

# KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Cilt/ Volume:16  
Sayı/ Number:3  
e- ISSN:2547-9598

Yıl  
Year **2021**

**KSU MEDICAL JOURNAL**





<http://tipfakultesi.ksu.edu.tr/>



### **Dergi Sahibi**

Prof.Dr. Niyazi CAN

### **Yayın Kurulu**

#### **Baş Editör**

Prof. Dr. Özkan GÜNGÖR  
(KSÜ Tıp Fakültesi)

#### **Editörler**

Doç.Dr.Orçun ALTUNÖREN  
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Doç.Dr.Selçuk NAZİK  
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Doç. Dr. Mahmut ARSLAN  
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Doç. Dr. Tuba Tülay KOCA  
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Doç. Dr. Aslı YAYLALI  
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Dr. Öğretim Üyesi Sezgin TOPUZ  
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Doç. Dr. Raziye Şule GÜMÜŞTAKIM  
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Dr. Öğretim Üyesi Burcu KARAOKUR  
AKKÖK  
(KSÜ Tıp Fakültesi)

#### **Yabancı Dil Editörü**

Doç. Dr. Tuba Tülay KOCA  
(KSÜ Tıp Fakültesi)

#### **İstatistik Editörü**

Dr. Öğr. Üyesi Adem DOĞANER  
(KSÜ Tıp Fakültesi)

#### **Sekreter**

Mustafa TÜRKER

#### **Yazışma Adresi**

KSÜ Tıp Fakültesi  
Dekanlık Dergi Editörlüğü  
46100 Kahramanmaraş

#### **Mail:**

ozkan.gungor@yahoo.com  
ogungor@ksu.edu.tr

**Tel:** 0344 300 34 08

**Faks:** 0344 300 34 09

# DERGİ DANIŞMA Kurulu

Bülent KANTARÇEKEN	(Kahramanmaraş)
Perihan ÖZTÜRK	(Kahramanmaraş)
Sena ULU	(İstanbul)
İsmail KOÇYİĞİT	(Kayseri)
Zafer YÜKSEL	(Kahramanmaraş)
Özgür ÖZMEN	(Erzurum)
Behice KURTARAN	(Adana)
Mehmet BOŞNAK	(Kahramanmaraş)
Şeyda ÇANKAYA	(Alanya)
Cengiz DİLBER	(Kahramanmaraş)
Mehmet Muhittin YALÇIN	(Ankara)
Salih TAŞKIN	(Ankara)
Kenan TOPAL	(Adana)
Mehmet BEKERECİOĞLU	(Kahramanmaraş)
Ramazan GÜNEŞAÇAR	(Alanya)
Erhan TATAR	(İzmir)
Deniz Cemgil ARIKAN	(Kahramanmaraş)
Sibel EYİĞÖR	(İzmir)
Fatih TEMİZ	(Kahramanmaraş)
Fatma Özlem ORHAN	(Kahramanmaraş)
Osman CELBİŞ	(Malatya)
Juan Jesus CARRERO	(İsveç)
Jamal MUSAYEV	(Azerbaycan)
Prem CHARLES	(Hindistan)
Anar İBRAHİMOV	(Azerbaycan)
Müşfiq ORUCOV	(Azerbaycan)
Evren KOCABAŞ ARGON	(ABD)
Nazan GURU NAİDU	(İngiltere)
Subramaniam GURU NAİDU	(İngiltere)
Soe Moe AUNG	(Nijerya)
Morsi ABDALLAH	(Danimarka)

## AMAÇ

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi bilimsel bir dergi olup, tıbbın çeşitli alanlarında araştırma makaleleri, olgu sunumları ve derlemeleri yayınlar

## KAPSAM

Dergi Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (KSÜ) Tıp Fakültesinin yayın organı olup, ulusal ve uluslar arası tüm tıbbi kurum ve personele ulaşmayı hedeflemektedir. Derginin yayın prensipleri, bağımsız, ön yargısız ve çift-kör hakemlik ilkelerine dayanmaktadır. Yayın Kurulu, Uluslararası Tıp Dergisi Editörleri Konseyi (ICMJE) ve Yayın Etik İlkeleri Komisyonu (COPE) ilkeleri çerçevesinde çalışır.

Yayın aşamasında ve kabul sonrasında yazarlardan hiçbir ücret talep edilmemektedir. KSÜ Tıp Fakültesi Dergisi yılda 3 sayı olmak üzere 4 ayda bir (Mart, Temmuz, Kasım) bir çıkar. Derginin yazı dili Türkçe ve İngilizcedir.

## AIM

KSU Medical Journal is a scientific journal which aims to publish original articles, case reports and reviews on different fields of medicine.

## SCOPE

KSU Medical Journal is the official journal of Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine and aims to reach all national and international medical institutions and staff. It has the highest ethical and scientific standards and has no commercial concerns in publishing manuscript. The publication principles of the journal are based on the principles of independent, peer-review and double-blinded refereeing. Editorial Board of the KSU Medical Journal complies with the criteria of the International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), and Committee on Publication Ethics (COPE).

No fee is requested from the authors at the publishing stage and after acceptance. Journal is published every 4 months (March, July, December), 3 times a year. The publication language of the journal is Turkish and English.

## YAYIN KURALLARI

Yayınlanmak için gönderilen makalelerin daha önce başka bir yerde yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Eğer makalede daha önce yayınlanmış; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmek zorundadır. Bilimsel toplantılarda sunulan özetler, makalede belirtilmesi koşulu ile kabul edilir. Dergiye gönderilen makale biçimsel esaslara uygun ise, editör ve en az yurt içi-yurt dışı iki danışmanın incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayınlanır.

## BİLİMSEL SORUMLULUK

Tüm yazarların gönderilen makalede akademik-bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır. Yazar olarak belirlenen isimler çalışmayı planlanması, yapılması, yazılması veya revize edilmesi aşamasında görev almalıdırlar. Bütün yazarlar makalenin son halini kabul etmelidirler. Makalelerin bilimsel kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

## ETİK SORUMLULUK

Dergi, “İnsan” ögesinin içinde bulunduğu tüm çalışmalarda Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygunluk (Web sayfası erişim adresi: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>) ilkesini kabul eder. Bu tip çalışmaların varlığında yazarlar, makalenin “Gereç Ve Yöntemler” bölümünde bu prensiplere uygun olarak çalışmayı yaptıklarını, kurumlarının etik kurullarından ve çalışmaya katılmış insanlardan “Bilgilendirilmiş olur” (Informed Consent) aldıklarını belirtmek zorundadır.

Çalışmada “Hayvan” ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin “Gereç ve Yöntemler” bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals ( Web sayfası erişim adresi: [www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır.

Eğer makalede direkt-indirekt ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ve varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar) bildirmek zorundadır. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

## PUBLICATION GUIDELINES

Articles are accepted for publication on the condition that they are original, are not under consideration by another journal, or have not been previously published. Direct quotations, tables, or illustrations that have appeared in copyrighted material must be accompanied by written permission for their use from the copyright owner and authors.

All articles are subject to review by the editors and referees. Acceptance is based on significance, and originality of the material submitted. If the article is accepted for publication, it may be subject to editorial revisions to aid clarity and understanding without changing the data presented.

## SCIENTIFIC RESPONSIBILITY

All authors should have contributed to the article directly either academically or scientifically. All persons designated as authors should contribute planning, performing, writing or reviewed of manuscript. All authors should approve the final version. It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets scientific criterias.

## ETHICAL RESPONSIBILITY

The Journal adheres to the principles set forth in the Helsinki Declaration (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>) and holds that all reported research involving “Human beings” conducted in accordance with such principles. Reports describing data obtained from research conducted in human participants must contain a statement in the Material And Methods section indicating approval by the institutional ethical review board and affirmation that Informed Consent was obtained from each participant.

All papers reporting experiments using animals must include a statement in the Material and Methods section giving assurance that all animals have received humane care in compliance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals ([www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)) and indicating approval by the institutional ethical review board. If the proposed publication concerns any commercial product, the author must include in the cover letter a statement indicating that the author(s) has (have) no financial or other interest in the product or explaining the nature of any relation (including consultancies) between the author(s) and the manufacturer or distributor of the product. It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets ethical criteria.

## İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Tüm retrospektif, prospektif ve deneysel araştırma makaleleri biyoistatistiksel olarak değerlendirilmeli ve uygun plan, analiz ve raporlama ile belirtilmelidir

## YAZIM DİLİ YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRME

Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. Makalelerde Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya [www.tdk.org/dergi](http://tdk.org/dergi) adresi, ayrıca Türk Tıbbi Derneklerinin kendi branşlarına ait terimler sözlüğü esas alınmalıdır. İngilizce makaleler ve İngilizce özetler, dergiye gönderilmeden önce dil uzmanı tarafından değerlendirilmelidir.

## MAKALE GÖNDERMEK İÇİN

Tüm yazılar editorial ofise <http://dergipark.gov.tr/ksutfd> URL adresinden online olarak gönderilmelidir. Detaylı bilgi dergi web sitesinden ayrıntılı olarak sağlanabilir. Ayrıca gönderilmiş olan makalelerdeki yazım ve dilbilgisi hataları, makalenin içeriğine dokunmadan, redaksiyon komitemiz tarafından düzeltilmektedir.

## YAYIN HAKKI

1976 Copyright Act'e göre, yayınlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiyi yayınlayan kuruma aittir. Yazılardaki düşünce ve öneriler tümüyle yazarların sorumluluğundadır.

## STATISTICAL EVALUATION

All retrospective, prospective and experimental research articles must be evaluated in terms of biostatistics and it must be stated together with appropriate plan, analysis and report. p values must be given clearly in the manuscripts

## EVALUATION OF THE WRITING LANGUAGE

The official languages of the Journals are Turkish and English. Manuscripts and abstracts in English must be checked for language by an expert. It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets spelling and grammar rules

## FOR SUBMITTING AN ARTICLE

All manuscripts and editorial correspondence must be submitted online to the editorial Office <http://dergipark.gov.tr/ksutfd>. Detailed submission information is provided at the online editorial office web site.

## COPYRIGHT STATEMENT

In accordance with the Copyright Act of 1976, the publisher owns the copyright of all published articles. Statements and opinions expressed in the published material herein are those of the author(s).



## YAZI ÇEŞİTLERİ

Dergiye yayınlanmak üzere gönderilecek yazı çeşitleri şu şekildedir:

**Orijinal Araştırma:** Kliniklerde yapılan prospektif-retrospektif ve her türlü deneysel çalışmalar yayınlanabilmektedir.

### Yapısı:

Özet: Ortalama 200-250 kelimededen oluşan Türkçe ve İngilizce bölümlü özet olmalıdır [amaç (objective), gereç ve yöntemler (material and methods), bulgular (results) ve sonuç (conclusion)]

Giriş

Gereç ve Yöntemler

Bulgular

Tartışma

Teşekkür

Kaynaklar

### Derleme:

Doğrudan veya davet edilen yazarlar tarafından hazırlanır. Tıbbi özellik gösteren her türlü konu için son tıp literatürünü de içine alacak şekilde hazırlanabilir. Yazarın o konu ile ilgili basılmış yayınlarının olması özellikle tercih nedenidir.

### Yapısı:

Özet (Ortalama 200-250 kelime, bölümsüz, Türkçe ve İngilizce)

Konu ile ilgili başlıklar

Kaynaklar

**Olgu Sunumu:** Nadir görülen, tanı ve tedavide farklılık gösteren makalelerdir. Yeterli sayıda fotoğraflarla ve şemalarla desteklenmiş olmalıdır.

### Yapısı:

Özet (ortalama 200-250 kelime; bölümsüz; Türkçe ve İngilizce)

Giriş

Olgu Sunumu

Tartışma

Kaynaklar

## CATEGORIES OF ARTICLES

The Journal publishes the following types of articles:

**Original Research Articles:** Original prospective or retrospective studies of basic or clinical investigations in areas relevant to medicine.

### Content:

Abstract (200-250 words; the structured abstract contain the following sections: objective, material and methods, results, conclusion; English and Turkish)

Introduction

Material and Methods

Results

Discussion

Acknowledgements

References

### Review Articles:

The authors may be invited to write or may submit a review article. Reviews including the latest medical literature may be prepared on all medical topics. Authors who have published materials on the topic are preferred.

### Content:

Abstract (200-250 words; without structural divisions; English and Turkish)

Titles on related topics

References

**Case Reports:** A unique unreported manifestation or treatment of a known disease process, or unique unreported complications of treatment regimens. They should include an adequate number of photos and figures.

### Content:

Abstract (average 200-250 words; without structural divisions; English and Turkish)

Introduction

Case report

Discussion

References

## YAZIM KURALLARI

Dergiye yayınlanması için gönderilen makalelerde aşağıdaki biçimsel esaslara uyulmalıdır. Makale, PC uyumlu bilgisayarlarda Microsoft Word programı ile yazılmalıdır.

## KISALTMALAR

Kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilir ve tüm metin boyunca o kısaltma kullanılır.

Başlıkta kesinlikle kısaltma kullanılmaz. Özette ise herkes tarafından kabul edilen kısaltmalar kullanılabilir (ör: MR, TSH..)

## ŞEKİL, RESİM, TABLO ve GRAFİKLER

Şekil, resim, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlenin sonunda belirtilmelidir.

Şekil, resim, tablo ve grafiklerin açıklamaları makale sonuna eklenmelidir.

Şekil, resim/fotoğraflar ayrı birer .jpg veya .gif dosyası olarak (pixel boyutu yaklaşık 500x400, 8 cm eninde ve 300 çözünürlükte taranarak) gönderilmelidir.

Kullanılan kısaltmalar şekil, resim, tablo ve grafiklerin altındaki açıklamada belirtilmelidir

Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir.

Resimler/fotoğraflar renkli, ayrıntıları görülecek derecede kontrast ve net olmalıdır.

## MANUSCRIPT PREPARATION

Authors are encouraged to follow the following principles before submitting their material. The article should be written in computers with Microsoft Word.

## ABBREVIATIONS

Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned. Abbreviation must not be used in title. Abbreviation accepted by everyone are used in abstract (MR, TSH...)

## FIGURES, PICTURES, TABLES and GRAPHICS

All figures, pictures, tables and graphics should be cited at the end of the relevant sentence.

Explanations about figures, pictures, tables and graphics must be placed at the end of the article.

Figures, pictures/photographs must be added to the system as separate .jpg or .gif files (approximately 500x400 pixels, 8 cm in width and scanned at 300 resolution).

All abbreviations used, must be listed in explanation which will be placed at the bottom of each figure, picture, table and graphic.

For figures, pictures, tables and graphics to be reproduced relevant permissions need to be provided. This permission must be mentioned in the explanation. Pictures/photographs must be in color, clear and with appropriate contrast.

## KAPAK SAYFASI

Makalenin başlığı (Türkçe ve İngilizce), kısa başlık (Türkçe ve İngilizce) tüm yazarların ad-soyadları, akademik ünvanları, kurumları, iş telefonu-GSM, e-posta ve yazışma adresleri belirtilmelidir. Makale daha önce tebliğ olarak sunulmuş ise tebliğ yeri ve tarihi belirtilmelidir.

## ÖZETLER

Yazı Çeşitleri bölümünde belirtilen şekilde hazırlanarak, makale metni içerisine yerleştirilmelidir.

## ANAHTAR KELİMELER

- En az 3 adet, Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır.
- İngilizce anahtar kelimeler “Medical Subject Headings (MeSH)”e uygun olarak verilmelidir (Bkz: [www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html)).
- Türkçe anahtar kelimeler MeSH terimlerinin aynen çevirisi olmalıdır. Bu yüzden anahtar kelimelerin, Türkiye Bilim Terimleri arasından seçilmesi gerekmektedir. Yazarlar bilgilendirme açısından “<http://www.bilimterimleri.com/> adresini ziyaret edebilirler.

## TEŞEKKÜR

Eğer çıkar çatışması, finansal destek, bağış ve diğer bütün editöryal (istatistiksel analiz, İngilizce/ Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım varsa, metnin sonunda sunulmalıdır.

## KAYNAKLAR

Kaynaklar makalede geliş sırasına göre yazılmalı ve metinde cümle sonunda noktalama işaretlerinden hemen önce paragraf içerisinde belirtilmelidir. Makalede bulunan yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 6 isim yazılıp “et al” eklenmelidir. Türkçe kaynaklarda “ve ark.” eklenmelidir. Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus’ta belirtilen şekilde olmalıdır (Bkz: [www.icmje.org](http://www.icmje.org)). Kişisel deneyimler ve basılmamış yayınlar kaynak olarak gösterilemez.

Kaynakların yazımı için örnekler (Noktalama işaretlerine lütfen dikkat ediniz):

Makale için;

Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, makale ismi, dergi ismi, yıl, cilt, sayfa no’su belirtilmelidir.

Örnek: Gungor O, Guzel FB, Sarica MA, Gungor G, Ganidagli B, Yurttutan N et al. Ultrasound Elastography Evaluations in Patient Populations With Various Kidney Diseases. *Ultrasound Q.* 2019;35(2):169-172.

## TITLE PAGE

A concise, informative title and short title (English and Turkish), should be provided. All authors should be listed with academic degrees, affiliations, addresses, office and mobile telephone and fax numbers, and e-mail and postal addresses. If the study was presented in a congress, the author(s) should identify the date/place of the congress of the study presented.

## ABSTRACT

The abstracts should be prepared in accordance with the instructions in the “Categories of Articles” and placed in the article file.

## KEYWORDS

- They should be minimally three, and should be written English.
- The words should be separated by semicolon (;), from each other.
- Key words should be appropriate to “Medical Subject Headings (MESH)” (Look: [www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html)).

## ACKNOWLEDGEMENTS:

Conflict of interest, financial support, grants, and all other editorial (statistical analysis, language editing) and/or technical assistance if present, must be presented at the end of the text.

## REFERENCES

References in the text should be numbered as superscript numbers and listed serially according to the order of mentioning on a separate page, doublespaced, at the end of the paper in numerical order. All authors should be listed if six or fewer, otherwise list the first six and add the et al. Journal abbreviations should conform to the style used in the Cumulated Index Medicus (please look at: [www.icmje.org](http://www.icmje.org)). Declarations, personal experiments, unpublished papers, thesis cannot be given as reference.

Examples for writing references (please give attention to punctuation):

Format for journal articles; initials of author’s names and surnames, titles of article, journal name, date, volume, number, and inclusive pages, must be indicated.

Example: Gungor O, Guzel FB, Sarica MA, Gungor G, Ganidagli B, Yurttutan N et al. Ultrasound Elastography Evaluations in Patient Populations With Various Kidney Diseases. *Ultrasound Q.* 2019;35(2):169-172.

**Kitap için:**

Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, bölüm başlığı, editörün(lerin) ismi, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir.

**Türkçe kitaplar için:**

Tür A. Emergency airway management and endotracheal intubation. Şahinoğlu AH. Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri. 2. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2003. p.9-16.

Yazar ve editörün aynı olduğu kitaplar için; Yazar(lar)ın/editörün soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, bölüm başlığı, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir.

**Türkçe kitaplar için:**

Eken A. Cosmeceutical ingredients: drugs to cosmetics products. Kozmesötik Etken Maddeler. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2006. p.1-7.

**İletişim:**

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Editörlüğü,

Avşar Yerleşkesi, KAHRAMANMARAŞ

e posta: tipfak@ksu.edu.tr, ogungor@ksu.edu.tr

Tel: 0 344 300 34 08

**Format for books:**

Initials of author's names and surnames, chapter title, editor's name, book title, edition, city, publisher, date and pages.

**Example;**

Underwood LE, Van Wyk JJ. Normal and aberrant growth. In: Wilson JD, Foster DW,eds. Williams' Textbook of Endocrinology. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p.1079-138.

Format for books of which the editor and author are the same person; Initials of author(s)' editor(s)' names and surnames chapter title, book title, edition, city, publisher, date and pages.

**Example;**

Solcia E, Capella C, Kloppel G. Tumors of the exocrine pancreas. Tumors of the Pancreas. 2nd ed. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1997. p.145-210.

**Communication:**

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Editörlüğü,

Avşar Yerleşkesi, KAHRAMANMARAŞ

e posta: tipfak@ksu.edu.tr, ogungor@ksu.edu.tr

Tel: 0 344 300 34 08

# İÇİNDEKİLER

## Contents

Yıl / Year: 2021  
Cilt / Volume: 16  
Sayı / Number: 3

### Araştırma Makaleleri (Research Articles)

- 305.** Migren ve Gerilim Tipi Baş Ağrısı Hastalarında Pattern Reversal ve Flaş Görsel Uyarılmış Potansiyeller  
*Sayfa* *Pattern Reversal and Flash Visual Evoked Potentials in Patients with Migraine and Tension-Type Headache*  
Ilker OZTURK, Halit FIDANCI
- 311.** Ankilozan Spondilit Tanılı Hastalarda Uyku Kalitesinin Hastalık Parametreleri ile Olan İlişkisinin Değerlendirilmesi  
*Sayfa* *Evaluation of The Relationship Between Disorder Parameters and Sleeping Quality in Ankylosing Spondylitis Patients*  
Sezgin ZONTUL, Zuhul ALTAY
- 316.** Akut Anterior Miyokard İnfarktüsü Geçiren ve Primer Perkütan Koroner Girişim Uygulanan Hastalarda Sol Ventrikül Apikal Trombüs Oluşumunun Öngördürücüleri: SYNTAX Skorunun Önemi  
*Sayfa* *Predictors Of Left Ventricular Apical Thrombus Formation in Patients With Acute Anterior Myocardial Infarction and Treated Primary Percutaneous Coronary Intervention: Importance of Syntax Score*  
Mahmut YILMAZ, Mehmet BALLI, Mustafa GUR
- 322.** Astımlı Çocuklarda Atak Sırasında Plazma Paraoksonaz Düzeylerinin ve PON-1 gen Polimorfizminin Önemi  
*Sayfa* *The Importance of Plasma Paraoxonase Levels And PON-1 Gene Polymorphism During An Attack in Children With Asthma*  
Irfan Oguz SAHIN, Osman GULSEVER
- 327.** Yanık Yoğun Bakım Ünitesi Hastalarında Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar  
*Sayfa* *Healthcare-Associated Infections Among Patients in Burn Intensive Care Unit*  
Sevil Alkan ÇEVİKER, Özgür GÜNAL, Süleyman Sırrı KILIÇ, Alper TAHMAZ, Alper CEYLAN
- 332.** Kronik İdiyopatik Ürtikerde Vitamin D Düzeyi  
*Sayfa* *Vitamin D Levels in Chronic Idiopathic Urticaria*  
Hülya NAZİK, Mehmet Kamil MÜLAYİM, Perihan ÖZTÜRK, Mine Müjde KUŞ
- 336.** Üniversite Hastanesi Acil Servisine Başvuran Akut Gastroenteritli Hastalarda Parazitik Ajanların Analizi  
*Sayfa* *An Analysis of Parasitic Agents In Patients With Acute Gastroenteritis Admitted to A University Hospital Emergency Department*  
Hakan HAKKOYMAZ, Selcuk NAZIK, Ali Ihsan KILCI, Ozlem GULER, Murat TEPE, Fatih Nazmi YAMAN
- 341.** Menopozal Semptomlar ve Etkileyen Faktörler: Türk Kadınları Örneği  
*Sayfa* *Menopausal Symptoms and Factors Affecting it: A Sample of Turkish Women*  
Evsen NAZIK, Sevban ARSLAN, Seda KARACAY YIKAR, Hakan NAZIK, Funda OZDEMİR, Serap EJDER APAY
- 350.** Çocukluk Çağı İmmün Trombositopenik Purpura (İTP) Hastalarının Yaş Gruplarına Göre Değerlendirilmesi  
*Sayfa* *Evaluation of Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) Patients According to Age Groups*  
Muhammed PARLAR, Can ACIPAYAM, Serpil DİNÇER, Ufuk Utku GÜLLÜ, Mustafa ÇOBANUŞAĞI, Hüsnü MARAŞLI

**357.** Ratlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Kolit Modelinde N-Asetil Sistein ve  $\beta$ -Glukanın Etkileri

**Sayfa**

*Effects of N-Acetyl Cystein and  $\beta$ -Glucan in Experimental Colitis Model in Rats*

Murat İSPİROĞLU, Bülent KANTARÇEKEN, Harun ÇIRALIK, Ertan BÜLBÜLOĞLU

**365.** Peptik Ülser Perforasyonlarında Nonoperatif Tedavi ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

**Sayfa**

*Nonoperative Treatment in Peptic Ulcer Perforations and Review of the Literature*

Ahmet BOZDAG, Baris GULTURK, Ali AKSU, Nizamettin KUTLUER, Mehmet Bugra BOZAN, Tamer GUNDOĞDU, Abdullah BOYUK

**369.** Saf Duktal Karsinoma İn situ'lu Hastalarda Adjuvan Radyoterapi Etkinliğinin Farklı Değişkenlere Göre Değerlendirilmesi

**Sayfa**

*Evaluation of Adjuvant Radiotherapy Efficacy in Pure Ductal Carcinoma In situ Patients According to Different Variables*

Feryal KARACA, Selahattin MENTES, Timuçin ÇIL, Sıddık KESKİN

**375.** Hemşirelerin Palyatif Bakımla İlgili Bilgileri

**Sayfa**

*Nurses' Knowledge About Palliative Care*

Filiz TAS, Dilek SOYLU, Ayse SOYLU

**382.** Palyatif Bakımda Nörolojik Hastalıklarda Hemşirelerin Bilgisi Yeterlimi?

**Sayfa**

*Do Nurses Have Enough Knowledge in Neurological Diseases in Palliative Care?*

Gulhan SARICAM, Kadriye KAHVECI, Dogan AKDOGAN

**388.** Komplikasyonsuz Gebeliklerde Pregnancy Associated Plasma Protein-A ve Serbest Human Koryonik Gonadotropin Değerlerinin Bebeğin Cinsiyeti, Kilosu ve Boyunu Belirlemedeki Yeri

**Sayfa**

*The Role of Pregnancy Associated Plasma Protein-A and Free Human Chorionic Gonadotropin Values in Determining Baby's Gender, Weight and Height in Uncomplicated Pregnancies*

Filiz ALKAN BAYLAN, Selim KARAKÜÇÜK

**393.** Obstruktif Uyku Apne Sendromu Olan Hastalarda Ambulatuvar Kan Basıncının Önemi ve Vücut Kitle İndeksinin Nondipping Patern Üzerine Etkisi

**Sayfa**

*The Importance of Ambulatory Blood Pressure and The Effect of Body Mass Index on Nondipping Pattern in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome*

Buket TUĞAN YILDIZ, Deniz TUNCEL BERKTAŞ, Gülizar SÖKMEN<sup>2</sup>

**397.** Okul Öncesi Dönem Down Sendromlu Çocuklarda D Vitamini Eksikliği

**Sayfa**

*Vitamin D Deficiency in Preschool Children with Down Syndrome*

Raikan BUYUKAVCI, Mehmet AKİF BUYUKAVCI

**401.** Cerrahi Geçiren Hastaların Erken Dönem Konfor Düzeyleri

**Sayfa**

*Comfort Levels of Patients at Early Postoperative Period*

Nursevim AYDINGÜLÜ, Sevban ARSLAN

**407.** Elektif Sezaryen Vakalarında Genel ve Spinal Anestezinin Hasta Memnuniyeti Açısından Karşılaştırılması

**Sayfa**

*Comparison of General and Spinal Anesthesia in Elective Cesarean Section in Terms of Patient Satisfaction*

Cengizhan YAVUZ, Gökçe Gişi, Aykut Urfalıoğlu, Ömer Faruk Boran, Bora Bilal, Gözen Öksüz, Mahmut Arslan, Hafize Öksüz, Hüseyin Yıldız, Şeyma Bahar

**412.** Anal Fistül Tedavisinde Minimal İnvaziv Seçenek; Fistül Traktının Lazer Ablasyonu, İlk Deneyimlerimiz, Retrospektif Çalışma

**Sayfa**

*Minimally Invasive Option in Anal Fistula Treatment; Laser Ablation of the Fistula Tract, Our First Experiences, Retrospective Study*

Yasin DURAN

**417.** Habituel Abortus Olan Gebelerde Homosistein Folik Asid ve Vit B12 Seviyelerinin Değerlendirilmesi

**Sayfa**

*Evaluation of Homocystein, Folic Acid and Vit B12 Levels in Patients with Recurrent Pregnancy Losses*

Gürkan ÇIKIM, Abdullah TOK



**421.** **Fibromiyalji Hastalarında D Vitamini Eksikliğinin Fiziksel Semptomlara Etkisinin İncelenmesi**  
*Sayfa* *Investigation of The Effect of Vitamin D Deficiency on Physical Symptoms in Fibromyalgia Patients*  
İhsan KARABULUT, Deniz KOCAMAZ, Begümhan TURHAN

**432.** **Fibroadenomların İçindeki ve Çevresindeki Histopatolojik Değişikliklerin Karşılaştırılması**  
*Sayfa* *Comparison of The Histopathologic Changes Within and Around Fibroadenomas*  
İlke Evrim SEÇİNTİ, Didar GÜRSOY

### Derleme (Review)

**439.** **Gebelikte Folik Asit, B12 Vitamini, D Vitamini ve İyot Destekleri Kullanmak Gerekli Midir? Olası Riskler**  
*Sayfa* *Is It Necessary Folic Acid, Vitamin B12, Vitamin D and Iodine Supplementation in Pregnancy? Possible Risks*  
Hilal ŞİMŞEK, Yasemin KARAAĞAÇ, Esra TUNÇER, Hülya YARDIMCI

### Olgu Sunumu (Case Report)

**448.** **Laron Sendromlu Perkütan Nefrolitotomi Hastasında Erektör Spina Plan Bloğu**  
*Sayfa* *Erector Spinae Plane Block For Percutaneous Nephrolithotomy Patient With Laron Syndrome*  
FEYZA ÇALIŞIR, ÖMER FARUK BORAN

**451.** **Citrobacter Youngae ile Enfekte Olmuş Kronik Subdural Higroma**  
*Sayfa* *Chronic Subdural Hygroma Infected with Citrobacter Youngae*  
İsmail SAĞIR, Esra KAYA, Kutsal DEVRİM SEÇİNTİ, Murat ARAL

**454.** **Bir Çocuk Hastada Foley Sonda ile Özofagustan Yabancı Cisim Çıkarılmasının Nadir bir Komplikasyonu: Özofagus Rüptürü**  
*Sayfa* *A Rare Complication of Foreign Body Removal from the Oesophagus by Foley Catheter in A Child: Esophageal Rupture*  
Tugay TARTAR, Unal BAKAL, Mehmet SARAC, Yesim EROGLU, Ahmet KAZEZ

**458.** **Subdural Hematomun Nadir Bir Nedeni: Enfektif Endokarditi Olan Çocukta Çoklu Septik Beyin Embolisi**  
*Sayfa* *A Rare Cause of Subdural Hematoma: Multiple Septic Brain Embolisms in A Child With Infective Endocarditis*  
Gül YUCEL

**463.** **Myroides Odoratus/Odorotimimus'a Bağlı İdrar Yolu Enfeksiyonu: Olgu Sunumu**  
*Sayfa* *Urinary Tract Infection due to Myroides Odoratus/Odorotimimus: Case Report*  
Burak KÜÇÜK, Buket TUĞAN YILDIZ, Hacer UĞURLU, Murat ARAL





# Migren ve Gerilim Tipi Baş Ağrısı Hastalarında Pattern Reversal ve Flaş Görsel Uyarılmış Potansiyeller

## Pattern Reversal and Flash Visual Evoked Potentials in Patients with Migraine and Tension-Type Headache

Ilker OZTURK<sup>1</sup>, Halit FIDANCI<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Adana City Training and Research Hospital, Department of Neurology, Adana, Turkey

<sup>2</sup> Adana City Training and Research Hospital, Department of Neurology, Division of Clinical Neurophysiology, Adana, Turkey

### Özet

**Amaç:** Migren ve gerilim tipi baş ağrısı (GTBA) en sık izlenen primer baş ağrılarıdır. Migren ve GTBA hastalarına görsel uyarılmış potansiyelleri (GUPlar) uygulayarak, bu primer baş ağrılarının patofizyolojisi ile ilgili bilgilerin elde edilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** Sağlıklı bireyler, epizodik migren ve epizodik GTBA hastaları bu prospektif çalışmaya dahil edildi. Tüm katılımcılara pattern reversal ve flaş GUPlar uygulandı. Hastalar interiktal dönemde iken GUP uygulandı. Ayrıca migren ve GTBA hastalarının baş ağrı şiddetleri Vizüel Analog Skala (VAS) ile analiz edildi.

**Bulgular:** Otuz bir sağlıklı birey, 27 GTBA hastası ve 31 migren hastası bu prospektif çalışmaya dahil edildi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet farklı değildi ( $p>0.05$ ). Migren hastalarının VAS skorları ( $8,0\pm 1,2$ ), GTBA hastalarının VAS skorlarına ( $6,5\pm 1,1$ ) göre daha yüksekti ( $p<0.001$ ). Kontrol, GTBA ve migren hastalarının sağ/sol P100 dalga latanslarının ortalaması sırasıyla  $89,8\pm 7,5/91,0\pm 6,2$ ,  $91,0\pm 4,9/91,3\pm 5,2$ ,  $97,6\pm 8,1/97,1\pm 7,5$  ms idi. Kontrol, GTBA ve migren hastalarının sağ/sol P2 dalga latanslarının ortalaması sırasıyla  $104,7\pm 15,9/104,8\pm 14,5$ ,  $98,6\pm 11,5/98,7\pm 10,8$ ,  $115,5\pm 16,3/118,3\pm 6,2$  ms idi. Migren grubunun P100, P2, N3, P3 dalgalarının latansları gerilim tipi baş ağrısı ve kontrol grubuna göre daha yüksekti ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Bu çalışma migren hastalarının GUP latanslarının kontrol ve epizodik GTBA hastalarına göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu bulgular migrenin patofizyolojisinde periferik mekanizmaların yanı sıra santral mekanizmaların rol oynadığına ve epizodik GTBA'nın periferik dokulardan kaynaklandığına işaret edebilir.

**Anahtar kelimeler:** Migren, Gerilim tipi baş ağrısı, Görsel uyarılmış potansiyeller

### Abstract

**Objective:** Migraine and tension-type headache (TTH) are the most common primary headaches. It was aimed to obtain information about the pathophysiology of these primary headaches by performing visual evoked potentials (VEPs) to patients with migraine and TTH.

**Material and Methods:** Healthy individuals, episodic migraine, and episodic TTH patients were included in this prospective study. Pattern reversal and flash VEPs were performed to all participants. VEP was applied while the patients were in the interictal period. In addition, headache severity of migraine and TTH patients were analyzed with Visual Analogue Scale (VAS).

**Results:** Thirty-one healthy individuals, 27 TTH patients, and 31 migraine patients were included in the study. Age and gender were not different between the groups ( $p>0.05$ ). VAS scores of migraine patients ( $8.0\pm 1.2$ ) were higher than those of TTH patients ( $6.5\pm 1.1$ ) ( $p<0.001$ ). The mean right/left P100 wave latencies of control, TTH, and migraine patients were  $89.8\pm 7.5/91.0\pm 6.2$ ,  $91.0\pm 4.9/91.3\pm 5.2$ ,  $97.6\pm 8.1/97.1\pm 7.5$  ms, respectively. The mean right/left P2 wave latencies of control, TTH, and migraine patients were  $104.7\pm 15.9/104.8\pm 14.5$ ,  $98.6\pm 11.5/98.7\pm 10.8$ ,  $115.5\pm 16.3/118.3\pm 6.2$  ms, respectively. The latencies of P100, P2, N3, and P3 waves in migraine group were higher than those in TTH and control groups ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** This study showed that migraine patients had higher VEP latencies than controls and episodic TTH patients. These findings may indicate that central mechanisms as well as peripheral mechanisms play a role in the pathophysiology of migraine and that episodic TTH originates from peripheral tissues.

**Keywords:** Migraine, Tension-type headache, Visual evoked potential

**Yazışma Adresi:** Halit FİDANCI, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bölümü, 01060, Yüreğir, Adana, Türkiye. Telefon: +90 553 3978308 Mail: dr.halitfidanci@gmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-2333-9360, 0000-0001-6573-9090

**Geliş tarihi:** 21.10.2020

**Kabul tarihi:** 14.11.2021

**DOI:** 10.17517/ksutfd.813817

## INTRODUCTION

Migraine and tension-type headache (TTH) are the most common primary headaches and the diagnosis is made by clinical findings (1, 2). There is no imaging method or electrophysiological test that can diagnose these two headaches or make the differential diagnosis of these two headaches. Visual evoked potential (VEP) is a neurophysiologic test that reflects the physiology of the visual pathways. Abnormalities in VEPs in patients with migraine have been shown in many studies (3-5). Conditions such as delay in P100 wave latency, absence of habituation of VEP amplitude are among these abnormalities (3-6). VEP and other neurophysiologic studies in migraine show that central mechanisms as well as peripheral mechanisms may play a role in the pathophysiology of migraine (1-6). Pattern reversal VEP (PrVEP) was used as a method in most of the migraine studies (3-5), and flash VEP (FVEP) was applied to migraine patients in some studies (7, 8). Although studies have been conducted on PrVEP – TTH (9-11), they are less in number than migraine -VEP studies. In addition, the number of studies in which FVEP was applied in patients with TTH was few (7). It was aimed to obtain information about the pathophysiology of migraine and TTH by using PrVEP and FVEP.

## MATERIAL AND METHODS

### Subjects

This prospective study was conducted in Clinical Neurophysiology Laboratory of Adana City Training and Research Hospital (ACTRH) between November 2018 and December 2019. Individuals with one of the following conditions were excluded from the study: disease that could cause neuropathy, such as diabetes mellitus; neurodegenerative disease; eye disorders such as cataracts and glaucoma. Individuals with headaches such as migraine and TTH were not included in the control group. Episodic migraine and episodic TTH were considered in individuals meeting the recommended criteria (12). Migraine and TTH patients were required to have no headache within 5 days prior to the VEP study. Patients with migraine and TTH using drugs such as antidepressants for headache prophylaxis were not included in the study. Considering the previous studies on migraine and TTH, it was decided that there should be a minimum of twenty-seven patients in each group (95% confidence interval, level 0.05 type 1 error) (4-6, 11). The mean headache severity of the patients during the last three months was analyzed using the visual analogue scale (VAS) (13). The procedures applied to all human participants were in accordance with ethical standards of the ACTRH ethics committee and the 1964 Helsinki declaration and its later amendments. Ethics committee approval was received from ACTRH Ethics Committee (number: 25/336). Written consent was obtained from all participants.

### VEP study

VEP study was performed with Cadwell Sierra Summit EMG unit (Cadwell Laboratories, Kennewick, Washington,

USA). PrVEP and FVEP were performed as recommended (14). Silver cup electrodes were used for recording. The high pass and low pass filters were 1 Hz and 100 Hz, respectively. Sensitivity and sweep rate were set at 5  $\mu$ V / division and 25 ms / division, respectively. Oz and Fz points were marked as recommended in the international 10-20 electroencephalography system. The active electrode was placed at Oz and the reference electrode at Fz. VEP test was performed when impedances were  $<5$  k $\Omega$  for all electrodes. CBOX 18.5" LED monitor and Cadwell LED Goggles were used for PrVEP and FVEP, respectively. The stimulus rate was 1 Hz for both PrVEP and FVEP. A black and white checkerboard was used for PrVEP. The point in the middle of the screen was red. The distance between the LED monitor and eyes of the participants was 100 cm, and check size was 41 min of arc (8x8 checkerboard was used). The contrast difference between black and white checks was 90% and the mean luminance is 240 cd m<sup>-2</sup>. The software program allowed the calculation of the interval between the time when the stimulus was delivered and the time when the checkerboards were seen on the LED monitor, which was 56 ms. PrVEP latencies have been corrected by the program considering this delay time. Two hundred VEP potentials were averaged for both PrVEP and FVEP, and this was done twice for each eye. N175, P100, N145 waves obtained by PrVEP and N1, P1, N2, P2, N3, P3 waves obtained by FVEP were analyzed. The latencies and P100 amplitudes (measured from N75 wave to P100 wave), and P2 amplitudes (measured from N2 wave to P2 wave) of these waves were calculated.

