlerinde kalan çocukların önemli bir kısmında davranış sorunları görülmekte olup, suça sürüklenen çocuklarda da yıkıcı davranış bozukluklarının yaygın olduğu belirtilmektedir (34, 35, 37). Bu çalışmanın örnekleminde Türkiye'de yapılan diğer çalışmalara nazaran KOKGB ve DB görülme oranlarının daha az olduğu saptanmıştır (bu çalışmada KOKGB %8,2; DB %4,1; 2022'de yapılan çalışmada DB %8,9 (36); 2018'de yapılan çalışmada sırasıyla %10,9-%21,8 (29); 2017'de yapılan çalışmada DB %26,3 (19)). Bu farklılıkların sebepleri olarak sağlık tedbiri ile takip edilen çocukların tedbir karar nedenlerindeki farklılıklar olabileceği, bu çalışmada suça

sürüklenen ve bakımevinde kalan korunmaya muhtaç çocuk grubun az olması, ayrıca çalışmalar arasındaki metodolojik farklılıkların da bu sonuçlara yol açabileceği düşünülmüştür.

Koruma ve sağlık tedbiri altındaki çocuklarla yapılan birçok çalışma, ihmal ve istismarın anksiyete bozuklukları, duygudurum bozuklukları ve yıkıcı davranış sorunları gibi ruhsal bozukluklar için risk faktörü olduğunu göstermektedir. Bu çalışmadaki sonuçlara baktığımızda, örnekleminde %26 ile en sık görülen psikiyatrik tanı depresif bozukluklardır. Anksiyete bozuklukları ve TSSB de %11, OKB ve ilişkili bozukluklar ise %4,1 oranında görülmüştür. 2022'de Türkiye'de yapılan bir çalışma, depresif bozuklukların görülme oranını %18,8, TSSB'yi de %8,9 oranında raporlamıştır (36). 2018 yılında Türkiye'de yapılan bir başka çalışmada depresif bozukluklar %10,9, anksiyete bozuklukları %7,3, TSSB %14,5, OKB ve ilişkili bozukluklar %3,6 saptanırken (29); 2017'de yapılan bir çalışmada ise, duygudurum bozukluğu ve depresif bozukluklar %7,8, TSSB %15,7 saptanmıştır (19). Çalışmamızdaki ergenlerin ailelerinin eğitim seviyelerinin düşüklüğü, düşük sosyoekonomik seviyeleri, yüksek psikopatoloji varlığı, örneklemin yüksek ihmal ve istismar oranına sahip olması, bakım ve korunma ihtiyaçlarının olması gibi durumlar bu tanımlar için yüksek risk oluşturduğunu düşündürmüştür.

Literatürde herhangi bir nedenle sağlık tedbiri altında olan ergenlerin ölçek, envanter, anket gibi bir değerlendirme aracıyla metodolojik olarak kişilik özelliklerinin araştırıldığı herhangi bir çalışmaya rastlanmamış olup yaşadıkları duygusal ve davranışsal sorunlar ve bireysel özellikler tanımlanmıştır. Bu çalışmada, depresif bozukluklar ve anksiyete bozuklukları gibi içe yönelim bozukluklarıyla ilişkili olan duygusal tutarsızlıklarla karakterize olumsuz duygulanım ve yakın ilişkilerden kaçınma ile karakterize uzak olma kişilik alt boyutları değerlendirildiğinde, örnekleminizin %37'sinde hafif düzeyde, %35,6'sında ise orta ve ağır düzeyde olumsuz duygulanım; %34,2'sinde hafif düzeyde, %38,4'ünde ise orta ve ağır düzeyde uzak olma uyumsuz kişilik özellikleri görülmüştür. DEHB, KOKGB ve DB gibi dışa yönelim bozukluklarıyla ilişkili olan manipülatiflik ve büyülenmecilikle karakterize karşıtlık ve sorumsuz-

luk ve dürtüsellikle karakterize disinhibisyon kişilik alt boyutları incelendiğinde, örneklemimizin %28,8'inde hafif düzeyde, %46,6'sında orta ve ağır düzeyde karışıklık; %34,2'sinde hafif düzeyde, %35,6'sında ise orta ve ağır düzeyde disinhibisyon uyumsuz kişilik özellikleri görülmüştür. Psikotizm uyumsuz kişilik özelliği açısından, örneklemimizin %47,9'unda hafif düzeyde, %13,7'sinde orta düzeyde görüldüğü saptanmıştır. Örneklemimizin geneline baktığımızda ise, uyumsuz kişilik özellikleri, %43,8'inde hafif düzeyde, %28,8'inde ise orta ve ağır düzeyde görüldüğü saptanmıştır. Çocukluk döneminde yaşanan travmatik olumsuz deneyimler, kişinin duygu düzenleme, bağlanma, kendilik ve kişilik gelişimi üzerine büyük etkiler gösterir. Şimdi ve daha sonraki her türlü ilişkilerinde güçlükler yaşamalarına neden olabilir. İlişkilerinde, yakınlık, sıcaklık, duyarlılık ve süreklilik göstermede zorluk yaşayabilirler. Bu bireyler, güvensiz, kaygılı ve kaçınmacı bağlanma stili geliştirme, psikonevrotik, sosyopat ve/veya psikotik bozukluklar açısından risk altındadır (22). Kurum bakımında, yuvada yetişmiş çocuklarda, uzak olma, genel bir ilgisizlik, donuk bakışlar, içe dönüklük, çevreye duyarsızlaşma, arkadaşlık kurmada zorluk, insan ilişkilerinde kendilerini geri çekme, girişkenlikte, merak ve ilgide azalma, kendilerini ifade etmede kısıtlılık, duygusal olarak künt, sevgi karşısında kuşkulu ve duyarsız olma, arkadaşının eşyasını izinsiz alma, düşünme ve kavrama zayıflığı, öğrenmeye direnç ve öğrenmede zorluk, okul başarısında düşüklük, okuldan kaçma, disinhibisyon, olumsuz duygulanım, kavgacı ve saldırganlık gösterme, suça meyil gibi ortak özellikler tanımlanmaktadır (23). Suça sürüklenen çocuk ve ergenlerde yapılan çalışmalarda, yüksek stres düzeyi gösterdikleri, stresle baş etme mekanizmalarını ve sosyal problemler başta olmak üzere problem çözme becerilerini uygun ve tam olarak kullanamadıkları, daha çok agresif ve saldırgan tutumlar ve daha düşük düzeyde ahlaki davranışlar gösterdikleri ve daha düşük ahlaki yargılama düzeylerine sahip oldukları, sosyal aktivitelere daha az katıldıkları, başkaları tarafından kendilerinin uyumsuz olarak algılandıklarını düşündükleri, sosyal görünüşleriyle daha çok ilgilendikleri, daha çok öfke sorunu yaşadıkları, daha çok dikkat sorunları yaşadıkları ve her 10 suça sü-

rüklenen ergenden 8'inde en az bir psikiyatrik bozukluk tanısı aldığı bulunmuştur (24-26). Bu çalışmanın literatürdeki diğer çalışmalardan farkları ve güçlü yönleri, metodolojik olarak prospektif olarak tasarlanması, K-SADS-PL-T uygulananması ve sağlık tedbiri kapsamında takip edilen ergenlerin DSM-5'e göre kişilik özelliklerinin alt boyutlarını bir envanterle somut ve ayrıntılı olarak tanımlamasıdır. Bunun yanında çalışmanın örneklem sayısının azlığı ve tüm sağlık tedbiri ile takip edilen çocuk ve ergenleri içermemesi bir kısıtlılık oluşturmakta ve sonuçlarının genellenebilirliğini engellemektedir. Örneklemimizin zeka düzeyleri, takip edilen ergenlerde geçmiş psikometrik test sonuçları (WISC-R, Kent EGY ve Porteus) ve klinik görüşme ve muayene ile belirlenirken, yeni takip ergenlerde ise sadece klinik görüşme ve muayene ile belirlenmiştir, bu da çalışmamızın bir diğer kısıtlılığını oluşturmaktadır. Literatürde sağlık tedbiri altındaki çocuk ve ergenlerle ilgili yapılan çalışmalar kısıtlıdır. Çalışmalar sağlık tedbiri kapsamındaki çocuk ve ergenleri çeşitli açılardan incelemeliler ve olası riskleri belirleme, önleme, tanılama, tedavi ve takip etme aşamalarında uzmanlara daha çok bilimsel bilgi sağlamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Dulcan MK (Edited by). Dulcan's textbook of child and adolescent psychiatry. 3rd Edition, Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing, 2022:75-89.
2. Çelik G, Tahiroğlu A, Avcı A. Ergenlik Döneminde Beynin Yapısal ve Nörokimyasal Değişimi. Klinik Psikiyatri Dergisi. 2008;11(1):42-7.
3. Weinberger DR, Elvevåg B, Giedd JN. The adolescent brain. Washington, DC: National Campaign to Prevent Teen Pregnancy. 2005;1:10-2.
4. Akduman G, Akduman B, Cantürk G. Ergen suçluluğunda bazı kişisel ve ailesel özelliklerin incelenmesi Orijinal Araştırma. Türk Pediatri Arşivi. 2007;42(4):156-61.
5. Kobulsky JM, Villodas M, Yoon D, Wildfeuer R, Steinberg L, Dubowitz H. Adolescent neglect and health risk. Child maltreatment. 2022;27(2):174-84.
6. Clarkson Freeman PA. Prevalence and relationship between adverse childhood experiences and child behavior among young children. Infant mental health journal. 2014;35(6):544-54.
7. Sofuoğlu Z, Oral R, Aydın F, et al. Türkiye'nin üç ilinde olumsuz çocukluk çağı deneyimleri epidemiyolojik çalışması. Türk Pediatri Arşivi. 2014;49(1):47-56.

8. McLaughlin KA, Sheridan MA, Lambert HK. Childhood adversity and neural development: Deprivation and threat as distinct dimensions of early experience. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2014;47:578-91.
9. Boullier M, Blair M. Adverse childhood experiences. *Pediatrics and Child Health*. 2018;28(3):132-7.
10. Hughes K, Bellis MA, Hardcastle KA, et al. The effect of multiple adverse childhood experiences on health: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet public health*. 2017;2(8):e356-e66.
11. Ozbaran B, Erermis S, Bukusoglu N, et al. Social and emotional outcomes of child sexual abuse: a clinical sample in Turkey. *Journal of interpersonal violence*. 2009;24(9):1478-93.
12. Glaser D. Emotional abuse and neglect (psychological maltreatment): A conceptual framework. *Child abuse & neglect*. 2002;26(6-7):697-714.
13. Naughton A, Cowley L, Tempest V, Maguire S, Mann MK, Kemp AM. Ask Me! self-reported features of adolescents experiencing neglect or emotional maltreatment: a rapid systematic review. *Child: care, health and development*. 2017;43(3):348-60.
14. Milletler, B. (1989). Birleşmiş Milletler Çocuk Haklarına Dair Sözleşmesi. http://cocukhaklari.barobirlik.org.tr/dokuman/mevzuat_uamevzuat/birlesmismilletler.pdf. Erişim Tarihi: 05.04.2025.
15. Kanunu ÇK. Kanun Numarası: 5393. Kabul tarihi. 2005;3(07):2005.
16. Karadağ F, Kolbüken YÇ. Sağlık Tedbiri Kararı Bulunan Çocukların Koruyucu/Önleyici Hizmetler Kapsamında Değerlendirilmesi. *Tıbbi Sosyal Hizmet Dergisi*. 2022(19):86-102.
17. Er Fazlıoğlu A. Sağlık Tedbiri Kapsamında Tedavisi Yürütülen Çocukların ve Ailelerinin Psikososyal Özelliklerinin Sosyal Hizmet Perspektifinden Değerlendirilmesi. *Journal of International Social Research*. 2019;12(64):735-42.
18. Kul, M., Dağ, P., Akdağ, B., Kul, G. C. Sağlık Tedbiri Uygulaması Kapsamında Takip Edilen Çocuk ve Ergenlerin Psikososyal Değerlendirme Sonuçları. *Adli Tıp Bülteni*. 2023;28(3):267-72.
19. Nasıroğlu S. Sağlık tedbiri alınan çocuk ve ergenlerin ruhsal açıdan değerlendirilmesi. *Cukurova Medical Journal*. 2017;42(3):484-9.
20. Karagöz D. Bir Çocuk Psikiyatrisi Kliniğine Başvuran Çocuk Evlerinde Kalan Çocuk ve Ergenlerin Klinik Özelliklerinin İncelenmesi. *Turk J Child Adolesc Ment Health*. 2023;30(2):154-61.
21. Krueger RF, Derringer J, Markon KE, Watson D, Skodol AE. Initial construction of a maladaptive personality trait model and inventory for DSM-5. *Psychological medicine*. 2012;42(9):1879-90.
22. Karataş Z. Bağlanma Kuramı Açısından Kurum Bakımının Çocuklar Üzerindeki Etkileri. *Journal of International Social Research*. 2017;10(54):867-75.
23. Saraç A. Çocuk yuvası bakımında bulunan çocukların davranış sorunları ve çocuk yuvası personeline yapılan eğitimin bu sorunlar üzerindeki etkisi. Yüksek Lisans Tezi. Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, 2011.
24. Eryılmaz A. Ergenlik Döneminde Stres ve Başa Çıkma (ss. 20-37). Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi. 2009;6(2):20-37.
25. Arabacı LB, Taş G. Çocuklarda suça sürükleyen faktörler, ruhsal problemler ve hemşirelik bakımı. *Journal of Psychiatric Nursing*. 2017;8(2):110-7.
26. Moore E, Gaskin C, Indig D. Childhood maltreatment and post-traumatic stress disorder among incarcerated young offenders. *Child abuse & neglect*. 2013;37(10):861-70.
27. Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B, Kültür EÇ, Akdemir D, Taner Y. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-Türkçe Uyarlamasının Geçerlik ve Güvenirliği. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*. 2004.
28. Yalın Sapmaz S, Ozek Erkuran H, Uzel Tanrıverdi B, Ozturk M, Koroglu E, Aydemir O. Validity and reliability of the Turkish version of the personality inventory for DSM-5-brief form (PID5-BF)-child age. In: Conference: 22st National Adolescent Days, 2017. [Turkish]
29. Sarı U. Kocaeli Üniversitesi çocuk ergen psikiyatrisine başvuran sağlık tedbirli hastaların sosyo-demografik risk faktörlerinin ve ruhsal tanılarının incelenmesi. Uzmanlık Tezi. Kocaeli: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2018.
30. Balkaya A, Ceyhan E. Lise Öğrencilerinin Suç Davranışı Düzeylerinin Bazı Kişisel ve Ailesel Nitelikler Bakımından İncelenmesi. *Aile ve Toplum Dergisi*. 2007;3(11):13-27.
31. Pelton LH. The Continuing Role of Material Factors in Child Maltreatment and Placement. *Child Abuse & Neglect*. 2015;41:30-9.
32. Kocadaş B. Düşük Sosyo-Ekonomik Yapı Suç İlişkisi: Malatya'da Çocuk Suçluluğu. *Sosyoloji Araştırmaları*. 2007;10(1):157-86.
33. Brown J, Cohen P, Johnson JG, et al. A Longitudinal Analysis of Risk Factors For Child Maltreatment: Findings of A 17-Year Prospective Study of Officially Recorded and Self-Reported Child Abuse and Neglect. *Child and Abuse Neglect*. 1998;22(11):1065-78.
34. Mallett CA, Stoddard Dare P, Seck MM. Predicting Juvenile Delinquency: The Nexus of Childhood Maltreatment, Depression and Bipolar Disorder. *Criminal Behaviour and Mental Health*. 2009;19(4):235-46.

- 35.** Robertson AA, Dill PL, Husain J, et al. Prevalence of Mental Illness and Substance Abuse Disorders Among Incarcerated Juvenile Offenders in Mississippi. *Child Psychiatry and Human Development*. 2004;35(1):55-74.
- 36.** Karagöz D. Sağlık Tedbiri Kapsamında Takibi Yapılan Çocuk ve Ergenlerin Klinik Özelliklerinin İncelenmesi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry*. 2022;14(1):268-77.
- 37.** Jee S, Szilagyi M, Blatt S, et al. Timely Identification of Mental Health Problems in Two Foster Care Medical Homes. *Child Youth Services Review*. 2010;32(5):685-90.

HIV İLE YAŞAYAN BİREYLERDE HLA-B*57:01 POZİTİFLİK DÜZEYİ

HLA-B*57:01 POSITIVITY LEVEL IN PEOPLE LIVING WITH HIV

Dilek YAĞCI ÇAĞLAYIK¹, Burak AKSU², Uluhan SİLİ¹, ELİF TÜKENMEZ TİGEN¹

¹Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

²Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: İnsan immünyetmezlik virusu (HIV) enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan Antiretrovirallerden olan Abakavir, Nükleozid Reverse Transkriptaz İnhibitörü (NRTI) grubundandır. HIV izlem rehberleri, HLA-B*57:01 allel pozitifliğinde Abakavir kullanımı ile aşırı duyarlılık reaksiyonu olacağından antiretroviral başlamadan önce HLA-B*57:01 geninin varlığının araştırılmasını önerir. Bu çalışmada; HIV ile yaşayan bireylerde HLA-B*57:01 alleli sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya 2016 yılında Mart ile Aralık ayları arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi HIV polikliniğinde takip edilen 171 HIV ile yaşayan birey dahil edildi. HLA-B*57:01 varlığı real time PCR yöntemi ile Genvinset® HLA B57v5 kiti (BDR Diagnostics, İspanya) kullanılarak üretici firma önerileri doğrultusunda analiz edildi.

BULGULAR: Toplam 171 HIV ile yaşayan bireyden 4 kişide pozitiflik tespit edildi (%2,34). Yabancı ülke vatandaşı olan 6 birey alınmadığında 165 bireyin 4'ünde (%2,42) HLA-B*57:01 allel pozitifliğine rastlandı.

SONUÇ: HLA-B*57:01 genine İstanbul Anadolu yakasında bulunan merkezimizde Avrupa ortalamasına yakın bir düzeyde rastlanmıştır. Farmakogenetik bir test olan HLAB*57:01 alleli testinin geri ödeme kapsamında olması Abakavir aşırı duyarlılığını önlemekte ve maliyet-etkin bir yaklaşım ortaya koymaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER: HIV, HLA-B, Türkiye.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Abacavir, one of the antiretrovirals used in the treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection, is a Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NRTI). HIV guidelines recommend HLA-B*57:01 gene to be tested before treatment, as hypersensitivity reactions may occur with the use of Abacavir in those carrying the HLA-B*57:01 allele. Our aim is to detect HLA-B*57:01 positivity rate of people living with HIV who are followed.

MATERIAL AND METHODS: A total of 171 patients followed between March and December 2016, were analyzed by the real time Polymerase Chain Reaction (PCR) kit (GENVINSET, Spain) for the presence of the HLA-B*57:01 allele.

RESULTS: In total, 4 out of 171 cases were positive (2.34%). When 6 non-Turkish patients were excluded, 4 out of 165 patients (2.42%) were positive.

CONCLUSIONS: HLA-B*57:01 gene was found at a rate close to the European average of 4.98%, as expected in our centre where is in İstanbul, Anatolian region. This pharmacogenetic test is reimbursed and this provides a cost-effective approach by preventing abacavir hypersensitivity.

KEYWORDS: HIV, HLA-B, Turkey.

Geliş Tarihi / Received:10.11.2024

Kabul Tarihi / Accepted:18.03.2025

Yazışma Adresi / Correspondence: Doç. Dr. Dilek YAĞCI ÇAĞLAYIK

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

E-mail: dilekyagci@mail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-3473-8073, 0000-0002-3439-9158, 0000-0002-9939-9298, 0000-0003-2027-4116

Etik Kurul / Ethical Committee: Marmara Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (18.12.2023/ 09.2023.1717).