### Statistical Analysis

The Shapiro-Wilk test was used to determine the distribution of the data. Pearson's Chi-squared test was used to analyze categorical variables. Kruskal Wallis and Mann-Whitney U tests were used in group comparisons. Bonferroni correction was used for post hoc analysis and multiple comparisons. Mean  $\pm$  standard deviation (SD) and mean were calculated for descriptive statistics. Upper limits of VEP latencies obtained from controls were calculated as mean  $\pm$  2 SD. If p value was  $<0.05$ , it was considered statistically significant. Statistical Package for the Social Sciences (SPSS IBM Corp; Armonk, NY, USA) 22.0 was used to perform the statistical analysis.

## RESULTS

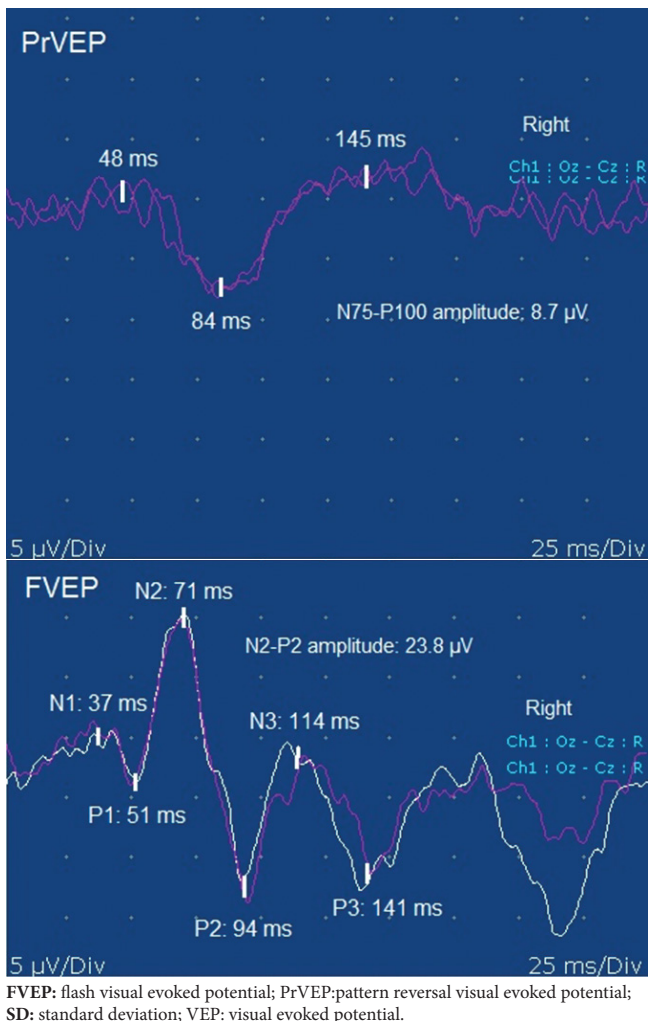
Thirty-one healthy individuals, 31 migraine and 27 TTH patients were included in the study. **Table 1** shows the demographic data of the participants. Age and gender were not different between the groups ( $p>0.05$ , **Table 1**). The VAS score of migraine patients was significantly higher than the VAS score of TTH patients ( $p<0.001$ , **Table 1**). The clinical characteristics of migraine patients are shown in **Table 2**.

An example of PrVEP and FVEP of a TTH patient is shown in **Figure 1**. **Table 3** shows the comparison of VEP parameters between groups. There was no significant difference between VEP parameters of the right and left eyes ( $p>0.05$ ). While N75, P100, N145, N2, P2 were obtained from all pa-

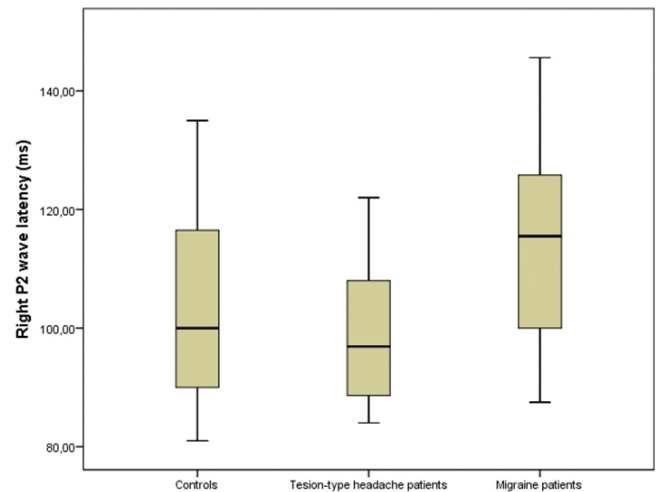
**Tablo 1. Descriptive features of the individuals**

Clinical feature	Controls (n=31)	Tension-type headache patients (n=27)	Migraine patients (n=31)	P value
Age (years)	34.1 ± 8.9 (19-54)	32.9 ± 9.9 (18-59)	32.4 ± 11.6 (18-57)	0.705
Gender: Male (%)	7 (22.6)	4 (14.8)	5 (16.1)	0.613
Duration of the disorder (median) (years)	-	3.7 ± 2.9 (2)	7.6 ± 8.3 (4)	0.078
VAS score (median)	-	6.5 ± 1.1 (7)	8.0 ± 1.2 (8)	<0.001

tients, other VEP parameters were obtained from some patients (Table 3). P100, P2, N3, P3 wave latencies were higher in migraine patients compared to controls and TTH patients ( $p < 0.05$ , Table 3). In addition, N75 wave latency was higher in migraine patients compared to controls ( $p < 0.05$ , Table 3). Figure 2 shows the right P2 wave latency among the groups. Upper reference limits for right and left P100 latencies were calculated as 104.8 ms and 103.4 ms, respectively. Upper reference limits for right and left P2 latencies were 136.5 ms and 133.8 ms, respectively. The number of migraine patients with abnormal P100 and P2 wave latency in the right or left eye was 7 (22.6%) and 4 (12.9%), respectively. P100 wave and P2 wave latencies were normal in patients with TTH.



**Figure 1.** An example of VEP of a patient with tension-type headache



**Figure 2.** Right P2 wave latency among groups

## DISCUSSION

Migraine and TTH are the two most common headaches that can cause limitations in daily life activities (1, 2, 15). They can negatively affect work life as well as daily life activities. It is known that migraine is more common in women (1, 2). TTH is also seen at a slightly higher rate in women, as the age increases, the frequency of TTH in men and women converges (1, 2, 16). The fact that the number of female in this study was higher than the number of male was consistent with the literature (1, 2, 16). Similar to previous studies, nausea / vomiting was seen in most patients in this study (1, 2, 17). Aura is seen in approximately one third of migraine patients (1, 2). The rate found in our study was consistent with this.

Headache severity is mostly moderate-severe in migraine, while it is mild-moderate in TTH (15, 16). The fact that the VAS scores found in this study are higher in migraine patients compared to TTH patients supports this situation. Since the treatments for these two headaches are different, it is important to differentiate them (1, 2). Clinical diagnostic criteria can differentiate the two diseases, but unfortunately migraine and TTH cannot be distinguished by laboratory tests or imaging methods. Although VEP parameters are found to be different in migraine and TTH patients in studies (10, 11), the use of neurophysiologic tests is limited in the diagnosis of these two headaches (18). The low number of mig-

**Table 3. PrVEP and FVEP parameters among groups**

VEP parameter	Controls Mean ± SD		Tension-type headache patients Mean ± SD		Migraine patients Mean ± SD		P value	
	Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left
<b>PrVEP</b>								
N75 latency (ms)	57.2 ± 6.5 (n=31)	57.2 ± 6.3 (n=31)	60.5 ± 5.9 (n=31)	59.9 ± 5.9 (n=31)	63.4 ± 5.5 (n=31)	61.8 ± 6.1 (n=31)	0.001*	0.022*
P100 latency (ms)	89.8 ± 7.5 (n=31)	91.0 ± 6.2 (n=31)	91.0 ± 4.9 (n=31)	91.3 ± 5.2 (n=31)	97.6 ± 8.1 (n=31)	97.1 ± 7.5 (n=31)	0.002*	<0.001*
N135 latency (ms)	134.3 ± 13.8	132.8 ± 12.4 (n=31)	134.8 ± 11.4 (n=31)	135.9 ± 11.4 (n=31)	144.9 ± 19.5 (n=31)	144.3 ± 19.5 (n=31)	0.071	0.056
P100 amplitude (µV)	9.5 ± 3.5 (n=31)	9.2 ± 3.4 (n=31)	10.0 ± 3.8 (n=31)	10.2 ± 4.3 (n=31)	10.1 ± 4.5 (n=31)	10.2 ± 4.3(n=31)	0.823	0.574
<b>FVEP</b>								
N1 latency (ms)	46.5 ± 10.1 (n=24)	47.6 ± 10.4 (n=24)	41.3 ± 4.7 (n=23)	40.5 ± 3.9 (n=22)	47.5 ± 11.7 (n=25)	46.9 ± 10.5 (n=25)	0.075	0.058
P1 latency (ms)	62.0 ± 12.1 (n=30)	63.1 ± 12.4 (n=25)	56.8 ± 6.9 (n=27)	57.3 ± 6.2 (n=23)	63.2 ± 14.4 (n=31)	64.3 ± 11.9 (n=27)	0.263	0.078
N2 latency(ms)	78.9 ± 13.2 (n=31)	80.4 ± 12.2 (n=31)	76.5 ± 8.4 (n=31)	76.6 ± 8.1 (n=31)	81.2 ± 13.5 (n=31)	83.3 ± 12.5 (n=31)	0.453	0.158
P2 latency (ms)	104.7 ± 15.9 (n=31)	104.8 ± 14.5 (n=31)	98.6 ± 11.5 (n=31)	98.7 ± 10.8 (n=31)	115.5 ± 16.3 (n=31)	118.3 ± 16.2 (n=31)	<0.001*	<0.001*
N3 latency (ms)	119.8 ± 18.7 (n=24)	121.8 ± 18.2 (n=26)	116.3 ± 15.9 (n=24)	108.6 ± 26.8 (n=21)	139.7 ± 24.2 (n=23)	139.0 ± 21.8 (n=26)	0.001*	<0.001*
P3 latency (ms)	143.5 ± 17.2 (n=24)	142.6 ± 15.7 (n=26)	139.5 ± 19.7 (n=24)	139.1 ± 21.1 (n=21)	165.7 ± 25.2 (n=23)	162.8 ± 22.8 (n=26)	0.001*	0.001*
P2 amplitude (µV)	14.7 ± 7.1	14.6 ± 7.5	11.8 ± 5.2	15.2 ± 24.2	15.2 ± 7.3	15.6 ± 7.3	0.195	0.052

Kruskal Wallis test was used in group comparisons. Bonferroni correction was used for post hoc analysis. If p value was <0.05, it was considered statistically significant. \*: Right and left N75 latency was higher in migraine patients compared to the controls (p = 0.001, p=0.017); Right P100 / Left P100 / Right P2 / Left P2 / Right N3 / Left N3 / Right P3 / Left P3 latency was higher in migraine patients compared to the control and tension-type headache patients (p < 0.001, p=0.009 / p = 0.006, p=0.012 / p=0.039, p<0.001 / p=0.003, p<0.001 / p=0.009, p=0.003 / p=0.015, p<0.001 / p=0.015, p=0.003 / p=0.009, p<0.001 ); FVEP, flash visual evoked potential; PrVEP, pattern reversal visual evoked potential; SD, standard deviation; VEP, visual evoked potential.

rain patients with P100 and P2 wave latency abnormalities found in our study supports this situation. The presence of abnormalities in VEP parameters in migraine patients compared to TTH patients may indicate that the pathophysiology of migraine and TTH are different. The pathophysiology of migraine and TTH has not been clearly elucidated. Peripheral pain mechanisms such as decreased relaxation of myofascial muscles are thought to play a role in episodic TTH (2, 16). On the contrary, the increase in the sensitivity of pain pathways in the central nervous system may explain the pathophysiology of chronic TTH (2, 16). There are many evidences showing that both peripheral and central mechanisms contribute to the pathophysiology of migraine (1, 2, 19). Activation of the trigeminal pathways, peripheral and central sensitizations are mechanisms that are thought to have a role in the pathophysiology of migraine (19). It is known that cerebral hyperexcitability is increased in patients with migraine, as shown by neurophysiologic studies such as VEP and auditory evoked potentials (18-20). VEP abnormalities found in episodic migraine patients in this study support this

situation. Since the patients in this study were taken during the interictal period, our findings may indicate that migraine may have an effect on the brain (21). On the contrary, the findings in this study suggest that peripheral pain mechanisms play a role in the pathophysiology of episodic TTH.

Although the origin of VEP waves is not known, there are studies showing that the P100 wave originates from the striate cortex. The N75 wave may be the initial response of the striate cortex. The N145 wave can originate from both the striate and the extrastriate cortex. In FVEP, unlike PrVEP, a large part of the retina is stimulated and therefore the response occurs over a large area of the cerebral cortex (14). VEP abnormalities in migraine patients found in this study were present in most VEP waves. This may indicate that a large area of the cerebral cortex is affected in migraine patients.

There were some limitations in this study. First, migraine patients were not divided into subgroups as those with aura and those without aura. The second limitation is that only patients with episodic TTH were included in this study. We



think that studies on VEP in episodic and chronic TTH patients will be very interesting.

In conclusion, this study showed that patients with migraine have VEP abnormalities, indicating increased cerebral hyperexcitability in migraine. Finding that the VEP parameters of episodic TTH patients in this study were not different from the controls may indicate that episodic TTH originates from peripheral structures.

**Conflicts of interests:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

**Author Contribution:** All authors contributed equally to the article.

## REFERENCES

- Burch R. Migraine and Tension-Type Headache: Diagnosis and Treatment. *Med Clin north Am.* 2019;103(2):215-233.
- Kahriman A, Zhu S. Migraine and Tension-Type Headache. *Semin Neurol.* 2018; 38(6):608-618.
- Mariani E, Moschini V, Pastorino GC, Rizzi F, Severgnini A, Tiengo M. Pattern reversal visual evoked potentials (VEP-PR) in migraine subjects with visual aura. *Headache.* 1990;30(7):435-438.
- Spreafico C, Frigerio R, Santoro P, Ferrarese C, Agostoni E. Visual evoked potentials in migraine. *Neurol Sci.* 2004;25(3):S288-S290.
- Yilmaz M, Bayazit YA, Erbagci I, Pençe S. Visual evoked potential changes in migraine. Influence of migraine attack and aura. *J Neurol Sci.* 2001;184(2):139-141.
- Sand T, Zhitniy N, White LR, Stovner LJ. Visual evoked potential latency, amplitude and habituation in migraine: a longitudinal study. *Clin Neurophysiol.* 2008;119(5):1020-1027.
- Gawel M, Connolly JF, Rose FC. Migraine patients exhibit abnormalities in the visual evoked potential. *Headache.* 1983;23(2):49-52.
- Raudino F. Visual evoked potential in patients with migraine. *Headache.* 1988;28(8):531-533.
- Rossi LN, Pastorino GC, Bellettini G, Chiodi A, Mariani E, Cortinovis I. Pattern reversal visual evoked potentials in children with migraine or tension-type headache. *Cephalalgia.* 1996;16(2):104-106.
- Akın R, Unay B, Sarici SU, Ulaş Ü, Gökçay E. Evaluation of visual evoked potentials in children with headache. *Turk J Pediatr.* 2005;47(2):150-152.
- Elmously L, Bayoumi A, Massoud H, Elmotty MA, Hafez M, Elsaid S. Evaluation of migraine and tension-type headache by evoked and event related potentials. *Al-Azhar Assiut Med J.* 2015;13(4):71-78.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38(1):1-211.
- Wewers ME, Lowe NK. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Res Nurs Health.* 1990;13(4):227-236.
- Holder GE, Celesia GG, Miyake Y, Tobimatsu S, Weleber RG. International Federation of Clinical Neurophysiology: recommendations for visual system testing. *Clin Neurophysiol.* 2010;121(9):1393-1409.
- Rizzoli P, Mullally WJ. Headache. *Am J Med.* 2018;131(1):17-24.
- Fumal A, Schoenen J. Tension-type headache: current research and clinical management. *Lancet Neurol.* 2008;7(1):70-83.
- Pryse-Phillips W, Aubé M, Bailey P, Becker WJ, Bellavance A, Gawel M, et al. A clinical study of migraine evolution. *Headache.* 2006;46(10):1480-1486.
- Aguggia M. Neurophysiological tests in primary headaches. *Neurol Sci.* 2004; 25(Suppl 3):S203-S205.
- Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache.* 2018;58(1): 4-16.
- Magis D, Lisicki M, Coppola G. Highlights in migraine electrophysiology: are controversies just reflecting disease heterogeneity?. *Curr Opin Neurol.* 2016;29(3):320-330.
- Chronicle E, Mulleners W. Might migraine damage the brain. *Cephalalgia.* 1994; 14(6):415-418.



# Ankilozan Spondilit Tanılı Hastalarda Uyku Kalitesinin Hastalık Parametreleri ile Olan İlişkinin Değerlendirilmesi

## Evaluation of The Relationship Between Disorder Parameters and Sleeping Quality in Ankylosing Spondylitis Patients

Sezgin ZONTUL<sup>1</sup>, Zuhale ALTAY<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Batman Bölge Devlet Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Batman, Türkiye

<sup>2</sup> İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, ankilozan spondilit tanılı hastalarda uyku kalitesinin hastalık parametreleri ve uyku bozukluğu yapabilecek diğer bazı nedenler ile olan ilişkisini değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya takipleri devam eden 122 ankilozan spondilit hastası dahil edildi. Hastalar VAS, short form-36 (SF-36), Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu kriterleri anketi, beck depresyon, beck anksiyete, BASMI, BASFI, BASDAI ölçekleri ile değerlendirildi. Hastaların demografik verileri, hastalıkları ile ilgili detaylı anamnezleri ve laboratuvar tetkikleri kaydedildi. Hastalar pittsburgh uyku kalitesi indeksine göre uyku kalitesi iyi olanlar ve kötü olanlar olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Gruplar bu ölçeklerden elde edilen sonuçlar ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Hastalarda genel popülasyona göre daha yüksek oranda kötü uyku kalitesi ve huzursuz bacak sendromu saptandı. Gruplar arasında ağrı, yaşam kalitesi, depresyon, anksiyete, BASFI ve BASDAI açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. BASMI ve huzursuz bacak sendromu açısından ise anlamlı fark saptanmadı.

**Sonuç:** Bu bulgulardan yola çıkarak AS hastalarında uyku bozukluklarına sık rastlandığı ve bunun ağrı, hastalık aktivitesi, anksiyete, depresyon, kötü yaşam kalitesi ve fonksiyonel durum ile yakından ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca huzursuz bacak sendromunun AS hastalarında sık rastlanan bir durum olduğu sonucuna varılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Ankilozan spondilit, Uyku kalitesi, Yaşam kalitesi, Huzursuz bacak

### Abstract

**Objective:** The aim of this study was to evaluate the relationship of quality of sleep with disease parameters and other possible reasons of sleep disorder in patients with ankylosing spondylitis.

**Material and Methods:** 122 patients with ankylosing spondylitis in an ongoing follow-up were included in the study. Patients were evaluated by VAS, short form-36 (SF-36), International RLS Study Group criteria survey, Beck depression, Beck anxiety, BASMI, BASFI and BASDAI scales. The demographic data of the patients, detailed anamnesis about their diseases and laboratory tests were recorded. The patients were divided into two groups according to the Pittsburgh Sleep Quality Index as those with good sleep quality and those with poor sleep quality. Groups were compared with the results obtained from the scale.

**Results:** There were higher rates of poor sleep quality and restless legs syndrome in patients compared to the general population. There were statistically significant differences in pain, quality of life, depression, anxiety, BASFI and BASDAI scores between the groups. There were no statistically significant difference between the groups in terms of BASMI and of restless legs syndrome.

**Conclusion:** It was detected that sleep disorders are common in patients with AS and these disorders were found to be closely associated with pain, disease activity, anxiety, depression, poor quality of life and functional status based on these findings. Also it was concluded that restless legs syndrome is a common situation in patients with AS.

**Keywords:** Ankylosing spondylitis, Sleep quality, Quality of life, Restless legs

**Yazışma Adresi:** Sezgin ZONTUL Batman Bölge Devlet Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Batman, Türkiye

Telefon: +90 0543 466 92 22, Fax: +90 344 380 10 37, Mail: sezginzontul@hotmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0001-5730-2286, 0000-0001-6332-0552

**Geliş tarihi:** 01.10.2020

**Kabul tarihi:** 27.12.2020

**DOI:** 10.17517/ksutfd.896763

## GİRİŞ

Ankilozan Spondilit (AS) başlıca aksiyel iskeleti ve sakroiliak eklemleri etkileyen, inflamatuvar bel ağrısı yapan ve çeşitli derecelerde yapısal ve fonksiyonel bozukluklara neden olan kronik, sistemik, inflamatuvar bir romatolojik hastalıktır (1).

Ağrı, tutukluk, yorgunluk ve uyku problemleri AS hastalarının önemli problemleridir (2). AS hastalarında uykuya dalmada zorluk ve kötü uyku kalitesi ağrıyla ilişkilidir (3). AS'li hastalarda görülen inflamatuvar bel ağrısının karakteristik özelliği gecenin ikinci yarısındaki aksiyel ağrı ve sertlik nedeniyle oluşan uyku bozukluklarıdır (4).

Bu hastalarda genel şikayet ağrı olduğundan uyku bozukluğu yapan nedenin de ağrı olduğu düşünülebilir. Fakat günlük pratikte hastaların hastalık aktivitesi düşük olsa da kötü uyku kalitesi yakınmalarına rastlamaktayız. Uyku kalitesi; ağrı, hastalık durumu ve psikososyal değişkenlerinde dahil olduğu çok sayıda faktörden etkilenir(5,6).

Biz bu çalışmada AS'li hastalarda hastalık aktivitesi, spinal mobilite, hastanın fonksiyonel durumu ile uyku kalitesi arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık. Bunun yanında uyku kalitesini bozan başka nedenlerde olabileceğinden depresyon, anksiyete, huzursuz bacak sendromu ve kötü yaşam kalitesi ile uyku kalitesi arasındaki ilişkiyi belirlemeyi planladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

01/2015-06/2015 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon (FTR) polikliniğine başvuran Modifiye New York ve/veya Assessment of Spondylo Arthritis International Society(ASAS) aksiyel SpA kriterlerine göre AS tanısı almış 18-65 yaş arası gönüllü tüm hastalar çalışma için değerlendirildi. Kesitsel bir çalışma olarak dizayn edildi. Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapılmıştır. Gebeliği olanlar, uyku kalitesini bozacak mevcut akut hastalığı olanlar, destek mobilize olamayanlar çalışmaya dahil edilmedi. Toplam 122 hasta çalışmaya alındı. Hastalara ağrı değerlendirmesi için Vizuel Analog Skala(VAS), uyku kalitesi değerlendirmesi için Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ), yaşam kalitesini değerlendirmek için SF-36, Huzursuz bacak sendromu(HBS) açısından değerlendirmek için Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu kriterleri anketi, psikolojik değerlendirme için Beck depresyon ve Beck anksiyete, fonksiyonel durum açısından Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), spinal mobilitenin değerlendirilmesi açısından Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) ve hastalık aktivitesi için Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ölçekleri kullanıldı.

PUKİ 7 alt bileşenden oluşur. Her bir bileşen 0-3 puan üzerinden değerlendirilir. Toplam puan 0-21 arasında bir değere sahip olur. Toplam PUKİ puanının  $\leq 5$  olması iyi uyku kalitesini  $>5$  olması kötü uyku kalitesini göstermektedir. SF-

36 sağlığa ilişkin yaşam kalitesinin sekiz boyutta incelendiği bir ölçektir. Her boyut 0-100 arasında skorlanır. Yüksek skor daha iyi sağlık durumunu gösterir. Beck depresyon ve Beck anksiyete ölçekleri 21'er sorudan oluşurlar. Her bir soru 0-3 puan üzerinden değerlendirilir. Skor yükseldikçe hastalığın şiddeti artar. HBS tanı kriterleri 4 bileşenden oluşur. Hastalığın tanısının konulabilmesi için kişinin bu ölçekteki kriterlerin tamamına sahip olması gerekmektedir. BASDAI 6 sorudan oluşan bir testtir. 0-10 arasında skorlanır. Yüksek skor hastalık aktivitesinin daha yüksek olduğunu gösterir. BASFI 0-10 arasında skorlanır. Yüksek skor hastanın fonksiyonel durumunun daha kötü olduğunu gösterir. BASMI 0-10 arasında skorlanır. Yüksek skor daha kötü spinal mobilitayı gösterir.

## İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerinin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS for Windows version 17.0 yazılım programı kullanıldı. Araştırmamızdaki nicel değişkenlerin tanımlanması Ortalama (X)  $\pm$  Standart Sapma (SD), Ortanca (min - max) ile nitel değişkenlerin tanımlanması ise sayı (n) ve yüzde (%) ile yapıldı. Nicel değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro Wilk normallik testi ile test edildi. Testin sonucuna göre grupların karşılaştırılmasında unpaired t testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Nitel değişkenlerin karşılaştırılması Pearson Ki Kare Analizi ile yapıldı.  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## SONUÇLAR

Çalışmamıza AS tanısı konmuş ve takipleri devam eden 122 hasta alındı. Çalışmaya katılan hastaların 89'u erkek 33'ü kadındı. Hastaların 114 tanesi AS için medikal tedavi alırken 8 tanesi ilaçsız takip ediliyordu. Hastalar uyku bozukluğu olmayanlar (PUKİ1) ve uyku bozukluğu olanlar (PUKİ2) olmak üzere iki gruba ayrıldı. PUKİ'ye göre hastaların 48'inde uyku bozukluğu saptanırken 74'ünde uyku bozukluğu saptanmadı. Hasta grupları arasında yaş, cinsiyet, medeni hal, beden kitle indeksi, eğitim düzeyi, meslek ve sistemik hastalık açısından anlamlı fark yoktu (**Tablo 1**). Gruplar yaşam kalitesi, huzursuz bacak sendromu, depresyon, anksiyete ve AS parametreleri açısından karşılaştırıldı (**Tablo 2 ve 3**).

Hastaların yaşam kalitesi SF-36 anketi ile değerlendirildi. Uyku kalitesi iyi (PUKİ 1) ve kötü (PUKİ 2) olanlar 8 alt parametrede karşılaştırıldı. Her iki grup arasında SF-36'nın alt grupları olan fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, fiziksel rol, duygusal rol, ruh sağlığı, canlılık, bedensel ağrı, genel sağlık açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı (sırasıyla  $p=0,0001$ ,  $p=0,0001$ ,  $p=0,0001$ ,  $p=0,003$ ,  $p=0,0001$ ,  $p=0,0001$ ,  $p=0,0001$ ,  $p=0,0001$ ).

Gruplar HBS varlığı açısından karşılaştırıldı. 122 hastanın 44'ünde HBS saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,299$ ).

Beck depresyon ve Beck anksiyete ölçekleri ile PUKİ hasta grupları arasında karşılaştırma yapıldı. PUKİ 2 grubunda depresyon ve anksiyete puanları belirgin olarak yüksekti (sırasıyla  $p=0,0001$ ,  $p=0,0001$ ).



**Tablo 1. Hastaların tanımlayıcı özelliklerinin uyku bozukluğu olan ve olmayan gruplara göre karşılaştırılması**

PARAMETRELER	PUKİ1(74)	PUKİ2(48)	P
<b>Yaş</b>			
Ortanca(min-max)	41(18-60)	41(19-65)	0,617
X±SD	39,86±9,99	40,81±10,5	
<b>Cinsiyet n (%)</b>			
Erkek	55(74,3)	34(70,8)	0,672
Kadın	19(25,7)	14(29,2)	
<b>Medeni hal n (%)</b>			
Evli	61(82,4)	40(83,3)	0,898
Bekar	13(17,6)	8(16,7)	
<b>VKİ(kg/m<sup>2</sup>)</b>			
Ortanca(min-max)	25,53(18,28-38,51)	26,97(20,45-37,09)	0,087
<b>Eğitim düzeyi, n (%)</b>			
Okuryazar değil+ Okuryazar+ İlkokul	24(32,4)	12(25)	0,678
Ortaokul+ Lise	33(44,6)	24(50)	
Üniversite	17(23)	12(25)	
<b>Meslek, n (%)</b>			
Çalışıyor	48	29	0,619
Çalışmıyor	26	19	
<b>Sistemik kronik hastalık, n (%)</b>			
Var	8(10,8)	8(16,6)	0,349
Yok	66(89,2)	48(83,3)	

PUKİ= Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi VKİ= Vücut Kitle İndeksi X= Ortalama SD=Standart Sapma

**Tablo 2. Uyku bozukluğu olan ve olmayan grupların SF 36 alt parametreleri, beck depresyon, beck anksiyete ve ankilozan spondilitin hastalık parametreleri açısından karşılaştırılması.**

PARAMETRELER	PUKİ1(74)	PUKİ2(48)	P
	Ortanca(min-max)		
SF-36 Fiziksel Fonksiyon	85(20-100)	65(25-100)	0,0001
SF-36 Sosyal Fonksiyon	87,5(25-100)	62,5(12,5-100)	0,0001
SF-36 Fiziksel rol	100(0-100)	0(0-100)	0,0001
SF-36 Duygusal rol	100(0-100)	33,3(0-100)	0,003
SF-36 Ruh Sağlığı	74(20-100)	52(12-88)	0,0001
SF-36 Canlılık	55(10-90)	30(0-80)	0,0001
SF-36 Bedensel Ağrı	88,8(11,1-100)	44,4(0-100)	0,0001
SF-36 Genel Sağlık	50(15-100)	35(0-95)	0,0001
Beck depresyon	5(0-28)	14,5(1-44)	0,0001
Beck anksiyete	5,5(0-45)	14,5(1-49)	0,0001
BASDAI	1,6(0-5,9)	3,8(0,8-8,3)	0,0001
BASFI	1,2(0-8,1)	2,85(0,3-7,6)	0,0001
BASMI	1(0-9)	1,5(0-8)	0,087
VAS	1(0-8)	5(0-10)	0,0001

PUKİ= Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi SF-36= Short Form 36 BASDAI= Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index BASFI= Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index BASMI= Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index VAS= Vizüel Analog Skala

**Tablo 3. Uyku bozukluğu olan ve olmayan grupların huzursuz bacak sendromu açısından karşılaştırılması**

	PUKİ1 n (%)	PUKİ2 n (%)	P
Huzursuz bacak sendromu var	24(32,4)	20(41,7)	0,299
Huzursuz bacak sendromu yok	50(67,6)	28(58,3)	
Total	74(100)	48(100)	

PUKİ= Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi

PUKİ1 ve PUKİ2 grupları BASDAI, BASFI, BASMI ve global VAS açısından karşılaştırıldı. BASDAI açısından gruplar arası karşılaştırmada PUKİ1 ortanca değer 1,6 iken PUKİ2' de 3,8' idi. BASFI açısından ortanca değer PUKİ1' de 1,2 PUKİ2' de 2,85 olarak hesaplandı. BASDAI ve BASFI açısından gruplar arası anlamlı fark saptandı (sırasıyla  $p=0,0001$ ,  $p=0,0001$ ). Hem BASDAI hem de BASFI açısından uyku kalitesi iyi olanlarda daha iyi sonuçlar elde edildi. BASMI için ise ortanca değer PUKİ1' de 1 iken PUKİ2' de 1,5 olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ( $p=0,087$ ). VAS açısından değerlendirildiğinde PUKİ1 ortanca değeri 1 iken PUKİ2 ortanca değeri 5 bulundu ( $p=0,0001$ ).

## TARTIŞMA

AS'li hastalarda uyku kalitesini değerlendirmeyi hedeflediğimiz bu çalışmada pittsburgh uyku kalite indeksine göre hastaların %39,3' ünde kötü uyku kalitesi tespit ettik. Genel popülasyonda uyku sorunlarının sıklığı %15-35 olarak bulunmuştur (7-9). Batmaz ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada AS hastalarında uyku sorunlarının normal popülasyona göre daha sık olduğu sonucuna ulaşmışlardır. 80 AS hastası üzerinde yapılan bu çalışmada, PUKİ' ye göre hastaların %50' sinde kötü uyku kalitesi olduğu belirtilmiştir (10). Hultgren ve arkadaşları AS' li hem kadın hem de erkek hastaların, genel popülasyon ile karşılaştırıldığında daha büyük oranda kötü uykuya sahip olduklarını ve bunun öncelikle ağrıya bağlı olduğunu belirtmişlerdir (11).

SF-36 ile yaptığımız yaşam kalitesi değerlendirmesinin tüm alt parametrelerinde uyku kalitesi iyi olan hasta grubunda daha iyi sonuçlar elde ettik. Hultgren ve arkadaşlarının çalışmasında uyku bozuklukları ile yaşam kalitesi ve yorgunluk arasında sıkı bir ilişki olduğu gösterilmiştir(11).

Çalışmamızda uyku kalitesinin HBS ile ilişkisini karşılaştırdığımızda ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,299$ ). Buna rağmen uyku kalitesi kötü olanlarda HBS oranı daha yüksek bulunmuştur. HBS için yapılan birçok prevalans çalışmasında nüfusun %2-15' inde HBS olduğu bildirilmiştir (12,13). Tekataş ve arkadaşının yapmış olduğu çalışmada, AS hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek oranda HBS bildirilmiştir. 130 AS hastası ve 91 sağlıklı kontrol grubunun dahil edildiği bu çalışmada, AS hastalarında HBS sıklığı %30,8 iken kontrol grubunda %13,2 olduğu belirtilmiştir (14). Bizim çalışmamızda ise AS hastalarının %36,1' inde HBS saptanmıştır.

Anlamlı istatistiksel farkın olmamasının nedeninin hasta sayısının yetersizliği ve AS' li hastalarda uyku kalitesini bozan daha öncelikli nedenler olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Sayar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ağrı şiddeti, anksiyete ve depresyon ile kötü uyku kalitesi arasında anlamlı korelasyon olduğu belirtilmiştir (15). Li ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada benzer sonuçlara ulaşmış olup uyku bozukluğunun başlıca sebepleri olarak gece ağrısı, total sırt ağrısı, depresyon ve anksiyete olduğunu belirtmişlerdir (16). Bizim yaptığımız çalışmada da anksiyete ve depresyon açısından gruplar arasında anlamlı fark saptandı. Ayrıca ağrı açısından da gruplar arasında anlamlı fark olduğu tespit edildi.

Çalışmamızda BASMI açısından uyku kalitesi iyi olanlarda daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,087$ ). Li ve arkadaşlarının yapmış olduğu benzer bir çalışmada uyku kalitesi ile BASMI arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (16). Ancak Batmaz ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise uyku kalitesi ile spinal mobilite kısıtlanması arasında açık bir ilişki olduğu bulunmuştur (10). Çalışmamızda anlamlı bir fark ortaya çıkmamasını, BASMI skoru yüksek olan hastaların hastalık aktivitesinin düşük olmasına ve kullanılan non-parametrik testlerin dezavantajına bağlı olabileceğini düşündük.

Da Costa ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kötü fonksiyonel durum ile uyku bozukluğu arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır (17). Benzer şekilde Aydın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BASFI ile PUKİ skorları arasında anlamlı ilişki belirtilmiştir (18). Bizim çalışmamızda da gruplar arasında BASFI skoru açısından anlamlı fark görüldü.

Çalışmamızda uyku kalitesi kötü olan hasta grubunda BASDAI skorunun belirgin olarak yüksek olduğu gözlemlendi. Aydın ve arkadaşları da çalışmamıza benzer şekilde yüksek hastalık aktivitesinde daha kötü uyku kalitesi olduğu vurgulamışlardır (18). Literatürde mevcut diğer çalışmaların sonuçları bizim sonuçlarımız ile paralellik göstermektedir (10,16,19).

Sağlıklı kontrol grubunun olmaması, hastaların fibromiyalji açısından değerlendirilmemesi, polisomnografi gibi uykuyu daha objektif değerlendirecek bir yöntemin kullanılmaması bu çalışmanın limitasyonlarıdır.

Sonuç olarak; hastalarımızda genel popülasyona göre

daha yüksek oranda uyku bozukluğu tespit edilmiştir. Kötü uyku kalitesi ile iyi uyku kalitesine sahip gruplar arasında yaşam kalitesi, ağrı şiddeti, depresyon, anksiyete, BASDAI ve BASFI skorları açısından fark saptanırken HBS ve BASMI skoru açısından benzerlik mevcuttu. Ancak kötü uyku kalitesine sahip olan hastalarda daha yüksek oranda HBS mevcut olduğu görüldü. Ayrıca HBS' nin genel popülasyona göre çok daha yüksek oranda olduğu sonucuna varıldı.

Sonuç olarak, Bu bulgulardan yola çıkarak AS hastalarının uyku açısından ayrıntılı bir şekilde sorgulanması ve tedavi planlanırken uyku bozukluklarının da göz önüne alınması gerektiği kanaatine vardık. Literatürde AS' de uyku bozukluğunu ele alan çalışmalar olmasına rağmen çok daha fazla sayıda hastayı içine alan randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

**Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı:** Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

**Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti:** Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

## KAYNAKLAR

- Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007 Apr 21;369(9570):1379-1390.
- Ward MM. Health-related quality of life in ankylosing spondylitis: a survey of 175 patients. *Arthritis Care Res*. 1999 Aug;12(4):247-255.
- Jamieson AH, Alford CA, Bird HA, Hindmarch I, Wright V. The effect of sleep and nocturnal movement on stiffness, pain, and psychomotor performance in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 1995 Jan-Feb;13(1):73-78.
- Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum*. 2006 Feb;54(2):569-578.
- Drake CL, Roehrs T, Roth T. Insomnia causes, consequences, and therapeutics: an overview. *Depress Anxiety*. 2003;18(4):163-76.
- Power JD, Perruccio AV, Badley EM. Pain as a mediator of sleep problems in arthritis and other chronic conditions. *Arthritis Rheum*. 2005 Dec 15;53(6):911-9.
- Eddy M, Walbroehl GS. Insomnia. *Am Fam Physician*. 1999 Apr 1;59(7):1911-1916.
- Rajput V, Bromley S. Chronic insomnia: a practical review. *Am Fam Physician*. 1999 Oct 1;60(5):1431-1438.
- National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Insomnia. Insomnia: assessment and management in primary care. *Am Fam Physician*. 1999 Jun;59(11):3029-3038.
- Batmaz İ, Sarıyıldız MA, Dilek B, Bez Y, Karakoç M, Çevik R. Sleep quality and associated factors in ankylosing spondylitis: relationship with disease parameters, psychological status and quality of life. *Rheumatol Int*. 2013 Apr;33(4):1039-1045.
- Hultgren S, Broman JE, Gudbjornsson B, Hetta J, Lindqvist U. Sleep disturbances in outpatients with ankylosing spondylitis: a questionnaire study with gender implications. *Scand J Rheumatol*. 2000;29(6):365-369.
- Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ, et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med*. 2005 Jun 13;165(11):1286-1292.
- Bjorvatn B, Leissner L, Ulfberg J, Gyiring J, Karlsborg M, Regeur L, et al. Prevalence, severity and risk factors of restless legs syndrome in the general adult population in two Scandinavian countries. *Sleep Med*. 2005 Jul;6(4):307-312.
- Tekatas A, Pamuk ON. Increased frequency of restless leg syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2015 Jan;18(1):58-62.
- Sayar K, Arikan M, Yontem T. Sleep quality in chronic pain patients. *Can J Psychiatry*. 2002 Nov;47(9):844-848.
- Li Y, Zhang S, Zhu J, Du X, Huang F. Sleep disturbances are associated with increased pain, disease activity, depression, and anxiety in ankylosing spondylitis: a case-control study. *Arthritis Res Ther*. 2012 Oct 11;14(5):215.
- Da Costa D, Zummer M, Fitzcharles MA. Determinants of sleep problems in patients with spondyloarthropathy. *Musculoskelet Care*. 2009 Sep;7(3):143-161.
- Aydin E, Bayraktar K, Turan Y, Omurlu I, Taştaban E, Sendur OF. Sleep quality in patients with ankylosing spondylitis. *Rev Bras Reumatol*. 2015 Jul-Aug;55(4):340-345.
- Nie A, Wang C, Song Y, Xie X, Yang H, Chen H. Prevalence and factors associated with disturbed sleep in outpatients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2018 Aug;37(8):2161-2168.

# Akut Anterior Miyokard İnfarktüsü Geçiren ve Primer Perkütan Koroner Girişim Uygulanan Hastalarda Sol Ventrikül Apikal Trombüs Oluşumunun Öngördürücüleri: SYNTAX Skorunun Önemi

*Predictors Of Left Ventricular Apical Thrombus Formation in Patients With Acute Anterior Myocardial Infarction and Treated Primary Percutaneous Coronary Intervention: Importance of Syntax Score*

Mahmut YILMAZ<sup>1</sup>, Mehmet BALLI<sup>1</sup>, Mustafa GUR<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Mersin Training and Research City Hospital, Department of Cardiology, Mersin, Turkey

<sup>2</sup> Mersin IMC Hospital, Department of Cardiology, Mersin, Turkey

## Özet

**Amaç:** Sol Ventrikül (SV) apikal trombüs oluşumu Anterior Miyokard İnfarktüsü (AMİ) geçiren hastalarda SV apikal anevrizma ve sistolik disfonksiyonun eşlik ettiği önemli bir istenmeyen olaydır. SYNTAX skoru koroner arter hastalarında kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin önemli bir belirteçidir. Çalışmamızda AMİ geçiren hastalarda SV apikal trombüs oluşumu ile SYNTAX skoru ve diğer risk faktörleri arasındaki ilişkiyi araştırdık.

**Gereç ve Yöntemler:** AMİ geçiren ve primer perkütan koroner girişim uygulanan ardışık 205 hasta çalışmamıza dahil edildi (Kadın:35/Erkek:170, ortalama yaş: 55,8 ± 9,6 yıl). Koroner arter hastalığının ciddiyeti SYNTAX skoru ile değerlendirildi. Hastalar apikal trombüs varlığı (n=19) veya yokluğuna (n=186) göre iki gruba ayrıldı.

**Bulgular:** Apikal trombüs olan grupta sistolik ve diyastolik kan basıncı daha düşük olarak bulundu (p<0,001 her ikisi için). Apikal trombüs saptanan hastalarda SYNTAX skoru daha yüksek Sol Ventriküler Atım Oranı (SVAO) daha düşük olarak saptandı (p<0,001 her ikisi için). Çok değişkenli analizde SYNTAX skoru (p=0,003), düşük sistolik kan basıncı varlığı (p=0,006) ve düşük SVAO (p=0,001)'in SV apikal trombüs oluşumunu bağımsız olarak öngördüğünü saptadık.

**Sonuç:** Çalışmamızda azalmış SVAO, düşük sistolik kan basıncı ve yüksek SYNTAX skorunun (>18,25) perkütan koroner girişim uygulanan AMİ hastalarında SV trombüs oluşumu açısından yakın takip edilmesinin akılcı bir yaklaşım olabileceği sonucuna vardık.

**Anahtar Kelimeler:** Sol Ventrikül, Trombüs, SYNTAX skoru

## Abstract

**Objective:** Left ventricular (LV) apical thrombus development is one of the important adverse events in patients with anterior ST elevation myocardial infarction (STEMI) and accompanies with LV apical aneurysm and systolic dysfunction. SYNTAX score is an important determinant of cardiovascular morbidity and mortality in patients with coronary artery disease. We aimed that the relationship between LV apical thrombus and SYNTAX score and other clinical risk factors patients with anterior STEMI.

**Material and Methods:** A total of 205 consecutive anterior STEMI patients undergoing primary PCI (35 female/ 170 male mean age: 55.8 ± 9.6 years) were included in our study. We assessed the severity and complexity of coronary artery disease by using SYNTAX score. The patients were divided into two groups; patients with apical thrombus (n=19) and patients without apical thrombus (n=186).

**Results:** We found that systolic and diastolic blood pressure were lower patients with apical thrombus groups. (p<0.001 for both). Syntax score was higher and LV ejection fraction (LVEF) is lower in patients with apical thrombus (p<0.001 for both). We also showed that LV apical thrombus formation was independently associated with lower systolic blood pressure (p=0.006), SYNTAX score (p=0.003), and depressed LVEF (p=0.001).

**Conclusion:** In this study, impaired LVEF, lower systolic blood pressure and SYNTAX score have been found to be predictors of LV thrombus generation. Patients presenting with anterior myocardial infarction who have high SYNTAX scores (> 18.25) at PPCI should be followed up closely.

**Key Words:** Left Ventricular, Thrombus, SYNTAX score

**Yazışma Adresi:** Mehmet BALLI, Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Mersin, Türkiye

Telefon: +90 533 737 81 11, Mail: dr\_mehmetballi@hotmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-4268-5090, 0000-0002-0994-760X, 0000-0002-2053-8567, 0000-0002-6660-8313

**Geliş tarihi:** 08.11.2020

**Kabul tarihi:** 23.11.2020

**DOI:** 10.17517/ksutfd.823196



## INTRODUCTION

Primary percutaneous coronary interventions (PPCI) is the important reperfusion strategy in patients with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) (1) and many adversely factors may contribute to patients outcomes such as delaying time, accompanied comorbidities and hemodynamic status (2). It is well known that co-existence with obstructive coronary artery disease apart from the infarct related artery have realated with poor prognosis following PPCI (3). In addition to the other complications, left ventricular (LV) apical thrombus formation is the one of the major complication of anterior STEMI and usually accompanies with left ventricular apical aneurysm and systolic dysfunction (4). Presence of left ventricular thrombus formation is also linked with the arterial and cerebrovascular embolic complications (5). Previous studies have showed that endothelial damage, hypercoagulability, infarct size, left ventricular aneurysm and anterior myocardial infarct localization are the major risk factors of the thrombus development (6, 7). SYNTAX (Between PCI With TAXUS™ and Cardiac Surgery) score is an also key determinant of cardiovascular morbidity and mortality in patients with STEMI (8). Since we have no clear data, we aimed to investigate that the relationship between the frequency of LV apical thrombus formation and SYNTAX score and other clinical risk factors.

## MATERIAL AND METHODS

Two hundred and five consecutive patients with Anterior STEMI who underwent PPCI were included in this study and then patients were divided into the two groups according to left ventricular thrombus presence. Patients with a history of coronary intervention or coronary artery bypass surgery, history, previous myocardial infarction, cardiac failure or valvular heart disease, history of end stage renal failure, active infection, cancer, hematological diseases, autoimmune diseases, pregnancy, anemia, recent blood transfusion and patients with atrial fibrillation were excluded from the study. All demographic and clinical data were prospectively collected and patients were followed by outpatients clinic for 3 months. Informed consent was obtained from all patients and study was also approved by our local ethical committee.

Anterior STEMI, Hypertension (HT), Diabetes mellitus (DM), Atrial fibrillation (AF) and Hyperlipidemia (HPL) were defined according to previously published guidelines (9-11). Patients with baseline hematocrit levels <39% for males and <36% for females were accepted anemia patients. All echocardiographic measurements were performed using Vivid 4 GE Medical System (Horten, Norway) with a 2.5 - 3.5MHz transducer in accordance with the modified Simpson's method before the PPCI, and after 24 hours from the PPCI, and before the hospital discharging and finally after 1 months (12).

According to previous descriptions, SYNTAX scores were calculated by two experienced invasive cardiologists blinded to the study protocol (13). PPCI was performed by ex-

perienced interventional cardiologists according to current guidelines. Periprocedural antiaggregant and anticoagulant treatment were administered to the all patients according to guidelines directions (9). Since our hospital had no Prasugrel and Ticagrelor due to insurance restrictions, patients received Clopidogrel as a P2Y12 inhibitor during this study. Venous blood was sampled from a peripheral vein prior to PPCI and during hospitalization. Blood samples were drawn into standardized tubes and assayed using routine laboratory techniques. Hematological measurements were performed using the aid of an XT-2000i analyzer (Sysmex America Inc., Long Grove, IL, USA). Routine biochemical measurements [e.g. creatinine (Cr)] were made using an automated biochemistry analyzer (Abbott Aeroset, Minneapolis, MN, USA).

## Statistical Analysis

Analyses were performed using SPSS version 21.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Numerical variables are presented as means  $\pm$  standard deviations, and nominal variables as percentages. Kolmogorov-Smirnov testing was used to determine whether variables were normally distributed. The independent samples t-test or Mann-Whitney U test were used to compare the values of continuous variables between the two groups. To evaluate the effects of various factors on left ventricular thrombus development, we performed multivariate regression analyses using logistic regression method. The model was adjusted using various candidate factors, such as blood pressure, killip status, heart rate, body surface area and SYNTAX score. A receiver operator characteristic (ROC) curve was constructed to determine the predictive value of SYNTAX score on left ventricular thrombus development. Coefficients with 95% confidence intervals (CIs) were presented. A p-value <0.05 was considered significant.

## RESULTS

A total of 205 anterior STEMI patients undergoing primary PCI (35 female/ 170 male mean age:  $55.8 \pm 9.6$  years) were included in our study. Patients with LV thrombus groups (9.2%) had lower pre-PCI TIMI, Left ventricular ejection fraction (LVEF), systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) than patients without LV thrombus groups. However, killip class status, Brain natriuretic peptide (BNP) levels, SYNTAX score, apical aneurysm incidence were higher in patients with LV thrombus groups. We also found that patients with LV thrombus groups had higher furosemide and spironolactone usage ratios than the other group (**Table 1**).

According to multivariate regression analyses which was constructed using various candidate factors, SBP (OR; 0.938, P=0.006), SYNTAX score (OR;1.414, P=0.003) and LVEF (OR;0.767, P=0.001) were independent predictors of LV thrombus development (**Table 2**).

We also found that the cut-off value of SYNTAX score >18.25 was predicted LV thrombus development with a sen-

**Table 1. Patients Characteristics Based On LV Thrombus Presence**

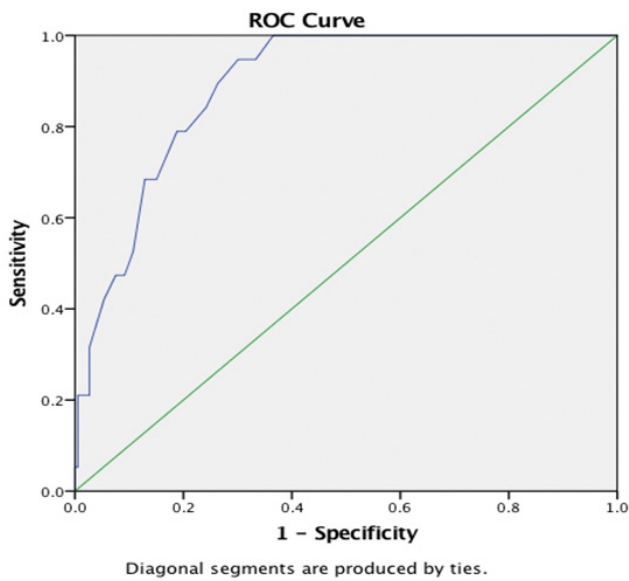
Variables	Group 1 Without LV thrombus n=186	Group 2 With LV thrombus n=19	P
Age (years) mean $\pm$ st dev	55.2 $\pm$ 11.2	57.4 $\pm$ 8.9	NS
Male gender n,	157	13	NS
DM n, (%)	40 (21,5)	6 (31,5)	NS
HT n, (%)	78 (42)	9 (45)	NS
HPL n, (%)	63 (33,5)	3 (20)	NS
Smoking n, (%)	141 (75,8)	16 (85)	NS
BMI kg/m <sup>2</sup>	27.5 $\pm$ 4.1	28.1 $\pm$ 4.1	NS
SBP, mmHg	132 $\pm$ 25.1	103 $\pm$ 16.7	<0.001
DBP mmHg	82.2 $\pm$ 15.4	68.2 $\pm$ 11.7	<0.001
Killip class 2-4, (%)	13 (7)	7 (37)	<0.001
Haemoglobin, gr/dL	14.5 $\pm$ 1.5	13.6 $\pm$ 1.8	0.015
WBC,	12.7 $\pm$ 3.9	13.6 $\pm$ 4.6	NS
LDL, mg/dL	138 $\pm$ 28.7	146 $\pm$ 36	NS
TG, mg/dL	172 $\pm$ 116	139 $\pm$ 69	NS
Kreatinin, mg/dL	0.94 $\pm$ 0.58	0.93 $\pm$ 0.2	NS
BNP, pg/ml	687 $\pm$ 1041	1926 $\pm$ 2018	<0.001
Time onset to chest pain, (hours)	4.2 $\pm$ 2.9	5.6 $\pm$ 1.9	NS
SYNTAX score	15.2 $\pm$ 4.3	22.1 $\pm$ 3.9	<0.001
Implanted stent number	1.26 $\pm$ 0.52	1.26 $\pm$ 0.45	NS
Door to baloon time dk	24.3 $\pm$ 6.0	27.0 $\pm$ 9.3	NS
Contrast volume (ml)	241 $\pm$ 73	286 $\pm$ 73.6	0.009
Pre-PCI TIMI	0.45 $\pm$ 0.75	0.05 $\pm$ 0.22	<0.001
Post PCI TIMI	2.89 $\pm$ 0.42	2.84 $\pm$ 0.68	NS
LVEF (%)	45.2 $\pm$ 7.1	32.1 $\pm$ 4.3	<0.001
Apical aneurysm n, (%)	15 (%8)	15 (79)	<0.001
ASA, (%)	181 (97,3)	19 (100)	NS
BB, (%)	176 (94)	17 (89,4)	NS
ACEİ - ARB, (%)	168 (90.0)	16 (84)	NS
GP2B3A, (%)	30(16.1)	4(21.0)	NS
Furosemid, (%)	73 (39)	17 (89)	<0.001
Spiranolactone, (%)	33 (18)	14 (73)	<0.001
Statin, (%)	168 (90)	16 (84)	NS
CCB, (%)	15 (8)	0 (0)	NS
Peak CK-MB	86.4 $\pm$ 97.5	115.6 $\pm$ 124.6	NS
Peak troponin, ng/mL	1424 $\pm$ 2475	1690 $\pm$ 2468	NS

DM: Diabetes Mellitus, HT: Hypertension, BMI:Body Mass Index, SBP:Systolic Blood Pressure, DBP: Diastolic Blood Pressure, WBC: White Bool Cell, LDL: Light density Lipoprotein, TG: Triglyceride, BB: Beta Blocker, CCB: Calcium Channel Blocker

**Table 2. Predictors of LV thrombus development.**

Variables	OR	CI, 95%	P value
SBP mmHg	0.938	0.897 – 0.982	0.006
SYNTAX score	1.414	1.122 – 1.782	0.003
LVEF, %	0.767	0.660 – 0.892	0.001

sitivity of 84.25% and specificity of 75.80% (AUC 0.889, 95% CI 1.122 to 1.782,  $p=0.001$ ) (**Figure 1**).



**Figure 1.** Relationship the Between Syntax Score and LV thrombus Development.

Based on the in hospital and 3 months follow up results we also found that ventricular fibrillation ( $p=0.001$ ), contrast-induced nephropathy development ( $p=0.016$ ), stent thrombosis ( $p=0.012$ ), symptomatic HF development ( $p<0.001$ ), stroke ( $p=0.011$ ) and mortality ( $p=0.006$ ) ratios were higher in patients with LV thrombus groups than without thrombus groups (**Table 3**).

data about STEMI and LV thrombus development. Studies showed that LV thrombus development incidence 5.1% - 7.1% in patients with anterior STEMI underwent PPCI (6, 16). However, both studies are retrospective and have limited echocardiographic assessment. Our patient's groups were followed 30 days with adequate echocardiographic study for thrombus development and we also found that 9.2% of patients had LV thrombus development. Although having limited and selective patients data, Solheim *et al.* also showed that patients underwent PPCI due to STEMI had 9.2% LV thrombus development (7). In our study we found lower LV thrombus incidence. In addition to respective design, bigger sample size can contribute this results, so we think our results might reflect more truthful LV thrombus incidence in patients with anterior STEMI underwent PPCI.

In our study, we assessed CAD complexity and severity with SYNTAX score which predict major adverse cardiac events such as no-reflow and 30 days mortality (17, 18). Although SYNTAX score have predictive importance, we have no clear data about relationship with SYNTAX score and LV thrombus incidence up to now. According to our results SYNTAX score predicted LV thrombus development. First, bigger SYNTAX score may be related more ischemic burden and gained infarct size. It is well known that large infarct size and lower LV EF predicted LV thrombus development (6, 19). Another reason of this result is as a SYNTAX score increased catecholamine levels also increased which closely related to expanded microvascular resistance (20). This expanded resistance may be contribute LV blood stasis and thrombus development.

**Table 3.** 3 months follow up results according to LV thrombus presence.

Variables	Group 1 Without LV thrombus n=186	Group 2 With LV thrombus n=19	P value
AF, n (%)	2 (1)	0 (0)	0.8
VF, n (%)	12 (6,5)	7 (37)	0.001
HF, n (%)	85(46)	19 (100)	< 0.001
Stent thrombosis, n (%)	12 (6,5)	5 (26)	0.012
CIN, n (%)	13 (7)	5 (26)	0.016
Stroke, n (%)	3 (1,6)	3 (15,7)	0.011
Mortality, n (%)	2 (1)	3 (15,7)	0.006

## DISCUSSION

In our prospective study, we found that SYNTAX score is one of the independent predictors of LV thrombus development. Hypercoagulability, endothelial impairment and blood stasis are important traditional pathophysiologic factors for LV thrombus development in patients with STEMI (14). Though first 24 hours are important, studies have shown that LV thrombus development may be seen within 14 days due to LV remodeling (15). In PPCI area, we have limited

There are conflicting results between medical therapy and LV thrombus development. GISSI-2 claimed that no association between beta blocker therapy and LV thrombus development, but another study showed early IV beta blocker administration is related to LV thrombus development (21, 22). In our study we didn't use early IV beta blocker and show association between LV thrombus formation and beta blocker usage. Discordant to previous studies, we found that GPIIb/IIIa usage, older age and hypertension did not affect LV thrombus development (6, 23,24). In our opinion smaller

sample size might be contribute this result.

Although prospective design and relatively large sample size our study have some limitations. First we didn't evaluate inflammatory parameters such as hs-CRP, IL-6 and TNF- $\alpha$  that may related more accurate results. Second none of our patients did not use more aggregation inhibitors such Prasugrel and/or Ticagrelor due to health insurance restrictions and local availability. Using Prasugrel and Ticagrelor might be related lower LV thrombus development and more contemporary results. Third, we used traditional transthoracic echocardiographic study for detecting LV thrombi. However Cardiac MRI studies showed that MRI more sensitive technique to evaluate LV thrombus (6, 25).

As a conclusion, In this study, higher SYNTAX score, lower LVEF and SBP have been found to be predictors of LV thrombus generation. We think that patients presenting with anterior myocardial infarction who have high SYNTAX scores ( $> 18.25$ ) at PPCI should be followed up closely for LV thrombus formation and take strict antithrombotic medication. For clear explanation of in this issue further randomized controlled studies are to be needed.

**Conflict of Interest and Financial Status:** Our study has not been financed by an institution and institution. In this study, there is no conflict of interest among the authors on any subject.

**Author Contribution:** All authors contributed equally to the article.

## REFERENCES

- Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet*. 2006 Feb 18;367(9510):579-88. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68148-8.
- Sousa-Uva M, Neumann FJ, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*, Volume 40, Issue 2, 07 January 2019, Pages 87–165, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
- Park DW, Clare RM, Schulte PJ, Pieper KS, Shaw LK, Califf RM, et al. Extent, location, and clinical significance of non-infarct-related coronary artery disease among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2014 Nov 19;312(19):2019-27. doi: 10.1001/jama.2014.15095.
- Seo Y, Maeda H, Ishizu T, Ishimitsu T, Watanabe S, Aonuma K, et al. Peak c-reactive protein concentration correlates with left ventricular thrombus formation diagnosed by contrast echocardiographic left ventricular opacification in patients with a first anterior acute myocardial infarction. *Circ J*. 2006;70:1290-1296.
- O'Connor CM, Califf RM, Massey EW, Mark DB, Kereiakes DJ, Candela RJ, et al. Stroke and acute myocardial infarction in the thrombolytic era: Clinical correlates and long-term prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16:533-540
- Chiarella F, Santoro E, Domenicucci S, Maggioni A, Vecchio C. PredischARGE Two-dimensional echocardiographic evaluation of left ventricular thrombosis after acute myocardial infarction in the gissi-3 study. *The American journal of cardiology*. 1998;81:822-827.
- Solheim S, Seljeflot I, Lunde K, Bjørnerheim R, Aakhus S, Forfang K, et al. Frequency of left ventricular thrombus in patients with anterior wall acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention and dual antiplatelet therapy. *The American Journal of Cardiology*. 2010;106:1197-1200
- Palmerini T, Dangas G, Mehran R, Caixeta A, Généreux P, Fahy MP et al. Comparison of clinical and angiographic prognostic risk scores in patients with acute coronary syndromes: Analysis from the acute catheterization and urgent intervention triage strategy (acuity) trial. *Am Heart J*. 2012;163:383-391, 391 e381-385.
- Steg G, James SK, Atar D, Badano LP, Blömmström-Lundqvist C, Borger MA, et al. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC); ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569–619.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *J Am Med Assoc* 2001;285:2486–97
- January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e1–76. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.022. Epub 2014 Mar 28.
- A S Pearlman, J M Gardin, R P Martin, A F Parisi, R L Popp, M A Quinones, et al. Guidelines for optimal physician training in echocardiography. Recommendations of the american society of echocardiography committee for physician training in echocardiography. *The American journal of cardiology*. 1987;60:158-163
- Georgios Sianos, Marie-Angèle Morel, Arie Pieter Kapteijn, Marie-Claude Morice, Antonio Colombo, Keith Dawkins, et al. The syntax score: An angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *Euro Intervention: journal of Euro PCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2005;1:219-227.
- Delewi R, Zijlstra F, Piek JJ. Left ventricular thrombus formation after acute myocardial infarction. *Heart*. 2012;98:1743-1749.
- R W Asinger, F L Mikell, J Elsperger, M Hodges. Incidence of left-ventricular thrombosis after acute transmural myocardial infarction. Serial evaluation by two-dimensional echocardiography. *The New England journal of medicine*. 1981;305:297-302
- Azriel B Osherov, Michal Borovik-Raz, Doron Aronson, Yoram Agmon, Michael Kapeliovich, Arthur Kerner, et al. Incidence of early left ventricular thrombus after acute anterior wall myocardial infarction in the primary coronary intervention era. *American heart journal*. 2009;157:1074-1080.
- Onat A Kİ, Çetinkaya A, et al. 10 yıllık tekharf çalışması verilerine göre Türk erişkinlerde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı. *TürkKardiyoloji Dern. Arş*. 2001;8-



- 19.
18. Scherff F, Vassalli G, Surder D, et al. The syntax score predicts early mortality risk in the elderly with acute coronary syndrome having primary pci. *The Journal of invasive cardiology*. 2011;23:505-510.
19. LeRoy Elazar Rabbani, Carol Waksmonski, Sohan N Iqbal, Jennifer Stant, Robert Sciacca, Mark Apfelbaum, et al. Determinants of left ventricular thrombus formation after primary percutaneous coronary intervention for anterior wall myocardial infarction. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2008;25:141-145.
20. C M Gibson, K A Ryan, S A Murphy, R Mesley, S J Marble, R P Giugliano, et al. Impaired coronary blood flow in nonculprit arteries in the setting of acute myocardial infarction. The timi study group. *Thrombolysis in myocardial infarction. Journal of the American College of Cardiology*. 1999;34:974-982.
21. C Vecchio I, F Chiarella, G Lupi, P Bellotti, S Domenicucci. Left ventricular thrombus in anterior acute myocardial infarction after thrombolysis. A gissi-2 connected study. *Circulation* 1991;84:512-519.
22. R W Asinger, F L Mikell, J Elsparger, M Hodges. Incidence of left-ventricular thrombosis after acute transmural myocardial infarction. Serial evaluation by two-dimensional echocardiography. *The New England journal of medicine*. 1981;305:297-302
23. Nico R Mollet, Steven Dymarkowski, Wim Volders, Jurgen Wathiong, Lieven Herbots, Frank E Rademakers, et al. Visualization of ventricular thrombi with contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with ischemic heart disease. *Circulation*. 2002;106:2873-2876
24. Jonathan W Weinsaft , Han W Kim, Anna Lisa Crowley, Igor Klem, Chetan Shenoy, Lowie Van Assche , et al. Lv thrombus detection by routine echocardiography: Insights into performance characteristics using delayed enhancement cmr. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2011;4:702-712
25. Ronak Delewi , Robin Nijveldt, Alexander Hirsch, Constantin B Marcu, Lourens Robbers, Marriela E C J Hassell et al. Left ventricular thrombus formation after acute myocardial infarction as assessed by cardiovascular magnetic resonance imaging. *European journal of radiology*. 2012;81:3900-3904.

# Astımlı Çocuklarda Atak Sırasında Plazma Paraoksonaz Düzeylerinin ve PON-1 Gen Polimorfizminin Önemi

## *The Importance of Plasma Paraoxonase Levels And PON-1 Gene Polymorphism During An Attack in Children With Asthma*

Irfan Oguz SAHİN, Osman GULSEVER

Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Samsun, Turkey

### Özet

**Amaç:** Paraoksonaz 1 (PON-1) enzimi önemli bir antioksidandır. Astım atakları sırasında oksidatif stres ve antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki denge bozulur. PON-1 enziminin aktivitesi, PON-1 gen polimorfizmi ile ilişkilidir. Bu çalışma astımlı çocuklarda PON-1 enzimi ve Q192R polimorfizminin aktivitesini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışma 2013-2014 yılları arasında 34 astımlı (çalışma grubu) ve 34 sağlıklı (kontrol grubu) çocuğun prospektif olarak değerlendirilmesiyle yapıldı. Serum PON-1 aktivitesi, çalışma grubunda astım atağının başlangıcında ve sonunda ve ayrıca kontrol grubunda değerlendirildi. Astımlı çocuklarda PON-1 enzim aktivitesini etkilediği bilinen Q192R gen polimorfizmi de araştırıldı.

**Bulgular:** Astımlı çocuklar ve sağlıklı kontroller arasında serum PON-1 enzim aktivitesi ve PON-1 gen polimorfizmi açısından anlamlı fark yoktu. Bununla birlikte, astımlı çocukların PON-1 enzim aktivitesinin astım atağı sonunda astım atağı başlangıcına göre önemli derecede arttığı gözlemlendi.

**Sonuç:** Astımlı çocuklarda PON-1 enzim aktivitesi ve Q192R genetik polimorfizmi sağlıklı çocuklardan farklı değildir, ancak PON-1 enzim aktivitesi astım atağının sonunda atağın başlangıcına göre daha yüksektir. Antioksidan mekanizmanın bir üyesi olan PON-1 enzimi, hem astım patofizyolojisini anlamada hem de yeni tedavilerin geliştirilmesinde önemli olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Paraoksonaz, Genetik Polimorfizm, Astım, Çocuklar

### Abstract

**Objective:** The paraoxonase 1 (PON-1) enzyme is an important antioxidant. The balance between oxidative stress and antioxidant defense mechanisms is disturbed during asthma attacks. The activity of the PON-1 enzyme is related to PON-1 gene polymorphism. This study aimed to evaluate the activity of the PON-1 enzyme and Q192R polymorphism in asthmatic children.

**Material and Methods:** During the 2013-2014 period, we performed a prospective study with 34 asthmatic (study group) and 34 healthy (control group) children. Serum PON-1 activity was evaluated in the study group at the onset of an asthma attack and at the end, and also in the control group. Q192R gene polymorphism of asthmatic children, which is known to affect the PON-1 enzyme activity, was also investigated.

**Results:** There was no significant difference in terms of serum PON-1 enzyme activity and PON-1 gene polymorphism between the asthmatic children and healthy controls. However, a significant increase was observed in the PON-1 enzyme activity of asthmatic children at the end of the asthma attack compared to its onset.

**Conclusion:** The enzyme activity and Q192R genetic polymorphism in asthmatic children are not different from those of healthy children, but PON-1 enzyme activity is higher at the end of an asthma attack compared to the onset. PON-1 enzyme, as a member of the antioxidant mechanism, may be important both in understanding the pathophysiology of asthma and in the development of new medications for asthma.

**Keywords:** Paraoxonase, Genetic Polymorphism, Asthma, Children

**Yazışma Adresi:** İrfan Oğuz ŞAHİN, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri ABD, Samsun, Türkiye

Telefon: +90 505 894 89 42, Mail: rfshn@yahoo.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0003-0256-0653, 0000-0001-9191-0832

**Geliş tarihi:** 21.10.2020

**Kabul tarihi:** 01.12.2020

**DOI:** 10.17517/ksutfd.813729

## INTRODUCTION

Asthma is the most common chronic disease in children, and there is a progressive global increase in the prevalence of asthma in recent decades (1). Recent medications are effective at keeping asthma in control, but a curative treatment modality is still absent due to the lack of an entirely understood pathogenesis.

Oxidative stress is known to be an important factor during asthma attacks (2). Pro-inflammatory cytokines are released from activated inflammatory cells and stimulate polymorphic leukocytes to produce reactive oxygen species (ROS). Antioxidants increase in an attempt to balance the increased oxidative stress (3). The paraoxonase1 (PON-1) enzyme is an endogenous antioxidant that plays a critical role in the defensive system against oxidative stress. This enzyme is synthesized in the liver and protects low-density lipoproteins (LDL) from peroxidation by free radicals. PON-1 has an anti-inflammatory effect, as it protects the cell membrane, which contains lipoproteins (4). The activity of this enzyme decreases when the high-density lipoprotein (HDL) cholesterol concentration is low (5).

The PON-1 gene is located in the q21-22 region of chromosome 7. L55M and Q192R are the most common polymorphisms. The activity of PON-1 is related by its Q192R single nucleotide polymorphism, which results in the glutamine to arginine substitution at position 192 (6).

Previous studies have demonstrated the role of PON-1 in asthma. However, studies on PON-1 activity during asthma attacks and its association with polymorphism yield conflicting results, and there is no study that evaluates the dynamic changes of PON-1 activity during asthma attacks. We aimed to evaluate the PON-1 activity at the onset and at the end of the asthma attacks in children. We also analyzed the association of PON-1 activity with Q192R genetic polymorphism in asthmatic children.

## MATERIAL AND METHODS

After local ethics committee approval, this prospective study was performed between May 1, 2013, and May 1, 2014. The study group consisted of 34 asthmatic children aged 5 to 17 years. Asthma was diagnosed according to the "Global Initiative for Asthma" criteria. The control group consisted of 34 healthy children aged from 5 to 17 years who had no history of asthma and received routine care in the general pediatric outpatient clinic. Informed consent was obtained from the parents or legal guardian of each child.

The exclusion criteria were conditions that could affect the PON-1 activity, such as chronic diseases, inflammatory or autoimmune diseases, renal diseases, hepatic diseases, cardiac diseases, bronchiectasis, pulmonary anatomical problems, smoking exposure, and lipid metabolism disorders.

The same pediatric allergist managed the study group's asthma attacks. Asthma attack was evaluated as the patients' admission to the hospital with complaints as shortness of

breath, cough, wheezing. Venous blood (5 mL) was collected from the healthy controls and study group (both at the onset and at the end of asthma attack). Blood samples were also collected from the control group.

Blood samples were drawn into a blood collection tube with ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) and a blood collection tube with gel. Blood in the tube with gel was centrifuged at 4000 rpm for 10 minutes to separate the serum. The serum was frozen at  $-80^{\circ}\text{C}$  and stored in Eppendorf tubes. The activity of the PON-1 enzyme was measured by the western blot technique using monoclonal anti-paraoxonase 1 (Fitzgerald 10R-8414).

Blood in the tube with EDTA was stored at  $-20^{\circ}\text{C}$  for 2–12 months for deoxyribonucleic acid (DNA) isolation. Genomic DNA was extracted from leukocytes using the ethanol precipitation method. Extracted DNA samples were amplified using the polymerase chain reaction (PCR). For amplification, the following primers were used: 5'-TAT TGT TGC TGT GGG ACC TGA G-3' (forward) and 5'-CAC GCT AAA CCC AAA TAC ATC TC-3' (reverse). Next, the PCR mixture was prepared for a reaction. Amplification steps were as follows: hot start (denaturation at  $95^{\circ}\text{C}$  for 5 min), annealing at  $61^{\circ}\text{C}$  for 1 min, and extension at  $72^{\circ}\text{C}$  for 1 min. After annealing and extension were repeated for 35 cycles, amplification was completed with a final extension time of 10 min. One restriction endonuclease was added to PCR products for Q192R polymorphism. Then, the digested products were separated by 3% agarose gel electrophoresis with 100 Volt for 40 min and identified in ultraviolet light. A normal QQ allele corresponds to the presence of a 99 bp fragment, while a heterozygote QR allele corresponds to three digestion fragments of 99, 66 and 33 bp, and a homozygote RR allele corresponds to two digestion fragments of 66 and 33 bp.

## Statistical Analysis

Descriptive methods (frequency, percentage, mean, and standard deviation) were used to analyze the data. The Kolmogorov-Smirnov distribution test was used to analyze distribution normality. The paired sample t-test was used for comparison of qualitative data. The Mann-Whitney U test, Wilcoxon test, Chi-square test, and Fisher Exact tests were used for quantitative comparison. A p-value  $< 0.05$  was considered to be statistically significant. All statistical analyses were performed using SPSS for Windows version 20.0 (IBM, USA).

## RESULTS

The study group consisted of 19 boys (55.9%) and 15 girls (44.1%), with a mean age of  $8.2 \pm 3.6$  years old. The control group consisted of 16 boys (47.1%) and 18 girls (52.9%), with a mean age of  $8.4 \pm 3.1$  years old. The groups were not significantly different in terms of gender and age. The mean body mass index was not significantly different between the study and control groups (**Table 1**).

**Table 1. Demographic characteristics of study population**

	Asthmatic children	Healthy controls	p
Gender (male/female)	19 / 15	16 / 18	0.46 (X <sup>2</sup> =0.53)
Age	8.2±3.6	8.4±3.1	0.38
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	17.51±2.22	16.89±3.09	0.34

HDL cholesterol (46.82±16.24 vs 45.5±12.58 mg/dL), LDL cholesterol (84.05±25.03 vs 90.08±23.76 mg/dL) and total cholesterol levels (149.02±28.46 vs 151.08±31.15 mg/dL) were not significantly different between the study and control groups (p=0.70, p=0.31 and p=0.77).

*PON-1* enzyme activity of the study group (at the onset and at the end of the asthma attack) and the control group were evaluated (**Table 2**).

are important in asthma pathogenesis due to their harmful effects on lipids, proteins, DNA, and cell membrane function (8).

The balance between oxidants and antioxidants is disrupted during asthma attacks (9). *PON-1* is an endogenous antioxidant that is primarily synthesized in the liver. Previous reports present insufficient and, in some cases, contradictory data about the clinical relevance of *PON-1* in a number of

**Table 2. Comparison of paraoxonase 1 enzyme activity between the asthmatic children and the healthy controls.**

	Asthmatic children		Healthy controls	p
	at the onset of the attack	at the end of the attack		
Paraoxonase 1 Activity (U/L)	86.05±47.88	110.71±75.83	87.79±56.25	0.04* 0.47** 0.17***

\* p value between the enzyme activity levels of asthmatic children at the onset and at the end of the asthma attack; \*\* p value between the enzyme activity levels of asthmatic children at the onset of the asthma attack and healthy controls; \*\*\* p value between the enzyme activity levels of asthmatic children at the end of the asthma attack and healthy controls

There was no significant difference between asthmatic children and healthy controls, but the *PON-1* enzyme activity of asthmatic children at the end of asthma attack were significantly higher than that at the onset.

There was no statistically significant difference between the asthmatic children and healthy controls in terms of *PON-1* (Q192R) gene polymorphism (**Table 3**).

diseases, including cardiovascular disease, diabetes, neurologic diseases, and cancer (10). Plasma *PON-1*, total oxidant status/total antioxidant status ratio were reported as useful markers of inflammation in stable asthmatic children, and a  $\geq 151$  mmol/L for *PON-1* was found to reflect an uncontrolled disease (11).

**Table 3. Comparison of asthmatic children and healthy controls in terms of paraoxonase Q192/R gene polymorphism**

	Asthmatic children n (%)	Healthy controls n (%)	
QQ gene allele	24 (70.6)	27 (79.4)	X <sup>2</sup> =1.42 p=0.49
QR gene allele	9 (26.5)	7 (20.6)	
RR gene allele	1 (2.9)	0 (0)	

## DISCUSSION

Asthma is the most common chronic disease in children (1). Although the etiology and pathogenesis are not clear, it is commonly believed that asthma is caused by multiple interacting genes and environmental factors, of which some prevent attacks, and others contribute to the disease pathogenesis (7). Cytokines, reactive oxygen, and nitrogen materials

*PON-1* activity is associated with age, gender, race, weight, lipid levels, and some individual factors like vitamin D are directly correlated with *PON-1* and the total antioxidant status (12). *PON-1* activity is two times lower in neonates and reaches normal levels in the first year of life (13). Since our study was conducted in children only aged from 5 to 15 years, age does not seem to be an important variable in our

study. Enzymatic activity of *PON-1* varies according to the populations (14). *PON-1* activity was found to be lower in obese and overweight patients (15). In this study, there was no significant difference between asthma and healthy children in terms of age, gender, and body mass index.

It is known that serum *PON-1* activity decreases with low HDL-cholesterol levels (9). In our study, the groups were selected from children with normal lipid levels, preventing this condition from affecting our results.

In this study, we aimed to investigate whether there were any differences in *PON-1* activity in asthmatic children. Although there are some studies in literature in which *PON-1* activity was reported to be not different in asthmatic children (16), current researches have reported lower *PON-1* activity in asthmatic patients (17). In a study, *PON-1* was found lower in Egyptian asthmatic children than healthy controls. Furthermore, this study revealed a notably decreased serum *PON-1* activity with increasing severity of asthmatic attack and a positive correlation between *PON-1* activity and the percent predicted FVC and FEV1/FVC ratio (3). In our study, *PON-1* activity was not statistically different between the children with asthma and the healthy controls, both at the onset and at the end of the asthma attack. This result is inconsistent with the studies that reported decreased *PON-1* activity in children with asthma. Whether oxidative stress is the consequence of or the cause for chronic changes in asthma remains controversial (2).

We also compared the *PON-1* activity of asthmatic children at the onset and end of the asthma attack. The *PON-1* activity was significantly higher at the end of the asthma attack than at the onset. Our results showed that *PON-1* activity changes with the asthma attack. Presumably, *PON-1* increases to neutralize oxidative stress, weaken inflammation, and end the asthma attack. As asthma attack ends, it returns to normal levels until a new asthma attack. This result of our study suggests that *PON-1* and antioxidants might be a potential therapeutic target for the prevention and treatment of asthma attacks.

*PON-1* gene is located at chromosome 7 and has two common functional polymorphisms: the missense single nucleotide at position 55 [leucine (L) to methionine (M)] and 192 [glycine (Q) to arginine (R) substitution] (18). Gene polymorphism distribution is known to differ extremely between races and regions (19). The hydrolytic efficiency of *PON-1* is strongly modulated by Q192R polymorphism (17). QQ genotype expresses the lowest enzyme activity, while QR and RR genotypes express moderate and highest enzyme activities, respectively (18). In literature, there are researches which reported that RR and QR polymorphisms to be risk factors of asthma while some reported that polymorphisms did not influence the susceptibility to asthma (16). In our study, gene polymorphism was not different between the asthmatic children (70.6% QQ, 26.5% QR, 2.9% RR) and healthy controls (79.4% QQ, 20.6% QR, 0% RR), and the QQ polymorphism was found to be higher in both groups. We think that

Q192R polymorphism does not have a significant role in the asthma of children, but larger researches are needed to be done on different ethnic groups.

Our study has some limitations. We evaluated only one asthma attack, and it is known that a single measurement of enzyme activity may not provide certain information. The diagnosis of an asthma attack was made only with clinical findings, and a pulmonary function test was not performed. We did not evaluate the total oxidant status and total antioxidant capacity, types of medications, and the severity of asthma attacks. Also, our study group is small to obtain reliable and sufficient statistical data.