GİRİŞ

Türkiye’de resmi olarak 1985-2023 yılları arasında HIV enfeksiyonu tanısı alan kişi sayısı 39.437 olup yıllara göre artış göstermektedir (1). HIV enfeksiyonunda tedavi önlemin de bir parçasıdır ve bu nedenle ülkemizde tanı alan her hastada geri ödeme mevcuttur. HIV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan antiretrovirallerden olan Abakavir Türkiye’de 2016 yılından beri kullanılmaktadır (2). HLA-B*57:01 alleli varlığında Abakavir kullanımı söz konusu ise ilk 6 hafta içinde hipersensitivite reaksiyonu gelişebilmektedir (3, 4). Bu nedenle Avrupa ve Amerika HIV tedavi ve izlem rehberlerine göre Abakavir başlanacak olan tüm hastalarda farmakogenetik bir test olan HLA-B*57:01 allelinin varlığı araştırılması önerilmektedir (3, 5, 6). HLA-B*57:01 alleli prevalansı dünyada coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir (7). Bu çalışmada; merkezimizde takip edilmekte olan HIV ile yaşayan bireylerde HLA-B*57:01 sıklığının ortaya konulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, 2016 yılında Mart ile Aralık ayları arasında toplam 10 ay boyunca Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi HIV polikliniğinde takip edilen 20 kadın, 151 erkek toplam 171 birey dahil edildi. Tam kan örnekleri, EDTA içeren kan toplama tüplerine yaklaşık 2 mL kadar alındı, tüp birkaç kez alt üst yapılarak antikoagülan ile karışması sağlanarak laboratuvara ulaştırıldı. Tüpler çalışmanın DNA izolasyonu basamağına dek 2-8°C’de saklandı. Tam kandan DNA elde edilmesi amacıyla 0.2 mL tam kan örneği otomatik nükleik asit ekstraksiyon sistemine (QIA-symphony SP, Qiagen, Hilden, Almanya) aktarıldı ve QIA-symphony DSP DNA Mini Kit (Qiagen) üretici firmanın önerileri doğrultusunda kullanılarak otomatik DNA izolasyonu gerçekleştirildi. Tam kandan izolasyonu yapılan DNA örneklerinde HLA-B57:01 allelinin varlığını saptamak amacıyla Genvinset HLA B57 v3 real time PCR kiti (BDR Diagnostics, Zaragoza, İspanya) üretici firmanın önerileri doğrultusunda kullanıldı. Her bir reaksiyon için 0.2 mL PCR tüpü içerisine, kit kapsamında yer alan 5 µl Master Mix (GVS-B57-MM) ve 4 µl Primer Mix (GVS-B57-PMv3) eklendi ve tüpler pipet-

taj yardımıyla dikkatlice karıştırıldı, daha sonra tüpe 1 µl DNA ekstraktı eklendi. Her çalışmada iki ayrı tüpte kit içerisinde yer alan pozitif kontrol ve negatif kontrol örnekleri de çalışıldı. Kit, PCR reaksiyonunun internal kontrolü amacıyla beta-globin genine yönelik primer ve Taqman probu da içermekte idi. Denatürasyon, amplifikasyon, saklama şeklindeki döngü basamaklarını içeren Real time PCR işlemi Rotor-Gene Q real time PCR cihazında (Qiagen) gerçekleştirildi.

HLA-B57:01 allelinin varlığı FAM (495-520 nm) kanalında, internal kontrol ise (beta-globin geni) HEX (535-554 nm) kanalında floresans artışı ile saptandı. Negatif kontrol örneğinin FAM ve HEX kanallarında negatif sinyal, pozitif kontrol örneğinin ise FAM ve HEX kanallarında pozitif sinyal vermesi durumunda çalışma geçerli kabul edildi. Geçerli sonuç için, her bir örnekte internal kontrolün pozitif sonuçlanması (HEX kanalında döngü eşik değerinin <35 olması) gerekmektedir. HLA-B57:01 ve/veya internal kontrol için döngü eşik değeri >35 olan örneklerin sonuçları şüpheli kabul edilmiş ve bu örnekler için çalışma tekrarlandı.

Etik Kurul

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 08.12.2023 tarih, 09.2023.1717 protokol numarası ile etik kurul onayı alındı.

BULGULAR

İstanbul ili, Pendik ilçesinde bulunan Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve araştırma Hastanesi HIV polikliniğine ardışık olarak 160’ı İstanbul, 11’i Kocaeli illerinde ikamet eden ve HIV enfeksiyonu takibi için başvurmuş toplam 171 birey çalışmaya dahil edildi. Bireylerin cinsiyet dağılımına bakıldığında 20’si kadın, 151’i erkek idi. Bireylerin yaş ortalaması 35,8±9,3 yıldır. HLA-B57:01 alleli aranması kişilerin genetik özelliğini göstermekte olduğundan HIV enfeksiyonu nedeniyle etkilenen HIV RNA düzeyleri ya da CD4 T lenfosit hücre sayılarının pozitifliğe bir etkisi olmayacağından bu veriler gözönünde bulundurulmadı. HLA-B57:01 allel pozitifliği yönünden test edilen 171 örneğin 4’ünde allel varlığına rastlandı (%2,34). Pozitif allel tespit edilen 4 birey ince-

lendiğinde hepsinin erkek cinsiyet olduğu ve bu bireylerin yaş ortalamasının $28,75 \pm 8,3$ olduğu görüldü. Tüm erkek bireylerin %2,64'ünde (4/151) allel pozitifliği olduğu sonucuna varıldı. Bu dört bireyin Balıkesir, Sinop, Kastamonu ve Rize doğumlu olduğu bilgisine ulaşıldı. Coğrafik dağılım değerlendirildiğinde en sık allel pozitifliğinin Karadeniz bölgesinde doğanlarda olduğu izlendi. Yabancı ülke vatandaşlarının 2'si Ukrayna, biri Suriye, biri Çin, biri Tacikistan, biri de Türkmenistan doğumlu idi. Yabancı ülke vatandaşı olan hiçbir bireyde allel pozitifliğine rastlanmadı. Yabancı ülke vatandaşı 6 birey çıkarıldığında 165 bireyin 4'ünde (%2,42) gen pozitifliği tespit edilmiş oldu. Kadın bireylerin de hiçbirinde pozitifliğe rastlanmadı.

TARTIŞMA

Batı, Orta, Güney Asya, Avrupa ve Kuzey Afrika'da yaşayan insanlar, antropolojik olarak beyaz ırka dahil (Caucasian) olarak adlandırılmaktadır. Sahra altı Afrika'da ve güneydoğu Asya'da HLA-B*57:01 pozitifliğinin, beyaz ırktan daha düşük olduğu tespit edilmiştir. On Avrupa ülkesinden 9720 hastalık bir çalışmada HLA-B*57:01 alleli için prevalans %4,98 olarak tespit edilmiş olup, Finlandiya'da ve İsviçre'de prevalans sırasıyla %1,5 ve %7,7 olarak anlamlı derecede farklı bulunmuştur (7). Çek Cumhuriyeti'nde %5,33, Arjantin'de %4,9, İran'da %3, Çin'de %0,86 prevalans oranları saptanmıştır (8-11). Ülkemiz, kökenleri farklı birçok insanın yaşadığı bir ülke olup HLA-B*57:01 genine Avrupa ortalamasına yakın değerlerde rastlanmış olması beklenen bir sonuç olarak görülebilir.

Karadeniz bölgesinde yer alan Samsun'da da 2016'da yapılan çalışmada 100 hastanın 3'ünde pozitifliğe rastlanmıştır (12). Bu çalışmada erkeklerde pozitiflik düzeyi %2,46 iken kadınlarda ise %5,26 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da erkeklerde benzer şekilde %2,64 olarak kadınlarda ise hiç pozitifliğe rastlanmamıştır. Çalışmaya alınan kadın sayısı benzer olmasına rağmen bulunan farkın örneklem sayısının az olması ve bizim çalışmamızdaki kadın bireylerin doğum yerlerinin Tacikistan ve Ukrayna gibi yurtdışı ülkeler de dahil olmak üzere çeşitlilik göstermesi olabileceği düşünüldü. Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi ve Halk

Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından yapılan 235 hastalık çalışmada %2,12 pozitifliğe rastlanmıştır (13). Bu çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde erkek bireylerde pozitiflik %2,8 iken çalışmaya alınan 28 kadın bireyden hiçbirinde pozitifliğe rastlanmamıştır. Bu çalışmada da muhtemel sebep bizim çalışmamızda olduğu gibi örneklerin tek bir coğrafi bölgede yaşayan bireylerden alınmamış olmasına bağlanabilir. Pozitiflik saptanan bireylere bakıldığında da yine bizim çalışmamızdaki benzer şekilde Karadeniz Bölgesi'nden gelen örnekler çoğunluğu oluşturmuştur.

Ülkemizde tüm coğrafi bölgeleri kapsayan 608 hastalık bir çalışmada %3,6 pozitifliğe rastlanmış olup bizim çalışmamızdakine benzer şekilde en yüksek Karadeniz bölgesinde pozitiflik görülmüştür (14). Mersin'den yapılan 375 hastalık çalışmada pozitiflik %1,3 olarak daha düşük bulunmuş olup erkek bireyler arasında %1,22 olarak kaydedilmiştir (15). Yapılan diğer çalışmalara göre bulunan düşük pozitiflik düzeyinin Akdeniz bölgesinde olunmasına bağlanabileceği düşünülmüş olup bizim çalışmamıza göre de daha düşük bir pozitifliktir.

Ülkemizde bölgeler arası HLA B5701 allel mevcudiyeti açısından farklılık olduğu anlaşılmaktadır. İstanbul'un kozmopolit bir şehir olması nedeniyle %2,34 ile Türkiye ve Avrupa ortalamasına yakın bir düzey saptamış olduğumuz düşünülebilir. Bu farmakogenetik testin geri ödeme kapsamında bulunmasının Abakavir aşırı duyarlılık reaksiyonunu önlemesi nedeniyle Uzakdoğu ülkelerinin aksine Avrupa'da olduğu gibi maliyet-etkin bir yaklaşım olduğu söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/hastaliklar/hiv-aids.html>. Erişim tarihi: 23.08.2024.
2. <https://www.titck.gov.tr/kubkt>. Erişim tarihi: 09.11.2024
3. Panel on Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents With HIV. National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, HIV Medicine Association, and Infectious Diseases Society of America. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/hla-b-5701-screening>. Erişim tarihi: 27.10.2024.
4. Mallal S, Phillips E, Carosi G et al. HLA-B* 5701 screening for hypersensitivity to abacavir. N Engl J Med. 2008; 358(6): 568-79.

5. Tsibris AMN, Hirsch MS (Edited by). Antiretroviral Therapy for Human Immunodeficiency Virus Infection: General Principles Mandell, Douglas, And Bennett's Principles And Practice of Infectious Diseases, 9th Edition, Philadelphia: Elsevier, Inc. 2020;1756-7.
6. Horberg M, Thompson M, Agwu A, et al. Primary Care Guidance for Providers of Care for Persons With Human Immunodeficiency Virus: 2024 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2024;1(12):ciae479.
7. Orkin C, Wang J, Bergin C, et al. An epidemiologic study to determine the prevalence of the HLA-B* 5701 allele among HIV-positive patients in Europe. *Pharmacogenet Genomics*. 2010;20(5):307-14.
8. Jilich D, Vraná M, Snopková S et al. Prevalence of human leukocyte antigen HLA-B* 57: 01 in HIV-infected subjects in the Czech Republic. *Cent Eur J of Public Health*. 2011;19(3): 128-30.
9. Moragas M, Bellosso WH, Baquedano MS, et al. Prevalence of HLA-B* 57: 01 allele in Argentinean HIV-1 infected patients. *Tissue Antigens*. 2015;86(1):28-31.
10. Baniyasi S, Shokouhi SB, Tabarsi P et al. Prevalence of HLA-B* 5701 and its relationship with abacavir hypersensitivity reaction in Iranian HIV-infected patients. *Tanaffos*. 2016;15(1): 48-52.
11. Zhang H, Zhang T, Zhao H, et al. Low prevalence of human leukocyte antigen-B* 5701 in HIV-1-infected Chinese subjects: a prospective epidemiological investigation. *AIDS Res Ther*. 2015;12:1-5.
12. Deveci A, Çoban AY, Durupınar B. HIV ile enfekte hastalarda insan lökosit antijeni (HLA)-B* 57: 01 prevalansı. *Mikrobiyol Bul*. 2016;50(4):544-51.
13. Biten AA, Kurtoğlu MG, Demir T. Tedavi Almamış HIV Pozitif Yeni Tanı Alan Hastalarda HLA-B57: 01 Allel Prevalansının Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) Metodu ile Saptanması: Retrospektif Araştırma. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*. 2024;44(3):141-8.
14. Büyüktuna SA, Öksüz C, Tahmaz A, ve ark. HIV-1 enfekte bireylerde insan lökosit antijeni (HLA)-B* 57: 01 pozitifliği prevalansının dağılımı ve tedavi üzerine etkileri: Türkiye Haritası-BUHASDER Çalışma Grubu. *Mikrobiyol Bul*. 2024;58(1):29-38.
15. Bozok TŞ, Ersöz G, Çimen MBY, ve ark. Prevalence of HLA-B* 5701 in People Living with HIV: A Single Center Retrospective Study. *Flora Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi*. 2024;29(1):40-4.

ÇOCUKLARDA KULAK-BURUN- BOĞAZ POLİKLİNİK ZİYARETLERİNDEKİ ARTIŞIN BİR BELİRTİSİ OLARAK KÖTÜ BESLENME KALİTESİ

POOR DIET QUALITY AS A PREDICTOR OF INCREASED EAR-NOSE-THROAT OUTPATIENT VISITS IN CHILDREN

Volkan GÜNGÖR, Yonca ÇOLUK

Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı Kulak Burun Boğaz (KBB) polikliniğine başvuran çocukların beslenme alışkanlıklarını değerlendirmek ve Akdeniz diyetine uyumun KBB ziyaretleriyle ilişkili olup olmadığını araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya 4 ile 16 yaşları arasında toplam 539 çocuk dahil edilmiştir. Katılımcılardan yaş, cinsiyet ve ek kronik hastalık varlığına ilişkin veriler toplanmıştır. Katılımcılar, temel şikayetlerine göre gruplara ayrılmış ve beslenme alışkanlıkları, Çocuklar ve Ergenler için Akdeniz Diyet Kalite İndeksi (KIDMED) anketi Türkçe versiyonu ile değerlendirilmiştir. KIDMED skorlarının gruplar arasındaki istatistiksel karşılaştırmaları Welch t-testi ve ki-kare testi kullanılarak yapılmış ve anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR: Genel ortalama KIDMED skoru $5,48 \pm 2,18$ olarak bulunmuştur. Tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu ($5,01 \pm 2,31$), obstrüktif semptomlar ($5,74 \pm 2,34$) ve alerjik rinit ($4,93 \pm 1,80$) olan çocukların skorları, kontrol grubuna ($6,42 \pm 1,39$) kıyasla anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Bu gruplarda ayrıca fast food ve işlenmiş gıda tüketimi daha sık olup, balık ve meyve alımı daha düşük düzeyde bulunmuştur. Ayrıca, 10 yaşından büyük çocuklar ve alerjik hastalıkları olanlar, Akdeniz diyetine daha düşük uyum göstermiştir.

SONUÇ: Bulgular, düşük Akdeniz diyeti uyumu ile değerlendirilen zayıf beslenme kalitesinin, çocuklarda özellikle tekrarlayan enfeksiyonları ve alerjik hastalıkları olanlarda artmış KBB morbiditesi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar, fast food tüketiminin azaltılması ve besleyici gıdaların teşvik edilmesine yönelik beslenme müdahalelerinin, pediatrik KBB yönetim stratejilerine dahil edilmesinin potansiyel faydalarını vurgulamaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER: Diyet, Akdeniz, Rinit, Alerjik, Tekrarlayan Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu.

ABSTRACT

OBJECTIVE: This study evaluates the dietary patterns of children presenting to the Ear Nose Throat (ENT) polyclinic and to investigate whether non-adherence to the Mediterranean diet is associated with an increased number of ENT visits.

MATERIAL AND METHODS: A total of 539 children aged between 4 and 16 years were included in the study. Data on age, gender, and the presence of any additional chronic diseases were collected. Participants were categorized into groups based on their primary complaints, and their dietary habits were assessed using the Turkish version of the Mediterranean Diet Quality Index for Children and Adolescents (KIDMED) questionnaire. Statistical comparisons of KIDMED scores between groups were performed using Welch t-tests and chi-square tests, with the significance level set at $p < 0.05$.

RESULTS: The overall mean KIDMED score was 5.48 ± 2.18 . Children with recurrent upper respiratory tract infections (5.01 ± 2.31), obstructive symptoms (5.74 ± 2.34), and allergic rhinitis (4.93 ± 1.80) had significantly lower scores than the control group (6.42 ± 1.39). These groups also exhibited a higher frequency of fast food and processed food consumption, coupled with lower intakes of fish and fruit. Additionally, children with allergic conditions and those older than 10 years demonstrated poorer adherence to the Mediterranean diet.

CONCLUSIONS: The findings suggest that poor diet quality, as evaluated by low adherence to a Mediterranean diet, is associated with increased ENT morbidity in children—especially among those with recurrent infections and allergic conditions. These results highlight the potential benefit of incorporating dietary interventions aimed at reducing fast food consumption and promoting nutrient-dense foods into pediatric ENT management strategies.

KEYWORDS: Diet, Mediterranean, Rhinitis, Allergic, Respiratory Tract Infections.

Geliş Tarihi / Received: 10.03.2025

Kabul Tarihi / Accepted: 27.05.2025

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Volkan GÜNGÖR

Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Ana Bilim Dalı

E-mail: vgungor@outlook.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-1237-9751, 0000-0002-5969-4321

Etik Kurul / Ethical Committee: Giresun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu (KA EK-171).

INTRODUCTION

Children constitute a significant proportion of patients in otolaryngological clinics and we treat many diseases whose pathogenesis has not been clearly established, with frequently updated guidelines. We prescribe many medications, including antibiotics. Among the majority of pediatric ENT patients, the increasing frequency of diseases such as recurrent upper respiratory tract infections and allergic rhinitis has increased the interest in identifying modifiable risk factors. For this, dietary habits have attracted attention, as accumulating evidence suggests that nutrition plays a crucial role in immune function, inflammation, and overall respiratory health. Childhood dietary patterns influence not only health outcomes but also long-term immune resilience and susceptibility to recurrent infections (1-5). This raises the question about the role of diet of pediatric patients in ENT.

The Mediterranean diet (MD) has been extensively studied for its anti-inflammatory and immune-modulating properties, with multiple studies linking adherence to the MD with a reduced risk of chronic diseases (6, 7). MD is characterized by a high consumption of foods such as fruits, vegetables, whole grains, olive oil, nuts, and fish, which are thought to increase levels of antioxidants and polyphenol, supporting immune function and reducing systemic inflammation (8). On the other hand, it is known that poor quality diets are characterized by consumption of high amounts of processed foods and refined sugars, which may contribute to chronic inflammation and thus increase susceptibility to infections (9). Adherence to MD may exert protective effects and reduce the severity and recurrence of disorders that may be associated with such impairments in immunomodulation (8, 10, 11).

The aim of this study is to evaluate the dietary patterns of children with otolaryngological complaints and to determine a possible relationship between the reasons for admission. Additionally, we explored the influence of allergic status on dietary patterns and evaluated whether diet quality varied across different pediatric age groups. Previous studies have suggested potential benefits of the MD in pediatric otolar-

ynologic conditions such as otitis media with effusion (12). To the best of our knowledge, no study has yet examined the specific relationship between adherence to MD and nature of ENT consultations in a broader pediatric population by analyzing these associations. Thus, our study seeks to provide insights into the potential role of diet as a preventive or modifying factor in pediatric otolaryngologic diseases. Therefore, this study aims to elucidate the potential role of diet as a preventive or modifying factor in pediatric otolaryngologic diseases.

MATERIALS AND METHODS

A cross-sectional study was conducted on a cohort of children aged between 4 and 16 years who applied to the ENT outpatient clinic. Dietary habits were assessed using the Turkish version of the Mediterranean Diet Quality Index for Children and Adolescents (KIDMED) (13) questionnaire, which evaluates adherence to MD. The KIDMED score is based on a questionnaire with a total of 16 questions. Among these, 12 questions reflect positive eating habits (each yielding +1 point when answered affirmative), while 4 questions represent negative eating habits (scoring affirmative answers with -1 point). This scoring system allows for a total score that ranges from -4 to 12. Scores between 8 and 12 reflect high adherence, showing that most of the recommended healthy eating practices are followed. In contrast, scores in the range of 4 to 7 indicate moderate adherence, meaning that while some beneficial dietary habits are in place, there is still room for improvement. Scores between 0 and 3 signal low adherence, suggesting that the child's diet significantly deviates from the MD model. The allergic status of children and additional chronic diseases was also recorded. The questionnaires were filled out together with the patients and their parents.