As a conclusion, Serum *PON-1* enzyme activity and gene polymorphism do not differ between asthmatic and healthy children. *PON-1* enzyme activity is not significantly low at the onset of the asthma attack, but it is increased at the end. Increase in the *PON-1* activity seems to be associated with the improvement of the asthma attack. The *PON-1* enzyme and antioxidants might be potential therapeutic targets for the prevention and treatment of asthma attacks. Further studies are needed to clarify the clinical importance of the *PON-1* in asthmatic children.

**Conflict of Interest and Financial Status:** Our study has not been financed by an institution. In this study, there is no conflict of interest among the authors on any subject.

**Author Contribution:** All authors contributed equally to the article.

## REFERENCES

1. Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, Abera SE, Agrawal A, Ahmed MB, et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med.* 2017;5:691-706.
2. Jesenak M, Zelieskova M, Babusikova E. Oxidative Stress and Bronchial Asthma in Children—Causes or Consequences? *Front Pediatr.* 2017;5:162.
3. El-Alameey IR, Fathy GA, Shady MMA, Ali A, Fathy HA, Youness ER, et al. Relationship of Oxidant and Antioxidant Markers to Asthma Severity in Egyptian Asthmatic Children. *Maced J Med Sci.* 2017;15:645-50.
4. Litvinov D, Mahini H, Garelnabi M. Antioxidant and anti-inflammatory role of paraoxonase 1: implication in arteriosclerosis diseases. *N Am J Med Sci.* 2012;4:523-32.
5. Chiesa ST, Charakida M. High-Density Lipoprotein Function and Dysfunction in Health and Disease. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2019;33:207-19.
6. Lüersen K, Schmelzer C, Boesch-Saadatmandi C, Kohl C, Rimbach G, Döring F. Paraoxonase 1 polymorphism Q192R affects the pro-inflammatory cytokine TNF-alpha in healthy males. *BMC Res Notes.* 2011;4:141.
7. Bijanzadeh M, Mahesh PA, Ramachandra NB. An understanding of the genetic basis of asthma. *Indian J Med Res.* 2011;134:149-61.



8. Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasamy L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian J Clin Biochem.* 2015;30:11-26.
9. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J.* 2012;5:9-19.
10. Shunmoogam N, Naidoo P, Chilton R. Paraoxonase (PON)-1: a brief overview on genetics, structure, polymorphisms and clinical relevance. *Vasc Health Risk Manag.* 2018;14:137-143.
11. Emin O, Hasan A, Rusen DM. Plasma paraoxonase, oxidative status level, and their relationship with asthma control test in children with asthma. *Allergol Immunopathol.* 2015;43:346-52.
12. Igde M, Baran P, Oksuz BG, Topcuoglu S, Karatekin G. Association between the oxidative status, Vitamin D levels and respiratory function in asthmatic children. *Niger J Clin Pract.* 2018;21:63-8.
13. Abuhandan M, Cakmak A, Taskın A, Karakaya E, Kocyigit A, Kilic H. The effect of age on the paraoxonase and arylesterase activity of pregnant mothers and their infants. *J Clin Lab Anal.* 2012;26:302-6.
14. Levy D, Reichert CO, Bydlowski SP. Paraoxonases Activities and Polymorphisms in Elderly and Old-Age Diseases: An Overview. *Antioxidants.* 2019;8:118.
15. Karakaya P, Ozdemir B, Mert M, Okuturlar Y. Relation of Paraoxonase 1 Activity with Biochemical Variables, Brachial Artery Intima-Media Thickness in Patients with Diabetes with or without Obesity. *Obes Facts.* 2018;11:56-66.
16. Cakmak A, Zeyrek D, Atas A. Oxidative status and paraoxonase activity in children with asthma. *Clin Invest Med.* 2009;32:327-34.
17. Sarioglu N, Hismiogullari AA, Erel F, Demir D, Gencer N. Paraoxonase 1 phenotype and paraoxonase activity in asthmatic patients. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2015;14:60-6.
18. Gürbüz Ş, Yıldız M, Kara M, Kargün K, Gürger M, Ateşçelik M, et al. Paraoxonase-1 gene in patients with chronic obstructive pulmonary disease investigation Q192R and L55M polymorphisms. *World J Emerg Med.* 2015;6:201-6.
19. Luo JQ, Ren H, Liu MZ, Fang PF, Xiang DX. European versus Asian differences for the associations between paraoxonase-1 genetic polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *J Cell Mol Med.* 2018;22:1720-32.

# Yanık Yoğun Bakım Ünitesi Hastalarında Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar

## Healthcare-Associated Infections Among Patients in Burn Intensive Care Unit

Sevil ALKAN ÇEVİKER<sup>1</sup>, Özgür GÜNAL<sup>2</sup>, Süleyman Sırrı KILIÇ<sup>2</sup>, Alper TAHMAZ<sup>2</sup>, Alper CEYLAN<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

<sup>2</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Samsun, Türkiye

<sup>3</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi, Yanık Yoğun Bakım Ünitesi, Samsun, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Şiddetli yanık hastalarının yaşam süreleri, günümüzün tıbbi bakımdaki gelişmelerle artmıştır. Ancak, bu hastalarda, sağlık hizmetleri ile ilişkili enfeksiyonlar (SHİE) halen artmış mortalite ve morbiditenin sebeplerinden biridir. Cilt bütünlüğünün bozulması, yanığın immünespresif etkileri, çoklu invaziv girişimler, uzun süreli hastanede yatış gibi nedenlere bağlı olarak, yanık hastaları SHİE'ya daha yatkındır. Bu çalışmanın amacı, yanık hastalarında gelişen SHİE'larda etken mikroorganizmaların yıllar içindeki dağılımının ve mortalitesinin irdelenmesidir.

**Gereç ve Yöntemler:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi yanık yoğun bakım ünitesinde Ocak 2014 - Aralık 2018 tarihleri arasında retrospektif bir çalışma yapıldı. Veriler surveveys ve Amerika Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention) (CDC) kriterleri izlenerek toplandı.

**Bulgular:** Çalışmamızda 68 hastada toplam 168 SHİE tespit edildi. SHİE gelişen olguların 19'u (% 27,9) kadın, 49'u (%72,1) erkekti. En sık saptanan SHİE, yanık enfeksiyonu idi (% 74,4). En yüksek hasta sayısı 2014 yılında tespit edildi. *Acinetobacter baumannii* (% 30,3), *Staphylococcus aureus* (% 17,3), *Pseudomonas aeruginosa* (% 14,3) ve *Enterococcus spp.* (% 12) en sık izole edilen mikroorganizmalardı.

Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon gelişen hastaların ortalama HAIs gelişme süresi 22±11,2 (5-101) gün idi. Enfeksiyonu olan hastaların ortalama hastanede kalış süreleri değerlendirildiğinde ise; 18'inin (%26,5) <30 gün, 43'ünün (%63,2) 30-89 gün, 7'sinin (%10,3) >90 gün idi. Mortalite oranı % 4,4 idi.

**Sonuç:** Çalışmamızda, non-fermentatif gram negatif basiller ve antibiyotiğe dirençli gram pozitif koklardan kaynaklanan enfeksiyonlar, SHİE'ların büyük bir kısmını oluşturdu ve majör enfeksiyon bölgesi yanık enfeksiyonu idi. İyi tasarlanmış enfeksiyon kontrol programları, el hijyeni ve bu birimdeki personelin eğitimi, gereksiz invaziv enstrümanlardan kaçınılması ve uygun antimikrobiyal tedavinin kullanılması, yanık ünitelerindeki SHİE ve mortalite oranlarının azaltılmasına yardımcı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Yanık, Yoğun bakım ünitesi, Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar.

### Abstract

**Objective:** The life expectancy of patients with severe burns has increased with today's advances in medical care. However, healthcare associated infections (HAIs) are still one of the causes of increased mortality and morbidity in these patients. As the reasons like, deterioration of skin integrity, immunosuppressive effects of burns, multiple interference, prolonged hospitalization, patients with burns are more prone to HAIs. The aim of this study is to examine the distribution and mortality of causative microorganisms over the years in HAIs developing in burn patients.

**Materials and Methods:** A retrospective study was conducted at burn intensive care unit of University of Health Sciences, Samsun Training and Research Hospital, between January 2014 and December 2018. Data were collected using surveillance and by following Centers for Disease Control and Prevention (CDC) criteria.

**Results:** In our study, 168 SHIE were detected in 68 patients. Nineteen patients (27.9%) were female and 49 (72.1%) were male. The most common SHIE was burn infection (74.4%). The highest number of patients was detected in 2014. *Acinetobacter baumannii* (30.3%), *Staphylococcus aureus* (17.3%), *Pseudomonas aeruginosa* (14.3%) and *Enterococcus spp.* (12%) were the most frequently isolated microorganisms. The mean duration of HAIs development in patients with healthcare-associated infections was 22 ± 11.2 (5-101) days. When the average length of hospital stay of patients with infection is evaluated; 18 (26.5%) were <30 days, 43 (63.2%) were 30-89 days, 7 (10.3%) were > 90 days. Mortality rate was 4.4%.

**Conclusion:** In our study, infections due to non fermentative gram-negative bacilli and antibiotic-resistant gram-positive cocci constitute a large proportion of HAIs and major site infections are burn wound infections. Well designed infection control programs, care for hand hygiene and training of personnel of this unit, avoiding unnecessary invasive instruments and using appropriate antimicrobial therapy may help to decrease the rates of the number of HAIs and mortality rates in burn units.

**Keywords:** Burn, Intensive Care Unit, Healthcare-Associated Infections

**Yazışma Adresi:** Sevil ALKAN ÇEVİKER, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Telefon: +90 506 687 37 68, Mail: s-ewil@hotmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0003-1944-2477, 0000-0002-7744-4123, 0000-0002-0238-8008, 0000-0001-8674-2141, 0000-0002-6305-4714

**Geliş tarihi:** 12.09.2020

**Kabul tarihi:** 24.12.2020

**DOI:** 10.17517/ksutfd.792932

## GİRİŞ

Vücuttaki en büyük organlardan biri olan cilt, sıvı homeostazi, termoregülasyon, immünolojik, nörosensör ve metabolik fonksiyonlar (örneğin, vitamin D sentezi) dahil olmak üzere çok sayıda hayati fonksiyonu yerine getirir. Cilt ayrıca, fiziksel bir bariyer görevi görerek invaziv mikroorganizmalara karşı birincil korumayı sağlar. Bu bariyer hasar gördüğünde, patojenlerin daha derin dokulara geçişi enfeksiyon gelişmesine neden olabilir (1). Yanıktan ortalama 5-7 gün sonra, yanık yüzeyi Gram pozitif, Gram negatif ya da mantar türü mikroorganizmalarla kolonize olur. Bu mikroorganizmaların kaynağının büyük kısmı hastanın kendi florasından olmakla beraber, hastane ortamından ve hastanede çalışan personelinin ellerinden de bulaşabilir (2).

Enfeksiyonlara yatkınlık yaratan yanık yaralanmalarının niteliğine ve kapsamına ek olarak, yanık yarasını kolonize eden mikroorganizmaların türü ve miktarı, invaziv yara enfeksiyonu oluşma riskini etkiler. Yarayı etkileyen patojenler, öncelikle metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) gibi Gram pozitif bakteriler ve *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* kompleksi, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella* türleri gibi gram negatif bakterilerdir. Bu patojenler, çoklu antimikrobiyal dirençleri nedeniyle tedavide zorluklara neden olmaktadır (3). Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 500.000 kişi yanık nedeniyle tıbbi yardım almaktadır; bunların 40.000'i hastanede yatmaktadır (4). Diğer yaralanma türlerinin aksine, yanık yaraları, hastayı çeşitli komplikasyonlara açık hale getiren, metabolik ve enflamatuar süreçleri tetikler. Enfeksiyon, bu popülasyondaki en yaygın morbidite ve mortalite nedeni olup, ölümlerin yaklaşık % 61'i enfeksiyondan kaynaklanmaktadır (6).

Bu çalışmanın amacı, yanık hastalarında gelişen SHİE'lerde etken mikroorganizmaların yıllar içindeki dağılımının ve mortalitesinin irdelenmesidir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Ocak 2014-Aralık 2018 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi Yanık Yoğun Bakım Ünitesi'nde gelişen SHİE'lar retrospektif olarak irdelendi. Çalışmanın yapılabilmesi için hastanemiz yerel etik kuruluna başvuruldu. 01.02.2019 tarih 2019/2 nolu oturum ve TUEK 9-2019 BADK/2-19 karara istinaden çalışma onayı alındı. Hastanemiz 620 yataklı ve 13 yanık bakım ünitesi (4 yoğun bakım ve 9 tekli oda) bulunan bir hastane olup bu çalışmada, yanık hastalarında gelişen SHİE'lerde etken mikroorganizmaların yıllar içindeki dağılımı ve mortalitesi araştırıldı. Vaka grubunu oluşturan hastaların demografik verileri ile bir klinisyen tarafından konulmuş ek hastalıkları otomasyon sistemi ve hastanemiz Enfeksiyon Kontrol Komitesi (EKK) kayıtlarından alındı. Demografik olarak yaş, cinsiyet, mikrobiyolojik olarak kan-idrar-balgam-yara kültürü sonuçları ve kültürlerin antibiyogram sonuçları, sağlık hizmeti enfeksiyon gelişme zamanı (yıl/ay), hastalardaki sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonun alt tipi ve mortalite oranları incelendi. 18 yaş altı vakalar çalışmaya dahil edilmedi.

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, SPSS 21.0 ( SPSS, Chicago, IL, USA) istatistik paket programıyla yapıldı. Niceliksel sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma (SS) ve kategorik sonuçlar sayı ve yüzde (%) olarak verildi.

## SONUÇLAR

Çalışmamızda 68 hastada toplam 168 SHİE tespit edildi. SHİE gelişen olguların ortalama yaşı  $39 \pm 12$  (18-90 yıl), 19'u (%27,9) kadın, 49'u (%72,1) erkekti (**Tablo 1**).

**Tablo 1. Yanık yoğun bakım ünitesinde tespit edilen sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon gelişen hastaların özellikleri**

<b>Cinsiyet (n,%)</b>	
<b>Erkek</b>	49 (%72,1)
<b>Kadın</b>	19(%27,9)
<b>Yaş (ort.)</b>	39 $\pm$ 12 (18-90 yıl)
<b>SHİE gelişme süresi (ort.) (gün)</b>	22 $\pm$ 11,2 (5-101)
<b>Hastanede yatış süresi (ort.) (gün) (n,%)</b>	18 (%26,5)
<b>&lt;30 gün</b>	43 (%63,2)
<b>-30-89 gün</b>	7 (%10,3)
<b>&gt;90 gün</b>	
<b>SHİE atak sayısı (n)</b>	
<b>1</b>	22
<b>2</b>	30
<b>3</b>	11
<b>4</b>	6
<b>5</b>	0
<b>6</b>	1
<b>7</b>	1
<b>8</b>	2
<b>Mortalite oranı</b>	% 4,4

Çalışma tarihinde SHİE insidansı %10,7 ve en sık saptanan SHİE, yanık enfeksiyonu idi (% 74,4). En yüksek hasta sayısı 2014 yılında tespit edildi. SHİE sayılarının yıllar içerisinde dağılımı grafikte özetlendi (**Şekil 1**).



**Şekil 1.** Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların yıllara göre dağılımı.

\*SHİE: Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon



*Acinetobacter baumannii* (% 30,3), *Staphylococcus aureus* (% 17,3), *Pseudomonas aeruginosa* (% 14,3) ve *Enterococcus spp.* (% 12) en sık izole edilen mikroorganizmaları (**Tablo 2**). Çalışmamızdaki hastalarda en sık kullanılan invaziv cihazlar; foley kateter (%88), daha az sıklıkla kullanılan invaziv cihazlar ise santral venöz kateter (%83,8) ve mekanik ventilatördü (%52,9).

Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon gelişen hastaların ortalama HALS gelişme süresi  $22 \pm 11,2$  (5-101) gün idi. Enfeksiyonu olan hastaların ortalama hastanede kalış süreleri değerlendirildiğinde ise; 18'inin (%26,5) <30 gün, 43'ünün (%63,2) 30-89 gün, 7'sinin (%10,3) >90 gün idi. Mortalite oranı % 4,4 idi.

Çalışmamızda SHİE'lerin hastanede kalış süresi ile ilişkisinin incelemesinde, ilk 4 haftada gelişen SHİE'lerden sık etken mikroorganizmalar *A.baumannii*, *S. aureus* ve *P.aeruginosaidi*. *Enterococcus spp.* enfeksiyonları ise sadece 5. hafta-

dan sonra en sık saptanan etken mikroorganizmalar olarak saptandı (**Tablo 3**).

## TARTIŞMA

Yanık, özellikle çocukluklarda olmak üzere tüm yaş grupları arasında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (6). Yanıklar Amerikan Yanık Derneği verilerine göre, erkeklerde daha fazla rapor edilmekte olup, bildirilen vakaların yaklaşık % 69,7'si erkeklerdir (7). Yanıkların çoğu 5-30 yaşları arasında görülmekte ve tüm vakaların % 8'i 70 yaşından büyüklerde bildirilmektedir(8). Çalışmamızda da SHİE gelişen olguların ortalama yaşı  $39 \pm 12$  (18-90 yıl), 19'u (% 27,9) kadın, 49'u (% 72,1) erkekti. Bu durum bu kişilerin sosyal hayatta daha aktif olmalarına bağlanabilir.

Cilt bütünlüğünün bozulmasına neden olan yanıklar, ko-

**Tablo 2. Yanık yoğun bakım ünitesinde tespit edilen sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar ve etken dağılımları.**

Etken mikroorganizma	Y.E (n,%)	KİÜSE (n,%)	SVKİ-KDE (n,%)	KDİ-LAB 1 (n,%)	PNU 2 (n,%)	VİP (n,%)	PNU 1 (n,%)	CAE (n,%)	Toplam (n,%)
<i>A.baumannii</i>	44(26,1)	0	5(3)	2(1,2)	0	0	0	0	51(30,3)
<i>S. aureus</i>	23(13,7)	0	4(2,4)	2(1,2)	0	0	0	0	29(17,3)
-MRSA	16(9,5)	0	3(1,8)	2(1,2)	0	0	0	0	21(12,5)
-MSSA	4(2,4)	0	1(0,6)	0	0	0	0	0	5(3)
-diğer stafilokok türleri	3(1,8)	0	0	0	0	0	0	0	3(1,8)
<i>Paeruginosa</i>	20(12)	0	0	2(1,2)	0	1(0,6)	0	1(0,6)	24(14,3)
<i>Enterococcus</i>	15(9)	1(0,6)	2(1,2)	2(1,2)	0	0	0	0	20(12)
- <i>E.faecalis</i>	11(6,6)	0	2(1,2)	1(0,6)	0	0	0	0	14(8,4)
- <i>E.faecium</i>	1(0,6)	0	0	0	0	0	0	0	1(0,6)
- <i>Enterococcus spp.</i>	3(1,8)	1(0,6)	1(0,6)	0	0	0	0	0	5(3)
<i>E. coli</i>	4(2,4)	3(1,8)	0	0	0	0	1(0,6)	0	8(4,7)
<i>Serratiamarcescens</i>	2(1,2)	0	3(1,8)	0	2(1,2)	0	1(0,6)	0	8(4,7)
<i>Candida spp.</i>	2(1,2)	0	4(2,4)	2(1,2)	0	0	0	0	8(4,7)
- <i>C. tropicalis</i>	0	0	2(1,2)	1(0,6)	0	0	0	0	3(1,8)
- <i>C.albicans</i>	2(1,2)	0	2(1,2)	1(0,6)	0	0	0	0	5(3)
<i>Enterobactercloacae</i>	5(3)	0	2(1,2)	0	0	0	0	0	7(4,2)
<i>Klebsiellapneumoniae</i>	5(3)	1(0,6)	0	0	0	0	0	0	6(3,6)
<i>Proteusmirabilis</i>	3(1,8)	0	0	0	0	0	0	0	3(1,8)
KNS	0	0	2(1,2)	0	0	0	0	0	2(1,2)
<i>Providencia spp.</i>	1(0,6)	0	0	0	0	0	0	0	1(0,6)
<i>Corynebacterium</i>	1(0,6)	0	0	0	0	0	0	0	1(0,6)
<b>Toplam</b>	<b>125(74,4)</b>	<b>5(3)</b>	<b>22(13)</b>	<b>10(6)</b>	<b>2(1,2)</b>	<b>1(0,6)</b>	<b>2(1,2)</b>	<b>1(0,6)</b>	<b>168(100)</b>

CAE: Cerrahi alan enfeksiyonu, E. coli:Escherichiacoli,C. tropicalis: Candida tropicalis, C.albicans: Candida albicans, spp.:subspecies, KDE-LAB 1: Laboratuvar Tarafından Doğrulanmış Kan Dolaşımı Enfeksiyonu, KNS: koagülaz negatif stafilokok,MRSA: Metisilin dirençli S. aureus, MSSA:Metisilin duyarlı S. aureus, PNU 1: klinik olarak tanımlanmış pnömoni, PNU 2: spesifik laboratuvar bulguları olan pnömoni, SVKİ-KDE: Santral venöz kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu, ÜKİ-ÜSE: Üriner kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonu, VİP: Ventilator ilişkili pnömoni, YE: yanık enfeksiyonu.

\*SHİE tanıları CDC tanı kriterine göre isimlendirilmiştir.

**Tablo 3. Hastanede yatış haftasına göre SHİE görülme haftası ve etken mikroorganizma dağılımı.**

Etken mikroorganizma	1.hafta (n,%)	2.hafta (n,%)	3.hafta (n,%)	4.hafta (n,%)	≥5. hafta (n,%)	Toplam (n,%)
<i>A.baumannii</i>	11(35,4)	18(36,8)	13(27,7)	9(34,7)	0(0)	51(30,3)
<i>S. aureus</i>	12(38,7)	7(14,3)	9(19,2)	1(3,8)	0(0)	29(17,3)
<i>P.aeruginosa</i>	8(25,9)	10(20,1)	3(6,4)	2(7,7)	1(6,7)	24(14,4)
<i>Enterococcus</i>	0(0)	7(14,3)	6(12,8)	0	7(46,6)	20(11,9)
<i>E. coli</i>	0(0)	3(6,1)	2(4,2)	3(11,5)	0(0)	8(4,7)
<i>Serratia marcescens</i>	0(0)	0(0)	4(8,5)	3(11,5)	1(6,7)	8(4,7)
<i>Candida spp.</i>	0(0)	0(0)	4(8,5)	2(7,7)	2(13,3)	8(4,7)
<i>Enterobacter cloacae</i>	0(0)	1(2,1)	2(4,2)	3(11,5)	1(6,7)	7(4,2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0(0)	2(4,2)	1(2,1)	1(3,8)	2(13,3)	6(3,6)
<i>Proteus mirabilis</i>	0(0)	0(0)	1(2,1)	1(3,8)	1(6,7)	3(1,8)
Diğerleri (KNS, <i>Providencia spp.</i> , <i>Corynebacterium</i> )	0(0)	1(2,1)	2(4,2)	1(3,8)	0(0)	4(2,4)
<b>Toplam</b>	31(100)	49(100)	47(100)	26(100)	15(100)	168(100)

lonize mikroorganizmaların vücuda girişine ve ayrıca yanık yüzeyinde meydana gelen nekrotik dokular ise bu mikroorganizmaların çoğalmasında uygun ortam oluşturup invaziv enfeksiyonların ortaya çıkmasına neden olabilir. Yanık hastalarında, gelişen enfeksiyonlar immunsupresyon ve artan invaziv girişimler nedeniyle de artmış oranda morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (2-9). Yanık hastaları nozokomiyal enfeksiyonlar için yüksek risk altındadır. İntravenöz ve ürinerkaterizasyon dahil invazif müdahaleler ve entübasyon, nozokomiyal enfeksiyonlar için daha fazla risk oluşturur (10). Al Laham ve ark. ayrıca çocuk ve erkeklerde yanık yaralarında kolonizasyon oranlarının daha yüksek olduğunu; yaş, cinsiyet, yanık derecesi, hastanede kalış süresi gibi hastaya ait durumların yanık enfeksiyonu için risk faktörü olduğunu bildirmiştir (9).

Tıbbi teknolojiye ve cerrahi tekniklerdeki gelişmeler nedeniyle, yanık hastalarına uygulanan invaziv prosedürlerde artış olmakta ve bu da bu hastaların hastanede yatış sürelerinin uzamasına neden olmaktadır. Bu durum SHİE insidansını arttırmaktadır (11). Yanık hastalarında görülen enfeksiyonlar ile ilgili gerek ülkemizde gerekse başka ülkelerden yayınlanan çeşitli raporlar mevcuttur. Wurtz ve ark. yanık hastalarında enfeksiyon insidansını 1000 hasta gününde 32,3, ülkemizden Öncül ve ark. ise 1000 hasta gününde 23,1 olarak bildirmiştir (12,13). Bu oran önceki yıllarda yapılan çeşitli çalışmalarda daha yüksek oranda saptanmasına rağmen merkezimizde SHİE insidansı %10,7 olarak saptandı (12-15). Bu durum enfeksiyon kontrol önlemlerine uyulmasına bağlanabilir. Hastanemizde yıllar içinde SHİE sayılarındaki dalgalanmalar yeni personel alımları sonrası saptanmış olup, eğitim ve denetimlerin tekrarlanması ile enfeksiyon hızlarında düşüş elde edilmiştir.

Yanık hastalarında en sık tespit edilen enfeksiyonlar merkezlere göre farklılık göstermekte olup, en sık tespit edilen en-

feksiyonlar; yanık enfeksiyonları, cerrahi alan enfeksiyonu, kan dolaşımı enfeksiyonu, sepsis, pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonları olarak bildirilmiştir (15,16). Zamparve ark. ile Wurtz ve ark. bu enfeksiyonlar arasında en sık pnömoni olduğunu bildirirken, Macedo ve ark. yanık enfeksiyonlarının en sık enfeksiyon odağı olduğunu bildirmiştir (11,12,17). Çalışmamızda ise en sık SHİE'lar yanık enfeksiyonu (%74,4) ve santral venöz kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu (%13) idi. Literatürdeki çalışmalara göre, ventilatör ilişkili pnömoni daha az sıklıkta saptandı. Bu durum hastanemizde takip edilen hastaların mekanik ventilasyon ve entübasyon ihtiyacının daha az olmasına bağlanabilir.

Yapılan birçok çalışmada, yanık hastalarında gelişen enfeksiyonlarda; etken mikroorganizmaların, hastaların yatış süresine ve yatış yapılan hastanenin florasına göre değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir. İranda üçüncü basamak hastanenin yanık bakım merkezinde yanık hastaları arasında nozokomiyal enfeksiyonların epidemiyolojisini araştıran bir çalışmada, hastane yatışının 1., 2., 3. ve 4. haftasında pozitif kültür oranı sırasıyla % 76,3, % 99,3, % 100 ve % 100 olarak saptanmış ve hastanede yatışın 2., 3. ve 4. haftasında en sık rastlanan patojenlerin *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* olduğu bildirilmiştir (18). Çalışmamızda ise ilk dört haftada en sık saptanan etken *Acinetobacter* iken, 5. haftada SHİE'lardan en sık sorumlu olan etken *Enterococcus spp.* idi. Ayrıca İranda önceki yıllarda yapılan çalışmalarda; *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* en sık saptanan etkenlerken, ülkemizde de bir çocuk yanık ünitesinde benzer şekilde en sık izole edilen *P.aeruginosa* olduğu bildirilmektedir (18-21). Ancak ülkemizden yapılan başka çalışmalarda, yanık hastalarında gelişen nozokomiyal enfeksiyonlarda, en sık gram pozitif mikroorganizmaların etken olduğu bildirilmiştir (22,23). Çalışmamızda ise, yanık hastalarında gelişen SHİE'larda en sık etkenler, *A.baumannii*, *S. aureus* ve *P.aeruginosa* idi. Gram pozitif mikroorganizma

olan *Enterococcus spp.* enfeksiyonları ise sadece 5. haftadan sonra en sık saptanan etken mikroorganizmalar olarak saptandı.

Sonuç olarak; çalışmamızda, non-fermentatif gram negatif basiller ve antibiyotiğe dirençli gram pozitif koklardan kaynaklanan enfeksiyonlar, SHİE'ların büyük bir kısmını oluşturdu ve majör enfeksiyon bölgesi yanık enfeksiyonu idi. İyi tasarlanmış enfeksiyon kontrol programları, el hijyeni ve bu birimdeki personelin eğitimi, gereksiz invaziv enstrümanlardan kaçınılması ve uygun antimikrobiyal tedavinin kullanılması, yanık ünitelerindeki SHİE ve mortalite oranlarının azaltılmasına yardımcı olabilir.

**Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı:** Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

**Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti:** Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

## KAYNAKLAR

- Church D, Elsayed S, Reid O, Winston B, Lindsay R. Burn wound infections. Clin Microbiol Rev. 2006; 19 (2):403-34.
- Wurtz R, Karajovic M, Dacumos E, Jovanovic B, Hanumadass M. Nosocomial infections in a burn intensive care unit. Burns. 1995;21(3):181-4. doi: 10.1016/0305-4179(95)80005-9. PMID: 7794498.
- Keen EF, Robinson BJ, Hospenthal DR, Aldous WK, Wolf SE, Chung KK, et al. Prevalence of multidrug-resistant organisms recovered at a military burn center. Burns.2010; 36(6):819-25.
- Latenser BA, Miller SF, Bessey PQ, Browning SM, Caruso DM, Gomez M, et al. National Burn Repository. 2006: a ten-yearreview. J Burn Care Res. 2007; 28(5):635-58.
- Gomez R, Murray CK, Hospenthal DR, Cancio LC, Renz EM, Holcomb JB, et al. Causes of mortality by autopsy findings of combat casualties and civilian patients admitted to a burnunit. J Am Coll Surg. 2009; 208(3):348-54.
- Çelikel A, Karbeyaz K, Akkaya H, Aslıyüksek H. Adli tıp şube müdürlüğüne yansıyan yanık olguları: Eskişehir deneyimi. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Derg. 2012; 3: 9-18.
- American Burn Association. Burn Incidence and Treatment in the United States: 2016. [http://www.ameriburn.org/resources\\_factsheet.php](http://www.ameriburn.org/resources_factsheet.php). (Erişim tarihi: 04/02/2020)
- Mayhall CG. Theepidemiology of burn wound infections: then and now. Clin Infect Dis. 2003; 37(4):543-50.
- Al Laham NA, Elmanama AA, Tayh GA. Possible risk factors associated with burn wound colonization in burnunits of Gaza striphospitals, Palestine. Ann Burns Fire Disasters. 2013;26(2):68-75.
- Coban YK. Infection control in severely burned patients. World J Crit Care Med. 2012;1(4):94-101. doi: 10.5492/wjccm.v1.i4.94.
- Zampar EF, Anami EHT, Kerbaay G, Queiroz L, Carriho C, Cardoso L, et al. Infectious complications in adult burn patients and antimicrobial resistance pattern of microorganisms isolated. Ann Burns Fire Disasters. 2017;30(4):281-5.
- Wurtz R, Karajovic M, Dacumos E, Jovanovic B, Hanumadass M. Nosocomialinfections in a burnintensivecareunit. Burns. 1995; 21:181-4.
- Öncül O, Öksüz S, Acar A, Ülkür E, Turhan V, Uygur F, et al. Nosocomial infection characteristics in a burn intensive care unit: analysis of an eleven-year active surveillance. Burns. 2014;40(5): 835-41.
- Taylor GD, Kibsey P, Kirkland T, Burroughs E, Tredget E. Predominance of staphylococcal organisms in infections occurring in a burns intensive care unit. Burns. 1992;18: 332-5.
- Öncül O, Yüksel F, Altunay H, Açıkel C, Celiköz B, Cavuşlu S. The evaluation of nosocomial infection during 1-year-period in the burn unit of a training hospital in Istanbul, Turkey. Burns. 2002; 28: 738-44.
- Taneja N, Emmanuel R, Chari PS, Sharma M. A prospective study of hospital-acquired infections in burn patients at a tertiary care referral centre in North India. Burns. 2004; 30: 665-9.
- Macedo JLS de, Santos JB. Nosocomial infections in a Brazilian burn unit. Burns.2006; 32(4): 477-81.
- Alaghebandan R, Azimi L, RastegarLari A. Nosocomialinfectionsamongburnpatients in Teheran, Iran: a decadelater. AnnBurns Fire Disasters. 2012;25(1):3-7.
- Eshabnati HK, Kashani PP, Ghanaatpisheh F. Frequency of Pseudomonas aeruginosa serotypes in burn wound infections and their resistance to antibiotics. Burns. 2002; 28(4):340-8.
- Rezaei E, Safari H, Naderinasab M, Aliakbarian H. Common pathogens in burn wound and changes in their drug sensitivity. Burns.2011; 37(5):805-7.
- Diler B, Dalgıç N, Karadağ ÇE, Dokucu Aİ. Bir Pediatrik Yanık Ünitesinde Epidemiyoloji ve Enfeksiyonlar: Üç Yıllık Deneyimimiz. Pediatr InfectDis J. 2012; 6:40-5.
- Devrim İ, Kara A, Düzgöl M, Karkiner A, Bayram N, Temir G, et al. Burn associated blood stream infections in pediatric burn patients: Time distribution of etiologic agents. Burns. 2017; 43: 144-8.
- Kurt Özkaya N, Alğan S, Akkaya H. Yanıklı hastanın değerlendirilmesi ve tedavi yaklaşımının belirlenmesi. Ankara Med J. 2014;14(4):170-5.

# Kronik İdiyopatik Ürtikerde Vitamin D Düzeyi

## Vitamin D Levels in Chronic Idiopathic Urticaria

Hülya NAZİK, Mehmet Kamil MÜLAYİM, Perihan ÖZTÜRK, Mine Müjde KUŞ

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Dermatoloji ABD, Kahramanmaraş, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Kronik idiyopatik ürtiker kaşıntılı papül ve plaklar ile karakterize olup yaşam kalitesini olumsuz etkileyen fakat etiyojisi tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır. Vitamin D'nin mast hücrelerinin çoğalması, hayatta kalması, farklılaşması ve işlevi üzerine etkileri gösterilmiştir. Bu çalışmada kronik idiyopatik ürtiker ile Vitamin D düzeyi arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya Aralık 2017 ile Şubat 2018 tarihleri arasında, 18 yaşından büyük, kronik idiyopatikürtikerli 34 hasta ile 33 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalık süresi, Ig E düzeyi, kullandığı tedaviler kaydedildi. Hastalığın klinik değerlendirilmesinde ürtiker aktivite skoru kullanıldı. Katılımcılardan elde edilen serum örneklerinde, Vitamin D düzeyi, Ca, ALP, P ve PTH seviyeleri tespit edildi.

**Bulgular:** Gruplar yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak benzerdi (sırasıyla p değerleri 0,06 ve 0,936). Hastaların tamamı antihistamin ve/veya omalizumab kullanmaktaydı. Vitamin D düzeyi hasta grubunda 12.61±8.61 ng/ml, kontrol grubunda 15.07±6.03 ng/ml idi. Gruplar Vitamin D düzeyi açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.18). Ig E düzeyi hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (p=0.019). Ürtiker aktivite skoru ile vitamin D arasında negatif yönde ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki vardı (r=-0.087, p=0.485).

**Sonuç:** Bu çalışmada vitamin D düzeyi, gruplar arasında anlamlı fark oluşturmadı ancak hasta ve kontrol grubunun her ikisinde de düşük tespit edildi. Ürtiker aktivite skoru ile vitamin D düzeyi arasında anlamlı bir ilişkinin tespit edilmeyişi hasta grubunun sistemik tedavi alıyor olması ile ilişkilendirildi.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik idiyopatik ürtiker, Vitamin D, Ig E, Ca, P, ALP

### Abstract

**Objective:** Chronic idiopathic urticaria is a disease characterized by itchy papules and plaques and negatively affects the quality of life, but its etiology is not fully known. The effects of vitamin D on the proliferation, survival, differentiation and function of mast cells have been shown. The purpose of this study was to investigate the relationship between chronic idiopathic urticaria and vitamin D levels.

**Material and Methods:** Between December 2017 and February 2018, over 18 years old, 34 patients with chronic idiopathic urticaria and 33 healthy controls were included in the study. Patients' age, gender, duration of illness, Ig E levels, and treatments were recorded. Urticaria activity score was used in the clinical evaluation of the disease. Vitamin D level, Ca, ALP, P and PTH levels were determined in serum samples obtained from the participants.

**Results:** The groups were statistically similar in terms of age and gender (p values 0.06 and 0.936, respectively). All the patients were using antihistamine and/or omalizumab. The mean vitamin D levels were 12.61±8.61 ng/ml in the patient group and 15.07±6.03 ng/ml in the control group. When the groups were compared in terms of vitamin D levels, there was no statistically significant difference between them (p=0.18). The Ig E level was statistically significantly higher in the patient group (p=0.019). There was a negative but statistically insignificant relationship between the urticaria activity score and vitamin D (r=-0.087, p=0.485).

**Conclusion:** In this study, vitamin D level did not make a significant difference between the groups, but it was found to be low in both patient and control groups. The absence of a significant relationship between urticaria activity score and vitamin D level was associated with the use of systemic therapy by the patient group.

**Keywords:** Chronic idiopathic urticaria, Vitamin D, Ig E, Ca, P, ALP, PTH

**Yazışma Adresi:** Hülya NAZİK, Kahramanmaraş Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Dermatoloji ABD, Kahramanmaraş, Türkiye  
Telefon: +90 0505 501 91 62, Mail: dr.hulyagul@hotmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0003-4004-3964, 0000-0002-4373-5678, 0000-0002-9303-6808, 0000-0003-3928-7005

**Geliş tarihi:** 11.09.2020

**Kabul tarihi:** 07.11.2020

**DOI:** 10.17517/ksutfd.793562



## GİRİŞ

Kronik idiyopatik ürtiker (KİÜ), deri ve mukozaları etkileyen, kaşıntılı papül ve plaklar ile karakterizedir. Yaşam kalitesini olumsuz etkileyen fakat etiyojisi tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır. Toplumda yaşam boyu görülme prevalansı %8-10 kadardır (1). Olguların yaklaşık %75'inde atakları tetikleyici durum tespit edilemez (2).

Dolaşımda var olan ve vitamin D düzeyi hakkında en iyi bilgi veren biyomarkır 25 (OH) vitamin D'dir (6). Vitamin D'nin az bir kısmı diyetle alınırken büyük bir kısmı da ultraviyole B (UVB) varlığında deride sentezlenir. Vitamin D, deride keratinosit çoğalması, farklılaşma, apoptoz, bariyer yapısının sürdürülmesi ve immünomodülatör süreçlere kadar değişen çoklu fonksiyonları etkiler (3). Vitamin D'nin ürtikerin patogenezinde etkili olan mast hücrelerinin çoğalmasını, hayatta kalmasını, farklılaşmasını ve işlevini yoğun şekilde etkilediği bilinmektedir (4,5). Bu çalışmada KİÜ'li hastalarda Vitamin D düzeyinin araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Tarih:14.02.2018, Karar No:25, Oturum:2018/4). Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapılmıştır. Katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirilip gönüllü olur formu dolduruldu. Çalışmaya Aralık 2017 Şubat 2018 tarihleri arasında dermatoloji kliniğine başvuran, 18 yaşından büyük, KİÜ'li 34 hasta ile bilinen sistemik ve dermatolojik hastalığı olmayan 33 sağlıklı kontrol dahil edildi. Sağlıklı kontrollerin son 3 ayda vitamin ve mineral takviyesi almamış olması kilo verme amaçlı beslenme değişikliği yapmamış olması tercih edildi. Şikayetleri 6 haftadan uzun süren olgulara KİÜ tanısı öykü ve dermatolojik muayene esas alınarak konuldu. Öyküsünde ilaç, enfeksiyon, malignite, sistemik hastalık (diyabet, hipertansiyon, otoimmün tiroiditler, hepatit vb.) ve fiziksel ürtikeri işaret eden olgular çalışmaya dahil edilmedi. Son 3 ay içerisinde Vitamin D takviyesi ve sistemik steroid tedavisi alanlar çalışmaya dahil edilmedi. Hasta grubun tamamı bir antihistamin ve/veya omalizumab tedavisi almaktaydı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalık süresi, Ig E düzeyi, kullandığı tedaviler kaydedildi. Hastalığın klinik değerlendirilmesinde hasta tarafından doldurulan son 7 günde kabarıklık sayısı ve kaşıntı şiddetini içeren ürtiker aktivite skoru (ÜAS) kullanıldı.