A total of 539 patients completed the questionnaire. Patients were divided into 4 groups in terms of their complaints as recurrent upper respiratory tract infections (group 1), obstructive symptoms (group 2), allergic rhinitis symptoms (group 3), and ungroupable-other (group 4). Diagnoses such as recurrent otitis media, chronic suppurative otitis media, recurrent adenoiditis, sinusitis were included in

group 1, patients with symptoms related to adenotonsillar hypertrophy were included in group 2, and patients related to allergic rhinitis were classified as group 3. Patients included in group 4 were those who could not be included in the other 3 groups (such as auditory problems, chronic lymphadenopathies). The control group consisted of patients who applied to the outpatient clinic for traumatic reasons such as nasal fractures and skin lacerations and who had not applied to the ENT outpatient clinic in the last year. Patients were divided into those with and without allergic conditions and compared separately. Additionally, patients were divided into two groups as older than 10 years and younger than 10 years and compared.

Descriptive statistics were computed for KIDMED scores, age, and allergic status. Welch's t-tests were used to compare mean KIDMED scores between four group and control group, between allergic and non-allergic children and as well as between different age groups. We performed chi-square tests to assess differences in responses to the 16 KIDMED dietary questions between each study group and the control group. A contingency table was created for each group and each question, followed by Pearson's chi-square test to determine statistically significant differences.

Ethical Committee

The study was conducted from January to June 2024 at the Giresun Training and Research Hospital and was approved by the Committee of Ethics (KA EK-171) of the Giresun Training and Research Hospital.

Statistical Analysis

The statistical analysis was carried out using R 4.4.2 (R Core Team, 2023) and the rrcov package (v1.7-5, Todorov, & Filzmoser 2009). All p-values under 0.05 were regarded as statistically significant.

RESULTS

The mean KIDMED score for the entire sample was 5.48 ± 2.18 . Group-specific mean scores were as follows: Group 1 achieved a mean score of 5.01 ± 2.31 , Group 2 achieved a mean score of 5.74 ± 2.34 , Group 3 achieved a mean score

of 4.93 ± 1.80 , Group 4 achieved a mean score of 6.06 ± 1.88 , and the control group achieved a mean score of 6.42 ± 1.39 . Children in Groups 1 ($p < 0.001$), 2 ($p = 0.028$) and 3 ($p < 0.001$) had significantly lower KIDMED scores compared to the control group indicating poorer adherence to the Mediterranean diet (**Table 1 and Figure 1**).

Table 1: Age, gender and KIDMED scores

	Age (sd)	Male Count	Female Count	Total Count	KIDMED (sd)	Percentage of low scores (≤ 3)
1	9.41 (3.71)	96	83	179	5.01 (2.31)	25
2	8.13 (3.16)	84	62	146	5.74 (2.34)	17
3	7.95 (3.02)	42	39	81	4.93 (1.80)	22
4	7.68 (1.99)	47	51	98	6.06 (1.88)	10
Control	8.21 (2.96)	19	16	35	6.42 (1.39)	5.7
Total	8.45 (3.21)	288	251	539	5.48 (2.18)	18.9

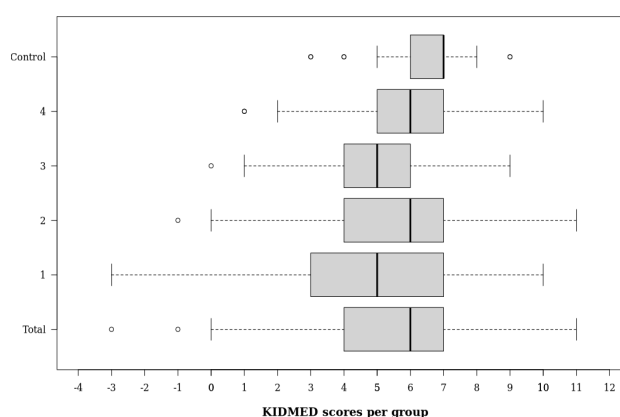


Figure 1: KIDMED score distributions by groups

No significant difference was observed between genders in terms of KIDMED scores. Chi-square analysis of individual dietary habits revealed several significant differences between the study groups and the control group.

Frequent fast-food consumption was more common in groups 1 and 3 compared to the control group ($p < 0.001$). Regular fish consumption was less common in groups 1, 3, and 4 compared to the control group. Frequent sweets and candy consumption was more common in groups 1, 2, and 3 ($p < 0.001$), while daily second fruit consumption was less frequent in groups 1, 2, and 3 ($p < 0.05$). Consumption of commercially baked goods for breakfast was higher in groups 1 and 2 ($p < 0.05$). These results suggest that children with ENT complaints are more likely to have dietary patterns characterized by higher consumption of processed foods and lower intake of nutrient-dense foods such as fish and fruits.

Children with allergic conditions had a significantly lower ($p < 0.001$) mean KIDMED score of 4.85 ($sd \pm 2.10$) than non-allergic children (5.76, $sd \pm 2.23$). When stratified by age, children older than 10 years (4.71, $sd \pm 2.13$) had significantly lower KIDMED scores ($p < 0.001$) compared to those younger than 10 (5.87, $sd \pm 2.11$). This suggests a decline in dietary quality with increasing age. These findings demonstrate that poor dietary adherence is associated with increased ENT visits, particularly in children with recurrent infections and allergic rhinitis, and that allergic conditions and older age groups are linked to worse diet quality.

Twelve patients reported a history of allergic asthma, two reported a history of juvenile idiopathic arthritis, five reported a history of attention deficit/hyperactivity disorder, one reported a history of nasopharyngeal carcinoma, one reported a history of PFAPA syndrome, ten reported a history of atopic dermatitis, and two reported a history of epilepsy. When the other disease group (group 4) was examined, it was observed that the primary reasons for presentation were due to pathologies such as hearing problems, impacted cerumen, recurrent nosebleeds, lymphadenopathies, septal deviation, and tympanic membrane perforation.

DISCUSSION

To the best of our knowledge, this is the first study specifically focusing on the dietary patterns of children presented to the ENT outpatient clinic. Although all patients participating in the study had KIDMED scores indicating moderate diet quality, it is noteworthy that a moderate portion (18.9%) of the children had low scores. In the intergroup analysis, it was observed that the mean scores of patients with recurrent upper respiratory tract infections, allergic rhinitis and obstructive complaints were significantly lower than the control group. This difference was most pronounced in recurrent infections and allergic rhinitis. Negative dietary characteristics such as a diet low in fruit and fish and frequent consumption of sugary and processed foods were more evident compared to the control group. Additionally, according to our study, it is noteworthy that ha-

ving an allergic condition and being over 10 years old are associated with lower KIDMED scores. In light of all the results, it can be seen that deterioration in diet quality is associated with ENT-related diseases in children, especially allergic rhinitis and recurrent infections.

The association between dietary habits and microbiota is widely recognised and several comprehensive treatment reviews can also be found in the recent literature (14). Diet has a decisive effect on the structure of the intestinal microbiota. This effect manifests itself in the prominence of certain bacterial groups over others and causes serious changes in intestinal pH, intestinal permeability, and bacterial metabolites, which in turn increase the tendency towards inflammation (15). Publications suggesting that diet quality and diversity can lead to increased microbial diversity and, as a result, reduced allergy outcomes are noteworthy. Diets rich in vitamins, long-chain fatty acids, and fiber are thought to be effective against atopy (16, 17). Substantial evidence demonstrates a strong association between microbiome variability and significant effects on human health. A higher proportion of Firmicutes relative to Bacteroidetes is associated with an increased incidence of allergies, asthma, and obesity (18). Omega-3 intake increases rates of *Blautia* species and may have immunoregulatory effects (19). The severity of infections due to *Clostridium difficile* is thought to be related to the composition of sugars in the diet (20). Probiotics containing *Lactobacillus* species have been shown to have a positive effect on not only intestinal problems, but also to reduce respiratory tract infections and to provide significant improvement in diseases such as allergic rhinitis, asthma and atopic dermatitis (21). A Western-style diet rich in processed sugars, saturated fats and low in fiber may be associated with dysbiosis and an increased risk of chronic inflammatory diseases such as otitis media and recurrent respiratory infections. At this point it can be argued that standard "Western Diet" is the origin of alterations in inflammatory processes and impairings in immunoregulation.

MD is a dietary pattern characterised by high-level intake of fruit, vegetables, pulses, mo-

derately high consumption of fish, low intake of saturated fat and meat products. It is predominantly plant-based but not exclusively vegetarian-oriented, while fast food, sweets, and pastries are atypical. MD has been recognized by UNESCO as a cultural heritage of humanity in 2010 (22). High-level adherence to a MD has been found to be beneficially over the gut microbiota and associated metabolome (23, 24).

A Western diet is characterized with increased gut permeability and metabolic endotoxemia. The available evidence shows that the gut microbiota of subjects who follow MD is significantly different from subjects that follow a Western diet. For this reason, it can be assumed that the gut microbiota of the subjects following a MD is able to prevent the onset of chronic non-communicable degenerative diseases (25).

Apart from its effects on the microbiome, it is suggested that MD strengthens immune function, antioxidant and anti-inflammatory activity due to its high content of micro and macro nutrients such as vitamins A, C and D, minerals such as iron, zinc and selenium, and fatty acids (monounsaturated and polyunsaturated omega 3 fatty acids) (26).

MD has been also demonstrated to be beneficial for the treatment of some metabolic disorders such as diabetes, obesity, inflammatory diseases and cardiovascular diseases (27). Consulting the literature on the relationship between allergies and MD suggests that MD has a protective effect on asthma. Although asthma and allergic rhinitis occur together quite frequently, the positive effect of MD on allergic rhinitis and other allergic conditions is controversial (28). There are also pre-existing studies on this subject, specifically for ENT diseases.

Children with chronic otitis media with effusion have a less diverse nasal microbial composition, compared to healthy children who have a more mixed bacterial profile (29). Similarly, there are many studies showing that bacterial biofilms may be associated with many chronic ENT diseases such as chronic otitis and sinusitis (30, 31). In a study conducted by Calatayud et al. (12) in 2021 reported that patients who received training on traditional MD and were

followed up with a diagnosis of otitis media with effusion showed significant improvement in disease parameters at the end of 1 year.

It is noteworthy that the upper respiratory tract infection and allergic rhinitis groups exhibited the lowest scores within our study cohort. Although the scores of patients presenting with obstructive symptoms were relatively better, a significant decrease was observed in this group compared to the control group. The difficulties in making a differential diagnosis between these 3 groups, which constitute the largest part of the patients, and the fact that their pathophysiologies are multi-causal and intertwined at some points, makes it difficult to completely separate these diseases from one another. Consequently, we aimed to compare children with allergic conditions to those without, given the frequent observation of adenoid hypertrophy or recurrent otitis media in patients presenting without primary allergy complaints. This approach allowed us to isolate the potential impact of dietary factors on allergic conditions. Our findings indicate that dietary deterioration is most strongly associated with allergy, a conclusion consistent with existing literature.

Our study revealed that younger children (aged less than 10 years) had significantly higher KIDMED scores compared to older children (older than 10 years). Notably, fast food consumption and a tendency to skip breakfast were prominent among these groups. While it is often speculated that the increased energy and nutrient demands during rapid adolescent growth might lead to a higher consumption of energy-dense foods, such as fast food, the literature on this topic remains limited. Nonetheless, some studies do suggest an increase in processed food intake during adolescence (32).

Despite the strengths of our study, several limitations warrant discussion. First, the cross-sectional design prevents us from establishing causality between diet quality and ENT morbidity. Moreover, selecting patients who did not attend the ENT outpatient clinic as a control group would have been more appropriate. The small size of the control group, while permitting statistical analysis, reduces the reliability of results, particularly regar-

ding the examination of specific dietary habits such as consumption of processed food.

Additionally, dietary intake was assessed via the KIDMED questionnaire, which, although validated, relies on self-reported data and may be subject to recall bias. Future studies should incorporate objective dietary assessment methods—such as food diaries or biomarkers—to corroborate these findings.

Furthermore, while significant associations between diet quality and ENT-related conditions were observed, the study did not account for other potential confounders, such as socioeconomic status, physical activity, or environmental exposures. Future research should control for these variables to better isolate the effects of diet on ENT health. Finally, emerging evidence on the gut-lung axis suggests that microbiome-mediated mechanisms may play a role in linking diet to ENT health; therefore, further investigations into how dietary changes influence respiratory microbiota could provide valuable insights into new preventive strategies. In conclusion, these findings suggest that dietary interventions—particularly those promoting a Mediterranean diet—may help reduce ENT morbidity, especially recurrent infections. Moreover, given the significant differences observed between allergic and non-allergic children, targeted dietary strategies such as reducing fast food consumption and encouraging the regular intake of fish and fruit may be especially beneficial for managing allergic conditions.

REFERENCES

1. Papadaki A, Nolen-Doerr E, Mantzoros CS. The effect of the mediterranean diet on metabolic health: A systematic review and meta-analysis of controlled trials in adults. *Nutrients*. 2020;12(11):3342.
2. Venter C, Eyerich S, Sarin T, Klatt KC. Nutrition and the immune system: A complicated tango. *Nutrients*. 2020;12(3):818.
3. Koyama T. A food consumption-based diet quality score and its correlation with nutrient intake adequacy among japanese children. *Cureus*. 2021;13(11):e19337.
4. Hamurcu P. 8-12 yaş grubu çocuklarda yeme davranışı, beslenme özyeterliliği, ebeveynlerin çocukların beslenme tarzı üzerine etkisi ile sağlık ve yaşam kalitesi ilişkisi. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2023;24(4):443-51.

5. Elmas B, Özdemir Ö. Çocukluk çağı astımının kontrol ve şiddet düzeyi ile serum Çinko düzeyleri arasındaki ilişki. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2018;19(1):17-23.
6. Castro-Rodriguez JA, Garcia-Marcos L. What are the effects of a mediterranean diet on allergies and asthma in children? *Front Pediatr*. 2017;5:72.
7. Vinciguerra F, Graziano M, Hagnas M, Frittitta L, Tumminia A. Influence of the mediterranean and ketogenic diets on cognitive status and decline: A narrative review. *Nutrients*. 2020;12(4):1019.
8. Garcia-Marcos L, Castro-Rodriguez JA, Weinmayr G, Panagiotakos DB, Priftis KN, Nagel G. Influence of mediterranean diet on asthma in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(4):330-8.
9. Monteiro CA, Cannon G, Levy RB, et al. Ultra-processed foods: What they are and how to identify them. *Public Health Nutr*. 2019;22(5):936-41.
10. Chatzi L, Apostolaki G, Bibakis I, et al. Protective effect of fruits, vegetables and the mediterranean diet on asthma and allergies among children in crete. *Thorax*. 2007;62(8):677-83.
11. Chatzi L, Kogevinas M. Prenatal and childhood mediterranean diet and the development of asthma and allergies in children. *Public Health Nutr*. 2009;12(9A):1629-34.
12. Calatayud-Saez FM, Calatayud B, Calatayud A. Effects of the traditional mediterranean diet in patients with otitis media with effusion. *Nutrients*. 2021;13(7):2181.
13. Kaya ÇA, Temiz G. The turkish version of the mediterranean diet quality index (kidmed). *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2021;15(2):341-7.
14. Flint HJ, Duncan SH, Scott KP, et al. Links between diet, gut microbiota composition and gut metabolism. *Proc Nutr Soc*. 2015;74(1):13-22.
15. Kolbe AR, Castro-Nallar E, Preciado D, Perez-Losada M. Altered middle ear microbiome in children with chronic otitis media with effusion and respiratory illnesses. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;4(9):339.
16. Venter C, Meyer RW, Greenhawt M, et al. Role of dietary fiber in promoting immune health an eaaci position paper. *Allergy*. 2022;77(11):3185-98.
17. Venter C, Greenhawt M, Meyer RW, et al. Eaaci position paper on diet diversity in pregnancy, infancy and childhood: Novel concepts and implications for studies in allergy and asthma. *Allergy*. 2020;75(3):497-523.
18. Gareau MG, Sherman PM, Walker WA. Probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(9):503-14.
19. Myles IA, Pincus NB, Fontecilla NM, Datta SK. Effects of parental omega-3 fatty acid intake on offspring microbiome and immunity. *PLoS One*. 2014;9(1):e87181.

- 20.** Brown K, DeCoffe D, Molcan E, Gibson DL. Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease. *Nutrients*. 2012;4(8):1095-119.
- 21.** Vanderhoof JA, Mitmesser SH. Probiotics in the management of children with allergy and other disorders of intestinal inflammation. *Benef Microbes*. 2010;1(4):351-6.
- 22.** Saulle R, La Torre G. The mediterranean diet, recognized by unesco as a cultural heritage of humanity. *Italian Journal of Public Health*. 2010;7(4):414-5.
- 23.** De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, et al. High-level adherence to a mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*. 2016;65(11):1812-21.
- 24.** Schroder H, Marrugat J, Vila J, et al. Adherence to the traditional mediterranean diet is inversely associated with body mass index and obesity in a spanish population. *J Nutr*. 2004;134(12):3355-61.
- 25.** Merra G, Noce A, Marrone G, et al. Influence of mediterranean diet on human gut microbiota. *Nutrients*. 2020;13(1):7.
- 26.** Verduci E, Martelli A, Miniello V, et al. Nutrition in the first 1000 days and respiratory health: A descriptive review of the last five years' literature. *Allergologia et Immunopathologia*. 2017;45(4):405-13.
- 27.** Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1279-90.
- 28.** Koumpagioti D, Boutopoulou B, Moriki D, Priftis KN, Douros K. Does adherence to the mediterranean diet have a protective effect against asthma and allergies in children? A systematic review. *Nutrients*. 2022;14(8):1618.
- 29.** Walker RE, Walker CG, Camargo CA, et al. Nasal microbial composition and chronic otitis media with effusion: A case-control study. *PLoS One*. 2019;14(2):e0212473.
- 30.** Kania R, Vironneau P, Dang H, et al. Bacterial biofilm in adenoids of children with chronic otitis media. Part i: A case control study of prevalence of biofilms in adenoids, risk factors and middle ear biofilms. *Acta Otolaryngol*. 2019;139(4):345-50.
- 31.** Arild Danielsen K, Eskeland O, Fridrich-Aas K, Cecilie Orszagh V, Bachmann-Harildstad G, Burum-Auensen E. Bacterial biofilms in chronic rhinosinusitis; distribution and prevalence. *Acta Otolaryngol*. 2016;136(1):109-12.
- 32.** Desbouys L, De Ridder K, Rouche M, et al. Food consumption in adolescents and young adults: Age-specific socio-economic and cultural disparities (belgian food consumption survey 2014). *Nutrients*. 2019;11(7):1520.

İNSAN MEME KANSERİ HÜCRELERİNDE DOSETAKSEL VE KOMBRETASTATİN A4 YÜKLÜ PEG-PLGA NANOPARTİKÜLLERİNİN TEDAVİ ETKİNLİĞİ

THERAPEUTIC EFFICACY OF DOCETAXEL AND COMBRETASTATIN A4 LOADED PEG-PLGA NANOPARTICLES IN HUMAN BREAST CANCER CELLS

Sadık KAĞA¹, Didem KESGİN¹, Elif KAĞA²

¹Afyon Kocatepe Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü

²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü

ÖZET

AMAÇ: Kemoterapi kanser tedavisinde yaygın olarak kullanıma rağmen, kemoterapi ajanlarının nonspesifik biyodistribüksiyonları ve yan etkileri nedeniyle problemler mevcuttur. Bu çalışmada, hem ilaç direncinin oluşumunu önleyebilen hem de tedavinin etkinliğini artırabilen bir nanoformülasyon geliştirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Docetaxel (DTX) ve Combretastatin A4 (CA4) yüklü PEG-PLGA (Poli(etilen glikol)-blok-Poli(laktid-ko-glikolid) polimerik nanopartiküller mono ve ikili ilaç yüklemesi ile üretildi. Nanopartiküllerin boyutu ve morfolojisi Transmisyon Elektron Mikroskobu (TEM) kullanılarak karakterize edildi. Tekli ve ikili ilaç yüklü nanopartiküllerin kritik misel konsantrasyonu (CMC) değerleri, ilaç kapsülleme verimliliği ve ilaç salım profilleri UV-Vis spektrometresi ile belirlendi. DTX ve CA4 yüklü PEG-PLGA nanopartiküllerinin *in vitro* etkinliği, serbest ilaç formülasyonlarıyla karşılaştırılarak, insan meme kanseri hücre hattında (MCF-7) test edildi.

BULGULAR: PEG-PLGA nanopartiküllerine ait CMC değeri 0,0126 mM olarak bulunmuştur. Partikül boyutları yaklaşık 5–10 nm aralığında ölçülmüştür. Nanopartiküller, pH 5,5 koşullarında, 4 gün içinde neredeyse tüm yüklü içeriği serbest bırakırken, pH 7,4 ortamında bu oran %60 seviyesinde kalmıştır. DTX ve CA4 yüklü nanopartiküller, ikili serbest ilaç formülasyonuna kıyasla daha düşük bir EC50 değeri sergilemiştir.

SONUÇ: Tasarlanan ikili nano ilaç formülasyonu, kanser tedavisi için alternatif bir kemoterapi çözümü olabilir.

ANAHTAR KELİMELE: Docetaxel, Combretastatin A4, Nanopartikül, İkili terapi, Kanser.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Although chemotherapy is widely used in the treatment of cancer, it suffers due to the nonspecific biodistribution and side effects of chemotherapy agents. In this study, a nano formulation that can both prevent the formation of drug resistance and increase the effectiveness of treatment was developed.

MATERIAL AND METHODS: Docetaxel (DTX) and Combretastatin A4 (CA4) loaded PEG-PLGA (Poly(ethylene glycol)-block-Poly(lactide-co-glycolide) polymeric nanoparticles were fabricated with mono and binary drug loading. The size and morphology of the nanoparticles were characterized using Transmission Electron Microscopy (TEM). The UV-Vis spectrometer determined critical Micelle Concentration (CMC) values, drug encapsulation efficiency, and drug release profiles of the mono and binary drug-loaded nanoparticles. *In vitro* efficiency of the DTX and CA4 loaded PEG-PLGA nanoparticles was tested using a human breast cancer cell line (MCF-7) compared to free drug formulations.

RESULTS: PEG-PLGA nanoparticles had a CMC value of 0.0126 mM. The size of the particles was measured at around 5-10 nm. They released almost all loaded content in 4 days at pH 5.5, whereas this value remained 60% at pH 7.4. DTX and CA4 loaded nanoparticles showed a lower EC50 value than the dual free drug formulation.

CONCLUSIONS: The designed nano dual drug formulation can be an alternative chemotherapy solution for cancer treatment.

KEYWORDS: Docetaxel, Combretastatin A4, Nanoparticle, Dual Therapy, Cancer.

Geliş Tarihi / Received: 14.04.2025

Kabul Tarihi / Accepted: 29.05.2025

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Sadık KAĞA
Afyon Kocatepe Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü

E-mail: skaga@aku.edu.tr

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-6303-7981, 0000-0002-0624-2196, 0000-0002-2279-6105

INTRODUCTION

Cancer has a high morbidity and mortality rate worldwide. The International Agency for Research on Cancer has predicted that the number of cancer cases will increase to 27.5 million by 2040 (1). Chemotherapy is still one of the major treatments for cancer patients. According to the action mechanism, chemotherapy agents can be grouped into anti-mitotic agents, alkylating agents, antiangiogenic agents, tyrosine kinase inhibitors, and antimetabolites (2-4).

In general, chemotherapy targets proliferating abnormal cells non-selectively, causing toxic exposure of both healthy and cancerous cells. So, chemotherapy agents have significant disadvantages due to their advanced side effects and low bioavailability (5). Exposure of healthy cells to the toxic agent affects bone marrow cells. It significantly reduces their immune system, increasing susceptibility to host diseases and leading to physiologically serious side effects in the body (6). Also, poor pharmacokinetic profiles such as short half-life and high clearance rate, low drug ratio in the tumor region, poor water-solubility, and non-specific distribution limit their success in the application (7). Besides these drawbacks, one of the significant obstacles to chemotherapy is multidrug resistance (MDR). It is responsible for 90% of cancer deaths. Although various additive factors cause MDR, such as genetic factors, growth factors, DNA repair ability of cancer cells, and xenobiotic metabolism, the MDR is mostly related to the efflux of chemotherapy agents from the cancer cells (8). Several proteins, such as P-glycoprotein, control the efflux of the active agents. There are several attempts to inhibit P-glycoprotein in clinical trials to prevent MDR (9, 10). Increasing the drug dose would be another solution, but it would cause systemic toxicity. Combining two or more therapeutics that target cancer progression through multiple metabolic pathways, such as proliferation, apoptosis, and angiogenesis, is an essential approach for MDR (11). Combination therapy is often more effective than monotherapy (12). Since different metabolic pathways are targeted in combination therapy, the treatment pathways work synergistically or additively, re-

sulting in effective treatment and reduced side effects due to dose regulation (13). However, for this codelivery approach, where different binary or multiple drug combinations are used, smart drug delivery platforms are needed that enable drug molecules to reach the target tissue (mostly tumors) at the desired high dose.

Developments in nanotechnology have brought us nano drug formulations that provide specific biodistribution and keep drugs inactive in systemic circulation until they reach their target. This nano approach also offers advantages for binary or multiple codelivery applications (14). Nanoparticles provide drug localization at tumor sites with enhanced permeability and retention (EPR) effect and enter cancer cells, increasing the carcinogenic effect with lower doses of drugs while reducing the exposure of healthy cells (15).

Drug-loaded nanoparticles increase drug bioavailability in tumor regions with the enhanced permeability and retention (EPR) effect. This allows for more effective treatment with lower drug doses (16). In addition, since they ensure the inactivity of drugs in circulation and show less accumulation in healthy tissues and organs, they can also allow higher doses that cannot be applied due to toxicity (17).

When these extraordinary properties of nanoparticles and the dual delivery approach provided by dual and multiple drugs are used together, more effective platforms can be developed for MDR that need to be tackled in chemotherapy (18). Multidrug-loaded nanoformulations increase the serum stability of active drugs, enhance their pharmacokinetic profile, and deliver drugs to target sites at higher doses. Thus, the therapeutic synergistic effect of anticarcinogenic drug combinations can be further improved (19).

Babos and coworkers (20) loaded Doxorubicin and Sorafenib into PLGA-based nanoparticles and compared therapeutic efficacy with free drugs in HT-29 cancer cells. Results showed that nanoformulation of doxorubicin and sorafenib showed higher cytotoxicity. Karimian-Shaddel and coworkers (21) utilized a codelivery platform for Metformin and Methotrexate using

chitosan nanoparticles for triple-negative breast cancer therapy. The platform showed significantly improved antitumor efficacy and reduced toxicity compared to free drug combinations in animal studies. Elyazat and coworkers (22) showed superior treatment efficacy of Gefitinib and Azacitidine loaded biodegradable lipid nanoparticles over free drug combinations for metastatic-resistant lung cancer with in vivo studies (22). Rong and coworkers (23) studied the codelivery of camptothecin and MiR-145 by lipid nanoparticles and showed the synergistic effect for carcinoma with both in vitro and in vivo studies. Yadav and coworkers (24) used a nanoemulsion formulation to load Paclitaxel and Baicalein for breast cancer. In vitro and in vivo results proved the efficiency of the codelivery platform over free drug formulations (24).

In this study, a dual drug delivery system obtained by loading the chemotherapy agents Docetaxel (DTX) and Combretastatin A4 (CA4) into PEG-PLGA based nanoparticles was designed. DTX as an antimitotic agent can induce tubulin polymerization and inhibit depolymerization, resulting in mitotic arrest in the G2/M phase (25). CA4 is an antiangiogenic chemotherapy agent (26). PEG-PLGA copolymer is an amphiphilic block copolymer with both PEG block and PLGA block approved by the FDA. The hydrophobic structure of PLGA enables the self-assembly of PEG-PLGA in an aqueous environment while ensuring hydrophobic molecules are encapsulated inside the formed micelle-type nanoparticle (27). DTX and CA4 loaded PEG-PLGA nanoparticles were characterized using a transmission electron microscope (TEM). Drug loading efficiency and release profiles were determined. Cytotoxicity of the nanoparticles was performed on human breast cancer cells.

Breast cancer treatment faces significant challenges due to MDR, which limits the effectiveness of conventional chemotherapy. Breast cancer treatment encounters significant challenges due to MDR, which restricts the effectiveness of conventional chemotherapy. Breast cancer treatment faces significant challenges due to MDR, which limits the effectiveness of conventional chemotherapy. To overcome this, novel strategies involving co-delivery of synergistic drugs

are needed to enhance therapeutic efficacy and reduce systemic toxicity. This study hypothesizes that encapsulating Docetaxel (DTX) and Combretastatin A4 (CA4) within a biocompatible PEG-PLGA nanoparticle system will improve drug stability, enable controlled release, and synergistically inhibit breast cancer cell growth. To overcome this, novel strategies involving the co-delivery of synergistic drugs are needed to enhance therapeutic efficacy and reduce systemic toxicity. This study hypothesizes that encapsulating DTX and CA4 within a biocompatible PEG-PLGA nanoparticle system will improve drug stability, enable controlled release, and synergistically inhibit breast cancer cell growth.

MATERIALS AND METHODS

Poly(ethylene glycol) methyl ether-block-poly(lactide-co-glycolide) (PEG average Mn 5,000, PLGA Mn 7,000), Oil Red O, Nile Red, Combretastatin A4, Docetaxel, and Thiazolyl blue tetrazolium bromide were purchased from Sigma-Aldrich. RPMI 1640 Medium (Roswell Park Memorial Institute 1640 Medium) and Fetal Bovine Serum (FBS) were purchased from Biowest. All solvents were HPLC-grade and used as received without any further purification.

Determination of critical micelle concentration (CMC) of PEG-PLGA nanoparticles: The CMC value was determined to understand the concentration value above which the PEG-PLGA polymer forms micelle-type polymeric nanoparticles by self-assembly. For this purpose, an equal amount of Nile Red solution (0.1 mg/500 μ L) was added to 250 μ L solutions obtained by serial dilution from the stock solution obtained by dissolving the PEG-PLGA polymer in acetone. Then, 1.5 mL of ultrapure water was added to each vial. After the acetone was evaporated at 37 °C, PEG-PLGA solutions, each containing 0.1 mg Nile Red, were obtained in ultrapure water with concentration values ranging between 1.6×10^{-1} mM and 1.6×10^{-4} mM. In this experiment with 3 repetitions, the absorbance values of the solutions obtained at 532 nm were measured, and a graph was created against the concentration values. In the graph, the value at the intersection point of the line where the absorbance values did not increase significant-

ly despite the increase in concentration value, and the line showing the absorbance values rising in correlation with the concentration value was determined as the CMC value (28).

Release profile of PEG-PLGA nanoparticles: Oil red O loaded PEG-PLGA nanoparticles were used to understand the release profile. 12 mg PEG-PLGA polymer was dissolved in 1.5 mL of acetone. In another vial, 1.2 mg Oil red O was dissolved in 1.5 mL of acetone. 250 μ L aliquots of PEG-PLGA and Oil red O solutions were combined in six vials. 1.5 mL of PBS (pH 7.4) was added to three of these six vials, and 1.5 mL of acetate buffer (pH 5.5) was added to the other three. Acetone was evaporated on an orbital shaker overnight. The calibration curve was obtained by plotting absorbance values of standard solutions of Oil Red O at 515 nm with a UV-VIS spectrophotometer. The absorbance of filtered samples was recorded at this wavelength to find the loaded amount ($n=3$ for PBS (pH 7.4) and acetate buffer (pH 5.5)). The release study was conducted at 37°C in an incubator. The absorbance values of released Oil Red O for each sample were measured at 515 nm at 0h, 24h, 48h, and 96h, and the amounts of released Oil Red O were calculated using the calibration curve.

Preparation of Drug-Loaded Nanoparticles CA4 Loaded PEG-PLGA Nanoparticles (CA4-PEG-PLGA NP): CA4 loaded PEG-PLGA nanoparticles were prepared using the emulsion solvent evaporation method. 2 mg PEG-PLGA copolymer and 0.15 mg CA4 were dissolved in 500 μ L of acetone. This solution was mixed with 500 μ L of distilled water to form an emulsion solution. Acetone was evaporated using an orbital shaker overnight. After evaporation, the solution was centrifuged at 6000 RPM to precipitate the unloaded CA4. The aliquot was separated, and the unloaded CA4 precipitate was dissolved with DMSO. The amount of unloaded CA4 was measured using the calibration curve of CA4 at 259 nm. The percent loading efficiency of CA4 was calculated using the equation below.

$$\text{Loading Efficiency (\% of CA4)} = \frac{\text{Initial Amount of CA4} - \text{Unloaded Amount of CA4}}{\text{Initial Amount of CA4}} \times 100$$

DTX Loaded PEG-PLGA Nanoparticles (DTX-PEG-PLGA NP): DTX loaded PEG-PLGA nanoparticles were prepared similarly to the ones with CA4. 2 mg PEG-PLGA copolymer and 0.40 mg DTX were dissolved in 500 μ L of acetone. This solution was mixed with 500 μ L of distilled water to form an emulsion solution. Acetone was evaporated using an orbital shaker overnight. After evaporation, the solution was centrifuged at 6000 RPM to precipitate the unloaded DTX. The aliquot was separated, and the unloaded DTX precipitate was dissolved with DMSO. The amount of unloaded DTX was measured using the calibration curve of DTX at 273 nm. The percent loading efficiency of DTX was calculated using the equation below.

$$\text{Loading Efficiency (\% of DTX)} = \frac{\text{Initial Amount of DTX} - \text{Unloaded Amount of DTX}}{\text{Initial Amount of DTX}} \times 100$$

CA4 and DTX Loaded PEG-PLGA Nanoparticles (CA4-DTX-PEG-PLGA NP): 4 mg PEG-PLGA copolymer, 0.15 mg CA4, and 0.40 mg DTX were dissolved in 500 μ L of acetone. This solution was added to 500 μ L of distilled water. Acetone was evaporated, and the solution was centrifuged at 6000 rpm to precipitate the unloaded CA4 and DTX. The aliquot was separated, and the unloaded CA4 and DTX precipitate was dissolved with DMSO. The unloaded CA4 and DTX amounts were measured using the calibration curve of CA4 and DTX at 259 nm and 273 nm, respectively. The percent loading efficiencies of CA4 and DTX were calculated using the equations above. The percent loading capacities of PEG-PLGA nanoparticles were calculated using the equation below.

$$\text{Loading Capacity (\%)} = \frac{\text{The total amount of loaded drug molecules}}{\text{The total amount of loaded drug molecules} + \text{PEG} - \text{PLGA amount}} \times 100$$

Morphology of the Nanoparticles: Transmission electron microscopy (TEM) was used to determine the morphological properties of PEG-PLGA nanoparticles. 10 μ L of aqueous nanoparticle solutions (CA4, DTX, and CA4+DTX loaded nanoparticles) were dropped on the TEM grids. The nanoparticle solution

samples were dried for 24 hours and observed under the TEM (JEOL 1220 JEM) at 120 kV.

In Vitro Cytotoxicity: The human breast cancer cell line (MCF-7) was cultured in RPMI-1640 medium supplemented with 10% FBS and 100 U/mL penicillin-streptomycin at 37 °C in a humidified atmosphere containing 5% CO₂. Cells were seeded in 96-well plates at a density of 5,000 cells per well and allowed to adhere for 24 h. Subsequently, cells were treated with free CA4, free DTX, free CA4+DTX combination, and DTX-PEG-PLGA, CA4-PEG-PLGA, and DTX-CA4-PEG-PLGA nanoparticle formulations at various concentrations ranging from 10⁻⁴ M to 10⁻¹² M for 48 h. Cell viability was assessed using the MTT assay as follows: the culture medium was replaced with fresh medium containing 0.05 mg/mL MTT solution, and the cells were incubated for an additional 4 h at 37 °C. After incubation, the medium was removed, and 100 µL of dimethyl sulfoxide (DMSO) was added to each well to dissolve the formed formazan crystals. Absorbance was measured at 570 nm using a microplate reader.

Ethical Committee

A commercially purchased cell line was used in the study. Therefore, it does not require any ethics committee approval.

Statistical Analysis

Data are presented as mean ± SD. The independent experiments were performed in triplicate, and the statistical analyses were carried out by one-way ANOVA. Significant differences between the groups were discerned at (*) $p \leq 0.05$ and (**) $p \leq 0.01$. Statistical software GraphPad Prism 5.0 and Origin 8 Pro versions were used for all graphical and statistical illustrations.

RESULTS

CMC of PEG-PLGA Nanoparticles

The CMC of PEG-PLGA was determined using a UV-Vis Spectrophotometer. As shown in **Figure 1**, the CMC of PEG-PLGA nanoparticles was an average of 0.0126 mM. This result suggests that hydrophobic Nil Red molecules were loaded in the nanoparticles' hydrophobic core without disturbing the micellar structure above a PEG-PLGA concentration of 0,0126 mM.

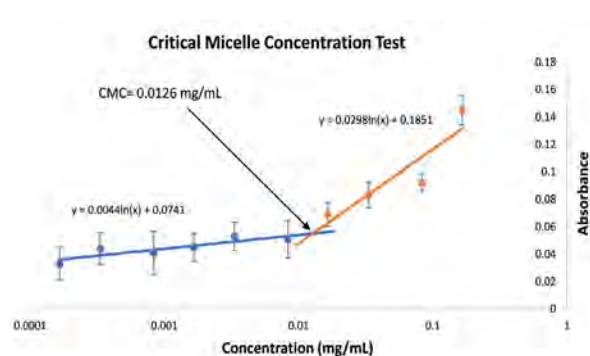


Figure 1: Critical micelle concentration test of PEG-PLGA nanoparticles

Nanoparticle Release Profile

The time-dependent release profile of nanoparticles was tested at different time intervals (0, 24, 48, 72, and 96 h) and pH conditions (pH 7.4 and 5.5). Oil red O, as a hydrophobic molecule, was loaded into the nanoparticles using the solvent evaporation technique. The prepared nanoparticle solutions were incubated at 37°C. The release profile was determined by measuring absorbance values at 0, 24, 48, 72, and 96 hours of incubation (**Figure 2**).

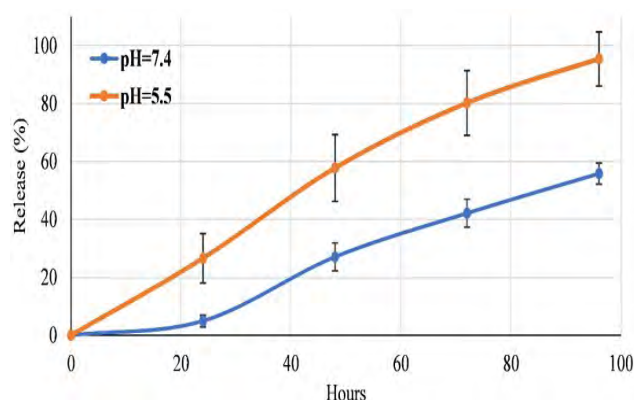


Figure 2: Release profile of PEG-PLGA nanoparticles. Data was obtained with absorbance values measured between 0-96 hours (n=3).

Results showed that Oil red O was gradually released until 96 h at pH 7.4 or pH 5.5. PEG-PLGA nanoparticles released ~60% of Oil red O in 48 hours in a pH 5.5 environment and ~60% of Oil red O in 96 hours in a pH 7.4 environment.

Drug Loading Efficiency of PEG-PLGA Nanoparticles

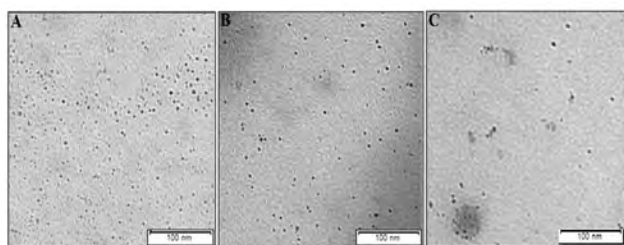
PEG-PLGA nanoparticles were loaded with anticarcinogenic agents DTX, CA4, and both (DTX and CA4). The percent drug loading content of the nanoparticles is shown in **Table 1**.

Table 1: Drug loading efficiencies and capacities of PEG-PLGA nanoparticles

PEG-PLGA Nanoparticles	Loading Efficiency (%)	Loading Capacity (%)
CA4-PEG-PLGA	92 (CA4)	6.45 (CA4)
DTX-PEG-PLGA	45 (DTX)	8.25 (DTX)
CA4-DTX-PEG-PLGA	85 (CA4) and 33 (DTX)	3.10 (CA4) + 3.15 (DTX)

Characterization of PEG-PLGA Nanoparticles

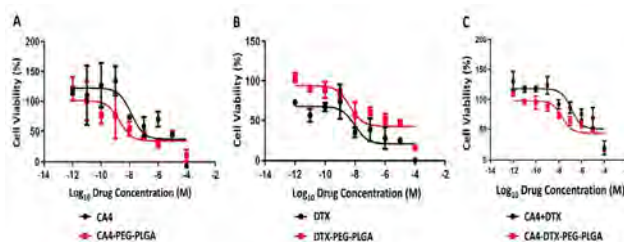
CA4-PEG-PLGA, DTX-PEG-PLGA, and CA4-DTX-PEG-PLGA nanoparticle samples were analyzed with TEM. Spherical and small (~ 5 to 10 nm in diameter) nanoparticles were observed for all tested nanodrug formulations. There was no significant difference between the PEG-PLGA nanoparticles loaded with CA4 and DTX, both in size and morphology. TEM images of the PEG-PLGA nanoparticles are shown in **Figure 3**.