Hastalardan alınan venöz kan örnekleri antikoagülan olarak EDTA içeren tüplere aktarıldı. Örnekler 4000 rpm de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen plazma örneklerinde 25 (OH) vitamin D düzeyi, biyokimya laboratuvarında ThermoScientificDionex Ultimate 3000 cihazı ile high pressure'li ki dk romatografi yöntemi kullanılarak tespit edildi. Serum kalsiyum (Ca), alkalin fosfat (ALP) ve fosfor (P) düzeyleri ADVIA 1800 Chemistry (Siemens Healthcare GmbH) otoanalizöründe spektrofotometrik olarak ölçüldü. Serum parathormon (PTH) seviyeleri Centaur XP (Siemens Healthcare GmbH) immün analizöründe elektro kemilüminesans

prensibine dayanan ölçümle tespit edildi.

Vitamin D seviyesi 10 ng/ml'nin altında ise ciddi eksiklik, 10-20 ng/ml arasında ise; eksiklik, 20-30 ng/ml arasında ise orta derecede eksiklik veya yetersizlik, 30 ng/ml'nin üzerinde ise yeterli olarak kabul edildi (6).

## İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS v.17.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) paket programı kullanıldı. Sürekli veriler ortalama ve standart sapma olarak özetlenirken, kategorik veriler sayı ve yüzde cinsinden özetlendi. İki kategorik değişken arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde ki kare testi kullanıldı. İki sürekli değişken arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Gruplar arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ise student t testi kullanıldı. İstatistiksel olarak 0.05'in altındaki p değerleri anlamlı kabul edildi.

**SONUÇLAR:** Katılımcılara ait demografik veriler **Tablo 1'de** verilmiştir. KİÜ'li grupta olguların %23.53'ünde (n=8) ürtiker plaklarına anjioödem atakları eşlik etmekteydi. Hastaların %47.1'i (n=16) omalizumab, %20.6'sı (n=7) omalizumab ile birlikte antihistamin, %32.4'ü (n=11) ise sadece antihistamin tedavi almaktaydı. Hastaların ortalama hastalık süresine bakıldığında 20.38±23.11(min-max:3-120) ay idi. Katılımcılara ait laboratuvar verileri **Tablo 2'de** verilmiştir. Vitamin D düzeyi ile kalsiyum, fosfor, ALP, PTH, Ig E ve ÜAS arasındaki ilişki **Tablo 3'te** verilmiştir.

**Tablo 1. Katılımcıların Demografik Özellikleri**

Cinsiyet % (n)	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p
Erkek	29.4 (10)	30.3(10)	0.936*
Kadın	70.6 (24)	69.7(23)	
Yaş ortalaması (Yıl)	44.12±9.59 (min-max:29-62)	39.69±9.32 (min-max:23-59)	0.06**

\*Ki kare testi kullanıldı.

\*\*Student t testi kullanıldı.

**Tablo 2. Katılımcılara Ait Laboratuvar Verileri**

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p *
Vitamin D (ng/mL)	12.61±8.61	15.07±6.03	0.180
Kalsiyum (mg/dL)	8.77±0.1	8.72±0.1	0.058
Fosfor (mg/dL)	3.34±0.56	3.42±0.17	0.393
ALP (U/L)	64.96±10.77	65.22±10.83	0.922
PTH(pg/mL)	61.03±16.14	56.33±10.80	0.138
Ig E (IU/mL)	46.41±29.5	31.15±21.92	0.019

\*Grupların karşılaştırılmasında student t testi kullanıldı. ALP:Alkalin Fosfat, PTH: Paratiroid Hormon, Ig E:İmmunoglobulin E

**Tablo 3. Vitamin D Düzeyi İle Kalsiyum, Fosfor, ALP, PTH, Ig E ve ÜAS Arasındaki İlişki**

	r	p*
Kalsiyum (mg/dL)	0.050	0.689
Fosfor (mg/dL)	0.127	0.308
ALP (U/L)	0.167	0.176
PTH(pg/mL)	(-) 0.778	0.000
ÜAS	(-) 0.087	0.485

\*Pearson korelasyon testi kullanıldı. ALP:Alkaleen Fosfataz, PTH:Paratiroid Hormon, ÜAS: Ürtiker aktivite skoru

## TARTIŞMA

Vitamin D'nin vücudun hemen her hücresi ile etkileşerek genel iyilik halinin sürdürülmesine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Ülkemiz yeterince güneş ışığı almasına rağmen gün ışığına az maruziyet, güneş koruyucu kullanma, kapalı mekan aktivitelerinin artması ve diyetle yetersiz alım vitamin D eksikliğine neden olabilmektedir (7). Bu çalışmada vitamin D ortalamaları hem KİÜ'li grupta hem de sağlıklı kontrollerde 10-20 ng/ml arasında olup düzeyi eksik olarak tespit edildi. Vitamin D'nin her iki grupta da düşük olması çalışmanın kış aylarında yapılmış olması ile ilişkilendirilebilir. Diğer taraftan bu çalışma her ne kadar kış aylarında yapılmış olsa da olguların elde edildiği ilimiz ülkenin güneyinde olup kış aylarında da yeterince güneş ışığı almaktadır. O nedenle çalışmaya dahil edilen olgulardaki vitamin D eksikliğine toplumun giyinme alışkanlıkları gibi toplumsal veya vitamin D'nin önemini yeterince anlayamaması gibi kişisel nedenlerin de etkisinin olabileceğini düşünmekteyiz.

Vitamin D'nin otoimmün hastalıklar, kanser, transplant-rejeksiyonu gibi immün aracılı durumlarda rol aldığı bilinmektedir. İmmün aracılı alerjik hastalıklarda da vitamin D'nin rolü dikkat çekmektedir. Vitamin D eksikliğinin astım, dermatit ve alerjik rinitle bağlantılı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (8). Thorb ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada kronik ürtikerli hastalar ile alerjik rinitli hastaların serum vitamin D düzeyleri karşılaştırılmıştır. Kronik ürtikerli hastalarda vitamin D düzeyinin anlamlı derecede daha düşük olduğu tespit edilmiştir (9).

Atopik dermatit, T lenfositleri, mast hücreleri, eozinofiller, keratinositler, dendritik hücreler ve makrofajların aşırı aktivasyonu ile proinflamatuvar kemokin ve sitokinleri içeren yaygın bir inflamatuvar deri hastalığıdır. DiFilippo ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada vitamin D takviyesi ile hastalık şiddetinin azaldığı gösterilmiştir. Vitamin D'nin atopik dermatitli hastalarda değişen Th1, Th2, IL-2, IL-4, IL-6 ve IFN- $\gamma$  gibi inflamatuvar mediyatörleri normalize ederek hastalık üzerine olumlu etkide bulunduğu sonucuna varılmıştır (10).

Ultraviyole B ışınları çoğu insan için vitamin D'nin primer kaynağıdır. Camargo ve ark. tarafından Amerika'da yapılan bir çalışmada anjioödem tedavisinde kullanılan ka-

lem epinefrin tüketiminin bölgesel dağılımı araştırılmıştır. Ülkenin kuzeyindeki eyaletlerde reçete oranlarının daha yüksek olduğu, güneyindeki eyaletlerde ise daha az olduğu görülmüştür. Güneş ışığına daha az maruz kalma, kuzeydeki yüksek reçete oranları ile ilişkilendirilmiştir (11). Movahedi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada KİÜ'li hastalarda vitamin D düzeyi araştırılmış ve hasta grupta anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Vitamin D eksikliğinin KİÜ'e duyarlılığı artırabildiği sonucuna varılmıştır (12).

Sanchez ve ark. ürtikerli hastalarda yaptıkları bir çalışmada ürtiker şiddeti ve seyri üzerine etkili olabilecek klinik ve laboratuvar verilerini değerlendirmişlerdir. Yazarlar bazofil sayısı, inflamatuvar belirteçler, ekstrinsek pıhtılaşma yolunun aktivasyon belirteçleri, IgE ve vitamin D'nin hastalığın şiddeti ve seyrinde etkili biyobelirteçler olduğu sonucuna varmışlardır (1). D vitamini sinyal yolağında baskılanmanın ürtikere neden olan faktörleri arttırdığı düşünülmektedir. İmmün sistemde yer alan T hücreleri, B hücreleri, nötrofiller, makrofajlar ve dendritik hücreler de dahil olmak üzere bağışıklık sisteminin birçok hücresinde D vitamini reseptörleri belirlenmiştir. D vitamininin dendritik hücre migrasyonu ve IL-6, IL-12, IL-23, Creaktif protein, TNF- $\alpha$  ve IgE üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir (13). Bu çalışmada vitamin D KİÜ'li grupta kontrol grubuna göre düşüktü. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadı.

Bu çalışmada hasta grubun tamamı omalizumab ya da antihistamin tedavisi aldığı için vitamin D ile Ig E arasındaki ilişki değerlendirilmedi. Tedavi açısından naif olan hastalarda bu değerlendirmenin daha objektif bir sonuç ortaya koyma- cağı düşünüldü.

Bu çalışmada hastalık şiddetini gösteren bir diğer parametre olan ÜAS ile vitamin D arasında da negatif yönde ancak anlamlı olmayan bir korelasyon vardı. Benzer şekilde bu durum da hastaların tamamının sistemik tedavilerden birini alıyor olması ile ilişkilendirilebilir.

Literatürde vitamin D'nin kronik ürtiker tedavisinde etkinliğini gösteren gözlemsel çalışmalar mevcuttur. Goetz tarafından yapılan bir çalışmada 57 kronik ürtikerli hastanın şikayetlerinin vitamin D takviyesi ile gerilediği gözlemlenmiştir (14). Sindler ve ark. ise vitamin D eksikliği olan 58 yaşında kronik ürtikerli bir erkek hastaya vitamin takviyesi vermişlerdir. Vitamin D düzeyi 4.7 'den 65'e yükseltile hastanın şikayetlerinin tamamen gerilediği bildirilmiştir (15). Rorie ve Poole tarafından yapılan randomize girişimsel çalışmada ÜAS ile vitamin D düzeyi arasında bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir (13). Yapılan çift kör randomize kontrollü bir diğer çalışmada ise hastalara 12 hafta süre ile yüksek ve düşük doz vitamin D takviyesi yapılmıştır. Hastaların 1. hafta ve 3. ay takipleri karşılaştırıldığında yüksek doz vitamin D takviyesi yapılanlarda ÜAS'nin yaklaşık %40 oranında gerilediği tespit edilmiştir (16). Ariaee ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada vitamin D düzeyi 10 ng/ml'nin altında olan kronik ürtikerli hastalar değerlendirilmiştir. Hastalara yapılan vitamin D takviyesinin yaşam kalitesini arttırdığı ve hastalık şiddetini azalttığı sonucuna varılmıştır (17).

Bu çalışmada vitamin D düzeyi, gruplar arasında anlamlı fark oluşturmadı ancak hasta ve kontrol grubunun her ikisinde düşük tespit edildi. Hastalık şiddeti ile ilişkili parametrelerden ÜAS ile vitamin D düzeyi arasında anlamlı bir ilişkinin tespit edilmeyişi ve Ig E ile arasındaki ilişkinin değerlendirilmemiş olması hasta grubun sistemik tedavi alıyor olması ile ilişkilendirildi. Bu çalışma ile genel olarak toplumumuzda vitamin D eksikliğinin varlığı ortaya konulmuştur.

**Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı:** Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

**Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti:** Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

## KAYNAKLAR

1. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A, González-Aveledo L, Maurer M. Factors linked to disease severity and time to remission in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2017;31(6):964-971.
2. Beltrani VS. An overview of chronic urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2002;23(2):147-69.
3. Bikle DD: Vitamin D and the skin: physiology and pathophysiology. *Rev Endocr Metab Disord.* 2012; 13: 3-19.
4. Yu C, Fedoric B, Anderson PH, Lopez AF, Grimaldeston MA. Vitamin D(3) signalling to mast cells: A new regulatory axis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2011;43(1):41-6.
5. Baroni E, Biffi M, Benigni F, Monno A, Carlucci D, Carmeliet G, et al. VDR-dependent regulation of mast cell maturation mediated by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Leukoc Biol.* 2007; 81(1):250-62.
6. Lavie CJ, Lee JH, Milani RV. Vitamin D and Cardiovascular Disease Will It Live Up to its Hype? *Journal of the American College of Cardiology.* 2011; 58:1547-56.
7. Uçar F, Yavuz TM, Özden SA, Özcan N. Ankara Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesine Başvuran Hastalarda 25-OH Vitamin D Düzeyleri. *Eur J Basic Med Sci.* 2012;2:12- 15.
8. Cheng HM, Kim S, Park G-H, Chang SE, Bang S, Won CH, et al. Low vitamin D levels are associated with atopic dermatitis, but not allergic rhinitis, asthma, or IgE sensitization, in the adult Korean population. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(4):1048-55.
9. Thorp WA, Goldner W, Meza J, Poole JA. Reduced vitamin D levels in adult subjects with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(2):413-4.
10. Di Filippo P, Scaparrotta A, Rapino D, Cingolani A, Attanasi M, Petrosino MI, et al. Vitamin D supplementation modulates the immune system and improves atopic dermatitis in children. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015; 166: 91-96.
11. Camargo CA, Clark S, Kaplan MS, Lieberman P, Wood RA. Regional differences in EpiPen prescriptions in the United States: the potential role of vitamin D. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120(1):131-6.
12. Movahedi M, Tavakol M, Hirbod-Mobarakeh A, Gharaogzlou M, Aghamohammadi A, Tavakol Z, et al. Vitamin D deficiency in chronic idiopathic urticaria. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2015;14(2):222-7.
13. Rorie A, Poole JA. Vitamin D supplementation: a potential booster for urticaria therapy. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10(10):1269-71.
14. Goetz DW. Idiopathic itch, rash, and urticaria/angioedema merit serum vitamin D evaluation: a descriptive case series. *W V Med J.* 2011;107(1):14-20.
15. Sindher SB, Jariwala S, Gilbert J, Rosenstreich D. Resolution of chronic urticaria coincident with vitamin D supplementation. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;109:359-60.
16. Rorie A, Goldner WS, Lyden E, Poole JA. Beneficial role for supplemental vitamin D3 treatment in chronic urticaria: a randomized study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112(4):376-82.

# Üniversite Hastanesi Acil Servisine Başvuran Akut Gastroenteritli Hastalarda Parazitik Ajanların Analizi

## An Analysis of Parasitic Agents In Patients With Acute Gastroenteritis Admitted to A University Hospital Emergency Department

Hakan HAKKOYMAZ<sup>1</sup>, Selcuk NAZIK<sup>2</sup>, Ali Ihsan KILCI<sup>1</sup>, Ozlem GULER<sup>1</sup>,  
Murat TEPE<sup>2</sup>, Fatih Nazmi YAMAN<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam University School of Medicine, Department of Emergency Medicine, Kahramanmaraş, Turkey

<sup>2</sup> Kilis State Hospital, Department of Emergency Medicine, Kahramanmaraş, Turkey

<sup>3</sup> İstanbul Medipol University Hospital, Department of Emergency Medicine, İstanbul, Turkey

### Özet

**Amaç:** Akut gastroenterit, ishal ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalıkta virüs, bakteri ve parazit en yaygın faktörlerdir. Bu çalışmada, acil servise (AS) başvuran gastroenteritli hastalarda intestinal parazitlerinin çeşitliliğini değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu tanımlayıcı ve kesitsel çalışmada, Kasım 2014 - Kasım 2017 tarihleri arasında hastanemiz acil servisine başvuran akut gastroenteritli (ICD: K52.9) toplam 4177 hasta kaydı retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Olguların % 45,9'u (n = 188) erkek, % 54,1'i (n = 222) kadın cinsiyette idi. Paraziter ishalin en sık nedeni *E. histolytica* (% 85.2) idi. Çalışmaya alınan 410 hastanın % 34,6'sında (n = 142) mikroskopik incelemede lökosit vardı. Lökositli hastaların % 62,7'sinin (n = 89) mikroskopik incelemede de parazitler görülmüştür. Dışkı örneğinde parazit ve lökosit birlikteliği değerlendirildiğinde, dışkı örneğinde parazit bulunan hastalarda lökositlerin varlığı anlamlı olarak daha yüksekti (p < 0.001). Dışkı örneğindeki parazit ve eritrosit birlikteliği birlikte değerlendirildiğinde, dışkı örneğindeki parazit bulunan hastalarda eritrosit varlığı anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p < 0.001).

**Sonuç:** *E. histolytica*, bölgemizde ve tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu sorunun kanalizasyon ve altyapı çalışmaları ve içme ve kullanma suyunun temizliği ile azaltılacağına inanıyoruz.

**Anahtar Sözcükler:** Akut gastroenterit, Parazit, Acil servis

### Abstract

**Objective:** Acute gastroenteritis is a disease characterized by diarrhea. In this disease, virus, bacteria and parasite are the most common factors. In this study, we aimed to evaluate the diversity of intestinal parasites in patients with gastroenteritis who applied to the Emergency Department (ED).

**Material and Methods:** In this descriptive and cross-sectional study, a total of 4177 records of patients with acute gastroenteritis (ICD: K52.9) who were admitted to the ED of our hospital between November 2014 and November 2017 were evaluated retrospectively. A total 410 stool samples for intestinal parasites using the standard parasitological methods were examined.

**Results:** 45.9% of the cases (n=188) were male and 54.1% (n=222) were female. The most common cause of parasitic diarrhea was *E. histolytica* (85.2%). Of the 410 patients included in the study, 34.6% (n = 142) had leukocytes in the microscopic examination. The microscopic examination of 62.7% (n = 89) of patients with leukocytes also showed parasites. Evaluating the coexistence of parasites and leukocytes together in the stool sample the presence of leukocytes was significantly higher in patients with parasites in the stool sample (p < 0.001). When the coexistence of parasites and erythrocytes in the stool sample were evaluated together, the presence of erythrocytes was significantly higher in patients with parasites in the stool sample (p < 0.001).

**Conclusion:** *E. histolytica* is an important public health problem in our region and all over the world. We believe that this problem will be reduced by sewage and infrastructure works and by improvement in sanitation of drinking and utility water.

**Keywords:** Acute gastroenteritis, Parasite, Emergency Department

**Yazışma Adresi:** Hakan HAKKOYMAZ, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp fakültesi Acil Tıp Ana Bilim dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: +90 538 401 67 72, Mail: hkkymz@gmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-8568-8283, 0000-0003-0587-0104, 0000-0003-0029-3942, 0000-0002-1444-7730, 0000-0002-0397-2804, 0000-0003-1555-4658

**Geliş tarihi:** 13.09.2020

**Kabul tarihi:** 05 10 2020

**DOI:** 10.17517/ksutfd.794362



## INTRODUCTION

Acute gastroenteritis is a disease characterized by diarrhea that occurs with or without vomiting (1). Among cases presenting to the Emergency Department (ED) in summer and autumn, there is an increase in gastroenteritis cases caused by water and food. In these cases, virus, bacteria and parasite are the most common factors (2).

Entamoeba histolytica, Giardia intestinalis and Cryptosporidium parvum are the most common causes of intestinal parasites in all age groups (3). Although there are several studies on the incidence of these factors in our country, there are differences according to the regions. Although gastroenteritis cases, like other diseases in the world, show epidemiological differences, in underdeveloped countries it is observed more frequently in children under the age of five, in the elderly and in women (4). Underlying factors of intestinal parasitic infections in our country are the temperate climate, the inadequate level of economic conditions and education as well as lack of infrastructure and the fact, that people do not have enough information about parasitic diseases (5).

According to the World Health Organization (WHO), approximately two billion cases of gastroenteritis occur annually and approximately 2.2 million people die annually due to gastroenteritis (6). In recent years, the mortality rate associated with gastroenteritis decreases in developing countries. The most important reasons cited for this are personal hygiene, developments of sanitization measures and improvements in water supply.

Intestinal parasites can usually be seen with typical symptoms such as abdominal pain, nausea and vomiting, and may also be accompanied by atypical complaints such as weight loss, joint pain, anemia, itching in the anus and irritability. This situation has a negative effect on the physical and mental health of the patient and leads to a loss of labor force and adversely affects the economy of the country.

In this study, we aimed to evaluate the diversity of intestinal parasites in patients with acute gastroenteritis who applied to the ED of our hospital, seasonal distribution of cases, and the average charges of patients to the health system.

## MATERIAL AND METHODS

### Study design

In this descriptive and cross-sectional study, a total of 4177 records of patients with acute gastroenteritis (ICD: K52.9) who were admitted to the ED of our hospital between November 2014 and November 2017 were evaluated retrospectively. Ethics committee approval was obtained from ethics committee of Kahramanmaraş Sütçü Imam University for the study. (20.12.2017; Session No. 2017/21; Decision No. 01), and the study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Demographic data such as age, gender, clinical outcome (admission / discharge), patient cost as well as parasitic agents, presence of erythrocyte and leukocytes in the stool

specimens, white blood cell (WBC) count and serum creatinine value was recorded. Patients with incomplete file information and demographic data despite a preliminary diagnosis of acute gastroenteritis as well as patients without stool microscopy request or stool microscopy examination were excluded from the study. A total of 234943 patients admitted to the hospital ED at the specified dates, of which 4147 were due to acute gastroenteritis (1.77% of total admissions). Of these, 410 patients who met the inclusion criteria were included in the study (9.8% of total acute gastroenteritis admissions).

### Parasitological examination

A total of 410 patients (222 female, 188 male) were included. Fresh stool samples collected from patients with acute gastroenteritis, and then referred to the Parasitology Laboratory of the Health Research and Training Hospital of Kahramanmaraş University within 30 min. Firstly all samples viewed macroscopically and then The samples were examined by native-Lugol, sedimentation and flotation methods for diagnosis of intestinal helminths, protozoa and erythrocytes. Modified acid-fast staining methods and spot tests were also applied to suspicious stools. From each stool sample, smear and slides were prepared and analysed microscopically (magnification,  $\times 100-400$ ) (7). Results were entered in the laboratory information system.

### Statistical Analysis

SPSS 22.0 package program was used for statistical evaluation of the data obtained from the study (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). While continuous data were summarized as mean and standard deviation, categorical data were summarized in terms of numbers and percentages. Student t test was used to compare continuous variables in independent groups. For the comparison between groups, Chi-square ( $\chi^2$ ) test was used to evaluate two categorically independent groups. Statistical significance was taken as  $p < 0.05$ .

## RESULTS

The mean age of the patients was  $43.8 \pm 17.6$  years. Demographic data of the patients are summarized in **Table 1**.

Of the 410 patients included in the study, 34.6% ( $n = 142$ ) had leukocytes in the microscopic examination. The microscopic examination of 62.7% ( $n = 89$ ) of patients with leukocytes also showed parasites. Evaluating the coexistence of parasites and leukocytes together in the stool sample the presence of leukocytes was significantly higher in patients with parasites in the stool sample ( $p < 0.001$ ).

In 16.1% of the patients ( $n = 66$ ), erythrocytes were present in the stool sample. In 77.3% ( $n = 51$ ) of the patients with erythrocyte in the stool microscopy, parasites were also observed. When the coexistence of parasites and erythrocytes in the stool sample were evaluated together, the presence of erythrocytes was significantly higher in patients with parasites in the stool sample ( $p < 0.001$ ).

**Table 1. Demographic data of patients presenting to the Emergency Department due to gastroenteritis.**

	n	%
<b>Admission Years</b>		
2015	179	43.7
2016	137	33.4
2017	94	22.9
<b>Gender</b>		
Male	188	45.9
Female	222	54.1
<b>The presence of parasite agents in stool specimens</b>		
Positive	140	34.1
Negative	270	65.9
<b>Parasite agents</b>		
<i>Entamoeba histolytica</i>	119	85.2
<i>Giardia intestinalis</i>	5	3.6
<i>Ascaris lumbricooides</i>	4	2.8
<i>Blastocystis hominis</i>	4	2.8
<i>Cryptosporidium parvum</i>	4	2.8
<i>Trichuris trichiura</i>	4	2.8

n: number, %: percentage

The results of parasitic agents and comparison of leukocyte / erythrocyte coexistence in stool microscopy are summarized in **Table 2**.

The WBC value of patients was  $9.6 \pm 4.7$  109/L and the serum creatinine value was  $0.88 \pm 0.55$  mg/dL. In patients with

parasites in their stool microscopy, WBC was  $9.88 \pm 5.07$  109/L, whereas in patients with no parasites WBC was  $9.50 \pm 4.64$  109/L; there was no statistically significant difference between the groups ( $p=0.458$ ). The serum creatinine value was  $0.85 \pm 0.37$  mg/dL in patients with parasites and  $0.89 \pm 0.62$  mg/dL in patients with no parasites. There was no statistically significant difference between the groups ( $p=0.402$ ). The relationship of serum creatinine and WBC levels with parasitic agents is summarized in **Table 3**.

The seasonal occurrence of gastroenteritis cases were most observed in summer (31%). This was followed by winter (24.6%), spring (24.1%) and autumn (20.3%). The highest prevalence of *E. histolytica*, the most common cause of gastroenteritis due to parasites, was in summer and the lowest in spring. The seasonal relationship of gastroenteritis cases and parasitic agents is summarized in **Figure 1**.

The charges to the Social Security Institution (SSI) of 410 patients who applied for gastroenteritis was 30849,66 USD (\$) and the average charge per person was 75,24 \$. It was observed that no statistically significant difference was found between parasitic coexistence in the microbiologic examination and cost distribution ( $p=0.375$ ).

While 10.5% ( $n=3$ ) of the patients presenting with gastroenteritis were hospitalized in the related clinics, 89.5% ( $n=367$ ) of the patients were discharged from the ED. None of the patients died. 34.9% ( $n=15$ ) of the hospitalized patients were  $\geq 65$  years old (geriatric) and 65.1% ( $n=28$ ) were  $< 65$  years (non-geriatric). 14.6% ( $n=60$ ) of the patients were geriatric patients and it was determined that 25% ( $n=15$ ) of these patients were admitted to the related clinics. The rate of hos-

**Table 2. Comparison of parasitic agents and leukocyte / erythrocyte coexistence in stool microscopy.**

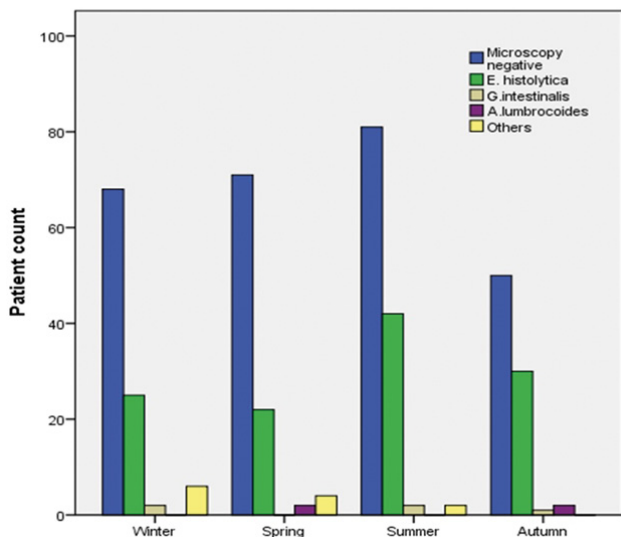
	<i>E. histolytica</i>		<i>G. intestinalis</i>		<i>A. lumbricooides</i>		Other*		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Leukocyte</b>										
Positive	83	93.3	3	3.4	1	1.1	2	2.2	89	100.0
Negative	36	70.6	2	3.9	3	5.9	10	19.6	51	100.0
Total	119	85.2	5	3.6	4	2.8	12	8.4	140	100.0
<b>Erythrocyte</b>										
Positive	48	94.1	3	5.9	0	0.0	0	0.0	51	100.0
Negative	71	79.8	2	2.2	4	4.5	12	13.5	89	100.0
Total	119	85.2	5	3.6	4	2.8	12	8.4	140	100.0

n: number, %: percentage, \* *C. parvum*, *B. hominis*, *T. trichiura*,

**Table 3. The relationship of serum creatinine and WBC levels with parasitic agents.**

	<i>E. histolytica</i> Mean $\pm$ SD	<i>G. intestinalis</i> Mean $\pm$ SD	<i>A. lumbricooides</i> Mean $\pm$ SD	Other* Mean $\pm$ SD	p
WBC 10 <sup>9</sup> /L	$9.89 \pm 5.25$	$8.83 \pm 2.69$	$11.12 \pm 4.56$	$9.80 \pm 4.44$	0.458
Creatinine mg/dL	$0.86 \pm 0.38$	$0.86 \pm 0.30$	$0.69 \pm 0.11$	$0.84 \pm 0.38$	0.402

\* *C. parvum*, *B. hominis*, *T. trichiura*, WBC: White Blood Cells, SD: Standard deviation



**Figure 1.** The seasonal relationship of gastroenteritis cases and their parasitic agents.

pitalization in the non-geriatric group was 8% (n=28). When the hospitalization rates of the age groups were examined, it was found that this rate was significantly higher in the geriatric group compared to the non-geriatric group ( $p < 0.001$ ).

## DISCUSSION

Gastroenteritis is common worldwide and it is more common in geriatric and pediatric age groups. Although gastroenteritis cases are an important cause of mortality in low- and middle-income countries, gastroenteritis-related mortality accounts for 4% globally.

Infectious and non-infectious agents can be seen in gastroenteritis. Infectious agents are viruses, bacteria, fungi and parasites and among these agents, especially parasites are an important cause in our country. In a study conducted in our country, 17.2% of the cases presenting with gastroenteritis had parasites as causative agents (8). In another study, parasitic agents were found to be 26% (9). In the study conducted by Emiroglu *et al.* (10), this rate was found to be 36.5%. In our study, this rate is higher than the data in the literature and is found similar to the study of Emiroglu *et al.* The main reason for the high result of our study is considered to be the lack of attention to the rules of personal hygiene and sanitation as well as the reason of inadequate infrastructure works in our city.

In a study conducted by Sonmez *et al.*, the months when parasitic gastroenteritis factors were observed in the foreground, were indicated in the months of spring and summer (11). In another study, it was stated that parasitic agents were observed most frequently in July (12). In another study, autumn months were defined as the months where most of the parasitic agents were observed (13). In our study, gastroenteritis and parasitic agents were observed to be seen commonly in summer. This situation has been associated with an increased gastric pH due to excess fluid consumption in

summer because of the high temperature in the area of this study (latitude-longitude: 37, 6003 - 36, 8397).

Fluid-electrolyte disorder associated with gastroenteritis is frequently seen below the age of five and  $\geq 65$  years. In these age groups, patients may need to be hospitalized due to complications as a reason of dehydration and electrolyte imbalance. In a study conducted in patients aged 15 years or older who presented to the ED due to gastroenteritis, the hospitalization rate was observed to be 7.6% (14). In the United States, the annual rate of hospitalization was reported to be 2.4% (15). In our study, this rate was found to be 10.5% and 34.9% of the patients were in the geriatric age group. Although the rate of geriatric patients seems to be low among patients with total hospitalization, this rate was statistically significant in the geriatric patient group compared to the non-geriatric age group. This shows that age is an important factor in hospitalizations. The decrease in immune condition and high sensitivity to fluid-electrolyte loss is thought to be the main reason of hospitalization in geriatric patients.

In the stool microscopy examination of patients with gastroenteritis it may appear directly parasites as well as cells such as erythrocyte and leukocytes. The presence of leukocytes in the stool shows the presence of mucosal inflammation. Bozdemir *et al.* evaluated the patients with gastroenteritis who presented to the ED and they observed that 50.5% of patients had leukocytes and 14.2% of them had erythrocytes in their stool samples (14). In a point prevalence study in patients with acute gastroenteritis, patients with pathologic findings in direct microscopy were included in the study and in the stool samples of these patients 93.7% of them had leukocytes and 37.5% of them had erythrocytes (16). In another study, 20% of patients with positive Amoeba antigen had leukocytes and 5% had erythrocytes whereas in patients with positive Giardia antigen it was observed that 6% had leukocytes and 6% had erythrocytes (17). In our study, the number of leukocytes and erythrocytes were found to be higher in the stool samples especially in the parasitic group. This situation explains, that as a result of the invasion of parasitic pathogens into the intestinal wall, blood elements are mixed into the intestinal contents.

In the study by Celik *et al.*, (18) 6.2% *G. intestinalis* and 2.8% *E. histolytica* were found among gastroenteritis agents. In another study, 8% *G. intestinalis*, 6% *E. histolytica*, 2% *Blastocystis hominis* were determined as parasitic agents (9). In a study conducted in El Salvador, 6% *E. histolytica* and 3% *B. hominis* were detected (19). In our study, *E. histolytica* was the most common pathogen and was much higher than all of these studies. We believe that this situation is due to the lack of infrastructure and sewerage in our region as well as a reason of the lack of personal hygiene conditions.

In parasitic gastroenteritis cases, changes in systemic laboratory findings may be seen due to invasion and inflammation in the intestinal wall. In a study, WBC and serum creatinine levels were found to be statistically significantly higher in the gastroenteritis group than in the healthy group. ( $p$

values respectively: 0.001, 0.033) (20). In a study comparing laboratory parameters between bacterial, viral and parasitic gastroenteritis there was no statistically significant difference between WBC and serum creatinine values between the groups (p values respectively: 0.380, 0.593) (13). In our study, WBC and creatinine levels of the patients with gastroenteritis were not significantly high. The reason for this was thought to be related to early admittance to hospital.

In the literature, there are not enough studies investigating the costs of gastroenteritis. However, the total cost of gastroenteritis to SSI in our study was calculated as 30849,66 \$. When labor force loss and other factors related to gastroenteritis cases are added to this situation, it is inevitable that the cost will increase.

As a result, the parasitic gastroenteritis factors continue to be important. This situation leads to an increase in hospitalization rate and loss of labor force, and also plays an important role in health expenditures. The results of the current study showed that *E. histolytica* is an important public health problem, in our region. We believe that this problem will be reduced by sewage and infrastructure works and by improvement in sanitation of drinking and utility water.

**Conflict of Interest and Financial Status:** Our study has not been financed by an institution and institution. In this study, there is no conflict of interest among the authors on any subject.

**Research Contribution Rate Statement Summary:** The authors declare that, they have contributed equally to the manuscript.

## REFERENCES

- NICE. NICE Clinical Knowledge Summaries: Gastroenteritis. 2015. URL: <http://cks.nice.org.uk/gastroenteritis> (accessed 1 November 2015).
- Leder K. Intestinal Protozoa: Giardia, Amebiasis, Cyclospora, Blastocystis hominis, Dientamoeba fragilis, and Cryptosporidium parvum. In: Shwartz E (ed). Tropical Diseases in Travelers. Singapore: Wiley-Blackwell; 2009. p.294-302.
- Uyar Y, Taylan Ozkan A. Antigen detection methods in diagnosis of amebiasis, giardiasis and cryptosporidiosis. *Turkiye Parazit Derg* 2009; 33:140-50.
- Pogge TW. Human rights and global health: a Research program. *Metaphilosophy* 2005;36:182-209.
- Değirmenci A, Sevil N, Güneş K, Yolasiğmaz A, Turgay N. Distribution of intestinal parasites detected in the parasitology laboratory of the Ege University Medical School Hospital, in 2005. *Turkiye Parazit Derg* 2007; 31:133-5.
- WHO: Water-related diseases. Geneva (Switzerland): WHO, 2016. URL: [https://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/diseases\\_risks/diseases/diarrhoea/en/](https://www.who.int/water_sanitation_health/diseases_risks/diseases/diarrhoea/en/)
- Garcia LS, Arrowood M, Kokoskin E, Paltridge GP, Pillai DR, Procop GW, et al. Laboratory diagnosis of parasites from the gastrointestinal tract. *Clin Microbiol Rev* 2018;31:20-40.
- Kuk S, Erensoy A, Keleştimur N. Results of Parasitological Examination of Stools in the Parasitology Laboratory of the Firat University Firat Medical Central inside the last year. *Firat Tıp Dergisi* 2006;11:113-115.
- Eren ŞH, Oğuztürk H. Prevalance of Intestinal Protozoa in Diarrheic Patients. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;27:11-14.
- Emiroğlu HH, Kösecik M, Altunay H, Oğuz S, Öztürk M, Nazlıgül Y. Incidence of amebiasis with diarrhea in Şirnak Province. *Klinik Dergisi* 1999; 12:79-81.
- Sönmez TG, Çalışkan Ş, Willke A. Distribution of Intestinal Parasites among Patients Who Presented at the Parasitology Laboratory of the Kocaeli University School of Medicine Hospital. *Turkiye Parazit Derg* 2008; 32:126-129.
- Usluca S, Yalçın G, Over L, Tuncay S, Sahin S, Inceboz T, Aksoy U. The distribution of intestinal parasites detected in the Dokuz Eylül University Medical Faculty Hospital between 2003 and 2004. *Turkiye Parazit Derg* 2006;30:308-12.
- Göncü, S. Çocuklardaki akut gastroenteritte akut faz belirteçlerinin ayırıcı tanıdaki rolü (Tıpta Uzmanlık Tezi). Selçuk Üniversitesi, Konya. (2015).
- Bozdemir MN, Kuk S, Yıldız M, Ateşçelik M, Baştürk M, Kılıçaslan İ. Evaluation of the Patients who Presented Emergency Department Complaining of Diarrhea. *Firat Tıp Dergisi* 2007; 12:118-120.
- Guerrant RL, Gilder TV, Steiner TS et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001;32:331-351.
- Koçak Tufan Z, Altun Ş, Bulut C, Kınıklı S, Demiröz AP. Protozoal Antigen Positivity in Diarrheal Patients Admitted to Emergency Service: A Point Prevalence Study. *Mikrobiyol Bul* 2011;45: 765-767.
- Akyar I, Gültekin M. Five year surveillance of Entamoeba histolytica and Giardia antigen of stool samples by ELISA method. *Turkiye Parazit Derg* 2012;36:12-6.
- Çelik T, Bayındır Y, Tevfik M, Daldal N. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Parazitoloji Laboratuvarına başvuran hastalarda bağırsak parazitlerinin dağılımı. *Turkiye Parazit Derg* 2000; 24: 380-383.
- Reinthal FF, Linck G, Klem G, Mascher F, Sixl W. Intestinal parasites in children with diarrhea in El Salvador. *Geogr Med.* 1988;18:175-80.
- Çelik T, Güler E, Berksoy EA, Sorguç Y, Arslan N. Mean Platelet Volume in Children with Acute Gastroenteritis Caused by Entamoeba histolytica. *Turkiye Parazit Derg* 2015;39:205-8.