**Figure 3:** TEM images of PEG-PLGA nanoparticles. A; CA4-PEG-PLGA, B; DTX-PEG-PLGA, and C; CA4-DTX-PEG-PLGA.

Cytotoxicity of PEG-PLGA Nanoparticles

The cytotoxicity assay was performed for free CA4, free DTX, free DTX+CA4, CA4-PEG-PLGA nanoparticles, DTX-PEG-PLGA nanoparticles, and CA4-DTX-PEG-PLGA nanoparticles using MTT assay in MCF-7 cells (**Figure 4**). The solutions of free drugs (CA4 and DTX) in the concentration range of 10^{-4} M and 10^{-12} M were prepared. Also, CA4-PEG-PLGA and DTX-PEG-PLGA formulations containing equivalent amounts of CA4 and DTX were prepared in the same range. Binary CA4+DTX combination solutions were prepared based on the mass ratio between CA4 and DTX in the CA4-DTX-PEG-PLGA formulation. Drug concentration values in CA4+DTX and CA4-DTX-PEG-PLGA formulations express the sum of CA4 and DTX concentration values. The results showed that the viability of human breast cancer cell lines was decreased in a dose-dependent manner in 48 h. The EC₅₀ values of the free CA4 and CA4-PEG-PLGA nanoparticles were 1.27×10^{-8} and 1.83×10^{-9} M (Fig. 4A) while in free DTX and DTX-PEG-PL-

GA nanoparticles the EC₅₀ values were 9.11×10^{-9} and 4.32×10^{-9} M in MCF-7 cells, respectively (Fig. 4B). Additionally, the EC₅₀ values of the DTX+CA4 combination and CA4-DTX-PEG-PLGA nanoparticles were 1.28×10^{-7} and 1.87×10^{-8} M (Fig. 4C).

**Figure 4:** Cytotoxicity test results of CA4, CA4-PEG-PLGA (A), DTX, DTX-PEG-PLGA (B), DTX+CA4 combination, CA4-DTX-PEG-PLGA (C) in MCF-7 cells using MTT assay. Data represent mean $\pm$ SD (n=4).

DISCUSSION

In this study, CA4 and DTX drugs were loaded onto PEG-PLGA polymeric nanoparticles, and the suitability of PEG-PLGA for dual therapy was determined by *in vitro* tests. For this purpose, PEG-PLGA polymeric nanoparticles were evaluated by CMC, release profile, encapsulation efficiency, morphology, and cytotoxicity tests.

CMC test was performed to verify the ability of PEG-PLGA block copolymer to form micelles under specified conditions and to find the critical concentration value required for micelle formation. CMC value shows the micelle formation potential of amphiphilic copolymers for drug delivery systems (29). CMC can be measured by parameters such as osmotic pressure, molar conductivity, surface tension change (30), and by changes in the emission and absorption of organic dyes (31). In the study, Nile Red fluorescent dye was used to measure CMC. In the CMC test, the hydrophobic Nile Red molecule is trapped in the hydrophobic centers during the self-assembly of the hydrophobic PLGA segment by evaporation of the acetone used as an organic solvent. However, the self-assembly behavior exhibited by this amphiphilic block copolymer structure occurs above a certain concentration, depending on the hydrophilic-hydrophobic balance and strength. In cases where self-assembly does not occur, no significant absorbance is observed despite the presence of the same amount of Nile Red

in the medium. After the concentration at which self-assembly begins, significant increases in absorbance values are observed as more Nile Red molecules accumulate in the hydrophobic centers. Because the Nile Red molecule does not give color in water, but in hydrophobic environments. It has been shown that CMC can be determined by analyzing both the wavelength shift and the rapid increase in absorption depending on the polymer concentration (32). Within the scope of this study, CMC value for PEG-PLGA nanoparticles was determined by using the change in Nile Red absorption at 532 nm depending on the concentration of PEG-PLGA using a UV-Vis Spectrophotometer with the method used by Basu Ray et al. (33). A CMC graph was obtained from the results, and the CMC value for PEG-PLGA polymeric nanoparticles was determined as 0.0126 mM.

Release studies were conducted to investigate the drug release profiles of PEG-PLGA polymeric nanoparticles in acidic tumor (pH=5.5) and neutral physiological (pH=7.4) conditions. As a hydrophobic drug model, Oil red O was used in the release studies (34). Samples were incubated in PBS (pH=7.4) and acetate buffer (pH=5.5) solutions at 37 °C. Samples in pH=7.4 PBS buffer showed a release of 5% in the first 24 hours. At the 96th hour, PEG-PLGA released 56% of Oil red O. On the other hand, samples in acidic acetate buffer (pH=5.5) released 26.58% of Oil red O in the first 24 hours, and 95% of Oil red O in 96 hours. Although release occurred in both environments, the release in the acidic environment was faster. Babos et al. (2018) loaded Sorafenib and Doxorubicin into PEG-PLGA polymeric nanoparticles and examined the release profile of PEG-PLGA at pH = 5.5 (20). They reported complete release for both drugs within 150 hours in acidic medium. In the study by Nahar and Jain (2009), amphotericin B drug was loaded into PEG-PLGA polymeric nanoparticles, and the release profiles were examined in PBS and acetate buffer solutions (35). Similarly, it was stated that the drug was released faster and with a higher ratio (91.7%) in acidic medium compared to the neutral one. The encapsulation efficiencies of DTX and CA4 drugs in PEG-PLGA polymeric nanoparticles were calculated separately and together. It was

found that approximately 0.18 mg of 0.5 μ mol (0.40 mg) DTX drug in 2 mg PEG-PLGA polymer solution was encapsulated by PEG-PLGA nanoparticles formed by evaporating the organic solvent. The PEG-PLGA encapsulation efficiency for docetaxel was 45%. In 2013, Wang and colleagues loaded DTX into PEG-PLGA and determined the encapsulation efficiency as 53.4% (36). In a study conducted by Rafiei and Haddadi in 2017, it was found that the encapsulation efficiency of DTX loaded into PEG-PLGA was 59.30% (37). It was found that the DTX encapsulation efficiency was similar to these results. Approximately 0.138 mg of 0.15 mg of CA4 was loaded in solution containing 2.0 mg of PEG-PLGA, which means 92% encapsulation efficiency. Although the molar numbers were kept equal, this difference between the encapsulation efficiencies of DTX and CA4 is due to the different molecular weights. This situation reveals the dependence of the hydrophobic mass ratio for loading hydrophobic molecules into amphiphilic block copolymer structures. In the encapsulation study where 4 mg PEG-PLGA block copolymer was used and DTX and CA4 were loaded together, it was determined that DTX and CA4 were loaded with 33% and 85% efficiency, respectively. The results showed that PEG-PLGA nanoparticles had a drug loading capacity of 6.45% and 8.25% for CA4, DTX, respectively, and 6.25% for the CA4+DTX combination. These values seem to be within an acceptable range compared to the drug loading capacity of PEGylated PLGA nanoparticles (38).

PEG-PLGA polymeric nanoparticles were imaged by TEM and found to have a regular spherical shape, an average diameter of 5-10 nm, and a homogeneous size distribution. No important changes were observed between the PEG-PLGA nanoparticles loaded with CA4, DTX, or both.

The cytotoxic behaviors of CA4 and DTX drugs, separately and in combination, were compared with the cytotoxicity behaviors of CA4-PEG-PLGA, DTX-PEG-PLGA, and CA4-DTX-PEG-PLGA nanoparticles, and the dual drug delivery potential of PEG-PLGA nanoparticles was investigated. For this purpose, formulations of free drugs (CA4 and DTX) and CA4-PEG-PLGA and DTX-PEG-PLGA nanoparticles having equivalent amounts of free drugs were com-

pared. The CA4+DTX formulation was compared with the CA4-DTX-PEG-PLGA formulation.

Cell internalization ability of the drugs is a parameter that should be considered when comparing drug-loaded nanoparticles with free drug formulations. It has been reported that drug-loaded polymeric nanoparticles are generally taken into cells via internalization routes such as clathrin or caveolae-mediated endocytosis, pinocytosis, and phagocytosis (39, 40). It has been shown that PEGylated nanoparticles show a stronger preference for clathrin and caveolae-mediated endocytosis compared to non-PEGylated ones (41). Such pathways generally result in drug-loaded nanoparticles taking up more drug than free drug in a shorter time (42).

The release rate of drugs is another important parameter to be considered when comparing drug-loaded nanoparticles with free drug formulations. Release studies reveal that PEG-PLGA nanoparticles are released faster under acidic conditions. This is due to the biodegradable structure of the PLGA. However, in addition to acidic conditions, lysosomal activities and other enzymatic conditions accelerate the degradation process of biodegradable structures *in vitro* conditions (43).

The results show that CA4-PEG-PLGA nanoparticles are more cytotoxic than free CA4. Considering the cell internalization and drug release kinetics mentioned above, this situation can be explained by the faster internalization of CA4-PEG-PLGA nanoparticles compared to free CA4 and rapid drug release under acidic *in vitro* conditions. In the study by Hassan et al. in 2020, CA4-loaded PLGA nanoparticles and free CA4 were compared. It was determined that CA4 was more cytotoxic when loaded into the nanoparticle (44). CA4 is a microtubule-targeting drug and accelerates microtubule depolymerization. When microtubule-targeting drugs enter the cell, they disrupt microtubule functions and trigger apoptosis. Cancer cells internalize polymeric nanoparticles via various internalization routes, which increase drug concentration. This explains why cytotoxicity was higher when CA4 was loaded into the nanoparticle (45).

When the EC_{50} values of free DTX and DTX-PEG-PLGA were compared, it was determined that

DTX was slightly more cytotoxic than DTX-PEG-PLGA. In the study by Noori et al. (46), the cytotoxicity of DTX-loaded PEG-PDLA and DTX was compared, and it was determined that DTX was more toxic. Drug release profiles *in vitro* differ, and some drugs' release may vary depending on their environment. In cases where drug release is slow, nanocarrier systems may show fewer toxic effects than free drugs in short periods, such as 48 hours. However, although nanocarrier systems are less cytotoxic in various studies than free drugs in *in vitro* conditions, they are more successful in *in vivo* trials. This is explained as a situation that occurs due to both the enhanced permeability and retention (EPR) effect and the completion of drug release in *in vivo* anti-tumor studies over extended periods (47).

According to the MTT analysis results, the CA4-DTX-PEG-PLGA nanoparticle showed a lower EC_{50} value than the CA4+DTX Combination. According to the results, the PEG-PLGA nanoparticle formulation is more cytotoxic than the free CA4+DTX drug combination *in vitro*. Considering the anti-angiogenic effect of the CA4 drug in addition to its anti-mitotic effect (26) and the dual impact that will occur when used in the PEG-PLGA nano formulation together with DTX (25), which has a tubulin stabilizing effect, it is predicted that more successful results will be obtained *in vivo*.

In this study, PEG-PLGA polymeric nanoparticles were shown to be suitable drug delivery platforms in the combination drug therapy of cancer by *in vitro* tests. Controllable drug release profile is one of the advantageous aspects of the PEG-PLGA drug delivery system. *In vitro* cytotoxicity studies showed that loading different drugs into PEG-PLGA nanoparticles produced different results. Studies conducted with CA4 showed that CA4-PEG-PLGA was more cytotoxic than free CA4, while cytotoxicity studies conducted with DTX showed that the DTX group was more cytotoxic than the DTX-PEG-PLGA group. Both of these situations are encountered in the literature and may be due to differences such as the mechanisms of action of drugs, release profiles, and chemical structures of drugs. To evaluate the free combination with nano combination platform, free CA4 and DTX combination, and CA4-DTX-PEG-PLGA

nano formulation were compared. CA4-DTX-PEG-PLGA group ($EC_{50}=1.866 \times 10^{-8}$ M) showed more cytotoxic effect than the free CA4 and DTX combination group ($EC_{50}=1.278 \times 10^{-7}$ M). This supports the accuracy of the judgment forming the hypothesis of the study. When the data are considered together, it can be said that PEG-PLGA amphiphilic block copolymer is an ideal nanocarrier in combination therapy at the *in vitro* level. Especially when the *in vitro* conditions for cytotoxicity parameters, the anti-angiogenic property of CA4, and the known EPR effect of nanocarriers are considered together, it is predicted that more successful results will be obtained with this PEG-PLGA based nano drug delivery platform in systemic application compared to free dual drug applications.

FUNDING STATEMENT

This study was supported by the Afyon Kocatepe University Scientific Research Projects Commission under grant number 20.FEN.BİL.10

REFERENCES

- Soerjomataram I, Bray F, Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW. World Cancer Report. Cancer research for cancer prevention. 2020.
- Le T, Bhushan V, Sochat M, Chavda Y. First Aid for the USMLE Step 1, 1st ed.; McGraw-Hill Education: New York, NY, USA. 2017;416–19.
- Nussbaumer S, Bonnabry P, Veuthey JL, Fleury-Souverain S. Analysis of anticancer drugs: a review. *Talanta*. 2011;85(5):2265–89.
- YA L. Mechanisms of drug resistance in cancer chemotherapy. *Cancer Drug Resist*. 2005;14:34–48.
- Kalyane D, Raval N, Maheshwari R, et al. Employment of enhanced permeability and retention effect (EPR): Nanoparticle-based precision tools for targeting of therapeutic and diagnostic agent in cancer. *Mat. Sci. Eng. C*. 2019;98:1252–76.
- Cassatt DR, Winters TA, PrabhuDas M. Immune Dysfunction from Radiation Exposure. *Radiat Res*. 2023;200(4):389–95.
- Wang X, Zhang H, Chen X. Drug resistance and combating drug resistance in cancer. *Cancer Drug Resist*. 2019;2(2):141–60.
- Bukowski K, Kciuk M, Kontek R. Mechanisms of multidrug resistance in cancer chemotherapy. *Int. J. Mol. Sci*. 2020;21(9):3233.
- Wu CP, Hsiao SH, Huang YH, et al. Sitravatinib sensitizes ABCB1-and ABCG2-overexpressing multidrug-resistant cancer cells to chemotherapeutic drugs. *Cancers*. 2020;12(1):195.
- Nanayakkara AK, Folliot CA, Chen G, Williams NS, Vogel PD, Wise JG. Targeted inhibitors of P-glycoprotein increase chemotherapeutic-induced mortality of multidrug resistant tumor cells. *Scientific Reports*. 2018;8(1):967.
- Xu JL, Jin B, Ren ZH, et al. Chemotherapy plus erlotinib versus chemotherapy alone for treating advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *PloS one*. 2015;10(7):e0131278.
- Lee JH, Nan A. Combination drug delivery approaches in metastatic breast cancer. *J. Drug Deliv*. 2012;2012(1):1–17.
- Mokhtari RB, Homayouni TS, Baluch N, et al. Combination therapy in combating cancer. *Oncotarget*. 2017;8(23):38022–43.
- Gong J, Shi T, Liu J, et al. Dual-drug codelivery nanosystems: An emerging approach for overcoming cancer multidrug resistance. *Biomed. Pharmacother*. 2023;161:114505.
- Nakamura Y, Mochida A, Choyke PL, et al. Nanodrug delivery: is the enhanced permeability and retention effect sufficient for curing cancer?. *Bioconjugate Chem*. 2016;27(10):2225–38.
- Kim J, Cho H, Lim DK, et al. Perspectives for improving the tumor targeting of nanomedicine via the EPR effect in clinical tumors. *Int. J. Mol. Sci*. 2023;24(12):10082.
- Alkaç İM, Keskin S, Çerçi B. Nanotaşıyıcıların kanser hücrelerine aktif ve pasif olarak hedeflenmesinde kullanılan yöntemler. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2024;25(3):396–406.
- Wei X, Song M, Li W, et al. Multifunctional nanoplateforms co-delivering combinatorial dual-drug for eliminating cancer multidrug resistance. *Theranostics*. 2021;11(13):6334–54.
- Zhang RX, Wong HL, Xue HY, et al. Nanomedicine of synergistic drug combinations for cancer therapy—Strategies and perspectives. *J. Control. Release* 2016;240:489–503.
- Babos G, Biró E, Meiczinger M, Feczkó T. Dual drug delivery of sorafenib and doxorubicin from PLGA and PEG-PLGA polymeric nanoparticles. *Polymers*. 2018;10(8):895–902.
- Karimian-Shaddel A, Dadashi H, Mashinchian M, et al. Codelivery of metformin and methotrexate with optimized chitosan nanoparticles for synergistic triple-negative breast cancer therapy in vivo. *Int. J. Pharm*. 2024;667:124897.
- Elzayat EM, Sherif AY, Nasr FA, et al. Enhanced codelivery of gefitinib and azacitidine for treatment of metastatic-resistant lung cancer using biodegradable lipid nanoparticles. *Materials*. 2023;16(15):5364.
- Rong J, Liu T, Yin X, et al. Co-delivery of camptothecin and MiR-145 by lipid nanoparticles for MRI-visible targeted therapy of hepatocellular carcinoma. *J. Exp. Clin. Cancer Res*. 2024;43(1):247.

- 24.** Yadav PK, Saklani R, Tiwari AK, et al. Ratiometric co-delivery of Paclitaxel and Baicalein loaded nanoemulsion for enhancement of breast cancer treatment. *Int. J. Pharm.* 2023;643:123209.
- 25.** Imran M, Saleem S, Chaudhuri A, et al. Docetaxel: An update on its molecular mechanisms, therapeutic trajectory and nanotechnology in the treatment of breast, lung and prostate cancer. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2020;60:101959.
- 26.** Griggs J, Hesketh R, Smith GA, et al. Combretastatin-A4 disrupts neovascular development in non-neoplastic tissue. *Br. J. Cancer.* 2001;84(6):832-5.
- 27.** Zhang D, Liu L, Wang J, et al. Drug-loaded PEG-PLGA nanoparticles for cancer treatment. *Front. Pharmacol.* 2022;13:990505.
- 28.** Sulaiman TN, Larasati D, Nugroho AK, et al. Assessment of the Effect of PLGA Co-polymers and PEG on the Formation and Characteristics of PLGA-PEG-PLGA Co-block Polymer Using Statistical Approach. *Adv. Pharm. Bull.* 2019;9(3):382-92.
- 29.** Gref R, Minamitake Y, Peracchia MT, et al. Biodegradable long-circulating polymeric nanospheres. *Science.* 1994;263(5153):1600-3.
- 30.** Tan CH, Huang ZJ, Huang XG. Rapid determination of surfactant critical micelle concentration in aqueous solutions using fiber-optic refractive index sensing. *Anal. Biochem.* 2010;401(1):144-7.
- 31.** Elsey D, Jameson D, Raleigh B, Cooney MJ. Fluorescent measurement of microalgal neutral lipids. *J. Microbiol. Methods.* 2007;68(3):639-42.
- 32.** Tajalli H, Gilani AG, Zakerhamidi MS, et al. The photophysical properties of Nile red and Nile blue in ordered anisotropic media. *Dyes and Pigments.* 2008;78(1):15-24.
- 33.** Ray GB, Chakraborty I, Moulik SP. Pyrene absorption can be a convenient method for probing critical micellar concentration (cmc) and indexing micellar polarity. *J. Colloid Interface Sci.* 2006;294(1):248-54.
- 34.** Kang RH, Kim NH, Kim D. A transformable and biocompatible polymer series using ring-opening polymerization of cyclic silane for more effective transdermal drug delivery. *Chem. Eng. J.* 2022;440:135989.
- 35.** Nahar M, Jain NK. Preparation, characterization and evaluation of targeting potential of amphotericin B-loaded engineered PLGA nanoparticles. *Pharm. Res.* 2009;26:2588-98.
- 36.** Wang Y, Chen H, Liu Y, et al. pH-sensitive pullulan-based nanoparticle carrier of methotrexate and combretastatin A4 for the combination therapy against hepatocellular carcinoma. *Biomaterials.* 2013;34(29):7181-90.
- 37.** Rafiei P, Haddadi A. Docetaxel-loaded PLGA and PLGA-PEG nanoparticles for intravenous application: pharmacokinetics and biodistribution profile. *Int. J. Nanomedicine.* 2017:935-47.
- 38.** Samkange T, D'Souza S, Obikeze K, Dube A. Influence of PEGylation on PLGA nanoparticle properties, hydrophobic drug release and interactions with human serum albumin. *J. Pharm. Pharmacol.* 2019;71(10):1497-507.
- 39.** Kaksonen M, Roux A. Mechanisms of clathrin-mediated endocytosis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2018;19(5):321.
- 40.** Wang X, Li L, Song F. Interplay of nanoparticle properties during endocytosis. *Crystals.* 2021;11(7):728.
- 41.** Digiacoimo L, Renzi S, Pirrottina A, et al. PEGylation-Dependent Cell Uptake of Lipid Nanoparticles Revealed by Spatiotemporal Correlation Spectroscopy. *ACS Pharmacol. Transl. Sci.* 2024;7(10):3004-10.
- 42.** Zhang Y, Sun C, Zhang Q, et al. Intranasal delivery of Paclitaxel encapsulated nanoparticles for brain injury due to Glioblastoma. *J. Appl. Biomater. Funct. Mater.* 2020;18:2280800020977170.
- 43.** Redrado M, Xiao Z, Upitak K, et al. Applications of biodegradable polymers in the encapsulation of anticancer metal complexes. *Adv. Funct. Mater.* 2024;34(36):2401950.
- 44.** Zaid AN, Hassan M, Jaradat N, et al. Formulation and characterization of combretastatin A4 loaded PLGA nanoparticles. *Materials Research Express.* 2020;6(12):1250d7.
- 45.** Bariwal J, Kumar V, Chen H, et al. Nanoparticulate delivery of potent microtubule inhibitor for metastatic melanoma treatment. *J Control Release.* 2019;309:231-43.
- 46.** Noori Koopaei M, Khoshayand MR, Mostafavi SH, et al. Docetaxel Loaded PEG-PLGA Nanoparticles: Optimized Drug Loading, In-vitro Cytotoxicity and In-vivo Antitumor Effect. *Iran J Pharm Res.* 2014;13(3):819-33.
- 47.** Wu J. The enhanced permeability and retention (EPR) effect: the significance of the concept and methods to enhance its application. *J. Pers. Med.* 2021;11(8):771.

YENİDOĞAN YOĞUN BAKIMDA BRONKOPULMONER DİSPLAZİ TAHMİN ARACININ DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF THE USE OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA OUTCOME ESTIMATOR IN THE NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT

Sara EROL, Serdar BALSAK, Mustafa Şenol AKIN, Burak CERAN, Nihan Hilal HOŞAGASI, Sabriye KORKUT

¹Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Bronkopulmoner displazi (BPD), günümüzde prematüre bebekleri etkileyen en önemli solunum sistemi morbiditesi olmaya devam etmektedir. Bu çalışmanın amacı, Eunice Kennedy Shriver Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü'ne (NI-CHD) ait BPD sonuç tahmin aracının 2022 versiyonunun doğruluğunu değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu retrospektif kohort çalışmada, doğum ağırlıkları 501 ile 1249 gram arasında ve gebelik haftaları 23 ile 28 hafta arasında olan prematüre bebekler değerlendirilmiştir. 1 Ocak 2021 ile 31 Aralık 2022 tarihleri arasında üçüncü basamak bir yenidoğan yoğun bakım ünitesinde doğan ve çalışma kriterlerini karşılayan prematüreler çalışmaya alınmıştır. 2022 BPD tahmin edici aracının BPD şiddeti ve mortalite tahmini konusundaki doğruluğu, hastaların klinik sonuçları temel alınarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Çalışma kriterlerine uygun toplam 118 prematüre bebek dahil edilmiştir. Bebeklerin %56'sı (n=66) kızdı. Doğum ağırlıkları 530 gram ile 1240 gram arasında, gebelik haftaları ise 24 ile 28 hafta arasında değişmekteydi. 2022 BPD tahmin aracı, 1., 3., 7. ve 14. günlerde hastaların mortalite, ciddi BPD gelişimi ve BPD'siz sağkalım durumlarını; 28. günde ise ciddi BPD ve BPD'siz sağkalımı öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı düzeyde başarılı bulunmuştur (p<0,05).

SONUÇ: BPD'yi doğru bir şekilde tahmin etmek, BPD ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi yönetme ve önleme stratejilerinin geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir. BPD sonuç tahmin aracı gibi bir hesaplayıcının, ciddi BPD, mortalite ve BPD'siz sağkalımı öngörebilme yeteneği son derece değerlidir.

ANAHTAR KELİMELE: Bronkopulmoner Displazi, Prematurite, Prognoz.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Bronchopulmonary dysplasia (BPD) remains the most important respiratory morbidity affecting premature infants to this day. The aim of this study is to evaluate the accuracy of 2022 version of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development BPD outcome estimator.

MATERIAL AND METHODS: This retrospective cohort study evaluated premature infants with birth weights ranging from 501 to 1249 grams and gestational ages between 23 and 28 weeks. Premature infants born between January 1, 2021, and December 31, 2022, at a tertiary-level neonatal intensive care unit who met the inclusion criteria, were included in the study. The predictive accuracy of the 2022 BPD Outcome Estimator in determining the severity of BPD and mortality was evaluated based on the patients' clinical outcomes.

RESULTS: A total of 118 premature infants who met the inclusion criteria were included in the study. Fifty-six percent (n=66) of the infants were female. The birth weights of the patients ranged from 530 g to 1240, and the gestational weeks ranged from 24 to 28 weeks. The 2022 BPD Outcome Estimator has been found to be statistically significantly robust in predicting both mortality and severe BPD as well as BPD-free survival on days 1, 3, 7, and 14, and predicting severe BPD and BPD-free survival on day 28 (p<0.05).

CONCLUSIONS: Accurate prediction of BPD is crucial for developing strategies to manage and prevent BPD-related mortality and morbidities. The ability of tools such as the BPD Outcome Estimator to predict severe BPD, mortality, and BPD-free survival is highly valuable in clinical practice.

KEYWORDS: Bronchopulmonary dysplasia, Prematurity, Prognosis.

Geliş Tarihi / Received: 03.06.2025

Kabul Tarihi / Accepted: 23.06.2025

Yazışma Adresi / Correspondence: Doç. Dr. Sara EROL

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı

E-mail: sarasurmeli@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-8758-7662, 0000-0003-4600-2880, 0000-0003-0055-8277, 0000-0001-5914-5325, 0000-0002-2107-4485, 0000-0003-4169-1912

Etik Kurul / Ethical Committee: Ankara Şehir Hastanesi Klinik Araştırma Etik Kurulu (30.06.2021/ E2-21-620).

INTRODUCTION

Despite advances in obstetrics and neonatology since its first description by Northway and colleagues 50 years ago (1), bronchopulmonary dysplasia (BPD) remains the most important respiratory morbidity affecting premature infants to this day. Developments such as antenatal corticosteroids, surfactant therapy, and improvements in neonatal care have led to a decrease in BPD in more mature infants, as well as the emergence of a milder form of the disease called "New BPD" in extremely premature infants. BPD is still seen in 50% of infants weighing less than 1000 grams at birth (2). Diagnostic criteria for BPD have been subject to frequent modifications, evolving alongside changes in the understanding of its pathogenesis and definition. In 2001, the National Heart, Lung, and Blood Institute workshop established BPD classification into mild, moderate, or severe categories based on oxygen or respiratory support requirements at 36 weeks postmenstrual age and the need for oxygen supplementation for at least 28 days (3). Subsequent workshops organized by the Eunice Kennedy National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) suggested further refinements to the 2001 definition (4). In 2019, the NICHD workshop identified respiratory support applied at 36 weeks postmenstrual age, independent of oxygen concentration, as the optimal diagnostic criterion for categorizing BPD severity (5).

Although the short and long-term results of BPD cannot be considered separately from the consequences of prematurity, studies have focused on the effects of BPD on lung functions and neurodevelopment (6). Not only the disease itself, but also the effects of postnatal steroids, which stand out as a prevention and treatment strategy, are also an important challenge (7). Only a few of the research studies and strategies developed to prevent BPD have demonstrated proven effectiveness. At this point, it is important to identify an appropriate population for new clinical trials and to develop models that predict the risk of BPD development in order to provide early intervention with proven preventive strategies (8). NICHD Neonatal Research Network (NRN) developed a tool

called the "BPD outcome estimator" in 2011, which predicts the severity of BPD and the likelihood of mortality before 36 weeks postmenstrual age (9). The latest revision for the BPD outcome estimator was made in 2022 (10).

The objective of this study is to determine the accuracy of the 2022 versions of the NICHD BPD outcome estimator in predicting mortality before 36 weeks of postmenstrual age and determining the severity of BPD based on the diagnostic criteria of the NICHD Neonatal Research Network in preterm infants under the care of our tertiary-level neonatal intensive care unit (NICU).

MATERIALS AND METHODS

The study group of this retrospective cohort study included all premature infants born between January 1, 2021, and December 31, 2022, at a tertiary-level NICU, with a birth weight ranging from 501 to 1249 grams and a gestational age between 23 and 28 weeks. Infants with major congenital anomalies and those who died within the first 14 days after birth were excluded from the study.

Respiratory support and fraction of inspired oxygen (FiO_2) requirements were documented on postnatal days one, three, seven, 14, 21, and 28, along with gestational age, birth weight, and gender of patients. Furthermore, the occurrences of surgical necrotizing enterocolitis (NEC) as well as antenatal steroid administration were also recorded.

NICHD 2018 BPD grading criteria were used for the diagnosis and grading of BPD in the enrolled patients. BPD severity was classified as follows: Mild BPD includes infants receiving low-level oxygen support such as hood oxygen with FiO_2 0.22–0.29, nasal cannula (NC) <1 L/min with FiO_2 0.22–0.70, or $1\text{--}<3$ L/min with FiO_2 0.22–0.29, as well as ≥ 3 L/min flow (including nasal continuous positive airway pressure (CPAP)/ non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) with FiO_2 0.21. Moderate BPD includes infants on hood oxygen with $\text{FiO}_2 \geq 0.30$, NC <1 L/min with $\text{FiO}_2 \geq 0.70$, $1\text{--}<3$ L/min with $\text{FiO}_2 \geq 0.30$, or ≥ 3 L/min (CPAP/NIPPV) with FiO_2 0.22–0.29, or invasive mechanical ventilation with FiO_2 0.21. Severe BPD is defined as the need for CPAP, NIPPV, or NC ≥ 3

L/min with $\text{FiO}_2 \geq 0.30$, or invasive mechanical ventilation with $\text{FiO}_2 > 0.21$. Mortality was defined as death occurring between the 14th postnatal day and 36 weeks postmenstrual age due to persistent pulmonary parenchymal disease and respiratory failure not attributable to other neonatal morbidities (4).

The 2022 version of NICHD BPD outcome estimator integrates gestational age, birth weight, gender, ethnicity, respiratory support, and FiO_2 levels recorded on postnatal days one, three, seven, 14, and 28 to assess the probability of an infant developing mild, moderate, or severe BPD, as well as the likelihood of mortality before reaching 36 weeks of post menstrual age (PMA).

The types of respiratory support were classified as high frequency ventilation (HFV), conventional ventilation (CV), NIPPV, CPAP, NC, hood and no support. Additionally, inputs for antenatal steroid administration on day 1 and surgical NEC for days 14 and 28 have been included (10). Using 2022 version of this predictive model, individualized risk assessments for the severity of BPD or mortality were calculated at five different timepoints following birth in the study. The predictive power of the BPD estimator was tested against the actual BPD and mortality outcomes of the patients.

Ethical Committee

This study was approved by the Ankara City Hospital Clinical Research Ethics Committee No. 2 (Approval number: E2-21-620).

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Visual (histograms and probability plots) and analytical methods (Shapiro-Wilk's test) were used to determine whether the data were normally distributed. Parametric data were presented as mean $\pm$ standard deviation. Nonparametric data are presented as median values (25th percentile to 75th percentile). Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analysis was performed to assess the diagnostic accuracy of the 2022 BPD outcome estimator in predicting the presence of BPD, severity of BPD, and mortality.

Corresponding area under the curve (AUC) values were reported with 95% confidence intervals. Results with p values less than 0.05 were accepted as statistically significant.

RESULTS

A total of 118 premature infants who met the inclusion criteria were included in the study. Fifty-six percent (n=66) of the infants were female. The birth weights of the patients ranged from 530 g to 1240 and the gestational weeks ranged from 24 to 28 weeks. 23 infants were born without receiving antenatal steroid treatment. Surgical NEC developed in 14 patients. BPD did not develop in 24.5% (n=29) of the patients. Of the cases, 16.9% (n=20) were classified as mild BPD, 19.4% (n=23) as moderate BPD, and 27.9% (n=33) as severe BPD. Thirteen patients (11%) died between the 14th day of postnatal age and the 36th postmenstrual week due to persistent parenchymal lung disease. Systemic steroid treatment was administered to 28 patients for BPD. Among patients who received systemic steroid treatment, 67.8% (n=19) developed severe BPD, 21.4% (n=6) developed moderate BPD, 7.1% (n=2) developed mild BPD, and 1 patient experienced an ex (Table 1).

Table 1: Demographic features of study population

Variables	Study population (n=118)
Female infants n (%)	66 (55.9)
*Birth weight (g)	965 (822.5 -1112.5)
*Gestational weeks	28 (26-28)
Antenatal steroid administration (%)	95 (80.5)
No BPD n (%)	29 (24.5)
Mild BPD n (%)	20 (16.9)
Moderate BPD n (%)	23 (19.4)
Severe BPD n (%)	33 (27.9)
Death between the 14th day of postnatal age and 36th postmenstrual week n (%)	13 (11)
Systemic steroid treatment for BPD n (%)	28 (23.7)
BPD severity in patients with systemic steroid treatment	
Mild BPD n (%)	2 (7.1)
Moderate BPD n (%)	6 (21.4)
Severe BPD n (%)	19 (67.8)
Death between the 14th day of postnatal age and 36th postmenstrual week n (%)	1 (3.59)

*Data expressed as median (25th-75th percentile)

The 2022 BPD outcome estimator has been found to be statistically significantly robust in predicting both mortality and severe BPD as well as BPD-free survival on days 1, 3, 7, and 14, and predicting severe BPD and BPD-free survival on day 28 ($p < 0.05$) (Table 2).

Table 2: The predictivities of the 2022 BPD estimator

	Variables	AUC	p	2022 BPD estimator		Cutoff %
				Sensitivity %	Specificity %	
Day 1st	Mortality	0,72	0,01	69	67	4
	Severe BPD	0,67	0,004	65,6	60	2,5
	Moderate BPD	0,58	0,2	60,9	55,2	10,4
	Mild BPD	0,41	0,18	50	44,4	26,2
	No BPD	0,78	0,000	74,2	75	65,9
Day 3rd	Mortality	0,68	0,03	61,5	77,4	4,1
	Severe BPD	0,76	0,000	71,9	71,3	3,3
	Moderate BPD	0,56	0,36	60,9	56,2	9
	Mild BPD	0,39	0,10	45	38,2	24,2
	No BPD	0,79	0,000	77,4	71,6	67
Day 7th	Mortality	0,74	0,01	66,7	64,2	3,4
	Severe BPD	0,74	0,000	68,8	72,1	4,6
	Moderate BPD	0,55	0,48	56,5	52,6	13,1
	Mild BPD	0,44	0,37	45	48	34,6
	No BPD	0,83	0,000	74,2	71,3	55,4
Day 14th	Mortality	0,73	0,01	70	75,7	3,5
	Severe BPD	0,74	0,000	70	71,4	6,3
	Moderate BPD	0,60	0,14	65,2	56,4	13,8
	Mild BPD	0,44	0,40	45	46,3	34,8
	No BPD	0,86	0,000	80,8	82,6	55,7
Day 28th	Mortality	0,68	0,08	62,5	68,2	1,1
	Severe BPD	0,85	0,000	82	81,5	8,5
	Moderate BPD	0,59	0,19	60,9	54,3	18,6
	Mild BPD	0,38	0,09	40	35	22,6
	No BPD	0,87	0,000	87,1	84,5	75,4

AUC: Area under the curve

DISCUSSION

Worldwide, bronchopulmonary dysplasia rates have decreased in infants weighing over 1500 grams at birth with the use of antenatal steroids, surfactant replacement therapy, conservative use of mechanical ventilation and precise infection control procedures (11). However, BPD is still seen in 50% of infants weighing less than 1000 grams at birth, despite improvements in neonatology and obstetrics (1, 12). In premature babies with BPD, chronic respiratory and cardiovascular disorders, growth retardation, and negative effects on neurological development lead to inevitable high healthcare costs and prolonged hospital stays (13, 14). Despite all these known adverse outcomes, our proven methods for preventing and treating BPD are limited.

The models created to predict the development of BPD work based on antenatal and postnatal risk factors. Nowadays, artificial intelligence applications are being developed to predict the development of BPD during birth (15). The goal is to manage premature infants predicted to develop BPD with early treatment approaches and improve short and long-term outcomes. Among these developed models, NICHD BPD outcome estimator is a strong candidate for widespread use today due to its proven predictive power and user-friendly interface.

Numerous studies have been conducted on the clinical utility of the BPD outcome estimator. In the retrospective cohort study conducted by Baker and Davis using the 2011 version of the BPD outcome estimator, the incidence of mortality and severe BPD before 36 weeks of age was found to be 48.1% in 187 premature infants born at or below 28 weeks. Although ROC analyses showed that these two parameters had strong predictivity, the observed rates were found to be higher than expected rates (16). In another study that used the 2011 version of the BPD outcome estimator to predict corticosteroid use for BPD treatment, a risk prediction of greater than 37% for severe BPD or mortality before 36 weeks, or less than 3% for no BPD on day 14, was found to be highly sensitive and specific for steroid treatment (17). The validity of the 2022 NICHD BPD outcome estimator in current clinical use was evaluated in a study, and it was found that the online tool had a higher rate of predicting the non-development of BPD compared to predicting the risks of death and BPD development, which was different from previous studies. Additionally, the study highlighted that the BPD outcome estimator had low sensitivity in predicting steroid use for BPD treatment (18). In our study, the 2022 BPD outcome estimator has been found to be statistically significantly robust in predicting both mortality and severe BPD as well as BPD-free survival on days 1, 3, 7, and 14, and predicting severe BPD and BPD-free survival on day 28 ($p < 0.05$).

The most significant limitations of this study are its single-center and retrospective nature. With prospective and extensive population-based studies, it would be more feasible to observe the analysis of risk factors and the predictive power and clinical impacts of outcome estimators.

Accurately predicting BPD is crucial for developing strategies to manage and prevent BPD-related mortality and morbidities. It is essential to promote the widespread use of user-friendly calculators with international validity, while allowing for individualized approaches. The ability of a calculator like the BPD outcome estimator to predict severe BPD and BPD-free survival is immensely valuable. Multicenter prospective studies will provide further insights into the clinical utility of outcome prediction tools.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank all the infants and their families for their contributions and co-operation in this study.

REFERENCES

1. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1967;276(07):357–68.
2. Bancalari E, Jain D. Bronchopulmonary Dysplasia: 50 Years after the Original Description. *Neonatology*. 2019;115(4):384–91.
3. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(07):1723–9.
4. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, et al. Bronchopulmonary dysplasia: executive summary of a workshop. *J Pediatr*. 2018;197:300–8.
5. Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, et al. The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-based Approach. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(6):751–9.
6. DeMauro SB. Neurodevelopmental outcomes of infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(11):3509–17.
7. Cheong JLY, Doyle LW. Long-term effects of postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia: Balancing the risks and benefits. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019;24(3):197–201.
8. Onland W, Debray TP, Laughon MM, et al. Clinical prediction models for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and external validation study. *BMC Pediatr*. 2013;17(13):207.
9. Laughon MM, Langer JC, Bose CL, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(12):1715–22.
10. Greenberg RG, McDonald SA, Laughon MM, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Online clinical tool to estimate risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2022;21: fetalneonatal-2021-323573.
11. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993–2012. *JAMA*. 2015;314(10):1039–51.
12. Doyle LW, Carse E, Adams AM, et al. Victorian Infant Collaborative Study Group. Ventilation in Extremely Preterm Infants and Respiratory Function at 8 Years. *N Engl J Med*. 2017;377(4):329–37.
13. Klinger G, Sirota L, Lusky A, et al. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants is associated with prolonged hospital stay. *J Perinatol*. 2006;26(10):640–4.
14. Homan TD, Nayak RP. Short- and Long-Term Complications of Bronchopulmonary Dysplasia. *Respir Care*. 2021;66(10):1618–29.
15. Verder H, Heiring C, Ramanathan R, et al. Bronchopulmonary dysplasia predicted at birth by artificial intelligence. *Acta Paediatr*. 2021;110(2):503–9.
16. Baker EK, Davis PG. Bronchopulmonary dysplasia outcome estimator in current neonatal practice. *Acta Paediatr*. 2021;110(1):166–7.
17. Cuna A, Liu C, Govindarajan S, et al. Usefulness of an Online Risk Estimator for Bronchopulmonary Dysplasia in Predicting Corticosteroid Treatment in Infants Born Preterm. *J Pediatr*. 2018;197:23–28.e2.
18. Srivatsa B, Srivatsa KR, Clark RH. Assessment of validity and utility of a bronchopulmonary dysplasia outcome estimator. *Pediatr Pulmonol*. 2023;58(3):788–93.