# Menopozal Semptomlar ve Etkileyen Faktörler: Türk Kadınları Örneği

## Menopausal Symptoms and Factors Affecting it: A Sample of Turkish Women

Evsen NAZIK<sup>1</sup>, Sevban ARSLAN<sup>2</sup>, Seda KARACAY YIKAR<sup>1</sup>,  
Hakan NAZIK<sup>3</sup>, Funda OZDEMIR<sup>4</sup>, Serap APAY<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Department of Obstetrics and Gynecologic Nursing, Faculty of Health Sciences, Çukurova University, Adana, Turkey

<sup>2</sup> Department of Surgical Nursing, Faculty of Health Sciences, Çukurova University, Adana, Turkey

<sup>3</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Adana City Hospital, Adana, Turkey

<sup>4</sup> Department of Obstetrics and Gynecologic Nursing, Faculty of Health Sciences, Ankara University, Ankara, Turkey

<sup>5</sup> Department of Midwifery, Faculty of Health Sciences, Atatürk University, Erzurum, Turkey

### Özet

**Amaç:** Bu çalışma menopozal semptomları ve etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla yapılmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Tanımlayıcı kesitsel nitelikte yapılan çalışma 40-65 yaş arasındaki 280 kadınla yürütülmüştür. Veriler Kişisel Bilgi Formu ve Menopoz Derecelendirme Ölçeği (MRS) kullanılarak toplanmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde yüzde, aritmetik ortalama, Kruskal-Wallis varyans analizi, Mann-Whitney U testi, t testi ve varyans analizleri kullanılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya katılan kadınların yaş ortalamaları  $54.65 \pm 6.90$ 'dır. MRS ölçeği toplam puan ortalaması  $20.22 \pm 10.11$ 'dir. Somatik belirti alt ölçeği  $3.94 \pm 2.11$ , psikolojik belirti alt ölçeği  $11.54 \pm 6.01$  ve ürogenital belirti alt ölçeği  $4.74 \pm 3.72$ 'dir. Çalışma, kadınların sıcak basması / terleme (%51,4), sinirlilik semptomları (%40), kas ve eklem sorunları (%37,1) ve şiddetli ila çok şiddetli düzeyde cinsel sorunlar (%34,3) yaşadıkları saptanmıştır. Çalışmaya katılanların yaş, eğitim düzeyi, çalışma durumu, medeni durum, gelir durumu, sigara içme davranışı, egzersiz, gebelik sayısı ve menopoz hakkında bilgi, kadınların toplam MRS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p < 0.05$ )

**Sonuç:** Araştırmada elde edilen sonuçlar doğrultusunda kadınların şiddetli menopozal semptomları yaşadığını ve bu semptomların birçok faktörden etkilendiği görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Menopoz, Menopozal Semptomlar, Hemşirelik

### Abstract

**Objective:** The aim of this study was to assess menopausal symptoms and factors affecting it.

**Material and Methods:** This descriptive and cross-sectional survey was conducted with a total of 280 women aged 40–65 years. The data was collected with the personal information form and the Menopause Rating Scale (MRS). Data analysis included determining the percentage, arithmetic average, Kruskal–Wallis variance analysis, Mann-Whitney U test, t test, and analysis of variance.

**Results:** The average age of the women participants was  $54.65 \pm 6.90$  years. The mean total MRS was  $20.22 \pm 10.11$ . The somatic symptom subscale was  $3.94 \pm 2.11$ , the psychological symptom subscale was  $11.54 \pm 6.01$ , and the urogenital symptom subscale was  $4.74 \pm 3.72$ . The study was found that the women experienced hot flushes/sweating (51.4%), irritability symptoms (40%), muscle and joint problems (37.1%), and sexual problems at a severe to very severe level (34.3%). The following factors—age, education level, working status, marital status, income status, smoking behavior, exercise, number of pregnancies, and knowledge about menopause statistically affected the total MRS scores of women ( $p < 0.05$ )

**Conclusions:** These results showed that women experienced severe menopausal symptoms and these symptoms were affected by many factors

**Keywords:** Menopause, Menopausal Symptoms, Nursing

**Yazışma Adresi:** Seda KARACAY YIKAR, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Hemşireliği Bölümü, Adana, Türkiye

Telefon: +90 0541 626 56 14, Mail: sedakreyyikar@gmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0003-1885-5376, 0000-0001-5464-4467, 0000-0002-8893-9391, 0000-0001-6495-3511, 0000-0003-4678-4077, 0000-0003-0978-1993

**Geliş Tarihi:** 15 10 2020

**Kabul Tarihi:** 26 01 2021

**DOI:** 10.17517/ksutfd.811145

## INTRODUCTION

The female life can be categorized into five periods: childhood, adolescence, sexual maturity, menopause, and old age. Each of these periods has physical, psychic, and hormonal differences. For instance, the climacteric period covering the life cycle after sexual maturity is a transition phase between the reproductive period and old age, characterized by biological, psychological, and social changes. The climacteric period lasts from the age of 40–45 to the age of 65, the beginning of old age. The most obvious event seen in the climacteric period is menopause, which is the interruption of menstruation (1, 2).

The World Health Organization defines menopause as "the end of menstruation due to loss of overactivity" (3). The mean age for onset of menopause, which usually occurs between the ages of 45–54 years, is 51 years (4-6). The age of menopause in Turkish woman was reported as 46–48 years (7). Over 460 million women worldwide are over 50 years old. By 2030, it is estimated that 1.2 billion women will be in the menopausal or postmenopausal period, increasing by 4.7 million annually. In other words, approximately one third of women's lives consist of the menopausal and postmenopausal periods (8).

Women experience some physical and psychological changes in the menopausal period due to the lack of estrogen, so they may face some problems at this time (1). Symptoms such as fever, sweating, palpitation, headache, insomnia, vasomotor symptoms, muscle-bone soreness, depression, attention loss, dysmnnesia, loss of libido, vaginal atrophy, and urinary problems may be experienced by women (4,5,9-13). The incidence of osteoporosis, cardiovascular diseases, and cancers increases in the late menopausal period (1). Özgür *et al.* (2010) found symptoms such as fever (94.2%), sweating (92.5%), insomnia (80.8%), fatigue (84.2%), and nervousness (81.7%) in the menopausal period (10). Rahman *et al.* (2011) assessed menopausal complaints of middle-aged women in Bangladesh and found fatigue to be the most common problem, with 92.9% women suffering from it (11). A similar study assessing menopausal complaints of middle-aged women in Malaysia found the following problems: joint and muscle pain (80.1%), physical and mental fatigue (67.1%), sleep problems (52.2%), hot flushes and sweating (41.6%) (14). Another study discovered the following problems in the climacteric period: irritability (91%), depression (86%), loss of concentration (82%), personality change (81%), sleep disorder (77%), lack of motivation (77%), memory defect (75%), hot flushes (37%), headache (19%), and excessive sweating (18%) (15).

A healthy menopausal period is very important to ensure the well-being of women. Many women who do not receive adequate health care during this period suffer from chronic diseases, and their quality of life is negatively affected with the inability to cope with menopausal complaints. It is the responsibility of the health care personnel to make women comfortable during this period, to determine the factors that

negatively affect their lives, and to use the results to improve women's health (15,16). The study was conducted to determine menopausal symptoms and factors affecting it among Turkish women.

## MATERIAL AND METHODS

### Design

This study used a descriptive and cross-sectional survey design.

### Setting and Sample

The study was conducted with a total of 280 women aged 40–65 years who were admitted to the gynecology polyclinic of a state hospital in Adana City Hospital with a menopausal complaint. The women selected had been experiencing menopause for at least a year and did not use any treatment to reduce menopausal symptoms. The women who experienced a natural progressing menopausal period and agreed to participate in the study from January–September 2017 were included in the study.

### Instruments

The data was collected using the personal information form and the Menopause Rating Scale (MRS).

**Personal information form:** This information form included questions for the participants such as their age, education level, marital status, working status, family type, income status, number of living children, duration of menopause, and information received about menopause.

**Menopause Rating Scale (MRS):** The MRS was developed in German in 1992 to measure the severity of menopausal symptoms by Schneider *et al.* (16). It has been adapted to Turkish by Gürkan in 2005 (17). It is a 4-point Likert-type scale and consists of a total of 11 items, including menopausal complaints, with the options "0 = Never," "1 = Mild," "2 = Moderate," "3 = Severe," and "4 = Very Severe," for each item. The total score of the scale is calculated based on the scores given for each item. While the lowest score that can be taken from the scale is 0, the highest score is 44. The increase in the total scale score indicates greater severity of the complaints. The scale consists of three subscales: somatic, psychological, and urogenital complaints. The total Cronbach's alpha reliability coefficient of the scale is 0.84. For the subscales, Cronbach's alpha was found to be 0.65 for somatic complaints, 0.79 for psychological complaints, and 0.72 for urogenital complaints. In this study, Cronbach's alpha was 0.80.

### Procedures

First of all, the women included in the study were informed about the purpose of the study. They were also assured that the information collected would not be read by anybody apart from the researchers, and it would be used for scientific purposes. In this way, the women's verbal permission was taken. A face-to-face interview method was used to adminis-



ter the questionnaires by the researcher. The time taken to complete the questionnaire was approximately 25 to 30 min.

### Ethical consideration

Formal permission was obtained from the place where the study was carried out. The study was approved by the academic board of Obstetric and Gynecologic Clinic, Adana City Hospital, Ministry of Health, Turkey. In order to obtain women's informed consent, all participants were informed of the purpose of the study, ensured that the collected information would be used solely for scientific purposes, would be kept confidential and not shared by others except the researchers. Informed consent was obtained from all participants in this study and the study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

### Statistical Analysis

The data was evaluated using SPSS 16.0. Demographic parameters were evaluated in percentage figures. The Kruskal–Wallis variance analysis, Mann-Whitney U test, t test, and analysis of variance were applied to examine the difference between the mean score of MRS with regard to each woman's socio-demographic factors. Significance in all statistical analyses was defined as  $P < 0.05$ .

## RESULTS

The study determined the mean age of the women to be  $54.65 \pm 6.90$  years, and 31.4% were in the age range of 50–54 years. While 40% were primary school graduates, 82.9% were not working, 91.4% were married, and 94.3% were living in nuclear families. The study also found that 48.6% of the women had a balanced income, and 88.6% of the women had social security.

Among the participants, 77.1% had a pregnancy number of 1–3 and 80% had a living number of 1–3. The mean menopausal age of women was  $50.05 \pm 1.65$  years; 28.6% of women were in the premenopausal period, 31.4% were in the premenopausal period, and 40% were in the postmenopausal period. Within the participants, 82.9% did not receive any information about menopause, 45.7% expressed menopause as a natural process, 40% associated it with the loss of their femininity, and 34.3% described it as the end of fertility (Table 1).

**Table 1. Distribution of descriptive characteristics of women**

Descriptive characteristic	N	%
<b>Age</b>		
45-49	64	22.9
50-54	88	31.4
55-59	64	22.9
60 and above	64	22.9
<b>Education status</b>		
Literate	16	5.7
Primary School	112	40.0
Secondary School	32	11.4
High School	80	28.6
University	40	14.3
<b>Working Status</b>		
Employed	48	17.1
Unemployed	232	82.9
<b>Marital Status</b>		
Married	256	91.4
Single	24	8.6
<b>Family size</b>		
Nuclear	264	94.3
Extended	16	5.7
<b>Income Status</b>		
Less income than expenditures	104	37.1
Equal income and expenditures	136	48.6
More income than expenditures	40	14.3
<b>Health insurance</b>		
Yes	248	88.6
No	32	11.4
<b>Smoking status</b>		
Yes	48	17.1
No	232	82.9
<b>Exercise status</b>		
Yes	80	28.6
No	200	71.4
<b>Number of pregnancies</b>		
Yok	16	5.7
1-3	216	77.1
4 and above	48	17.1
<b>Number of living children</b>		
Absent/not	16	5.7
1-3	224	80.0
4 and above	40	14.3
<b>Menopause Period</b>		
Premenopause	80	28.6
Perimenopause	88	31.4
Postmenopause	112	40.0
<b>Knowledge about menopause</b>		
Yes	48	17.1
No	232	82.9
<b>Meaning of menopause for women</b>		
natural, a normal process	128	5.7
disappearance of femininity	112	40.0
End of your productivity	96	34.3
feeling you aging	80	28.6
reduction/ending of your sexuality	88	31.4

The mean score of the somatic, psychological, and urogenital symptom subscale was  $3.94 \pm 2.11$ ,  $11.54 \pm 6.01$ , and  $4.74 \pm 3.72$ , respectively. The mean score of the total MRS was  $20.22 \pm 10.11$  (**Table 2**).

**Table 2. MRS scores of Women**

MRS	Scale Min-Max	Research Min-Max	X±SD
Somatic symptoms	0-8	1-8	3.94±2.11
Psychological symptoms	0-24	0-24	11.54±6.01
Uro-genital symptoms	0-12	0-12	4.74±3.72
Total	0-44	4-44	20.22±10.11

While 57.1% of the women experienced depressed mood and tiredness, 54.3% experienced anxiety, 48.6% experienced hot flushes/sweating, and 42.9% experienced heart discomfort at a mild to moderate degree. The study also discovered that 51.4% of the women experienced hot flushes/sweating, 40% experienced irritability, 37.1% experienced muscle and joint problem, and 34.3% experienced sexual problem at a severe to very severe level (**Table 3**).

The comparison between the descriptive characteristics and MRS scores is presented in Table 4. When the MRS scores were compared with the women's age group, the psychological symptom subscale scores of the 45–49 age groups were higher than the other MRS subscales in all the age groups. When the MRS scores were compared with the women's education status, the psychological symptom subscale scores of primary school graduate women were higher than the other MRS subscale scores in all the education status groups. The following factors—age, education level, smoking behavior, exercise habits, number of pregnancies, knowledge about menopause—were all seen to statistically affect the MRS subscale ( $P > 0.05$ ).

When the total MRS scores were examined according to descriptive characteristics, they were discovered to be higher in the patients who were primary school graduates ( $25.57 \pm 11.5$ ), unemployed ( $21.13 \pm 10.21$ ), single ( $31.33 \pm 8.22$ ), and in the premenopausal period ( $20.60 \pm 11.80$ ). The factors age, education level, working status, marital status, income status, smoking behavior, exercise habits, number of pregnancies, and knowledge about menopause, were seen to statistically affect the total MRS scores of women ( $P > 0.05$ ) (**Table 4**).

**Table 3. Distribution of Severity Of Menopausal Symptom Experienced By Women**

Menopausal Symptom	No Symptom		Mild - moderate		Severe-very severe	
	N	%	N	%	N	%
Hot flushes, sweating	-	-	136	48.6	144	51.4
Heart discomfort	104	37.1	120	42.9	56	20.0
Sleep problem	88	31.4	112	40.0	80	28.6
Depressive mood	40	14.3	160	57.1	80	28.5
Irritability	32	11.4	136	48.5	112	40.0
Anxiety	64	22.9	152	54.3	64	22.9
Tiredness	48	17.1	160	57.1	72	25.7
Sexual problem	72	25.7	112	40.0	96	34.3
Bladder problem	96	34.3	112	40.0	72	25.7
Dryness of vagina	112	40.0	112	40.0	56	20.0
Muscle and joint problem	64	22.9	112	40.0	104	37.1

**Table 4. Comparison of MRS Scores with descriptive characteristics of women**

Descriptive characteristics	MRS			
	Somatic symptoms subscale	Psychological symptoms subscale	Uro-genital symptoms subscale	Total subscale
<b>Age</b>				
45-49	5.00±2.07	13.5±6.23	5.25±3.55	23.75±11.14
50-54	3.00±1.60	11.0±6.50	6.09±3.49	20.09±10.15
55-59	3.62±2.19	10.12±6.67	4.75±4.20	18.50±11.96
60 and above	4.50±2.07	11.75±3.44	2.37±2.36	18.62±4.98
	F= 15.126	F= 3.824	F= 14.803	F= 3.868
	<b>P=0.000</b>	<b>P=0.010</b>	<b>P=0.000</b>	<b>P=0.000</b>
<b>Education status</b>				
Literate	2.50 ±1.54	9.50±2.58	1.00±1.03	13.00±5.16
Primary School	5.28±2.22	14.57±6.34	5.71±4.23	25.57±11.5
Secondary School	4.0±1.90	14.50±7.09	6.25±3.75	24.75±9.45
High School	2.70±1.01	7.50±3.69	4.10±3.16	14.30±6.46
University	3.20±1.48	9.60±1.03	3.60±1.87	16.40±2.08
	F= 30.247	F= 26.848	F= 9.941	F= 27.191
	<b>P=0.000</b>	<b>P=0.000</b>	<b>P=0.000</b>	<b>P=0.000</b>
<b>Working Status</b>				
Employed	2.66±1.11	8.83±5.16	4.33±3.89	15.83±8.40
Unemployed	4.20 ±2.17	12.10±6.03	4.82±3.68	21.13±10.21
	t=7.149	t=3.498	t=0.837	t=3.369
	<b>p=0.000</b>	<b>p=0.001</b>	p=0.403	<b>p=0.001</b>
<b>Marital Status</b>				
Married	3.90±2.05	10.93±5.74	4.34±3.53	19.18±9.64
Single	4.33±2.68	18.00±5.00	12.00±9.00	31.33±8.22
	MW-U=2.784	MW-U=992.000	MW-U=960.000	MW-U=896.000
	p=0.434	<b>p=0.000</b>	<b>p=0.000</b>	<b>p=0.000</b>
<b>Family Type</b>				
Nuclear	3.96±2.14	11.33±6.08	4.66±3.52	19.96±10.19
Extended	3.50±1.54	15.00±3.09	6.00±6.19	24.50±7.74
	MW-U=1.888	MW-U=1088.000	MW-U=2048.000	MW-U=1.568
	p=0.463	<b>p=0.001</b>	p=0.838	p=0.083
<b>Income Status</b>				
Less income than expenditures	3.92±2.21	12.00±7.48	5.76±4.15	21.69±12.39
Equal income and expenditures	3.82±1.86	10.76±4.77	3.94±3.29	18.52±7.48
More income than expenditures	4.40±2.60	13.00±5.16	4.80±3.29	22.20±10.57
	F= 1.158	F= 2.645	F= 7.449	F= 3.847
	P=0.316	P=0.073	<b>P=0.001</b>	<b>P=0.023</b>
<b>Health insurance</b>				
Yes	4.09 ±2.08	11.51±6.13	4.83±3.85	20.45±10.26
No	2.75±1.95	11.75±5.04	4.00±2.38	18.50±8.78
	t=3.457	t=-0.207	t=1.722	t=1.028
	<b>p=0.001</b>	p=0.836	p=0.091	p=0.305
<b>Smoking status</b>				
Yes	4.06±2.08	15.33±7.23	8.16±3.47	26.83±11.28
No	3.33±2.15	10.75±5.42	4.03±3.36	18.86±9.30
	t=-2.210	t=4.148	t=4.580	t=1.028
	<b>p=0.028</b>	<b>p=0.000</b>	<b>p=0.000</b>	<b>p=0.000</b>

Table 4. (Devamı...)

<b>Exercise status</b>				
Yes	3.40±1.57	9.80±3.99	3.50±1.92	16.70±5.36
No	4.16±2.26	12.24±6.52	5.24±4.13	21.64±11.17
	t=-3.198	t=-3.798	t=-4.798	t=-4.979
	<b>p=0.002</b>	<b>p=0.000</b>	<b>p=0.000</b>	<b>p=0.000</b>
<b>Number of pregnancies</b>				
Yok	3.00±0.00	15.00±3.09	6.00±1.03	24.00±4.13
1-3	3.74±2.05	11.03±6.44	4.96±3.74	19.74±10.53
4 and above	5.16±2.29	12.66±3.85	3.33±3.85	21.16±9.30
	KW= 16.051	KW= 17.738	KW= 16.416	KW= 9.598
	<b>p=0.000</b>	<b>p=0.000</b>	<b>p=0.000</b>	<b>p=0.008</b>
<b>Number of living children</b>				
Absent/not	3.00±0.00	15.00±3.09	6.00±1.03	24.00±4.13
1-3	3.85±2.10	11.00±6.33	4.82±3.75	19.67±10.35
4 and above	4.80±2.34	13.20±4.02	3.80±4.07	21.80±10.09
	KW= 6.408	KW= 20.064	KW= 10.538	KW= 9.680
	<b>p=0.041</b>	<b>p=0.000</b>	<b>p=0.005</b>	<b>p=0.008</b>
<b>Menopause Period</b>				
Premenopause	4.30±2.20	11.60±6.96	4.70±3.54	20.60±11.80
Perimenopause	3.00±1.76	11.18±6.34	5.27±3.53	19.45±10.68
Postmenopause	4.42±2.06	11.78±4.96	4.35±3.95	20.57±8.21
	F=14.050	F=0.252	F=1.505	F=0.374
	<b>p=0.000</b>	p=0.777	p=0.254	p=0.688
<b>Knowledge about menopause</b>				
Yes	3.33±1.11	7.00±4.48	2.16±1.97	12.50±5.61
No	4.06±2.24	12.48±5.86	5.27±3.77	21.82±10.10
	t=-3.365	t=-6.114	t=-8.238	t=-8.902
	<b>p=0.001</b>	<b>p=0.000</b>	<b>p=0.000</b>	<b>p=0.000</b>

**Table 5** shows the comparison of MRS scores with menopausal perceptions of women. When the menopausal perceptions of women were compared with the MRS subscale scores of women who did not perceive menopause as a natural process, higher scores were detected on the somatic symptom subscale and a statistically significant difference was found. When the menopausal perceptions of women were compared with the MRS subscale scores of women who thought they had lost their femininity, higher scores were recorded on the somatic symptom subscale and a statistically significant difference was found.

When the menopausal perceptions of women were compared with the MRS subscale scores of women who did not feel old, there were higher scores on the psychological and urogenital symptom subscale and a statistically significant difference was found.

## DISCUSSION

In the menopausal period, physical and psychological changes occur due to the lack of estrogen, and women may experience some problems. In this study, the MRS mean to-

tal score was found to be  $20.22 \pm 10.11$ . In the original MRS text, when the score of "35 and/or higher" was obtained, very severe symptoms were detected; "20-34" was severe, "15-19" was medium, "1-14" was mild, and "0" exhibited no symptoms. The results of this study determined that menopausal symptoms experienced by women were "severe". While Sert (2009) found that women experienced mild menopausal symptoms ( $12.75 \pm 5.76$ ), Özgür (2009) found them to be moderate ( $15.32 \pm 8.14$ ), Sis (2010) categorized them as severe ( $22.67 \pm 8.06$ ) (10, 18). Tao et al. (2013) found the mean total MRS score to be  $12.04 \pm 6.82$  in Chinese women (19), and Chou et al. (2014) found it to be  $14.2 \pm 8.80$  (13). Chuni and Sreeramareddy (2011) reported that the mean total MRS score was  $5.3 \pm 3.8$ ,  $12.3 \pm 3.4$ , and  $16.2 \pm 4.8$ , respectively, for pre-menopausal, menopausal and postmenopausal Nepalese women (12). The results of the present study are similar to those of Sis. The mean MRS score in this study was much higher than in some suggested references. This is considered to result from socio-demographic characteristics such as education level, working status, and cultural differences of women populations in this study.

**Table 5. Comparison of MRS Scores with menopause perception of women**

Menopause perception of women	MRS			
	Somatic symptoms subscale	Psychological symptoms subscale	Uro-genital symptoms subscale	Total subscale
<b>Natural, a normal process</b>				
Yes	3.50±1.77	11.37±5.49	5.12±3.34	20.00±8.33
No	4.31±2.30	11.68±6.42	4.42±3.99	20.42±11.42
	t=-3.344 <b>p=0.001</b>	t=-0.434 p=0.665	t=1.605 p=0.110	t=-3.356 p=0.722
<b>Lost your femininity</b>				
Yes	4.42±2.36	11.71±6.16	5.00±4.05	21.14±11.02
No	3.61±1.86	11.42±5.92	4.57±3.48	19.61±9.43
	t=3.046 <b>p=0.003</b>	t=0.389 p=0.698	t=0.944 p=0.346	t=1.199 p=0.232
<b>End of your fertility</b>				
Yes	4.08±1.85	12.33±3.58	5.3±3.68	21.17±9.11
No	3.86±2.23	11.13±6.92	4.00±3.69	18.99±12.84
	t=0.851 p=0.396	t=1.915 p=0.056	t=-2.435 <b>p=0.016</b>	t=0.255 p=0.799
<b>feeling you aging</b>				
Yes	4.10±2.40	12.04±6.18	5.52±3.52	21.66±12.10
No	3.88±1.99	10.30±5.38	2.80±3.50	16.98±10.87
	t=0.786 p=0.726	t=-2.338 <b>p=0.021</b>	t=-5.846 <b>p=0.000</b>	t=-3.121 <b>p=0.002</b>
<b>reduction/ending of your sexuality</b>				
Yes	4.29±2.19	11.58±6.63	4.91±3.71	20.79±10.69
No	3.18±1.70	11.45±4.40	4.36±3.72	19.00±8.63
	t=-4.603 <b>p=0.000</b>	t=-0.192 p=0.848	t=-1.155 p=0.249	t=-1.492 p=0.137

The present study found that all women suffered from hot flushes, with a majority of them describing this complaint as severe/very severe. Women also reported different degrees of discomfort, sleep disorders, depressive mood, irritability, anxiety, tiredness, sexual problems, bladder problems, dryness of vagina, and muscle and joint problems. Similar studies using the same scale are presented below. In line with the results of this study, Chuni and Sreeramareddy (2011) found that 69.7% of women in the menopausal period experienced hot flushes, and the majority of them described this complaint as severe/very severe. They also found the frequency and severity of the symptoms experienced by menopausal women as follows: sleep disorders (78.7%), physical and mental fatigue (73.5%) (12). Chedraui *et al.* (2007) found that the five most frequent symptoms were muscle and joint problems (77%), depressive mood (74.6%) and sexual problems

(69.6%) (20). Nappi and Nijland (2008) found that menopausal women complained about hot flushes (52%), insomnia (44%) and mental fluctuations (37%) (21). Chou *et al.* (2014) determined that the two most prevalent menopausal symptoms were physical and mental exhaustion (90.3%), joint and muscle discomfort (88.5%) (13). Islam *et al.* (2015) stated that physical symptoms were the most prevalent symptoms compared with psychological and vasomotor symptoms (22). According to the results of the studies conducted in different settlement units of Turkey, the most common menopausal complaints are joint-muscle pain (77%–83%), hot flushes-night sweats (73%–87%), insomnia-fatigue (71%–82%), nervousness-tension (71%–78%), and headache-dizziness (62%–73.6%) (18, 23,24,25).

The present study demonstrated a statistically significant difference between the age, education status, smoking



behavior, exercise habits, number of pregnancies, number of living children, knowledge about menopause, and the MRS score ( $P < 0.05$ ). Similarly, İnceboz *et al.* (2010) found a significant difference between the MRS and the variables of age, education level, working status, marital status, parity, and knowledge about menopause (26). They determined that the mean scores of the MRS and the subscale scores were higher in young girls, unemployed persons, smokers, women who did not exercise, women who had not been pregnant, women without children, and women without knowledge about menopause. In the study of Tan (2012), the mean scores of total menopausal symptoms were lower among the participants who were well educated, and working (27). In Tan's study, somatic-vegetative symptoms were higher in smokers (27). İnceboz *et al.* (2010) found unemployed women and those without knowledge about menopause to have higher mean MRS scores (26).

The present study revealed that the participants engaging in physical activity obtained lower mean scores on the MRS and its subscales. This result showed the importance of exercise in reducing menopausal symptoms. Similarly, Sternfeld *et al.* (2014) reported that physical activity played an important role in reducing menopausal symptoms (28). Skrzypulec *et al.* (2010), found that heavy physical exercise was less effective on menopausal symptoms whereas light physical exercise in leisure was more effective on menopausal symptoms (29). They also found that women engaging in regular exercise felt more comfortable and complained less frequently and severely of menopausal symptoms.

The present study determined that women in pre- and postmenopausal periods experienced more somatic and psychological complaints. Similarly, Chou *et al.* (2014) and Chuni and Sreeramareddy (2011) found that women in the postmenopausal period experienced more somatic and psychological complaints (12, 13). It is thought that hormonal changes during menopause may cause some mental changes through the central nervous system and affect emotions and behaviors. As a result, psychological problems in women show that they are in the pre- and postmenopausal periods in which estrogen levels show a rapid decline.

The present study determined that the subjects who had knowledge about menopause had lower mean scores on the MRS and its subscale, and therefore experienced less menopausal complaints. Similar results were found in the studies of İnceboz *et al.* (2010) and Çelik and Pasinlioğlu (2014) (26, 30). Menopause is a transitional period, and it requires special attention to determine the health needs of women in this period. Health professionals should continually implement training programs and play an effective role in assessing the needs of menopausal women.

The present study found that women who did not perceive menopause as a natural normal process had more somatic symptoms, and the difference between women's menopausal perceptions was statistically significant. İnceboz *et al.* (2010) found that the mean MRS scores were higher in women who

interpreted menopause as a bad period (26). Ciftcili *et al.* (2009) stated that women in the menopausal period deem it as a natural process, knowing that related changes are temporary (31). It is an expected and known condition, and women who perceive it as a natural process are aware that menopause is a transitional period in their lives. Such women are prepared for the changes they will experience during the menopausal period.

In the present study, the MRS and subscale mean scores were found to be higher in women who perceived menopause as menstrual loss. The difference between the somatic symptom subscale and the perception of menstrual loss was found to be statistically significant. Similarly, Çelik and Pasinlioğlu (2014) found that those who thought their feminine features disappeared due to menopause received higher mean MRS score than those who disagreed with this idea (30).

Women who perceived menopause as the end of fertility were found to have more menopausal complaints. In Turkey, some women give importance to fertility culturally and the fertility of a woman leads to an increase in her social status. Menopause for these women is an unwanted situation. Therefore, the end of fertility causes them to perceive menopausal symptoms more intensely.

The present study found that those who perceived menopause as the "feeling of getting old" and "decrease in/end of sexuality" experienced more somatic, psychological, and urogenital symptoms in the climacteric period. The study further determined that the difference between the total MRS and psychological and urogenital subscale scores were statistically significant in terms of the women's perception of menopause as the "feeling of getting old." Similarly, Sis Çelik and Pasinlioğlu (2014) determined that women who perceived menopause as the "feeling of getting old" and "decrease in/end of sexuality" had higher mean MRS scores, and the difference was statistically significant (30). These results may be due to the anatomical and hormonal changes that occur in menopause. It is also suggested that the women's negative opinions about menopause increase their symptoms in the climacteric period.

As a conclusion, According to the study results, women experience severe menopausal symptoms. Their age, education levels, working status, marital status, smoking behavior, exercise habits, number of pregnancies, and knowledge about menopause affected the severity of menopausal complaints. In addition, women who perceived menopause as the "feeling of getting old" and "decrease in/end of sexuality" have more menopausal symptoms. In line with these results, the study recommends organizing training activities for women to reduce the severity and adverse effects of menopausal symptoms in the premenopausal period, and to help women cope with these symptoms. The study also recommends taking into consideration women's individual and sociocultural characteristics while these training activities are planned.

**Acknowledgements:** The authors grateful to all the women who participated in this study.



**Funding:** Authors guarantee that this study does not financial support.

**Conflicts of interest:** No conflict of interest.

#### Research Contribution Rate Statement Summary

The authors declare that, they have contributed equally to the manuscript

#### REFERENCES

- 1- Takahashi TA, Johnson KM. Menopause. *Med Clin North Am.* 2015; 99(3): 521-34.
- 2- Hoga L, Rodolpho J, Gonçalves B, Quirino B. Women's experience of menopause: a systematic review of qualitative evidence. *JBIDatabase System Rev Implement Rep.* 2015;13(8):250-337.
- 3- WHO Scientific Group. Research on the menopause in the 1990s. WHO Technical Report Series 866. Geneva: World Health Organization, 1996.
- 4- Gharaibeh M, Al-Obeisat S, Hattab J. Severity of menopausal symptoms of Jordanian women. 2010;13(4):385-394
- 5- Amore M, Donato PD, Berti A, Palareti A, Chirico C, Papalini A et al. Sexual and psychological symptoms in the climacteric years. *Maturitas.* 2006; 56(3): 303-11.
- 6- Hidayet NM, Sharaf SA, Aref TA, Tawfik TA, Moubarak II. Correlates of age at natural menopause: a community-based study in Alexandria. *EMHJ.* 1999; 5(2): 307-19.
- 7- Turkey Demographic and Health Survey (TDHS-2013) . Hacettepe University Institute of Population Studies. Ankara, Turkey. Erişim adresi: [http://www.hips.hacettepe.edu.tr/eng/Son erişim tarihi: 20.01.2021](http://www.hips.hacettepe.edu.tr/eng/Son%20erişim%20tarihi:20.01.2021)
8. Kolsky K. Menopause Time For A Change, National Institutes of Health U.S. Department of Health& Human Services. 2010:1-38.
9. Çelik AS, Pasinlioğlu T. Symptoms experienced in climacteric period and the role of nurse. *ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi.* 2013; 1: 48-56.
10. Özgür G, Yıldırım S, Komutan A. Self Care Agency in The Postmenopausal Women and Effective Factors. *Journal of Anatolia Nursing and Health Sciences.* 2010; 13(1): 35-43.
11. Rahman S, Salehin F, Iqbal A. Menopausal symptoms assessment among middle age women in Kushtia, Bangladesh. *BMC Research Notes.* 2011; 4: 188.
12. Chuni N, Sreeramareddy C.T. Frequency of symptoms, determinants of severe symptoms, validity of and cut-off score for Menopause Rating Scale (MRS) as a screening tool: A cross-sectional survey among midlife Nepalese women. *BMC Women's Health.* 2011; 11(30):3-9.
13. Chou MF, Wun YT, Pang SM. Menopausal symptoms and the menopausal rating scale among midlife chinese women in Macau, China. *Women Health.* 2014;54(2):115-26.
14. Rahman SASA, Zainudin SR, Mun VLK. Assessment of Menopausal Symptoms Using Modified Menopause Rating Scale (MRS) Among Middle Age Women in Kuching, Sarawak, Malaysia. *Asia Pacific Family Medicine.* 2010; 9(5): 1-6.
15. Simon JA, Reape KZ. Understanding the menopausal experiences of professional women. *Menopause* 2009; 16: 73- 6.
16. Scheinoder HP, Heinemann LAJ, Rosemeier HP, Potthoff P, Behre HM. The Menopause Rating Scale (MRS) Reliability of scores of menopausal complaints. *Climacteric.* 2000; 3(1): 59-64.
17. Gürkan CÖ. Menopoz semptomları değerlendirme ölçeğinin Türkçe forumunun güvenilirlik ve geçerliliği. *Hemşirelik Forumu Derg.* 2005; 30-5.
18. Sis A. The determination of the effect of menopausal symptoms of the women in menopause period to the marital adjustment. PhD thesis, Atatürk University Health Science Institute. 2010.
19. Tao MF, Shao HF, Li CB, Teng YC. Correlation between the modified Kupperman Index and the Menopause Rating Scale in Chinese women. *Patient Preference and Adherence.* 2013;7: 223-229.
20. Chedraui P, Aguirre W, Hidalgo L, Fayad L. Assessing menopausal symptoms among healthy middle aged women with the Menopause Rating Scale. *Maturitas.* 2007; 57(3): 271-278.
21. Nappi RE, Nijland EA. Women's perception of sexuality around the menopause: outcomes of a European telephone survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;137(1): 10-6.
22. Islam MR, Gartoulla P, Bell RJ, Fradkin P, Davis SR. Prevalence of menopausal symptoms in Asian midlife women: a systematic review. *Climacteric.* 2015; 18(2): 157-76.
23. Ergöl Ş, Eroğlu K. Klimakterik dönemdeki kadınların sağlık bakımlarına ilişkin uygulama ve tutumları. *Sağlık ve Toplum Dergisi.*2001;11(1): 49-57.
24. Işık G, Vural G. The opinions and knowledge of the women who applied to the menopause clinic and who are put under hormone replacement therapy related to treatment. *Hemşirelik Araştırma Dergisi.* 2001; 1(1): 39-48.
25. Tortumluoğlu G, Pasinlioğlu T Assign the useage of alternative treatments by women who have climacteric complaints. *Journal of Anatolia Nursing and Health Sciences.* 2003; 6(3): 64-75.
26. İnceboz Ü, Demirci H, Özbaşaran F, Çoban A, Nehir S. Factors Affecting the Quality of Life in Climacteric Women in Manisa Region. *Balkan Medical Journal.* 2010; 27(2): 111- 16.
27. Tan MN. The effect of physical activity and body mass index on menopausal symptoms. Family Medicine PhD thesis, Dokuz Eylül University. 2012; İzmir, Turkey.
28. Sternfeld B, Guthrie KA, Ensrud KE, LaCroix AZ, Larson JC, Dunn AL, et al. Efficacy of exercise for menopausal symptoms: a randomized controlled trial. *Menopause.* 2014; 21(4): 330-338.
29. Skrzypulec V, Dąbrowska J, Drosdzol A. The influence of physical activity level on climacteric symptoms in menopausal women. *Climacteric.* 2010; 13(4):355-361.
30. Sis Çelik A, Pasinlioğlu T. Women's menopausal symptoms and factors affecting it during climacteric period. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi.* 2014;16-29.
31. Cifcili SY, Akman M, Demirkol A, Unalan PC, Vermeire E. "I should live and finish it": a qualitative inquiry into Turkish women's menopause experience. *BMC Fam Pract.*2009;10 (2): 1-9.

# Çocukluk Çağı İmmün Trombositopenik Purpura (İTP) Hastalarının Yaş Gruplarına Göre Değerlendirilmesi

## Evaluation of Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) Patients According to Age Groups

Muhammed PARLAR<sup>1</sup>, Can ACIPAYAM<sup>2</sup>, Serpil DİNÇER<sup>1</sup>, Ufuk Utku GÜLLÜ<sup>3</sup>,  
Mustafa ÇOBANUŞAĞI<sup>1</sup>, Hüsnü MARAŞLI<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

<sup>2</sup> Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

<sup>3</sup> Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

### Özet

**Amaç:** İmmün trombositopeni (İTP), artmış kanama riskine neden olabilen, trombosit sayısının azalması ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Çalışmamızda İTP hastalarının yaş gruplarına göre değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** Eylül 2014 ile Ocak 2019 tarihleri arasında İTP tanısı alan hastalar 3-24 ay, 2-10 yaş ve 10-18 yaş olarak gruplandırıldı. Gruplar demografik özelliklerine, laboratuvar verilerine, tedavi şekillerine, tedaviden 12 ay sonraki trombosit sayılarına, tedavi direncine ve kronikleşme durumuna göre karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya İTP tanısı alan 104 hastanın 95'i dahil edildi. Hastaların 28'i 3-24 ay, 41'i 2-10 yaş ve 26'sı 10-18 yaş aralığındaydı. Hastalar IVIG, steroid ve IVIG ile steroid birlikte verilerek tedavi edildi. Yaş ilerledikçe sadece steroidle tedavi sıklığının arttığı görüldü ( $p=0,030$ ). Kronikleşen hasta sayısı 37 idi. Hastalığın 10 yaş üzerinde görülmesi ( $p<0,001$ ), hastanın tanı anındaki trombosit sayısının  $\geq 20 \times 10^3/\text{mm}^3$  olması ( $p=0,002$ ) ve hastalara sadece steroid tedavisi verilmesi ( $p<0,031$ ) tedavi sonrası hastalığın kronikleşmesini etkileyen ve istatistiksel olarak anlamlı olan risk faktörleriydi.

**Sonuç:** Çalışmada hastaların 54'ü erkekti. Hastalar 2-10 yaş grubunda daha fazlaydı. Hastaların 37'si kronikleşti. 10-18 yaş grubunda tedaviye direnç ve kronikleşme durumu daha fazlaydı.

**Anahtar kelimeler:** İmmün trombositopeni, Çocukluk çağı, Tedavi, Tedaviye direnç, Hastalığın kronikleşmesi.

### Abstract

**Objectives:** Immune thrombocytopenia is an autoimmune disease characterised by decreased platelet count, which can cause increased bleeding risk. In our study, it was aimed to compare patients with immune thrombocytopenia according to their age groups

**Material and Methods:** Patients diagnosed with immune thrombocytopenia between September 2014 and January 2019 were divided into groups as 3-24 months, 2-10 years and 10-18 years. The groups were evaluated statistically according to demographic features, laboratory data, treatment modalities, platelet counts 12 months after treatment, resistance to treatment and chronicization states.

**Results:** In this study, 95 of 104 patients diagnosed with ITP were included. There were 28 patients in the group between 3-24 months, 41 patients in the group between 2-10 years old and 26 patients in the group between 10-18 years old in the study. Patients were treated with IVIG, steroids and IVIG combined with steroids. It was observed that the frequency of steroid treatment alone increased with age ( $p=0.030$ ). The number of chronic patients was 37. The appearance of the disease over the age of 10 ( $p<0.001$ ), the platelet count of the patient at the time of diagnosis was  $\geq 20 \times 10^3/\text{mm}^3$  ( $p=0.002$ ) and treatment of steroid alone ( $p<0.031$ ) were risk factors that affecting chronicity of the disease after treatment and statistically significant.

**Conclusion:** In this study, 54 patients were male. The count of cases was higher in the 2-10 age group. 37 of the patients became chronic. Treatment resistance and chronic status were highest in the 10-18 age group.