HIV NEGATİF BİR HASTADA LOKALİZE SKROTAL KAPOSİ SARKOMU OLGUSU

LOCALIZE SCROTAL KAPOSİ SARCOMA IN A HIV-NEGATIVE PATIENT

Hacer DEMİR¹, İsmail BEYPINAR², Düriye ÖZTÜRK³, Sena Ece DAVARCI¹, Meltem BAYKARA¹

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

²Alanya Alaattin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

³Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

Kaposi sarkomu (KS) endotel kaynaklı anjiyo-proliferatif bir hastalıktır. Dört ana KS türü vardır; klasik, endemik, iatrojenik (transplantasyonla ilişkili KS) ve HIV ile ilişkili. Hastalık daha çok mukokutanöz bölgelerde ortaya çıksa da; yüz, gövde, alt ekstremitelerin derisi ve genital bölge sıklıkla tutulur. KS ürogenital sistemde en çok peniste görülse de skrotal hastalık nadirdir. 68 yaşında erkek hasta, skrotumda mavi-mor lezyonlarla dermatoloji kliniğine başvurdu. Doku biyopsisi sonucu 'Klasik Kaposi Sarkomu' olarak sonuçlanınca tıbbi onkoloji kliniğimize sevk edildi. Serolojik testi HIV negatifti ancak merkezimizde Human Herpes Virus (HHV) 8 testi yoktu. Hasta on gün boyunca günlük 300 cGy kütatif radyoterapi aldı. Komplikasyon olarak tedavi alanında lokalize dermatit ve minimal lenfösel gelişti. Bu lezyonlar lokal semptomatik tedavi ile birkaç gün içinde düzeldi. Tedaviyi tamamladıktan üç ay sonra rezidü KS yoktu. Hastanın takibi nüksüz olarak devam etmektedir. Epidemik ve HIV ile ilişkili KS sıklıkla ürogenital yolu tutsa da, klasik KS nadiren görülür. KS en çok peniste görülürken skrotum yerleşimi çok nadirdir. Literatürde HIV pozitif ve negatif hastalardan oluşan toplam 9 hasta bildirilmiştir. Bildiğimiz kadarıyla bizim olgumuz HIV negatif bir hastada tanımlanan 4. skrotal KS hastasıdır.

ANAHTAR KELİMELE: Kaposi Sarkomu, Radyoterapi, Skrotum.

ABSTRACT

Kaposi sarcoma (KS) is an endothelial originated angio-proliferative disease. There are four main types of KS; classic, endemic, iatrogenic (transplantation associated KS) and HIV-associated. Even if the disease mostly occurs in mucocutaneous sites; face, trunk, the skin of the lower extremities, and genitalia frequently involved. Even KS is mostly seen in the penis in the urogenital system, the scrotal disease is rare. A 68-year-old male was admitted to the dermatology clinic with blue-purple lesions on the scrotum. He was referred to our medical oncology clinic when tissue biopsy was resulted as 'Classical Kaposi Sarcoma'. His serologic test was negative for HIV Human Herpes Virus but (HHV-8) test was not available at our center. The patient received curative radiotherapy daily 300 cGy for ten days. Localize dermatitis and minimal lymphocele developed on the treatment field as a complication. These lesions recovered in a few days with local symptomatic treatment. There was no residual KS after the three months completed the therapy. The patients' follow-up continues as free of recurrence. Although epidemic and HIV-associated KS frequently involved urogenital tract, classic KS is rarely seen. The KS is mostly seen in the penis while scrotum localization is very rare. In the literature, a total number of 9 patients which are composed by HIV positive and negative patients is reported. To the best our knowledge, our case is 4th scrotal KS patient described in an HIV-negative patient.

KEYWORDS: Kaposi Sarcoma, Radiotherapy, Scrotum.

Geliş Tarihi / Received: 11.12.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 26.11.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Sena Ece DAVARCI

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

E-mail: beyaaz3@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-1235-9363, 0000-0002-0853-4096, 0000-0002-3265-2797, 0000-0003-1142-9411, 0000-0003-3291-8134

INTRODUCTION

Kaposi sarcoma (KS) is an endothelial originated angio-proliferative disease. The disease is characterized by microscopic angiogenesis, mononuclear cell infiltration and the presence of the spindle-shaped tumor cells (1-3). There are four main types of KS; classic, endemic, iatrogenic (transplantation associated KS) and HIV-associated. While classic KS is mostly seen in the lower extremities of older men in the Mediterranean region, endemic KS is mostly seen in Africa. Iatrogenic KS is often seen in patients who are organ recipient or immunosuppressive. Human Herpes Virus 8 (HHV-8) is a crucial etiologic factor in KS. Although HHV-8 is an important risk factor; immune impairment, angiogenic mediators and genetic factors are composing other risk factors (4).

Predominantly, KS is located in mucocutaneous body regions. Even if the disease mostly occurs in mucocutaneous sites; face, trunk, the skin of the lower extremities, and genitalia frequently involved. Also, KS can invade visceral organs which located notably in the respiratory and gastrointestinal tract (5).

Even KS is mostly seen in the penis in the urogenital system, the scrotal disease is rare. Here, we want to present an HIV negative patient with localizing KS in scrotal site.

CASE

A 68-year-old male was admitted to the dermatology clinic with blue-purple lesions on the scrotum. The lesions were developed for within three month time and located near the penile root. The patient denied any pain and ulceration. He was referred to our medical oncology clinic when tissue biopsy was resulted as 'Classical Kaposi Sarcoma'. His medical history was positive for benign prostatic hypertrophy and lumbar disc operation. He denied any immunosuppressive condition or suspicious sexual behavior. Physical examination revealed multiple blue-purple nodular lesion, each nearly 0,5x0,5 in dimension, on the scrotum. Pathologic lymphadenopathy was not detected. The routine laboratory tests were normal. His serologic test was negative for HIV but HHV 8

test was not available at our center. The systemic evaluation was performed with computed tomography for visceral metastasis and no visible tumor was detected. The patient was referred to radiation oncology for radiation therapy. The patient received curative radiotherapy daily 300 cGy for ten days. Localize dermatitis and minimal lymphocele developed on the treatment field as a complication. These lesions recovered in a few days with local symptomatic treatment. There were no residual KS after the three months completed the therapy. The patients' follow-up continues as free of recurrence. Written consent was obtained from the patient for the case report.

DISCUSSION

The KS is first described as an idiopathic multiple pigmented sarcoma by Moritz Kaposi in 1876 [6]. Although etiopathogenesis has not been clearly explained, relationship with HIV infection is well defined. HIV associated or epidemic form is the most common type. Classical KS commonly seen in an older male patient of Mediterranean region and more often presents as indolent multiple purple plaques on the hands, feet, and extremities. In this form, visceral involvement has rarely seen. HHV-8 is another virus which associated with KS. Other predisposing factors for KS are gender, genetic predisposition, and immunosuppression.

Although epidemic and HIV associated KS frequently involved urogenital tract, classic KS is rarely seen. The KS is mostly seen in the penis while scrotum localization is very rare (7). The first case of scrotal KS in an HIV negative patient was presented in 1976 by Vyas et al. (8). In the literature, a total number of 9 patients which are composed by HIV positive and negative patients, is reported. To the best of our knowledge, our case is 4th scrotal KS patient described in an HIV negative patient (7-9).

The diagnosis of KS is based on clinical suspicion and histopathologic examination of the skin lesions. For investigating organ involvement radiological imaging has suggested. Our case had no visceral involvement and any other skin lesions. The primary goal of localizing KS treatment is a cure. Patients with non-fit for curative treat-

ment or metastatic disease should treat for palliating the symptoms, decrease the size and number of skin and visceral organ lesions and delay the progression. Although various treatment options are available after a diagnosis such as total excision, radiotherapy, cryotherapy, laser ablation, chemotherapy for classical KS, there is no standard treatment for genital KS cases due to rarely seen (8, 10).

Özmen et al. (7) and Yenice et al (10) performed local excision for their small, early-stage HIV negative scrotal KS patient and no recurrence was observed. Gümüştay et al (9) have administered palliative external scrotal radiotherapy and obtained %90 regression of the lesions. For our case, we also preferred 30Gy external radiotherapy to then scrotum and lesions regressed completely.

In conclusion, classical KS has typically seen in the lower extremities and HIV negative scrotal KS is a very rare vascular neoplasm of the skin. To achieve early diagnosis high clinical suspicion and careful physical examination is necessary.

REFERENCES

1. Wang HW, Trotter MWB, Lagos D, et al. Kaposi sarcoma herpesvirus-induced cellular reprogramming contributes to the lymphatic endothelial gene expression in Kaposi sarcoma. *Nat Genet.* 2004;36(7):687-93.
2. Feller L, Lemmer J, Wood NH, et al. HIV-associated oral Kaposi sarcoma and HHV-8: a review. *J Int Acad Periodontol.* 2007;9(4):129-36.
3. Lager I, Altini M, Coleman H, et al. Oral Kaposi's sarcoma: A clinicopathologic study from South Africa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;96(6):701-10.
4. Hansen A, Boshoff C, Lagos D. Kaposi sarcoma as a model of oncogenesis and cancer treatment. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2007;7(2):211-20.
5. Mitsuyasu RT. Clinical variants and staging of Kaposi's sarcoma. *Semin Oncol.* 1987;14(3):13-8.
6. Braun M. Classics in Oncology. Idiopathic multiple pigmented sarcoma of the skin by Kaposi. *CA Cancer J Clin.* 1982;32(6):340-7.
7. Ozmen H, Baba D, Kacagan C, et al. Case report: HIV negative isolated scrotal Kaposi's sarcoma. *Int J Surg Case Rep.* 2014;5(12):1086-7.
8. Vyas S, Manabe T, Herman JR, et al. Kaposi's sarcoma of scrotum. *Urology.* 1976;8(1):82-5.
9. Gümüştay Ö, Şen TA, Alıcı Ö, et al. HIV Negatif Olguda Skrotal Kaposi Sarkomu. *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg.* 2015;(3):241-245.
10. Yenice MG, Varnalı E, Şeker KG, et al. Scrotal Kaposi's Sarcoma in HIV-negative patient: A case report and review of the literature. *Turkish J Urol.* 2018;44(2):182-4.

KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA E VİTAMİNİN ÖNEMİ

IMPORTANCE OF VITAMIN E IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B

Şükran İpek YABUZ, Pınar GÖBEL

¹Afyonkarahisar İl Sağlık Müdürlüğü Halk Sağlığı Hizmetleri Başkanlığı

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane, Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü

ÖZET

Karaciğerde inflamasyona sebep olan hepatit B virüsü (HBV) tüm dünyada önemli bir mortalite ve morbiditeye sebep olurken, önlenmesi ve tedavisi ekonomiye ciddi bir yük getirmektedir. Türkiye orta endemisite bölgesinde olmakla birlikte yarınsından fazlasına hepatit B virüsünün sebep olduğu akut viral hepatitli olgu sayısının bir yıl içinde 200 binden fazla olduğu kabul edilmektedir. Vücutta immün sistemin hepatit B virüsüne karşı verdiği yanıt sonucu ortaya çıkan inflamasyon karaciğer hasarına neden olmaktadır. Akut enfeksiyonlarda virüse karşı T hücre yanıtı T helper 1 (Th1) tipindedir. Interferon T hücrelerinin önemli bir ürünüdür ve antiviral savunmayı destekleyerek makrofajları aktive etmektedir. T hücre yanıtları kronik enfeksiyonlarda belirgin olarak azalmıştır. Hepatit B ile ilişkili karaciğer yetmezliği, fonksiyonel yetmezlik nedeniyle besin öğelerinin sentezi ve emiliminin bozulmasına ve sonuçta büyüme geriliği, osteoporoz gibi klinik tablolara neden olmaktadır. Tedavide kullanılan interferon gibi ajanların yol açtığı iştahsızlık ve oral alım bozukluğu karaciğer hasarını daha da kötüleştirerek yaşam süresini, iyileşme süresini ve hayatta kalma süresini etkiler. Tüm bu sebepler nedeniyle kronik hepatit B'li hastalarda beslenme durumu ve uygun beslenme desteklerinin kullanılması önem arz etmektedir. Düşük maliyetli bir antioksidan olan E vitamini, bağışıklık tepkisini uyandırabilmesi ve düşük yan etki riski nedeniyle tedaviye ek olarak beslenme desteği olarak öne çıkmaktadır. Hepatit B'li hastalarda E vitamininin karaciğer hasarına karşı koruyucu olabileceği, bazı mikroRNA ekspresyon profillerini düzenleyebildiği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar ile E vitamini desteği kullanan hastalarda karaciğer enzimlerinin daha çabuk normal seviyelere döndüğü ve HBV DNA negatifleşen hasta sayısının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda Hepatit B'li hastalarda kan E vitamini düzeyinin anlamlı derecede daha düşük bulunduğu çalışmalar da mevcuttur. Bu derlemenin amacı, düşük maliyetli bir antioksidan olan E vitaminin kronik hepatit B'li hastaların tedavi sürecine etkisinin güncel bilgiler eşliğinde tartışılmasıdır.

ANAHTAR KELİMELEER: Beslenme desteği, Eksiklik, E vitamini, Hepatit B .

ABSTRACT

Hepatitis B virus (HBV), which causes inflammation in the liver, causes significant mortality and morbidity worldwide, while its prevention and treatment impose a serious burden on the economy. Although Turkey is in the region of medium endemicity, it is accepted that the number of acute viral hepatitis cases, more than half of which are caused by hepatitis B virus, exceeds 200 thousand in a year. Inflammation that occurs as a result of the immune system's response to hepatitis B virus in the body causes liver damage. In acute infections, the T cell response to the virus is of the T helper 1 (Th1) type. Interferon is an important product of T cells and activates macrophages by supporting antiviral defense. T cell responses are significantly reduced in chronic infections. Hepatitis B-related liver failure causes functional insufficiency, leading to impaired synthesis and absorption of nutrients, and ultimately clinical conditions such as growth retardation and osteoporosis. Loss of appetite and impaired oral intake caused by agents such as interferon used in treatment further worsen liver damage, affecting life expectancy, recovery time and survival time. For all these reasons, the nutritional status and use of appropriate nutritional supplements are important in patients with chronic hepatitis B. Vitamin E, a low-cost antioxidant, stands out as a nutritional supplement in addition to treatment due to its ability to stimulate the immune response and its low risk of side effects. It is thought that vitamin E may protect against liver damage in patients with hepatitis B and regulate some microRNA expression profiles. Studies have found that liver enzymes return to normal levels more quickly in patients using vitamin E supplements and that the number of patients who become HBV DNA negative is higher. There are also studies in which blood vitamin E levels are significantly lower in patients with hepatitis B. The purpose of this review is to discuss the effect of vitamin E, a low-cost antioxidant, on the treatment process of patients with chronic hepatitis B, with up-to-date information.

KEYWORDS: Nutritional support, Deficiency, Vitamin E, Hepatitis B.

Geliş Tarihi / Received: 03.02.2023

Kabul Tarihi / Accepted: 25.10.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm. Diyetisyen Şükran İpek YABUZ
Afyonkarahisar İl Sağlık Müdürlüğü Halk Sağlığı Hizmetleri Başkanlığı

E-mail: ipekyabuz@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-6292-2030, 0000-0001-7152-1581

GİRİŞ

Viral hepatitler siroz, hepatoselüler karsinom gibi önemli karaciğer hastalıklarına yol açarak tüm dünyada önemli bir mortalite ve morbiditeye sebep olmaktadır. Hepatotrop virüsler olan Hepatit B virüsü (HBV), Hepatit C virüsü (HCV) ve Hepatit D virüsü (HDV) kronik karaciğer enfeksiyonu nedeni olarak bilinmektedir (1). Hepatit B virüsüne bağlı viral hepatit tüm dünyada daha yaygın olup; önlenmesi, tedavisi ve komplikasyonları ile mücadele için ciddi bir ekonomik bütçe ayrılmaktadır (2, 3).

EPİDEMİYOLOJİ

Hepatit B virüs prevalansı dünyada düşük, orta ve yüksek endemisite bölgeleri olarak sınıflara ayrılmıştır. Hepatit B virüs endemisitesinin düşük olduğu bölgeler Avustralya, Kuzey Amerika, Batı ve Kuzey Avrupa ülkeleri gibi ülkeler olmakla birlikte, bu ülkelerde HBV prevalansı %1'in altındadır ve cinsel temas en önemli bulaş nedenidir. Vakaların 2/3'ü 15-29 yaş grubundadır ve enfeksiyon çoğunlukla adolesan ve yetişkinlerde görülür (4). Türkiye'nin de içinde olduğu Akdeniz havzası, Ortadoğu, Orta-Latin Amerika, Güneydoğu Avrupa, Japonya ve Rusya orta endemisite bölgeleridir. Bu ülkelerde HBV prevalansı %2-7 arasında değişmektedir (5). Ülkemizde bir yıl içinde görülen akut viral hepatitli olgu sayısının 200 binden fazla olduğu kabul edilmektedir. Bu olguların yarısından fazlasına HBV yol açmaktadır (6).

BULAŞ YOLLARI

Hepatit B virüsünün parenteral, perinatal, cinsel ve horizontal yol olmak üzere 4 farklı bulaş yolu olduğu bilinmektedir. Parenteral bulaş, vücut sıvıları ve kan ile olmaktadır. Sağlık çalışanları için en sık karşılaşılan bulaş yoludur. Uygun şekilde sterilize edilmemiş aletlerle yapılan sünnnet, akupunktur, kulak deldirme, dövme gibi işlemlerde bu yolla bulaş olabilmektedir. Düşük ve orta endemisiteli bölgelerde en sık görülen bulaş yolu olarak parenteral yol bilinmektedir. Perinatal bulaş, hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitif anneden bebeğe bulaş yoludur. Perinatal bulaş intrauterin, doğum sırasında, doğum sonrası veya emzirme döneminde olabilmektedir. Perinatal bulaşın

özellikle yüksek endemisite bölgelerinde en sık görülen bulaş yolu olduğu bildirilmektedir. Cinsel bulaş, tükürük, meni, vajinal sekresyon gibi vücut sıvıları ile görülen ve düşük endemisite bölgelerinde en sık karşılaşılan bulaş yolu olarak belirtilmektedir. Horizontal bulaş; aynı ev içinde ortak yaşam alanında ortak kullanılan eşyalar (havlu, diş fırçası, tıraş makinası vb.) ile meydana gelen bulaş şeklidir. Bu durumda virüsün dış ortama dayanıklı olması ve cansız yüzeylerde bulunabilmesi rol oynamaktadır. Orta endemisite bölgelerinde en sık görülen bulaş yolu olmakla birlikte ülkemizdeki en sık karşılaşılan bulaş yolu da horizontal bulaş yoludur (7). Kronik Hepatit B'li emziren annelerin sütünde virüs düşük konsantrasyonda bulunmakta ve bebekte enfeksiyona neden olmamaktadır. Fakat meme başında oluşan çatlaklar ile emzirme esnasında bebek enfekte olabilir. Bebeklerin enfeksiyondan korunmaları doğumdan hemen sonra yapılan immünoprofilaksi (Hepatit B immünglobulin ve aşı) ile sağlanmaktadır (8, 9).

HEPATİT B'YE KARŞI İMMÜN YANIT

Zarflı bir virüs olan HBV, çift sarmallı sirküler bir DNA genomuna sahiptir ve karaciğerde kronik inflamasyona sebep olur. Vücuda alınan Hepatit B virüsünün konak hücrelere penetrasyonu, eliminasyonu, persistan kalışı, kronikleşmesinin tüm aşamalarının immün sistem tarafından kontrol edildiği gösterilmiştir. Bununla birlikte Hepatit B virüsüne ve infekte hepatositlere karşı verilen immün yanıt da karaciğer hasarına yol açmaktadır. Bu nedenlerle hepatit B enfeksiyonlarında patogeneze immün sistemin rolü önemlidir (10). Akut enfeksiyonda ve kronik karaciğer hasarında monositler/makrofajlar, doğal öldürücü hücreler (NK) ve doğal öldürücü T hücreler (NKT), T hücreler gibi hücreler önemli rol oynar. Monositler doğal immün yanıtın önemli hücreleridir ve inflamatuvar sitokin üretimini sağlarlar. İnflamatuvar durumlarda artan sitokinler monosit aktivasyonuna yol açarlar.