**Key words:** Immune thrombocytopenia, Childhood, Treatment, Resistance to treatment, Chronicity of the disease.

**Yazışma adresi:** Can ACIPAYAM, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Avşar Kampüsü, Kahramanmaraş, Türkiye  
Telefon: +90 344 300 37 65, Mail: cacipayam@hotmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-9515-9932, 0000-0002-6379-224X, 0000-0003-0653-6546, 0000-0002-5561-3598, 0000-0002-6995-4705, 0000-0001-8145-8483

**Geliş tarihi:** 17.10.2020

**Kabul tarihi:** 13.11.2020

**DOI:** 10.17517/ksutfd.811899

## GİRİŞ

İmmün trombositopeni (İTP), artmış kanama riskine neden olabilecek, trombosit sayısının azalması ile karakterize otoimmün bir hastalıktır (1). Bazı toplumlarda normal bireylerde trombosit sayısının  $100-150 \times 10^3/\text{mm}^3$  arasında bulunabilmesi, bu değerlerde herhangi bir klinik bulgu beklenmemesi ve takipte ağır trombositopeni gelişme riskinin düşük olması nedeniyle trombositopeni için alt sınır  $100 \times 10^3/\text{mm}^3$  olarak kabul edilmiştir (2).

Çocuklarda İTP genellikle kısa sürelidir ve en az üçte ikisi 6 ay içinde kendiliğinden iyileşir. Belirti ve semptomlar büyük farklılıklar gösterir. Birçok hastada asemptomatik ya da hafif morarma olurken, bazı hastalarda gastrointestinal kanama (GI), geniş cilt ve mukozal kanama veya intrakraniyal kanama gibi ciddi kanamalar görülür (3). İTP sıklıkla 1-9 yaş aralığında görülürken, 2-5 yaş aralığında zirve yapmaktadır. İnsidansı  $100.000$ 'de  $4,0-5,3$  aralığındadır (4). İTP süresine bağlı olarak akut, persistan ve kronik olmak üzere üçe ayrılır. Akut İTP tanıdan itibaren ilk 3 ayı kapsar. Persistan İTP, tanıdan itibaren 3-12 aylarda olup, spontan remisyona girmeyen veya tedavi kesildiğinde remisyonda kalamayan olguları ifade etmektedir. Kronik İTP ise, 12 ay veya daha fazla süren İTP olarak tanımlanır. Hastaların %85'inde trombosit sayıları ilk altı aylık izlemede normale dönerken, hastaların %15'inde ise persistan trombositopeni olarak devam eder (5). Çocukluk çağı İTP hastalarının çoğunda tedavi gereksinimi yoktur. Tedavi ciddi kanama bulguları olan trombosit sayısı  $20 \times 10^3/\text{mm}^3$  altında olan hastalarda gereklidir. İTP tedavisinde birinci basamakta kortikosterid, intravenöz immünglobulin (IVIG) ve ANTI-D kullanılır (6). Tedaviye yanıtız hastalarda klinik durumlar ve komorbiditeler dikkate alınarak hastalara trombopoetin (TPO) reseptör agonistleri, rituksimab, siklosporin, dapson, azotioprin, siklofosamid vs. kullanılabilir. İkinci basamak tedavide splenektomi yapılır (7).

Bu çalışmada, Eylül 2014 ile Ocak 2019 tarihleri arasında İTP tanısı alan 3 ay-24 ay, 2-10 yaş ve 10-18 yaş grubu hastaların demografik verileri, klinik özellikleri, kronikleşme, laboratuvar verileri tedavi şekilleri tedaviye yanıtları ve kronikleşme durumlarına göre karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Eylül 2014 ile Ocak 2019 tarihleri arasında Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümünde İTP tanısı almış hastalar dahil edildi. Bu çalışma için lokal Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 18.03.2018 tarih ve 09 karar numaralı etik kurulu onayı alındı. Bu çalışma Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak yapılmıştır. Çalışmamızda İTP tanılı 3-24 ay, 2-10 yaş, 10-18 yaş arasındaki hasta grupları karşılaştırılmıştır.

Hastalarda kanama bulguları sınıflandırılıp ve derecelendirilmiştir:

0 – Hiç kanama bulgusu yok

1 – Hafif derecede kanama, cilt kanaması (peteşi, purpura, ekimoz varlığı)

2 – Orta derecede kanama, mukoza kanaması (epistaksis, diş eti kanaması gibi)

3 – Ağır derecede kanama, medikal inceleme ve müdahale gerektiren mukozal kanama ya da şüpheli iç organ kanaması (akciğer, eklem içi kanama gibi)

4 – Hayatı tehdit eden kanama (intrakraniyal kanama ya da herhangi bir bölgedeki kanama) (8).

Tanı anında ve tanı öncesinde enfeksiyon öyküsü, tanı anındaki trombosit sayısı, kemik iliği aspirasyonu yapıp yapılmadığı, kemik iliği aspirasyonu yapıldıysa kemik iliği bulguları, tedavi alıp almadığı, başlangıç tedavi şekilleri (yüksek doz metilprednizolon, IVIG), tedaviye yanıtı, 12 ay sonraki trombosit değerleri, kronikleşenlerde tedavi şekilleri ve tedaviye yanıtları incelenmiştir.

Çalışmaya alınan hastalara hemogram, vitamin b12, folat, ferritin, hepatit serolojisi, TORCH grubu, EBV, parvovirüs, salmonella ve brucella bakılmıştır. Kronikleşen ve 10-18 yaş grubundaki hastalarda ANA ve ANTI DS DNA çalışılmıştır.

Tanıdan ilk 3 ay içerisinde trombosit sayısı normale ( $>150 \times 10^3/\text{mm}^3$ ) dönen hastalar akut İTP, 3-12 ay içerisinde trombosit sayısı normale dönenler persistan İTP, 12 aydan uzun süren trombositopenisi (trombosit sayısı  $<150 \times 10^3/\text{mm}^3$ ) devam eden hastalar kronik İTP olarak tanımlanmıştır (5).

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 22.0 for Windows (SPSS, Inc.; Chicago, USA) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı değerler sayı (n), yüzde (%), ortalama (ort.), standart sapma (SD), ortanca (medyan) olarak belirtilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare ve Fisher testleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenler, Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile yapılan normallik değerlendirmesine göre normal dağılıma uyduğu yerlerde parametrik testler (paired sample t testi ve bağımsız gruplarda t testi) ile normal dağılıma uymadığı yerlerde ise non-parametrik testler (Wilcoxon, Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis testi) ile karşılaştırılmıştır. Anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  alınmıştır.

## SONUÇLAR

Eylül 2014 ile Ocak 2019 tarihleri arasında tanı alan 104 İTP'li hastanın 95'i çalışmaya dahil edildi. Hastalar 3-24 ay arası 28 hasta (%29,5), 2-10 yaş arası 41 hasta (%43,2) ve 10-18 yaş arası 26 hasta (%27,3) olarak gruplara ayrıldı. 3-24 ay grubunun %53,6'sı, 2-10 yaş grubunun %58,5'i ve 10-18 yaş grubunun %57,7'si erkekti. Cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,915$ ). Etiyolojide hastaların %65,2'sinde enfeksiyon yoktu. Hastaların %28,4'ünde ÜSYE, %4,2'sinde AGE, 1 hastada böcek ısırması ve 1 hastada aşı uygulama öyküsü vardı. 5 hastamızda ağır kanama ve 2 hastamızda hayatı tehdit eden kanama vardı. Olguların %61,1'inde ciltte döküntü ve %36,8'inde mukozal döküntü saptandı (**Tablo 1**).

Çalışma grupları hemogram, folik asit, ferritin ve vitamin B12 değerleri açısından karşılaştırıldığında: HGB, HCT,

**Tablo 1. Çalışma Gruplarının Cinsiyet, Enfeksiyon, Aktif Kanama ve Döküntü Durumunun Karşılaştırılması**

	Grup						Toplam		p*
	3-24 ay		2-10 yaş		10-18 yaş		n	%	
	n	%	n	%	n	%			
<b>Cinsiyet</b>									
Erkek	15	53,6	24	58,5	15	57,7	54	56,8	0,915
Kız	13	46,4	17	41,5	11	42,3	41	43,2	
<b>Enfeksiyon</b>									
Yok	16	57,1	23	56,1	23	88,5	62	65,20	0,057
ÜSYE	8	28,6	16	39,0	3	11,5	27	28,40	
AGE	3	10,7	1	2,4	0	0,0	4	4,20	
Aşı	1	3,6	0	0,0	0	0,0	1	1,10	
Böcek ısırma	0	0,0	1	2,4	0	0,0	1	1,10	
<b>Aktif kanama</b>									
Yok	0	0,0	0	0,0	1	3,85	1	1,1	0,563
Minör	17	60,7	27	65,8	15	57,7	59	62,1	
Orta	8	28,6	12	29,3	8	30,75	28	29,5	
Ağır	2	7,1	2	4,9	1	3,85	5	5,2	
Hayatı tehdit eden	1	3,6	0	0,0	1	3,85	2	2,1	
<b>Döküntü</b>									
Yok	0	0,0	0	0,0	2	7,7	2	2,1	0,151
Cilt	17	60,7	28	68,3	13	50,0	58	61,1	
Mukoza	11	39,3	13	31,7	11	42,3	35	36,8	

MCV, MCH, MCHC, RDW, ilk ve son trombosit sayısı açısından 3-24 ay, 2-10 yaş ve 10-18 yaş grupları arasında anlamlı fark vardı. Folik asit değeri 3-24 ay grubunda ve vitamin B12 değeri 2-10 yaş grubunda diğer gruplara göre yüksek bulundu (**Tablo 2**).

Çalışma grupları enfeksiyon parametreleri açısından karşılaştırıldığında: HbsAg, salmonella ve brusella için hiçbir grupta pozitiflik saptanmadı. Anti Hbs pozitifliği 3-24 ay grubunda %89,3, 2-10 yaş grubunda %85,4 ve 10-18 yaş grubunda %76,9 idi. 3-24 ay grubunda 1 hastamızda ANTİ HCV pozitif geldi. Hastadan bakılan HCV RNA ve kontrol

ANTİ HCV negatif geldi. ANTİ HIV 3-24 ay grubunda 1 hastada pozitif saptandı. Hastadan bakılan doğrulama testi negatif geldi. HAV IGM, 10-18 yaş grubunda 2 hastada pozitif saptandı. ANTİ HAV IGM pozitifliği 2-10 yaş grubunda 3 hastada ve 10-18 yaş grubunda 1 hastada pozitif saptandı. Parvovirus IGM 1 hastada pozitif saptandı. CMV IGM pozitifliği 3-24 ay grubunda %21,4, 2-10 yaş grubunda %4,9 ve 10-18 yaş grubunda %3,8 idi. CMV IGM pozitifliği açısından anlamlı fark vardı (p=0,036). 3-24 ay grubu diğer gruplardan anlamlı şekilde daha fazla CMV IGM pozitifliğine sahipti.

**Tablo 2. Çalışma Gruplarının Hemogram, Folik asit, Ferritin ve Vitamin B12 Değerleri Açısından Karşılaştırılması**

Grup	3-24 Ay		2-10 Yaş		10-18 Yaş		p*
	Ort. ± SD	Ortanca (min-maks)	Ort. ± SD	Ortanca (min-maks)	Ort. ± SD	Ortanca (min-maks)	
WBC (mm <sup>3</sup> )	9853,2±4108,6	8990,0 (2780-19850)	8120,7±1978,8	8120,0 (4810-14620)	9064,2±4717,9	8025,0 (3220-26070)	0,195
RBC (x10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	4,3±0,9	4,5 (1,3-5,2)	4,7±0,4	4,8 (3,9-5,4)	4,8±0,8	4,8 (2,7-7,4)	0,074
HGB (g/dl)	10,8±2,1	11,2 (4,2-13,2)	12,4±1,0	12,4 (10,3-13,9)	12,9±1,9	13,1 (8,0-15,7)	<0,001
HCT (%)	31,9±5,7	32,6 (12,7-38,8)	35,9±2,7	36,3 (30,2-40,8)	38,6±5,7	39,2 (24,3-48,0)	<0,001



MCV (fL)	75,1±8,2	75,0 (61-99)	76,0±2,9	76,4 (69,5-82,9)	80,0±7,1	80,8 (58,0-90,5)	0,001
MCH (pg)	25,3±3,1	25,6 (18,8-32,9)	26,2±1,2	26,2 (23,5-28,9)	26,9±2,8	27,2 (17,8-31,6)	0,018
MCHC (g/dl)	33,7±1,4	33,8 (30,1-36,4)	34,5±1,0	34,3 (32,4-36,7)	33,5±1,3	33,4 (30,8-36,2)	<b>0,006</b>
RDW (%)	17,9±9,0	15,1 (13,0-55,7)	16,6±7,8	13,9 (12,1-45,7)	14,5±2,4	13,8 (11,6-20,4)	0,012
MPV (fL)	9,3±1,9	9,2 (5,5-13,0)	9,1±1,6	8,7 (6,1-14,6)	10,2±2,2	9,9 (5,3-16,7)	0,055
İlk PLT (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	8,142±4,428	8,0 (2-20)	10,609±7,252	8,0 (2-26)	14,125±8,669	13,5 (2-30)	0,049
Son PLT (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	282,607±120,108	271,5 (43-686)	231,097±128,452	253,0 (9-497)	100,269±91,882	69,0 (10-385)	<0,001
Folik asit (ug/L)	16,0±11,2	12,5 (0,7-52,2)	11,7±5,9	10,2 (3,6-28,2)	9,8±4,5	8,7 (3,5-19,3)	0,046
Ferritin (ug/L)	55,5±70,7	33,5 (5,3-314,0)	32,6±18,0	27,6 (9,4-89,5)	33,8±29,6	27,5 (8,2-131,0)	0,471
Vitamin B12 (ug/L)	394,6±179,5	381,5 (204,0-1031,0)	417,5±177,7	380,0 (194,0-932,0)	307,5±125,7	289,5 (152,0-711,0)	<b>0,015</b>

Ort.=ortalama, SD=standart sapma, \*Kruskal Wallis testi, WBC: White Blood Cell (beyaz küre sayısı), RBC: Red Blood Cell (eritrosit sayısı), HGB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit, MCV: Mean Corpuscular Volume (Ortalama eritrosit hacmi), MCH: Mean Corpuscular Hemoglobin (Ortalama eritrosit hemoglobini), MCHC: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu), RDW: Red Cell Distribution Width (Eritrosit dağılım genişliği), MPV: Mean Platelet Volume (Ortalama trombosit hacmi), PLT: Trombosit sayısı

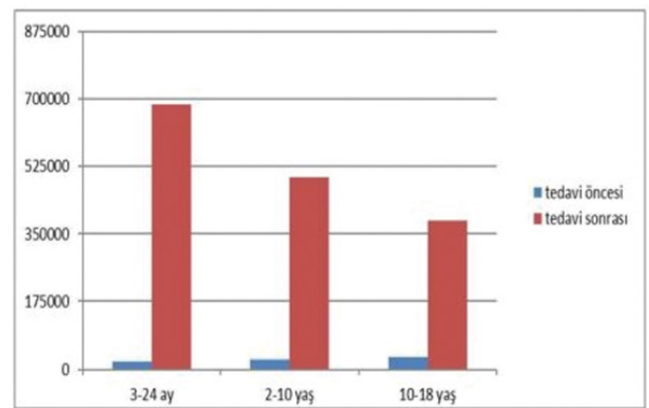
Çalışma gruplarından 10-18 yaş grubuna rutin olarak ve diğer gruplardaki kronikleşen hastalara ANA ve ANTİ DS DNA bakıldı. ANA pozitifliği 3-24 ay grubunda saptanmadı, 2-10 yaş grubunda %4,9 ve 10-18 yaş grubunda %7,7 idi. ANA pozitifliği açısından gruplar arasında anlamlı fark vardı (p<0,001). ANTİ DS DNA hiçbir grupta pozitif saptanmadı.

Çalışmaya alınan hastaların 79'una (%83,2) kemik iliği aspirasyonu yapılmış olup bunlardan 6 (%6,4)'sında bulgular normal ve diğer 73 (%76,9) olguda megakaryositlerde artış tespit edilmiş, myeloid ve eritroid seriler ise normal olarak görülmüştür.

Çalışma gruplarının aldıkları tedaviler karşılaştırıldığında yaş ilerledikçe tek başına steroid ile tedavi sıklığı artmaktaydı. Kronikleşme ve tedaviye direnç görülme durumu ise yaş ilerledikçe anlamlı şekilde arttığı görüldü (p<0,001) (**Tablo 3**). Tüm olguların %51,6'sı 1-3 ay içinde remisyona girerken %61,1 hasta bir yıl içerisinde remisyona girdi (**Tablo 4**).

Çalışmada ortalama trombosit sayısı 3-24 ay grubunda tedavi öncesi 8,142±4,428 x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> iken, tedavi sonrası anlamlı şekilde artarak 282,607±120,108 x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> oldu (p<0,001). Ortalama trombosit sayısı 2-10 yaş grubunda tedavi öncesi 10,609±7,252 x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> iken, tedavi sonrası anlamlı şekilde artarak 231,097±128,452 x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> oldu (p<0,001). Ortalama trombosit sayısı 10-18 yaş grubunda

tedavi öncesi 14,125±8,669 x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> iken, tedavi sonrası anlamlı şekilde artarak 100,269±91,882 x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> oldu. Her grubun kendi içerisindeki ilk ve son trombosit sayıları karşılaştırıldı (p<0,001) (**Şekil 1**).



**Şekil 1.** Gruplar arasındaki trombosit sayılarının karşılaştırılması

Vakaların kronikleşme sıklığı; 10 yaş altında %23,2 ve 10 yaş ve üstünde %80,8'di. Yaş arttıkça kronikleşme sıklığının anlamlı şekilde arttığı saptandı (p<0,001). Kronikleşme sıklığı erkeklerde %35,2 iken, kızlarda %43,9'dur. Hastalığın kronikleşmesinde cinsiyet açısından anlamlı fark saptanma-

**Tablo 3. Çalışma Gruplarının Aldıkları Tedavilerin, Kronikleşme ve Tedaviye Direnç Durumunun Karşılaştırılması**

	Grup						Toplam		p*
	3-24 ay		2-10 yaş		10-18 yaş		n	%	
	n	%	n	%	n	%			
<b>Tedavi</b>									
IVIG	13	46,4	12	29,3	2	7,7	27	28,4	0,030
Steroid	10	35,7	22	53,6	19	73,1	51	53,7	
IVIG + steroid	5	17,9	7	17,1	5	19,2	17	17,9	
<b>Kronikleşme ve Tedaviye Direnç</b>									
Yok	25	89,3	28	68,3	5	19,2	58	61,1	<0,001
Var	3	10,7	13	31,7	21	80,8	37	38,9	

n=sıklık, %=sütun yüzdesi, \*Pearson Ki-kare testi

**Tablo 4. Çalışma Gruplarında Remisyon Ayı ve Takip Süreleri**

	Grup						Toplam	
	3-24 Ay		2-10 Yaş		10-18 Yaş		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Remisyon ayı 1-3 ay olanlar	19	67,9	26	63,4	4	15,4	49	51,6
Remisyon ayı 3-6 ay olanlar	6	21,4	1	2,4	1	3,8	8	8,4
Remisyon ayı 6-12 ay olanlar	0	0,0	1	2,4	0	0,0	1	1,1
Takip süresi 1-2 yıl olanlar	2	7,1	4	9,8	6	23,1	12	12,6
Takip süresi 2-3 yıl olanlar	1	3,6	1	2,4	5	19,2	7	7,4
Takip süresi >3 yıl olanlar	0	0,0	8	19,5	10	38,5	18	18,9

n=sıklık, %=sütun yüzdesi

dı (p=0,388). Öncesinde enfeksiyon veya aşılama olanlarda kronikleşme sıklığı %34,1 iken, enfeksiyon veya aşılama olmayanlarda %42,6 idi. Hastalığın kronikleşmesinde enfeksiyon veya aşılama açısından değerlendirildiğinde fark saptanmadı (p=0,403). Trombosit sayısı  $20 \times 10^3/\text{mm}^3$  altı olanlarda hastalığın %26,7 sıklıkta kronikleştiği görülürken,  $20 \times 10^3/\text{mm}^3$  ve üzeri olanlarda bu oran %73,3 idi. Trombosit sayısı yüksek olanlarda kronikleşme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı bulundu (p=0,002). ANA negatif olanlarda kronikleşme sıklığı %69,2, ANA pozitiflerde %25,0 idi. Cilt döküntüsü olanlarda kronikleşme %37,9, mukozal döküntü olanlarda kronikleşme %37,1 idi. ANA pozitifliği ve döküntü şekli arasında kronikleşme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05). Tedavide sadece IVIG alanlarda %18,5, sadece YDMP alanlarda %49, IVIG ve YDMP alanlarda %41,2 kronikleşme saptandı. Hastalığın kronikleşme sıklığı sadece yüksek doz metil prednizolon (YDMP) alanlarda yüksek saptandı (p=0,031) (**Tablo 5**).

## TARTIŞMA

İmmün trombositopeni (İTP), erişkin ve çocuklarda görülebilen fizik muayene, öykü, tam kan sayımı ve periferik yayma ile diğer trombositopeni nedenlerinin dışlanması ile tanı konulan, anti-trombosit antikörlerinin neden olduğu

trombositopeni ve mukoza/cilt kanamaları ile karakterize, otoimmün bir hastalıktır (1,2).

İTP çocuklarda sık görülen bir kanama diyatezidir (3). Paling ve ark. (9) yaptığı çalışmada ortalama başvuru yaşı 4,9 yıl olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da en sık başvuru 2-10 yaş grubunda (%43,2) bulunmuştur. Güngör ve ark. (10) yaptığı çalışmada İTP tanısı konulan hastalarda kız/erkek oranı eşittir. Çalışmamızda kız/erkek oranı 0.76 idi. Literatür verisinde kronik İTP'nin kızlarda daha sık görüldüğünü bildirmiştir (11). Bizim çalışmamızda kronik İTP açısından kız/erkek oranı 0,94 olarak bulunmuştur.

Çocuklarda İTP'nin önemli bir nedeni CMV ve EBV virüs enfeksiyonları olarak belirtilir. Mitura-Lesiak ve ark. (12) yaptığı bir çalışmada İTP'li çocukların %26,4'ünde CMV enfeksiyonu ve %9,7'sinde EBV enfeksiyonu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda olguların %9,5'inde CMV enfeksiyonu ve 4,2'sinde EBV enfeksiyonu tespit edilmiştir. Hiçbir olgumuzda brusella ve salmonella enfeksiyonu tespit edilmiştir. Literatürde hepatit A enfeksiyonu ile İTP birlikteliği olabileceği belirtilmektedir (13). Çalışmamızda 10-18 yaş grubundaki 2 hastada ANTİ HAV IGM pozitifliği saptanmıştır. Zhang ve ark. (14) yaptığı meta analizde parvovirüs enfeksiyonunun çocukluk çağı İTP'si ile yakın ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda bir olgumuzda parvovirüs enfeksiyonu saptanmış olup bu olgu 3-24 ay grubunda yer alan ve başvuruda minör kanama ile tedavi sonrası tam remisyonla



**Tablo 5. Vakaların Bazı Özelliklere Göre Kronikleşme Sıklıklarının Dağılımı**

	Kronikleşme				p*
	Yok		Var		
	n	%	n	%	
<b>Çalışma grubu</b>					
10 yaş altı	53	76,8	16	23,2	<0,001
10 yaş ve üzeri	5	19,2	21	80,8	
<b>Cinsiyet</b>					
Erkek	35	64,8	19	35,2	0,388
Kız	23	56,1	18	43,9	
<b>Öncesinde enfeksiyon veya aşımala</b>					
Yok	31	57,4	23	42,6	0,403
Var	27	65,9	14	34,1	
<b>Trombosit sayısı</b>					
20 x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> altı	54	69,2	24	26,7	<b>0,002</b>
20 x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ve üzeri	4	26,7	11	73,3	
<b>ANA</b>					
Negatif	12	30,8	27	69,2	0,114**
Pozitif	3	75,0	1	25,0	
<b>Döküntü varlığı</b>					
Cilt	36	62,1	22	37,9	0,939
Mukoza	22	62,9	13	37,1	
<b>Tedavi türü</b>					
IVIG	22	81,5	5	18,5	0,031
YDMP	26	51,0	25	49,0	
IVIG + YDMP	10	58,8	7	41,2	

n=sıklık, %=sıtr yüzdesi, \*Pearson Ki-kare testi, \*\*Fisher'in kesin testi

IVIG=İntravenöz immünglobulin, YDMP=Yüksek doz metil prednizolon, ANA=Antinükleer antikor

giren olgudur. Literatürde aşılama ve böcek ısırması sonrası İTP gelişen vakalar bildirilmiştir (15,16). Çalışmamızda 3-24 ay grubunda 4 aylık bir hastamızda aşılama öyküsü (5'li karma ve KPA aşısı sonrası) ve 2-10 yaş grubunda bir hastamızda böcek ısırması öyküsü vardı. Hastalar tedavi sonrası tam remisyona girmiştir.

Rodeghiero ve ark. (17) yaptığı çalışmalarda İTP'ye bağlı kanamanın en sık deri ve mukozada görüldüğü tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların %61,1'inde ciltte, %36,8'inde mukozada kanama görülmüş olup gruplar arası istatistiksel fark tespit edilmemiştir. Çalışmamızda ağır kanama ve hayatı tehdit eden kanama (intrakranial kanama) tespit edilmiş olan olgular olup bu olguların tümünde trombosit sayısı 20x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>'ün altında olarak saptanmıştır.

Hemogram parametreleri açısından 3-24 ay grubu olgularında HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC ve RDW daha düşük olarak bulunmuştur. Aradaki farkın nedeni olarak, fizyolojik aneminin katkısı, bebeğin vücudunun hızlı büyümesi ve kırmızı kan hücresi ihtiyaca hızlı cevap verememesi, eritrositlerin hızlı yıkımı ve demir eksikliği olarak sıralanabilir (18).

Hung ve ark. (19) yaptığı çalışmada akut İTP'nin kronik İTP'ye dönüşümü çocuklarda %25 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda İTP tanısı alan hastalarda %38,9 kronik-

leşme saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda 10 yaş ve üzerindeki hastalarda kronikleşmenin arttığı görülmüştür (10,11,20). Bizim çalışmamızda en sık kronikleşme gelişim oranı 10-18 yaş grubunda %80,8 olarak saptanmıştır. Lee ve ark. (21) çalışmasında İTP'li hastalarda MPV değerlerinde yükseklik olabileceği belirtilmiş olsa da bizim çalışmamızda MPV ortalama değeri belirgin şekilde artmamıştır. Literatürde kronikleşen İTP olgularında eltrombopag tedavisi uygulanması ile ilgili yüz güldürücü sonuçlar elde edildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (22). Bizim çalışmamızda da kronikleşen 3 olguya eltrombopag başlanmış ve 1 hastamızda derin ven trombozu geliştiği için tedavisi sonlandırılmıştır. Diğer 2 olguda tedavi sonrası tam yanıt elde edilmiştir.

Literatürdeki bazı çalışmalarda akut İTP'nin kronik İTP'ye dönüşme riskleri raporlanmıştır (11). Belirtilen risk faktörleri değerlendirildiğinde: Hastalığın 10 yaş ve üzerinde ortaya çıkması, başlangıç trombosit sayısının  $\geq 20 \times 10^3/\text{mm}^3$  olması ve sadece YDMP alanlarda kronikleşme sıklığı anlamlı şekilde daha sıktır. Bu risk faktörleri hastalığın kronikleşmesini istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkilemektedir. 10 yaş ve üzerinde literatüre uygun olarak daha fazla kronikleşme mevcuttur (10,11). Bu yaş grubundaki hastalara ilk tercih steroid tedavisi verilmiştir. Steroidlerin düşük maliyeti, biyolojik olmayan kaynağı, daha az yan etkisi ve oral kullanımı nedeniyle steroidler tercih edilmiştir (23). Steroid tedavisine

cevap alınamayan hastalara IVIG tedavisi verilmiştir. Bu yaş grubunda hem yaş faktörü hem steroid tedavisi birlikte daha yüksek kronikleşme oranına neden olmuştur. Literatürden farklı olarak cinsiyet açısından değerlendirildiğinde erkeklerde daha fazla kronikleşme saptanmıştır. Ayrıca öncesinde enfeksiyon veya aşılama olmaması, antinükleer antikorların (ANA) varlığı, tanıda mukozal kanama olması anlamlı etken olarak tespit edilmemiştir.

Akut İTP'li olgularımızı değerlendirdiğimiz bu çalışmanın sonucunda; olgularımızın etiyolojik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür. Çalışmamızda %38,9 olguda kronikleşme saptandı. İTP'nin en sık görülme yaşı 2-10 yaş aralığı olarak tespit edildi. Literatür ile uyumlu olarak hastalığın kronikleşmesinde; 10 yaşından sonra ortaya çıkması, başlangıç trombosit sayısı  $\geq 20 \times 10^3/\text{mm}^3$  olması ve tek başına YDMP tedavisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

#### Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

#### Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti

Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler

### KAYNAKLAR

- Shih A, Nazi I, Kelton JG, Arnold DM. Novel treatments for immune thrombocytopenia. *Presse Med.* 2014;43(4 Pt 2):e87-95
- Kühne T. Diagnosis and management of immune thrombocytopenia in childhood. *Hamostaseologie.* 2017;37(1):36-44.
- Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010;115(2):168-86.
- Kalyoncu D, Yildirmak Y, Cetinkaya F. Comparison of idiopathic thrombocytopenic purpura in children between 3 months and 2 years versus 2-5 years. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52(5):656-8.
- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood.* 2009;113(11):2386-93.
- Kado R, McCune WJ. Treatment of primary and secondary immune thrombocytopenia. *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31(3):213-222.
- Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood.* 2011;117(16):4190-207.
- Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr.* 2002;141(5):683-8.
- Paling A, Stefan DC. Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: a 10-year audit. *Hematology.* 2008;13(3):175-80.
- Güngör T, Arman Bilir Ö, Koşan Çulha V, Güngör A, Kara A, Azık FM, et al. Retrospective evaluation of children with immune thrombocytopenic purpura and factors contributing to chronicity. *Pediatr Neonatol.* 2019;60(4):411-416.
- Heitink-Pollé KM, Nijsten J, Boonacker CW, de Haas M, Bruin MC. Clinical and laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2014;124(22):3295-307.
- Mitura-Lesiak M, Filiks-Litwin B, Malek U, Kowalczyk JR. Clinical course, diagnostic and therapeutic management of immune thrombocytopenic purpura in children. *Med Wieku Rozwoj.* 2004;8(4 Pt 1):1004-11.
- Miri-Aliabad G, Rashidi S. Immune Thrombocytopenic Purpura and Hemolytic Anemia Secondary to Hepatitis A. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2017;11(2):89-91.
- Zhang YD, Hu Q, Liu SY, Liu AG, Wang GL, Xiong H, et al. Association of human parvovirus B19 infection and childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta analysis of Chinese literatures. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2009;11(12):999-1001.
- Morin E, Sadarangani M. Recurrent immune thrombocytopenia following different vaccines. *BMJ Case Rep.* 2019;12(9):e231260
- Akbayram S, Akgun C, Dogan M, Caksen H, Oner AF. Acute ITP due to insect bite: report of 2 cases. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2011;17(4):408-9.
- Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T, Ruggeri M, Blanchette V, Bussel JB, et al. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. *Blood.* 2013;121(14):2596-606.
- Janus J, Moerschel SK. Evaluation of anemia in children. *Am Fam Physician.* 2010;81(12):1462-71.
- Hung GY, Lee CY, Yen HJ, Lin LY, Horng JL. Incidence of immune thrombocytopenia in Taiwan: a nationwide population-based study. *Transfusion.* 2018;58(11):2712-2719.
- Watts RG. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a 10-year natural history study at the childrens hospital of alabama. *Clin Pediatr (Phila).* 2004;43(8):691-702.
- Lee E, Kim M, Jeon K, Lee J, Lee JS, Kim HS, et al. Mean Platelet Volume, Platelet Distribution Width, and Platelet Count, in Connection with Immune Thrombocytopenic Purpura and Essential Thrombocytopenia. *Lab Med.* 2019;50(3):279-285.
- Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovalova L, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009;373(9664):641-8.
- Erduran E, Aslan Y, Gedik Y, Orhan F. A randomized and comparative study of intravenous immunoglobulin and mega dose methylprednisolone treatments in children with acute idiopathic thrombocytopenic purpura. *Turk J Pediatr.* 2003;45(4):295-300.

# Ratlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Kolit Modelinde N-Asetil Sistein ve $\beta$ -Glukanın Etkileri

## Effects of N-Acetyl Cystein and $\beta$ -Glucan in Experimental Colitis Model in Rats

Murat İSPIROĞLU<sup>1</sup>, Bülent KANTARÇEKEN<sup>1</sup>, Harun ÇIRALIK<sup>2</sup>, Ertan BÜLBÜLOĞLU<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

<sup>2</sup> Çukurova Bilge Lab, Seyhan, Adana, Türkiye

<sup>3</sup> Bezm-i Alem Vakıf Gureba Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Ülseratif kolit, kolonu diffüz tutan mukozal inflamasyonla karakterize rekürren, idiyopatik ve kronik bir hastalıktır. Kolitte, oksidan/antioksidan dengenin bozulduğu gözlenmiştir. N-asetilsistein (NAC) ve  $\beta$ -glukan (BG) ise antioksidan, anti-inflamatuvar özellikte olan maddeler olup kolitite yararlı etkilerini araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** 220-250 gr, 50 adet erkek Wistar Albino rat kullanıldı.

**Grup I (Kontrol):** Tek doz rektal saline uygulandı. Sonraki 6 gün normal oral beslendi.

**Grup II (Kolit):** Tek doz rektal AA uygulandı. Sonraki 6 gün normal oral beslendi.

**Grup III (BG+Kolit):** Tek doz oral 100mg/kg BG verildikten 1 saat sonra rektal AA uygulandı. Sonraki 6 gün oral 100mg/kg/gün BG verildi.

**Grup IV (NAC+Kolit):** Tek doz oral 200mg/kg NAC verildikten 1 saat sonra rektal AA uygulandı. Sonraki 6 gün oral 200mg/kg/gün NAC verildi.

**Grup V (NAC+BG+Kolit):** Tek doz oral 200mg/kg NAC + 100 mg/kg BG verildi. 1 saat sonra rektal AA uygulandı. Sonraki 6 gün oral 100 mg/kg/gün BG + 200 mg/kg/gün NAC verildi.

Çalışmanın sonunda kalın barsak distal 8 cm'lik kısmı çıkarıldı. Histopatolojik ve biyokimyasal inceleme için örnekler alındı.

**Bulgular:** Tedavi alanlar da almayanlara göre (Malondi-aldehit) MDA ve (Myeloperoksidaz) MPO düzeyleri anlamlı düşük; (Superoksit dismutaz) SOD, (Katalaz) KAT düzeyleri ise anlamlı yüksek olduğu gözlemlendi. Tedavi grupları arasında, MDA ve MPO düzeylerinde anlamlı fark yoktu. Diğer antioksidan enzimler (SOD, KAT); NAC grubuyla BG grubu arasında anlamlı fark yok iken kombinasyon verilen grupta antioksidan savunma, NAC grubundan anlamlı olarak düşük gözlemlendi. Histopatolojik skor ortalamaları değerlendirildiğinde kontrol ve tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

**Sonuç:** NAC ve BG'nin kolitite faydalı olduğu izlendi. NAC ve BG'nin kombine verilmesinin ek bir fayda sağlamadığı gözlemlendi.

**Anahtar Kelimeler:**  $\beta$ -glukan, N-Asetilsistein, Oksidatif stres, Deneysel kolit

### Abstract

**Objectives:** Ulcerative colitis is an idiopathic and chronic disease characterized by diffuse mucosal inflammation. Oxidant and antioxidant balance is impaired in tissue. The aim of the present study was to evaluate effects of N-acetylcysteine (NAC) and  $\beta$ -glucan (BG) against colitis.

**Material and Methods:** 220-250 g average, 50 male Wistar-Albino rats, were used. Single dose rectal acetic acid was applied for colitis. BG 100 mg/kg/day and NAC 200mg/kg/day were given with oral probe.

**Group I (Control):** Single dose rectal saline+normal diet.

**Group II (Colitis):** Single dose rectal acetic acid+normal diet

**Group III (BG+Colitis):** Single dose BG 100 mg/kg (1 hour before rectal acetic acid) + Rectal acetic acid + BG 100 mg / kg / day (during next 6 days).

**Group IV (NAC+Colitis):** Single dose NAC 200 mg/kg (one hour before rectal acetic acid) + Rectal acetic acid + NAC 200 mg/kg/day (during next 6 days).

**Group V (NAC+BG+Colitis):** Single dose NAC 200 mg/kg and BG 100 mg/kg/day (one hour before rectal acetic acid) + Rectal acetic acid + NAC 200 mg/kg/day and BG 100 mg/kg/day (during next 6 days).

End of the study, distal 8 cm colon was removed. Histopathologic and biochemical assessments were carried out.

**Results:** MDA (Malondi-aldehit) and MPO (Myeloperoksidase) levels were significantly low, SOD (Superoksit dismutase) and CAT (Catalase) levels were significantly higher in monotherapy and combined therapy groups. MPO and MDA levels were not statistically different between treatment groups. For other anti-oxidant enzymes (SOD, CAT), there were no difference between NAC and BG group, but in combination group anti-oxidant defence was lower than NAC group. Microscopic evaluation revealed that damage score was lowest in NAC group, but no statistical significance was found between treatment groups.

**Conclusion:** This study suggest that NAC and/or BG treatment modalities have beneficial effect in colitis. But combined therapy compared with monotherapy did not show additional beneficial effect.

**Keywords:**  $\beta$ -glucan, N-Acetylcysteine, Oxidative stress, Experimental colitis

**Yazışma Adresi:** Murat İSPIROĞLU, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye  
Telefon: +90 0505 346 18 32, Mail: muratispiroglu@yahoo.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-0655-7235, 0000-0003-4214-817X, 0000-0001-5100-3277, 0000-0001-7798-5010

**Geliş tarihi:** 27.10.2020

**Kabul tarihi:** 10.11.2020

**DOI:** 10.17517/ksutfd.817235

## GİRİŞ

Ülseratif Kolit (ÜK); kişilerde genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle, intestinal mukozada bakteriler ve diyet antijenleri ile immun sistemin uyarılması sonucu meydana gelen, remisyon ve alevlenmelerle seyreden gastrointestinal sistemin inflamatuvar hastalığıdır. Tüm dünyada insidansı, toplumlar ve coğrafik alanlar arasında çok büyük değişiklikler gösterir. ÜK insidansı 2-10/100 000, prevalansı 35-100/100 000 arasında değişir (1). Kadın ve erkek oranları yaklaşık olarak eşittir (2). Olgular sıklıkla 15-30 ve 60-80 yaşlar arasında yığılım gösterir (3).

ÜK etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte; enfeksiyon, diyet alerjisi, bakteriyel ya da kişinin kendi antijenlerine karşı gelişen immun yanıt ve psikosomatik teori gibi pek çok hipotez etyolojide öne sürülmüştür (2). Bugün için geçerli olan görüş, zeminde yer alan inflamatuvar hücreler ve sitokinlerle oluşan inflamasyondur. Etiyolojik olarak bir takım genetik bozukluklar, enfeksiyöz ajanlar, emosyonel stres, alkol ve sigara kullanımı, oral kontraseptif alımı ve rafine yiyeceklerin tüketimi gibi çevresel bazı faktörler sorumlu tutulmaktadır (4,5).

Barsaklarda hergün birçok diyetel ve bakteriyel antijenik uyarı mevcut olmasına rağmen, buna yönelik herhangi bir immünolojik yanıt gelişmemektedir. Bu immünolojik dengeyi sağlayan iyi gelişmiş mukozal immün sistemdir. Mukozal immün sistem, mukozal bakteriler ve luminal antijenler ile etkileşerek inflamatuvar kontrolde hassas dengeyi oluşturan etkili bir kompartmandır (6). ÜK'te proinflamatuvar mediatörlerin uygunsuz artışı ya da inflamatuvar cevabın baskılanmasındaki yetersizlik luminal içeriğe karşı kontrolsüz ve abartılı immun yanıt ile sonuçlanır (7,8).