Karaciğerde monosit birikimi inflamasyona, karaciğer hasarına ve T helper (Th) hücrelerin gelişimine yol açar. Kronik hepatit B'de kanda monositler ve karaciğerde CD16+ alt grubu artmıştır. CD16+ monositler daha fazla proinflamatuvar sitokin; TNF- α , IL-6, IL-1 β ve IL-12/IL23 üretirler o

da kronik evrede karaciğer hasarına yola açar (11). Kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonunun neden olduğu karaciğer hasarından oksidatif stresin sorumlu olduğu bildirilmiştir. Oksidatif stresin bir parametresi olan toplam peroksit düzeyi kronik hastalarda, inaktif taşıyıcılara göre önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Bu nedenle oksidatif stresin karaciğer hasarında kritik bir rol oynadığı ve hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (12).

KRONİK KARACİĞER HASTALIKLARINDA BESLENME DURUMU

Kronik Hepatit B karaciğer inflamasyonu ve kronik hepatite yol açması nedeniyle, büyüme geriliği, osteoporoz gibi klinik tablolara yol açabilirken, tedavide kullanılan interferon gibi ajanlar sebebi ile de iştahsızlık, vücut ağırlık kaybı gibi sebeplerle büyümeyi olumsuz etkileyebilmektedir (13). Hepatit B ile ilişkili akut-kronik karaciğer hastalığı yetersiz beslenmeye, anormal karaciğer yapısına, depo görevini yerine getirememesi sonucu karaciğerde depolanan vitamin ve minerallerin yetersizliğine, karaciğerde sentezlenen besin sentezinin bozulmasına ve fonksiyonel yetmezlik nedeniyle safra sentezinde yetersizlik sonucu yağ ile yağda çözünen A, E, D, K vitaminlerinin emiliminin bozulmasına neden olmaktadır (14, 15). Aynı zamanda, yetersiz beslenme karaciğer hasarını daha da kötüleştirerek yaşam kalitesini ve sağ kalımı etkilemektedir. Kronik karaciğer hastalığı olan hastaların çoğunda beslenme yetersizliği yavaş gelişmekte, hastalığın ilerlemesi ile görülme sıklığı artmaktadır. Kronik karaciğer hastalarında yetersiz beslenme oranı hastalığın başlangıcında % 20 iken bu oran ileriki dönemde % 60'a kadar çıkmaktadır (16). Yetersiz beslenme hastalığın klinik sonuçlarını olumsuz etkilemesine rağmen tanı ve tedavisi oldukça zordur. Yetersiz beslenmeye ek olarak dinlenme enerji harcamasının artması, besin ögesi ihtiyaçlarının artması yetersiz beslenme şiddetini arttırmaktadır (17). Beslenme risk değerlendirmesi, toplam lenfosit sayısı, subjektif global değerlendirme, orta kol kas çevresi ölçümü, orta kol kas alanı ölçümü, triceps deri kıvrım kalınlığı, subskapular deri kıvrım kalınlığı, el kavrama gücü ölçümü yöntemleri ile yapılabilir (18). Besin alımının değerlendirilmesi için tüketilen yiyecekler, sıvı gıdalar, öğün zamanları

ve aralıkları, alınan takviyeler, besin miktarları sorgulanmalıdır. Yirmi dört saatlik ve üç günlük besin tüketim kayıtlarından yararlanılabilir. Bu yöntemler ile hastanın besin tüketim tercihleri ve besin tüketim yeterlilik durumları belirlemektedir (19, 20). Hastanın beslenme alışkanlıkları değişse de temel besin ögeleri olarak, karbonhidratlar, proteinler ve yağlar ile vitamin ve minerallerin yeterli alınması gerekir. Kronik karaciğer hastalarında gerekli enerji, protein, vitamin ve minerallerin alınması, az ve sık olacak şekilde beslenme düzeni sağlanmalıdır. Yetersiz beslenmeyi önlemek için hastalara oral, enteral ve parenteral beslenme desteği verilebilmektedir.

BESİN DESTEKLERİ

Besin destekleri; vitamin, mineral, esansiyel yağ asitleri, aminoasitler, çeşitli bitkiler ve bitkilerin ekstraktlarını içeren, diyeti desteklemek amacıyla alınan, besin ögelerini yüksek miktarda vücuda sağlayan konsantre ve ekstrakte edilmiş ürünlerdir. Sağlıklı bireylerde sağlıklı bir beslenmede besin desteğine ihtiyaç yoktur (21). Karaciğer hastalıklarında hastalığın beslenme durumu ve besin metabolizması üzerine derin bir etkisi vardır. Bu sebeple makro ve mikro besin eksikliklerine sebep olabilmektedir. Ortaya çıkabilecek eksikliklerin düzeltilmesi için erken müdahalede bulunmak semptomları azaltabilir, yaşam kalitesini ve klinik sonuçları iyileştirebilir (22).

E VİTAMİNİ

E vitamini, hücre zarında serbest radikallerin temizleyicisi olarak görev yapan, bağışıklık tepkisini uyarabilen ve yan etkilere neden olmayan, normal hücre fonksiyonları için kritik roller oynadığı iyi bilinen bir antioksidandır (23). İn vitro ve in vivo çalışmalar, E vitamininin, esas olarak hücre aracılı bağışıklığı artırarak bağışıklık sistemi fonksiyonlarını iyileştirebildiğini ileri sürmüştür (24). E vitamini eksikliği yeterli ve dengeli beslenmede çok karşılaşılan bir tablo değildir. Özellikle yetersiz beslenme ve malnütrisyon durumlarında eksikliği görülebilir. E vitamini içeren diyet takviyesinin insan sağlığı üzerinde ek bir yararlı sonucu olup olmadığı hala açık bir tartışmadır. Androne ve ark. (25) tarafından 1998 yılında interferon tedavisine cevap vermeyen hepatit B'li 22 hastada yapılan çalışmada hastalarda 3 aylık E vitamini uygulama-

sının etkisi değerlendirilmiş ve 5 hastada tam bir biyokimyasal ve virolojik yanıt bulunmuştur. Böylece kronik hepatit B'li hastalarda E vitamini güvenli ve faydalı bir tedavi yöntemi olarak düşünülmeye başlanmıştır. E vitaminin hücre aracı bağıışıklığı arttırdığı gösterildiğinden, bazı klinik deneyler kronik hepatit B'li hastalarda bu vitaminin etkisi araştırılmaya çalışılmıştır ve karaciğer hasarına karşı koruma sağlayabileceği düşünülmektedir (26). Yine Andreone ve ark. (27) 2001 yılında 32 hepatit B'li hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 15 hastaya 3 ay boyunca günde iki kez 300 mg E vitamini verilmiş, 17 hasta ise kontrol grubu olarak belirlenmiştir. On beş ay yapılan gözlem sonunda E vitamini alan grupta, normal alanin aminotransferaz (ALT) seviyelerine ulaşan hasta sayısı ($p=0,011$), HBV DNA negatifleşen hasta sayısı ($p=0,039$) ve tedaviye tam yanıt veren hasta sayısı ($p=0,0019$) kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Lavine (28) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise 11 obeziteye bağlı nonalkolik steatohepatitli hasta 4-10 ay arası takip edilerek günde 400-1200 IU arasında oral E vitamini kullanılmış, sonuçta katılımcıların serum ALT ($p<0,001$), aspartat amino transferaz (AST) ($p<0,002$) ve alkalen fosfataz (ALP) ($p<0,003$) seviyelerindeki düşüş anlamlı bulunmuştur.

Ayrıca E vitamininin T hücre aracı işlevi geliştirdiği gösterilmiştir. Bu etkiler muhtemelen E vitamininin antioksidan özelliklerine dayanmaktadır. Ön çalışmalar ile, E vitamininin bazı mikroRNA'ların (miR) ekspresyon profillerini düzenleyebildiğini göstermiştir (29). Özellikle E vitamininin oksidatif stresle ilişkili 8 miR'nin (miR-16, miR-21, miR-122, miR-125b, miR-146a, miR-155, miR-181a, miR-223) ekspresyonunu arttırdığı rapor edilmiştir. Pleiotropik etkileri nedeniyle bu miR'lerin sentezinin sıkı modülasyonu, virüse karşı koruyucu bağıışıklık tepkisini artırabilir (30). E vitamini tarafından modüle edilen bazı mikroRNA'lar çift işleve sahiptir. Bunlar yalnızca bağıışıklık sisteminin normal işlevini korumak ve gereksiz ve anormal bir inflamatuvar yanıtın gelişmesini önlemek için değil, aynı zamanda doğrudan anti-HBV aktivitesi ile ilgilidir (31). Fiorino ve ark. (32) yaptıkları meta analiz çalışmasında, E vitamini kullanımının hepatit B'li hastalarda HBeAg serokonversiyonunu indüklemeye olası olduğunu artırabileceği bulunmuştur.

Gerner ve ark. (33) yaptıkları çalışmada ise kronik hepatit B'li çocuk ve ergenlerde E vitamininin iyi tolere edildiğini ve plasebo ile tedavi edilen hastalardan daha yüksek HBeAg serokonversiyon oranı sağladığını gösterilmiştir. Çalışmada E vitamini ile tedavi edilen 69 çocuğun % 23,2'si viral replikasyonun serum belirteçleri (HBeAg ve HBV DNA) için negatif olmuştur.

Hepatit B'li hastalarının kan E vitamini düzeyleri seviyelerine bakıldığında ise Karatay ve ark. (34) tarafından yapılan bir çalışmada E vitamin düzeyi 30 nmol/mL kesim noktası olarak alındığında hasta grubunda E vitamini eksikliği oranının kontrol gruba göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Herbay ve ark. (35) tarafından viral hepatitli 48 hasta ile kontrol grubunu oluşturan 32 kişi üzerinde yapılan çalışmada katılımcıların plazma E vitaminleri karşılaştırılmıştır. Sonuçta çalışma grubu plazma E vitamini seviyeleri kontrol grubundan farklı bulunmamış fakat düşük alfa tokoferol düzeylerinin artmış karaciğer transaminaz düzeyi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Yüksek transaminazları olan hastaların (ALT>100 U/L, $n=14$), kontrollere göre %23 daha düşük E vitamini seviyesi sergilediği görülmüştür ($p<0,01$). Çalışmaların karşılaştırılması **Tablo 1**'de verilmiştir.

Tablo 1: Makaleye dahil edilen çalışmaların karşılaştırılması

Çalışmalar (ilk yazar, yıl)	Dizayn	Çalışma yapılan ülke	Katılımcı yaş aralığı, tanısı ve sayısı	Müdahale	Sonuç
Andreone, 1998 (25)	Randomize kontrollü çalışma	İtalya	Kronik hepatit B tanılı 12 Müdahale 12 Kontrol 12 Toplam 24	3 ay boyunca günde 2 kez 300 mg E vitamini takviyesi ve 9 ay takip	Müdahale grubundaki 5 hastada tam bir biyokimyasal ve virolojik yanıt bulunmuştur ($p=0,019$)
Andreone, 2001 (27)	Randomize kontrollü çalışma	İtalya	Kronik hepatit B tanılı 18 yaş üzeri 17 Kontrol 17 Müdahale 15 Toplam 32	3 ay boyunca Günde 2 kez 300 mg E vitamini takviyesi ve 15 ay takip	E vitamini alan grupta, normal ALT seviyelerine ulaşan hasta sayısı ($p=0,011$), HBV DNA negatifleşen hasta sayısı ($p=0,039$) ve tedaviye tam yanıt veren hasta sayısı ($p=0,0019$) kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
Lavine, 2000 (28)	Pilot çalışma	Amerika Birleşik Devletleri	Kronik hepatit B tanılı <16 yaş 11 Kontrol 0 Müdahale 11 Toplam 11	5,2 ay boyunca kan değerlerine göre 400-1200 IU/gün E vitamini takviyesi ve 4-10 ay arası takip	Katılımcıların serum ALT ($p<0,001$), AST ($p<0,002$) ve ALP ($p<0,003$) seviyelerindeki düşüş anlamlı bulunmuştur.
Gerner, 2008 (33)	Randomize kontrollü çalışma	Almanya	1-17 yaş arası kronik hepatit B tanılı 20 kişi Müdahale 56 kişi Toplam 76 kişi	6 ay boyunca vücut ağırlıklarına göre 200-600 IU/gün E vitamini takviyesi ve 12 ay takip	Müdahale grubunda kontrol grubundaki hastalardan daha yüksek HBeAg serokonversiyon oranı sağlandığı gösterilmiştir. Çalışmada E vitamini ile tedavi edilen çocukların % 23,2'si, kontrol grubunun %8,7'si viral replikasyonun serum belirteçleri (HBeAg ve HBV DNA) için negatif olmuştur ($p=0,13$).
Karatay, 2019 (34)	Vaka kontrollü prospektif metot	Türkiye	19-75 yaş arası 30 sağlıklı kişi Müdahale 33 otoimmün hepatit hastası Toplam 63 kişi	Serum E vitamini seviyeleri saptanmıştır.	Hasta grubunun vitamin E değeri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşük saptanmıştır ($p<0,05$). Hasta grubunun fibrozis evresi ile vitamin E değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).
Hербay, 1996 (35)	Vaka kontrollü prospektif metot	Almanya	18 yaş üzeri 32 sağlıklı kişi Müdahale 48 viral hepatitli (15 i hepatit B) kişi Toplam 80 kişi	Serum E vitamini seviyeleri saptanmıştır.	Yüksek transaminaz olan hastaların (ALT > 100 U/L, $n=14$), kontrol grubundaki sağlıklı kişilere göre %23 daha düşük E vitamini seviyesi sergilediği görülmüştür ($p<0,01$).

Kronik Hepatit B, kronik karaciğer hastalığına yol açarak yetersiz beslenme ve buna bağlı yetersiz besin emilimine ve sentezine sebep olur. Yetersiz beslenme hastalıkta klinik tablonun ağırlaşmasına, vitamin eksikliklerine sebep olabilmektedir. Literatürde E vitaminin kronik karaciğer hastalıklarının seyri üzerine etkisi ile ilgili yapılan çalışma sayısı oldukça azdır. Mevcut çalışmalarda hasta sayısı az olup çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır. Bu nedenle çok merkezli, uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. E vitamini eksikliğin multidisipliner bir ekip tarafından tespit edilmesi, E vitaminin yeterli suplementasyonunun sağlanması ve eksikliğin hasta-lık üzerine etkisi bakımından çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Lanini S, Ustianowski A, Pisapia R, Zumla A, Ippolito G. Viral Hepatitis: Etiology, Epidemiology, Transmission, Diagnostics, Treatment, and Prevention. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33(4):1045-62.
2. Brody H. Hepatitis B. *Nature*. 2022;603(7903):45.
3. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560-99.
4. Cuadrado A, Perelló C, Cabezas J, et al. Update on epidemiology of hepatitis B in a low-endemic European country: There is still much to do. *J Viral Hepat*. 2020;27(11):1261-5.
5. Akhan S, Aynioğlu A, Çağatay A, et al. Kronik Hepatit B Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi *Klinik Dergisi*. 2014;27(Özel Sayı 1):2-18.
6. Tabak F, Tosun S (editörler). *Viral Hepatit 2013*. In: Tosun S. (editör). *Türkiye’de viral hepatit B epidemiyolojisi: yayınların meta analizi*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği. 2013:27-80.
7. Ural O. Kronik Hepatit B’de Değişenler Epidemiyoloji: Dünya ve Türkiye. IX. Ulusal Viral Hepatit Sempozyumu. Malatya. Erişim Tarihi: 13.05.2017.
8. Belopolskaya M, Avrutin V, Kalinina O, et al. Chronic hepatitis B in pregnant women: Current trends and approaches. *World J Gastroenterol*. 2021;21;27(23):3279-89.
9. Hou J, Cui F, Ding Y, et al. Management Algorithm for Interrupting Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B Virus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(10):1929-36.
10. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi*. In: Bilgiç A, Özacar T (editörler). *Hepatit B Virusu*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002;2:1350-70.
11. Chisari FV, Ferari C. Hepatitis B virus immuno pathogenesis. *Annu Rev Immunol*. 1995;13:29-60.
12. Bolukbas C, Bolukbas FF, Horoz M, et al. Increased oxidative stress associated with the severity of the liver disease in various forms of hepatitis B virus infection. *BMC Infect. Dis*. 2005;5:95-101.
13. Reboux N, Cadranet JF, Noursbaum JB. What is the impact of hepatic steatosis on liver stiffness in patients with chronic hepatitis B? *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021;45(2):101494.
14. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2019;70(1):172-93.
15. Dawson P.A. Bile Secretion and the Enterohepatic Circulation. Feldman M, Friedman S.L, Brandt J.L, editörler. *Sleisenger and Fordtran’s Gastrointestinal and Liver Disease*. 2016;1:1085-99.
16. Esin K, Bingöl FN, Akbulut G. Kronik Karaciğer Hastalarında Beslenme Tedavisi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2017;6(1); 157-65.
17. Saunders J, Brian A, Wright M, Stroud M. Malnutrition and nutrition support in patients with liver disease. *Frontline Gastroenterol*. 2010;1(2):105-11.
18. Erdim A, Aktan AÖ. Evaluation of perioperative nutritional status with subjective global assessment method in patients undergoing gastrointestinal cancer surgery. *Turkish Journal Of Surgery*. 2017;33(4):253-57.
19. Wasantwisut EU, Rosado J, Gibson R. Nutritional assessment: methods for selected micronutrients and calcium. Squires VR, editor. *The Role of Food, Agriculture, Forestry and Fisheries in Human Nutrition*. Oxford: Eolss Publishers. 2011; (1):1-13.
20. Pekcan G. Beslenme durumunun saptanması. Ankara: T.C Sağlık Bakanlığı; 2008:52.
21. Pungpapong S, Kim WR, Poterucha JJ. Natural history of hepatitis B virus infection: an update for clinicians. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:967-75.
22. Kozeniecki M, Ludke R, Kerner J, Patterson B. Micronutrients in Liver Disease: Roles, Risk Factors for Deficiency, and Recommendations for Supplementation. *Nutrition in Clinical Practice*. 2020;35(1);50-62.
23. Meydani M. Vitamin E. *Lancet*. 1995;345:170-5.
24. Traber MG, Atkinson J. Vitamin E, antioxidant and nothing more. *Free Radic Biol Med*. 2007;43:4-15.
25. Andreone P, Gramenzi A, Bernardi M. Vitamin E for chronic hepatitis B. *Ann. Intern. Med*. 1998;128:156-7.
26. Ngu JH, Gearry RB, Frampton CM, Stedman CAM. Predictors of poor outcome in patients with autoimmune hepatitis: a population-based study. *Hepatology*. 2013;57(6):2399-406.

- 27.** Andreone P, Fiorino S, Cursaro C, et al. Vitamin E as treatment for chronic hepatitis B: Results of a randomized controlled pilot trial. *Antiviral Res.* 2001;49:75–81.
- 28.** Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: A pilot study. *The Journal of Pediatrics.* 2000;136 (6):734-8.
- 29.** Tang XL, Xu MJ, Li ZH, et al. Effects of vitamin E on expressions of eight micro RNAs in the liver of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Fish Shellfish Immunol.* 2013;34:1470-5.
- 30.** Gaedicke S, Zhang X, Schmelzer C, et al. Vitamin E dependent microRNA regulation in rat liver. *FEBS Lett.* 2008;15;582(23-24):3542-6.
- 31.** Zhao X, Sun L, Mu T, et al. An HBV-encoded miRNA activates innate immunity to restrict HBV replication. *J Mol Cell Biol.* 2020;12(4):263-76.
- 32.** Fiorino S, Bacchi-Reggiani ML, Leandri P, et al. Vitamin E for the treatment of children with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis: a systematic review and meta-analysis. *World J Hepatol.* 2017;9(6):333-42.
- 33.** Gerner P, Posselt HG, Krahel A, et al. Vitamin E for the treatment of hepatitis B: A randomized placebo controlled trial. *World J Gastroenterol.* 2008;14(47):7208-13.
- 34.** Karatay E, Karakuş K, Koç ÖD, ve ark. Otoimmün Hepatit Serum Vitamin E Düzeyi. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2019;21(1):37-43.
- 35.** Herbay AV, Stahl W, Niederau Claus, et al. Diminished Plasma Levels of Vitamin E in Patients with Severe Viral Hepatitis. *Free Rad. Res.* 1996;25(6):461-6.