Neden olan uyarı ne olursa olsun sonuç olarak inflamatuvar yanıt tetiklenmektedir. Bunun sonucunda da makrofajlardan salınan sitokinler, özellikle TNF- $\alpha$ , IL-2 artışı yapmakta ve T hücrelerini sitotoksik hale getirmekte, proliferasyonlarını uyarılmaktadır. Sonuçta, lenfositlere ek olarak diğer lökositlerin de katılımıyla araşidonik asit metabolizmasındaki ürünler ve serbest oksijen radikalleri (ROM) nedeni ile doku yıkımı oluşur (9).

Serbest oksijen radikalleri [süperoksid (O<sup>-2</sup>), hidroksil (OH<sup>-</sup>) radikalleri, hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)] endojen olarak vücutta sentezlenen metabolik yan ürünleridir. Vücutta normal veya patolojik olarak serbest radikaller üretilir. Bu ürünler hemen sentez edildikleri yerde detoksifiye edilmezler ise zararlı etkilerini oluştururlar (10). Serbest radikallerin yol açtığı hücre hasarının derecesi hücre içindeki koruyucu sistemlerin etkinlik derecelerine bağlıdır (11).

ROM üretimi, birçok antioksidan sistemin koruma mekanizması ile kontrol altına alınabilmektedir. Bu sistemlerden bazılarını katalaz (KAT), süperoksid dizmutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GPx) oluşturmaktadır. Oluşan inflamasyonla mücadelede etkili diğer bir olay da fagositoz olup özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda önemli bir defans mekanizmasıdır. Burada myeloperoksidaz (MPO) enziminin görevi ise nötrofilin fagosite ettiği bakterileri sindirecek ürünle-

rin yapımını katalizlemektir (12). Serbest radikallerin, hücre zarlarındaki yağ asitleri ile reaksiyona girerek sonuçta zar bütünlüğünün bozulması ile sonuçlanan reaksiyon dizisine "Lipid peroksidasyonu" denir. Bu sürecin başladığını gösteren en iyi gösterge MDA'dır (13). Lipid peroksidasyonunun başlıca son ürünlerinden MDA, oksidan hasarı değerlendirmede sıklıkla kullanılır. MDA, lipid peroksidasyonunun şiddetiyle orantılı olarak artış gösterir.

ÜK tedavisinde; kortikosteroidler, aminosalisilatlar, immünomodülatuar ilaçlar, antibiyotikler ve eikosanoid metabolizması üzerinde etkili ilaçlar, inflamasyonun genel bulgularını baskılayan spesifik olmayan ilaçlardır. Bunun yanında çeşitli radikal tutucu ajanların (örn. SOD) ÜK ve crohn tedavisinde yeni farmakolojik ajanlar olarak kullanılmaları üzerinde araştırmalar devam etmektedir (14). Çalışmalar sonucunda, bazı deneysel antioksidan terapinin (vitamin E, selenyum, trimetazidine gibi.) ÜK modelinde yararlı sonuçları olduğu görülmüştür (15-17).

Beta-glukan (BG) ise ekmek mayasında, tahılda ve mantarlarda bulunan, hücre duvarının yapısında yer alan fiber formda bir polisakarittir (18). Doğal mayada ve mantarlarda temel olarak beta-1,3 glukan veya beta-1,6 glukan olarak bulunur. BG'nin in vivo uygulanması ile çeşitli enfeksiyonlara ve tümör gelişimine karşı konak yanıtında bir artış bildirilmiştir (19,20). Birçok çalışmada BG'nin antioksidan etkisi olduğu gösterilmiştir (21,22).

NAC, genel olarak mukolitik ve parasetamol (asetaminofen) zehirlenmesinin spesifik antidotu olup; DNA sentezi ve onarımı, protein ve prostaglandin sentezi, aminoasitlerin transportu, bağışıklık sistemi fonksiyonları, oksidatif hücre hasarının önlenmesi, toksin ve karsinogenlerin metabolizasyonu ve enzim aktivasyonunda görevli olan indirgenmiş glutatyonun (GSH) prekürsörüdür. Bu nedenle birçok çalışmada NAC'nin antioksidan özelliği gözlenmiştir (23,24).

Ratlarda deneysel sepsis modelinde, oral verilen BG ve NAC'nin antioksidan etkiyle inflamasyonda gerilemeye neden olduğu gösterilmiştir (25). Diğer bir çalışmada ise ÜK hastalarından alınan biyopsilerle yapılan bir çalışmada ise katalazın ROM'yi azalttığı görülmüştür (26). Ve diğer bir çalışmada, kolit modelinde intraperitoneal olarak verilen NAC'nin iyileştirici etkisi olduğu gösterilmiştir (27).

Buradan yola çıkarsak NAC ve BG, deneysel kolit üzerinde çeşitli çalışmalar ile incelenmiştir, ancak her birinin ayrı ayrı ve birlikte (kombine) uygulanmasının araştırıldığı bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Bu çalışmada da; kolit modeli üzerinde NAC ve BG'nin olası yararlı etkilerini araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### Deney Hayvanları

Çalışmamız, Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Laboratuvarı Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nde, Kasım 2009 - Mart 2010 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışma ile ilgili olarak Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun ona-



yı alındı (06.10.2009 Tarihli Etik Kurul Oturum No: 2009/8 – Karar No:3 ). Çalışmada kullanılacak ratlar, Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Barınağı'ndan temin edildi. Çalışmada ağırlıkları 220-250 gram arasında değişen, 28–32 haftalık 50 adet Wistar-Albino erkek rat kullanıldı. Ratlar deneyden 1 hafta önce laboratuvar koşullarına alınarak, 210C'de barındırıldı ve standart rat yemi ile beslendi. Ratlar, çalışmadan bir gece öncesinden su serbest olmak üzere aç bırakıldı.

### Gruplar ve tedavi protokolü

Gruplar randomize olarak her biri 10'ar rat'dan oluşan 5 gruba ayrıldı.

**I. Grup (Kontrol):** Rektal tek doz 1 cc saline uygulandı ve çalışma boyunca (6 gün) günde bir kez intragastrik 1cc saline uygulandı.

**II. Grup (Kolit):** Rektal tek doz 1ml %4 lük AA ile kolit oluşumu tetiklendi. Kolit tetiklenmeden 1 saat önce ve sonrası 6 gün boyunca 1cc/gün intragastrik saline verildi.

**III. Grup (Kolit + BG):** Rektal tek doz 1ml %4 lük AA ile kolit oluşumu tetiklendi. Kolit tetiklenmeden 1 saat önce ve sonrası 6 gün boyunca 100 mg/kg/gün BG intragastrik olarak verildi.

**IV. Grup (Kolit + NAC):** Rektal tek doz 1ml %4 lük AA ile kolit oluşumu tetiklendi. Kolit tetiklenmeden 1 saat önce ve sonrası 6 gün boyunca 200 mg/kg/gün NAC intragastrik verildi.

**V. Grup (Kolit + BG + NAC):** Rektal tek doz 1ml %4 lük AA ile kolit oluşumu tetiklendi. Kolit tetiklenmeden 1 saat önce ve sonrası 6 gün boyunca 200mg/kg/gün NAC ve 100mg/kg/gün BG intragastrik olarak birlikte verildi.

Ratlara, kolit oluşturulmadan önce eter anestezi uygulandı. Deney süresince spontan solunuma bırakıldı. Deneysel kolit MacPherson ve Pfeiffer'in (28) tarif ettikleri şekilde oluşturuldu. Bu metoda göre 6 F pediatrik kateter rektal yoldan 6 cm içeri itildi. Bu kateterden %4 lük AA 1ml kadar verildi. AA verildikten sonra 2 ml hava kateterden kalın barsak içine verilerek AA'nın daha iyi yayılması sağlandı. Daha sonra ratlar verilen maddenin kaçmasını engellemek için trendelenburg pozisyonunda bekletildi (yaklaşık 45 saniye).

### Kalın Barsak Hasarının Değerlendirilmesi

Ratlar, 7 gün sonunda genel anestezi altında servikal dekapitasyonla sakrifiye edildi. Rektum ve proksimalini içeren 8 cm lik distal kalın barsak çıkarıldı. Çıkarılan kalın barsak örnekleri 2 parçaya ayrıldı. Parçalardan biri % 10'luk formaldehit içine konularak histopatolojik tetkike gönderildi. Diğer parça ise MDA, SOD, KAT, GPx ve MPO tayini için alüminyum folyo içinde -20 0C'de derin dondurucuya konuldu. Histolojik analizler Yamamoto ve ark'nın tariflediği şekilde yapıldı. Kısaca, parafin bloklar oluşturulduktan sonra alınan kesitler hemotoksilen eozin (H&E) ile boyanıp mikroskop altında incelendi. Kalın barsak mukozasındaki mikroskopik değişiklikler 0–3 değerleri arasında derecelendirildi (29) (Tablo 1). Diğer kalın barsak doku örnekleri folyodan çıkarıldıktan sonra 0,25 M soğuk sukroz içerisinde homojenize edildi ve 14000 rpm de santrifuj yapıldı. Oluşan supernatanda ise MPO (30), MDA (31), GPx (32), KAT (33) ve SOD (34) düzeyleri çalışıldı.

**Tablo 1. Kalın barsak mukozasındaki mikroskopik bulguların skorlanması (29)**

SKOR	BULGU
0	Normal epitel, hücrelerde şişme yok, normal kript görünümü mevcut, düşük düzeyde monosit infiltrasyonu, ya hiç ya da çok az nötrofil infiltrasyonu.
1	Tek epitel hücre kaybını ifade eder. Epitelyumda orta derecede şişme, kriptlere tek inflamatuvar hücre infiltrasyonu, hafif monosit-nötrofil infiltrasyonu.
2	Multipl epitel hücre kaybı, epitelyal düzleşme, kriptit oluşumu ve orta düzeyde monosit-nötrofil infiltrasyonu
3	Belirgin epitelyal ülserasyon, kript abseleri ve monosit ve nötrofil düzeylerinde belirgin artış olması

### İstatiksel Analiz

İstatistik değerlendirme; bilgisayar ortamında, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 25.0 version) programında yapıldı. Sonuçlarımız ortalama ± standart sapma şeklinde verildi. Grupların biyokimyasal parametreleri ve histolojik karşılaştırılması için One Way Anova ve Post-Hoc testi kullanıldı. Her iki test içinde p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### SONUÇLAR

#### Doku MDA ve MPO Düzeyleri

**MDA;** Lipid peroksidasyon göstergesi olarak MDA düzeyleri değerlendirildiğinde; kolit grubunda MDA düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış olduğu tespit edildi (p<0.05). NAC, BG ve kombinasyon grubunda MDA düzeyleri kolit grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı (P<0.05). Tedavi grupları arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (**Şekil 1**).

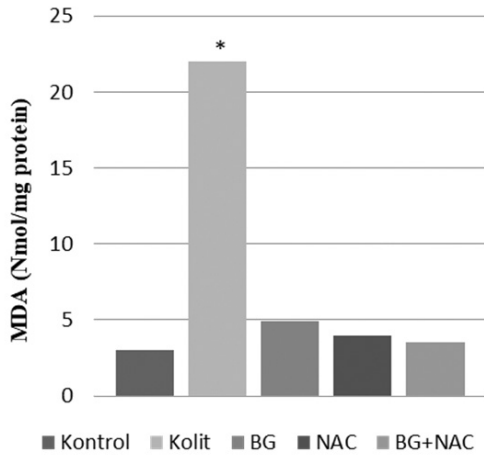
**MPO;** Kolit grubunda MPO aktivite düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış olduğu tespit edildi (p<0.05). NAC, BG ve kombinasyon grubunda MPO düzeyleri kolit grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı (p<0.05). Tedavi grupları arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (**Şekil 2**).

#### Doku Antioksidan Aktiviteleri

#### SOD Düzeyi

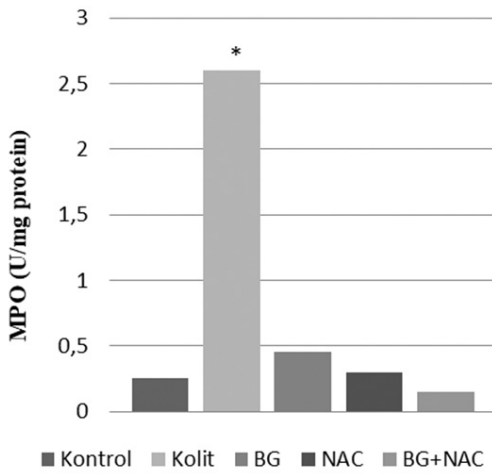
Tüm kolit gruplarında SOD aktivite düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşmüş olduğu tespit edil-





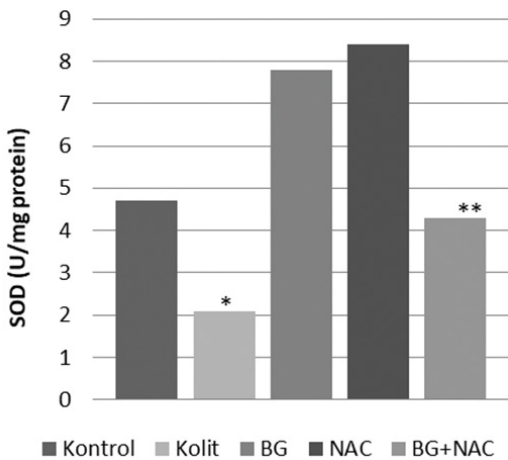
**Şekil 1.** NAC ve BG'nin kalın barsak MDA düzeyleri üzerine etkileri

\*:  $p < 0.05$  Diğer gruplardan anlamlı farklı bulunmuştur.



**Şekil 2.** NAC ve BG'nin kalın barsak MPO aktivite düzeyleri üzerine etkileri

\*:  $p < 0.05$  Diğer gruplardan anlamlı farklı bulunmuştur.



**Şekil 3.** NAC ve BG'nin kalın barsak SOD aktivite düzeyleri üzerine etkileri

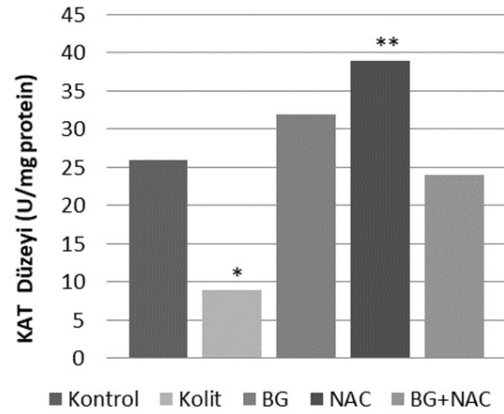
\*:  $p < 0.05$  Diğer gruplardan anlamlı farklı bulunmuştur.

\*\* :  $p < 0.05$  Diğer tedavi grupları ile arasında anlamlı fark var.

di ( $p < 0.05$ ). NAC, BG ve kombinasyon grubunda SOD düzeyleri kolit grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p < 0.05$ ). Ancak bu artış kombine grubunda daha az seviyede izlendi (**Şekil 3**).

### KAT Aktivitesi

KAT aktivite düzeyleri değerlendirildiğinde; kolit grubunda KAT aktivite düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi ( $p < 0.05$ ). NAC, BG ve kombinasyon verilen gruplarda KAT düzeyleri kolit grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p < 0.05$ ) (**Şekil 4**).

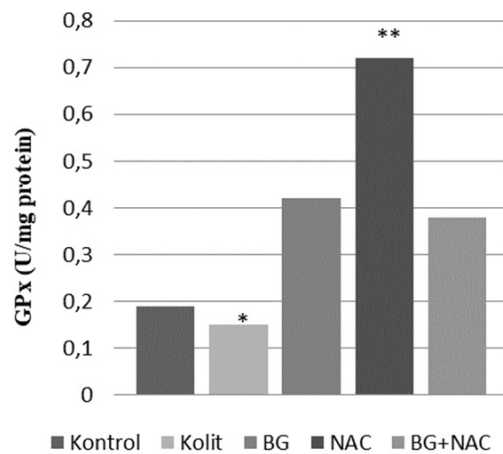


**Şekil 4.** NAC ve BG'nin kalın barsak KAT aktivite düzeyleri üzerine etkileri

\*:  $p < 0.05$  Diğer gruplar ile arasında anlamlı fark bulunmuştur.

\*\* :  $p < 0.05$  Kontrol grubu, kolit ve kombine grubu ile arasında anlamlı fark bulunmuştur.

Kalın barsak dokusu GPx aktivite düzeyleri değerlendirildiğinde; kolit grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark gözlenmedi. Ancak tedavi verilen gruplarda GPx aktivite düzeyi kolit grubundan anlamlı yüksek saptandı ( $p < 0.05$ ) (**Şekil 5**).



**Şekil 4.** NAC ve BG'nin kalın barsak GPx aktivite düzeyleri üzerine etkileri

\*:  $p < 0.05$  Tedavi gruplarından anlamlı olarak farklı bulunmuştur.

\*\* :  $p < 0.05$  Diğer gruplardan anlamlı olarak farklı bulunmuştur.

## Histopatolojik Bulgular

Histolojik skorlama Yamamoto ve ark.'nın (29) tariflediği şekilde yapıldı (**Tablo 1**).

Kalın barsak mukozası mikroskopik değişiklikler 0–3 değerleri arasında derecelendirildi. Grupların histopatolojik analizlerinde, kontrol grubunda hiç hasar oluşmazken kolit grubu en fazla hasarın gözleendiği grup olmuştur. Tedavi verilen grupların kolit grubuyla ve kendi aralarında karşılaştırmaları yapıldığında birbiriyle aralarında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir ( $p>0.05$ ) (**Tablo 2**).

**Tablo 2. Grupların Histopatolojik Skor Ortalamaları**

Gruplar	Histolojik skor (Ort. ± SS)
Kontrol	0,00 ± 0,00
Kolit	1,66 ± 1,36
BG	1,40 ± 1,26
NAC	0,50 ± 1,08
BG+NAC	0,90 ± 1,19

## TARTIŞMA

Uyarılmış inflamatuvar hücrelerde reaktif oksijen radikali üretiminin artışı, ÜK hastalarında kalın barsak biyopsilerinde ortaya konmuştur (35-37). ROM oluşumunun patofizyolojik önemi geniş bir hastalık yelpazesinde ve yaşlanma ile ilgili dejeneratif bozukluklarda rol oynamaktadır. Bu durumlar arasında kardiyovasküler ve inflamatuvar hastalıkları, alzheimer, parkinson gibi nörodejeneratif bozuklukları ve kanseri sayabiliriz. Ayrıca diyabete bağlı polinöropatiler, katarakt oluşumu, iskemi/reperfüzyon hasarı gibi durumlarda da reaktif oksijen türevlerinin rolü bulunmaktadır. Antioksidanlar ise hücreleri oksidatif hasara karşı koruyabilmekte ve hücre düzeyde hastalığın başlamasını önlemekte ya da ilerlemesini geciktirebilmektedirler (38).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, inflamatuvar barsak hastalığı patogeneğinde reaktif oksijen ürünlerinin rol oynadığı dikkati çekmektedir ve yapılan çalışmalarda bu oksijen ürünlerinin inflame mukozada üretildiği ve patogeneğinde de rol alabileceği gösterilmiştir (26,38). İnflamasyonlu dokudaki oksijen radikallerinin kaynağını, aktive olmuş lökositlerden üretilen süperoksit radikali, hidroksil radikali ve hidrojen peroksidin oluşturduğu gözlenmiştir (39,40). Bunun dışında MPO'nun klor iyonları varlığında, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'yi parçalaması sonucu oluşan hipoklorik asit'in (HOCl), kolit gelişimindeki inflamatuvar reaksiyonda rolü vardır.

Kolit oluşumunda uyguladığımız AA, kalın barsaktaki enzimler tarafından H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve süperoksit anyonlarına metabolize olur ve oluşan metabolik ürünler kalın barsak için oldukça toksik yapıya sahiptir (41). Verilen antioksidan tedavi ile kalın barsaktaki bu oksidan denge bozukluğunun kontrol edilmesinin mümkün olduğu görülmüştür (15,17). Antioksidan yapıdaki zolimid, AEOL11201 (42), L-glutamin

(43), melatonin (44) ve askorbik asitin (45) kolit tablosundaki oksidatif durumda azalmaya neden olduğu gözlenmiştir. Benzer şekilde NAC'nin antioksidan etkisi birçok çalışmada gözlenmiştir (46,47).

Deneysel kolit modelinde, AA oldukça sık kullanılan bir ajandır (48). Asetik asite bağlı kolit modelinde, kalın barsak mukozasının makrofaj ve nötrofil infiltrasyonu ve çeşitli inflamatuvar mediatörlerin artmış üretimini indüklediği ortaya konmuştur (49). Çalışmamızda, AA verilmesini takiben kalın barsak doku incelenmesinde mukozal ülserasyon, submukozal ödem, mukoza ve submukozada nötrofil infiltrasyonu gözlenmiştir. MPO, özellikle nötrofillerden salgılanan ve daha önceki çalışmalarda kalın barsaktaki inflamasyonun kantitatif belirteci olarak kullanılan bir enzimdir (39,50). Bu çalışmada da AA verilmesi ile kolit oluşturulan grupta, MPO aktivitesinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış olduğunu gözledik. Buna paralel olarak NAC, BG veya kombine tedavide MPO aktivitesinin kolit grubuna göre anlamlı olarak düştüğü gözleendi. MPO aktivitesindeki bu azalma NAC ve BG'nin kolit modeli üzerinde anti-inflamatuvar bir etkiye sahip olduklarının işareti olarak kabul edilebilir (51).

NAC, glutatyon sentezinde görevli GPx enzimi tarafından kullanılır. GPx aktivasyonu özellikle oksidatif stresin arttığı zamanlarda önemlidir. NAC, MPO aktivitesi sonucu oluşan HOCl'nin güçlü bir yakalayıcısıdır. Akut deneysel kolit modelinde de NAC'nin intraperitoneal/intrarektal olarak yararlı etkileri gösterilmiştir (25,27). Benzer şekilde, beta gluklan'nın daha önceden yapılan çalışmalarda tümör hücre çoğalmasını önleme (52,53), makrofaj aktivasyonunu artırma (54), sitokin sentezini artırma (55,56) nitrik oksit ve arşidonik asit sentezini artırma (57,58) ve antioksidan (59,60) özellikleri saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda oral yolla beta gluklan verilen durumlarda sepsis, ciltteki basınç ülseri, iske mi modelleri veya asetaminofen ve metotreksat gibi ilaçlarla gelişen oksidatif strese, koruyuculuğu gözlenmiştir (61,62). Bizim çalışmamızda ise her iki ajanı özellikle oral yolla vere rek kolit modelindeki sonuçlarını incelemeye çalıştık.

Lipid peroksidasyonunun göstergesi olan Malondialdehid (MDA) düzeyi, kolit modeli çalışmalarında artış gösterir (27,63). Çalışmalarda NAC veya BG uygulamalarında ise iyileştirici etki olarak MDA seviyesinde, anlamlı azalmanın olduğu görülmüştür (25, 27, 64). Benzer olarak çalışmamızda da MDA düzeyinin, NAC veya BG veya kombine verilen grupta, kolit grubuna göre anlamlı olarak azaldığı gözleendi. Bu azalma, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kombine verilen grupta en yüksek oranda saptandı. Neticede uygulanan tedavilerin, peroksidasyonu önleyerek kolitte yararlı olduğu saptandı.

Oksidan ve antioksidan sistem arasındaki denge ÜK'nin patogeneğinde ve doku hasarı ilerlemesinde oldukça önemlidir. Süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi enzimler ile birlikte glutatyon gibi antioksidanlar hücreleri oksidatif hasara karşı korumaktadır. Süperoksit dismutaz, oksidatif strese karşı dokunun savunmasında hayati önem

taşımaktadır. Yapılan kolit modeli çalışmalarında; Dong ve ark. kolit modelinde (65) SOD enzimi aktivasyonunun azaldığını ancak tedavi alan grupta ise SOD aktivasyonunda kolit grubuna göre artış olduğunu gözlemişlerdir. Liu ve ark.'nın (66) yaptığı diğer bir çalışmada ise trinitrobenzen sülfonik asit (TNBS) ve etanol ile oluşturulmuş kolit modelinde yine benzer artmış SOD aktivite düzeyi saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda da AA uygulamasıyla SOD ve KAT düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı gösterildi. Bununla birlikte SOD ve KAT düzeylerinin, NAC, BG ve NAC+BG gruplarında, tedavi almayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi.

GPx, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve büyük moleküllü hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir. Glutasyon ve GPx'in gastrointestinal sistemde oksidatif strese koruyucu rolleri olduğu gösterilmiştir (67). İskemi-reperfüzyon, kimyasal ajanlar, yaşlanma ve dejeneratif hastalıklar gibi birçok toksik ve patolojik durumlarda hücrelerin oksidatif ve serbest radikal hasarına karşı en önemli savunma mekanizması olduğu saptanmıştır (68). Şenoğlu ve ark.'nın (25) sepsis modelinde yaptığı bir çalışmada, BG ve NAC'nin profilaktik olarak uygulanmasıyla, BG grubunda SOD aktivitesinin ve antiinflamatuvar sitokin olan IL-10 seviyesinin, NAC grubundan anlamlı olarak yüksek olduğunu görmüşlerdir. Biz ise çalışmamızda tedavimizi hem proflaktik hem de idame uygulaması şeklinde planladık. Böylelikle etkinliğini daha iyi gözlemleyebileceğimizi düşündük. Çalışmamızda kolit grubunda, kontrol grubuna göre GPx aktivitesi düşük, tedavi verilen tüm gruplarda ise GPx aktivitesi artmış olarak izlendi. Ancak NAC verilen grupta, GPx aktivitesi en yüksek düzeyde ölçüldü. Bunun ise NAC'nin direk olarak glutasyon yapısına girerek GPx enzimi aktivasyonunda artış yapmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Bu sonuç daha önceki çalışmalarla uyumluydu (61, 69-71). Buradan yola çıkarsak uygulanan tedavilerin aslında dokuda henüz hasar oluşmadan yani proflaktik dönemde asıl etkinliğinin olduğunu söyleyebiliriz. İyileşme sürecine olan etkilerinin daha iyi değerlendirilmesi için, idame tedavinin daha uzun süre yapıldığı çalışmaların faydalı olabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak çalışmamızda elde edilen bulgularla NAC ve BG'nin AA ile oluşturulmuş kolit modelinde yararlı etkileri olduğu sonucuna varıldı. BG'nin daha çok antiinflamatuvar olarak fayda gösterdiği düşünüldüğünde, proflaktik kullanımlarda daha etkin olabileceği ve bu nedenle bu konu ile ilgili farklı doz, sürelerde ve profilaktik tedavi kolunu da içeren başka çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varıldı.

**Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı:** Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

**Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti:** Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

## KAYNAKLAR

1. Gilat T, Grossman A, Fireman Z, Rozen P. Inflammatory bowel disease in jews. In: McConnell R, Rozen R, Langman M, Gilat T, eds. The genetics and epidemiology of

- inflammatory bowel disease. New York: Karger, 1986; 11: 141.
2. Peterson WL, Graham DY. Ulcerative colitis. In: Jewell DP, Sleisenger MH. Gastrointestinal and liver disease pathophysiology, diagnosis, management. 7th ed. Saunders; 2002; 2039-2067.
3. Pietro G, Lawrance S. Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. Gastroenterol. Clin. North Am. 1999; 28: 255-281.
4. Kirsner JB & Shorter RG. Recent developments in "nonspecific" inflammatory bowel disease. N. Engl. J. Med. 1982; 306: 775-785.
5. Jewell DP & Patel C. Immunology of inflammatory bowel disease. Scan. J. Gastroenterol. Suppl. 1985; 114: 119-126.
6. John R, Gareth A, Thomas B. Advanced Therapy of inflammatory Bowel Disease. Bayless TM. Hanauer S.B. Mucosal protective and repair agents in the treatment of colitis. 2.nd New York. 2000; 23: 107-110.
7. Stenson WF, Korzenik J, Yamada T, Alpers D, Kaplowitz D, Laine L. Textbook of gastroenterology. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2003; 4 ed. p:1699-1750.
8. Campieri M, Gionchetti P. Bacteria as the cause of ulcerative colitis. Gut. 2001; 48: 132-5.
9. Asik M, Bayraktar Y. İnflamatuvar barsak hastalığında patogeneze ve tedavide yenilikler. Güncel Gastroenteroloji. 1998; 2: 156-62.
10. Halliwell B, Gutteridge JM, Cross CE. Free radicals, antioxidants and human disease: Where are we now? J Lab. Clin. Med. 1992; 119: 598-620.
11. Garg R, Kumbkarni Y, Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Hamada W, et al. Troglitazone reduces reactive oxygen species generation by leukocytes and peroxidation and improves flow mediated vasodilatation in obese subjects. Hypertension 2000; 36: 430-5.
12. Cryer B, Feldman M. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am. J. Med. 1998; 104: 413-421.
13. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 1997; 6: 92-95.
14. Esterbauer H. peroxidation products: Formation, chemical properties and biological activities. In: Free radicals in liver injury. IRL Press Limited, Oxford, England 1985; p: 29-47.
15. Yoshida N, Yoshikawa T, Naito Y, Tanigawa T, Murase H, M Kondo. A novel water soluble vitamin E derivative protects against experimental colitis in rat. Antioxid. Redox. Signal. 1999; 1: 555-562.
16. Kuralay F, Yıldız C, Özütmez O, İşlekel H, Çalıskan S, Bingol B ve ark. S. Effects of trimetazidine on acetic acid-induced colitis in female swiss rats. 2003; 2: 123-125.
17. Ademoglu E, Erbil YB, Tam B, Barbaros U, İlhan E, Olgac V, ve ark. Do vitamin E and selenium have beneficial effects on trinitrobenzenesulfonic acid-induced experimental colitis. Dig. Dis. Sci. 2004; 49: 102-108.
18. Kim SY, Song HJ, Lee YY, et al. Biomedical Issues of Dietary fiber - Glucan. J Korean Med. Sci. 2006; 21: 781-789.
19. Ross GD, Vetvicka V, Yan J, et al. Therapeutic intervention with complement and beta-glucan in cancer. Immunopharmacology. 1999; 42: 61-74.
20. Tzianabos AO. Polysaccharide immunomodulators as therapeutic agents: structural aspects and biologic function. Clin. Microbiol. Rev. 2000; 13: 523-33.



21. Gu Y, Fujimiya Y, Itokawa Y, Oshima M, Choi JS, Miura T, et al. Tumoricidal effects of beta-glucans: mechanisms include both antioxidant activity plus enhanced systemic and topical immunity. *Nutr Cancer*. 2008; 60: 685-91.
22. Babayigit H, Kucuk C, Sozuer E, Yazici C, Kose K, Akgun H. Protective effect of b glucan on lung injury after cecal ligation and puncture in rats. *Intensive Care Med*. 2005; 865-870.
23. Moldeus P, Cotgreave IA, Berggren M. Lung protection by a thiolcontaining antioxidant: N-acetylcysteine. *Respiration*. 1986; 1: 31-42.
24. Sener G, Toklu H, Ercan F, et al. Protective effect of beta-glucan against oxidative organ injury in a rat model of sepsis. *Int. Immunopharmacol*. 2000; 5: 1387-1396.
25. Senoglu N, Yuzbasioglu MF, Aral M, Ezberci M, Kurutas EB, Bulbuloglu E, et al. Protective Effects of N-Acetylcysteine and -Glucan Pretreatment on Oxidative Stress in Cecal Ligation and Puncture Model of Sepsis. *Journal of Investigative Surgery*. 2008; 21: 237- 243.
26. Keshavarzian A, Seghdi A, Kanofsky J et al. Excessive production of reactive oxygen metabolites by inflamed colon: Analysis by chemiluminescence probe. *Gastroenterology* 1992; 103: 177-185.
27. Cetinkaya A, Bulbuloglu E, Kurutas EB, Ciralik H, Kantarceken B, Buyukbese MA. Beneficial Effects of N-Acetylcysteine on Acetic Acid-Induced Colitis in Rats. *Tohoku J. Exp. Med*. 2005; 206: 131-139.
28. MacPherson B, MacPherson C. Experimental production of diffuse colitis in rats. *Digestion* 17. 1978; 135-150.
29. Yamamoto M, Yoshizaki K, Kishimoto T, and Ito H. IL-6 Is required for the development of Th1 Cell-mediated murine colitis. *J. Immunol*. 2000; 164: 48-78.
30. *Worthing Enzyme Manual* Worthington Biochemical Corporation Freehold, New Jersey, USA, 1972.
31. Ohkawa D: Assay for peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem*. 1979; 95: 351-358.
32. Beutler E. *Red Cell Metabolism. A Manual of Biochemical Methods*. 2nd edition. New York: Grune & Stratton Co. 1975; 261-265.
33. Oberley LW, Spitz DR. Assay of superoxide dismutase activity in tumor tissue. *Methods Enzym measurement*. 1984; 105: 457-464.
34. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193: 265-275.
35. Koch TR, Yuan LX, Stryker SJ, Ratliff P, Telford GL, Opara EC: Total antioxidant capacity of colon in patients with chronic ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2000; 5: 1814-1819.
36. Lih-Brody L, Powell SR, CollierKP, Reddy GM, Cerchia R, Kahn E, et al. Increased oxidative stress and decreased antioxidant defenses in mucosa of inflammatory bowel disease. *Dig. Dis. Sci*. 1996; 41: 2078 -2086.
37. McKenzie SJ, Baker MS, Buffinton GD, Doe WF: Evidence of oxidant-induced injury to epithelial cells during inflammatory bowel disease. *J. Clin. Invest.* , 1996; 98: 136-141.
38. Grisham MB, Granger DN. Neutrophil-mediated mucosal injury. Role of reactive oxygen metabolites. *Dig. Dis. Sci*. 1988; 33: 6-15.
39. Sekijuzo E, Grisham MA, Li MA, Deitch EA, Granger DN. Inflammation induced intestinal hyperemia in the rat: Role of neutrophils. *Gastroenterology*. 1988; 95.
40. Fontane JC, Ward PA. Role of oxygengenerated free radicals and metabolites in leukocyte dependent inflammatory reactions. *Am. J. Pathol*. 1982; 107.
41. Grisham MB. Oxidants and free radicals in inflammatory bowel disease. *Lancet*, 1994; 344: 859-861.
42. Choudhary S, Keshevarzian A, Novel antioxidants zolimid and AEOL11201 ameliorate colitis in rats. *Dig. Dis. Sci*. 2001; 46.
43. Kaya E, Özgüç ES. L-Glutamin enemas attenuate mucosal injury in experimental colitis. *Dis. Colon Rectum*, 1999; 42.
44. Pentney PT, Bubenikj GA. Melatonin reduces the severity of dextran induced colitis in mice. *J.Pineal Res*. 1995; 19.
45. Simmonds NJ, Millar AD, Blake DR. Antioxidant effects of aminosalicylates and potential new drugs for IBD: Assessment in cell-free systems and inflamed human colorectal biopsies. *Aliment. Pharmacol. Therapy*. 1999; 13.
46. Ziment I. Acetylcysteine: A drug with an interesting past and a fascinating future. *Respiration*. 1986; 50: 1, 26-30.
47. Junod AF, Jornot L, Grichting G. Comparative study on the selenium and N-acetylcystein-related effects on the toxic action of hyperoxia, paraquat and enzyme reaction hypoxanthine-xanthine oxidase in cultured endothelial cells. *Agents Actions*. 1987; 22: 176-183.
48. Fedorak RN, Empey LR, MacArthur C, Jewell LD. Misoprostol provides a colonic mucosal protective effect during acetic acid induced colitis in rats. *Gastroenterology* 1990; 98: 615-625.
49. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N. Engl. J. Med*. 1991; 325: 928-937.
50. Krawisz JE, Sharon P, Stenson WF. Quantitative assay for acute intestinal inflammation based on myeloperoxidase activity. *Gastroenterology* 1984; 87: 1344-50.
51. Carlson M. Raab Y, Seveus L. Xu S, Hallgren R, Venge P. Human neutrophil lipocalin is a unique marker of neutrophil inflammation in ulcerative colitis and proctitis. *Gut* 2002; 50: 501-506.
52. Ross GD, Vetvicka V, Yan J, Xia Y, Vetvickova J. Therapeutic intervention with complement and b-glucan in cancer. *Immunopharmacology*. 1999; 42: 61-74.
53. Vetvicka V, Yvin JC. Effect of marine b-1,3 glucan on immune reactions. *Int. Immunopharmacol*. 2004; 4: 721-730.
54. Cleary JA, Kelly GE, Husband AJ. The effect of molecular weight and b-1,6-linkages on priming of macrophage function in mice by b-(1,3)-D-glucan. *Immun. Cell. Biol*. 1999; 77: 395-403.
55. Engstad CS, Engstad RE, Olsen JO, Osteud B. The effect of soluble b-1,3-glucan and lipopolysaccharide on cytokine production and coagulation activation in whole blood. *Int. Immunopharmacol*. 2002; 2: 1585-1597.
56. Solyths J, Quinn MT. Modulation of endotoxin and enterotoxin-induced cytokine release by in vivo treatment with b-(1,6)-branched b-(1,3)-glucan. *Infect. Immun*. 1999; 67: 244-250.
57. Hashimoto T, Ohno N, Adachi Y, Yadomae T. Enhanced production of inducible nitric oxide synthase by b-glucans in mice. *Immunol. Med. Microbiol*. 1997; 19: 145-50.
58. Ljungman AG, Leanderson P, Tagesson C. Beta-(1-3)-D-glucan stimulates nitric oxide generation and cytokine mRNA Expression in macrophages. *Environ. Toxicol*.

- Pharmacol. 1998; 5: 273-281.
59. Babincova M, Bacova Z, Machova E, Kogan G. Antioxidant properties of carboxymethyl glucan: comparative analysis. *J. Med. Food.* 2002; 5: 79-83.
  60. Krinzkova L, Durackova Z, Sandula J, Slamenova D, Ssinkova V, Sivonova M, et al. Fungal beta-(1-3)-D-glucan derivatives exhibit high antioxidative and antimutagenic activity in vitro. *Anticancer. Res.* 2003; 23: 2751.
  61. Sugiyama A, Suzuki K, Mitra S, Arashida R, Yoshida E, Nakano R, et al. Hepatoprotective effects of paramylon, a beta (1-3) -D-glucan isolated from *Euglena gracilis*, on acute liver injury induced by carbon tetrachloride in rats. *J. Vet. Med. Sci.* 2009; 71: 885-890.
  62. F Bayrak O, Turgut F, Karatas OF, Cimentepe E, Bayrak R, Catal F, et al. Oral betaglucan protects kidney against ischemia/reperfusion injury in rats. *Am. J. Nephrol.* 2008; 28: 190-196.
  63. Mahgoub AA. Evaluating the prophylactic potential of zafirlukast against the toxic effects of acetic acid on the rat colon. *Toxicol. Lett.* 2003.
  64. Kayali H, Ozdag MF, Kahraman S, Aydin A, Gonul E, Sayal A, et al. The antioxidant effect of  $\beta$ -Glucan on oxidative stress status in experimental spinal cord injury in rats. *Neurosurg Rev.* 2005; 28: 298-302.
  65. Dong WG, Liu SP. Ameliorative effects of sodium ferulate on experimental colitis and their mechanisms in rats. *World. J. Gastroenterol.* 2003; 9: 2533-2538.
  66. Liu SP, Dong WG, Wu DF, Luo HS, Yu JP: Protective effect of angelica sinensis polysaccharide on experimental immunological colon injury in rats. *World J. Gastroenterol.* 2003; 9: 2786-2790.
  67. Siegers CP, Riemann D, Thies E, Younes M. Glutathion and GSH-dependent enzymes in the gastrointestinal mucosa of the rat. *Cancer Lett.* 1988; 40: 71-76.
  68. Shan XQ, Aw TY, Jones DP. Glutathione-dependent protection against oxidative injury. *Pharmacol. Ther.* 1990; 47: 61-71.
  69. Sener G, Eksioğlu-Demiralp E, Cetiner M, Ercan F, Yegen BC. Beta-glucan ameliorates methotrexate-induced oxidative organ injury via its antioxidant and immunomodulatory effects. *Eur. J. Pharmacol.* 2006; 542: 170.
  70. Sener G, Sert G, Sehirli AÖ, Arbak S, Uslu B, Gedik N, et al. Pressure ulcer-induced oxidative organ injury is ameliorated by b-glucan treatment in rats. *Int. Immunopharmacol.* 2006; 6: 724-732.
  71. Sener G, Toklu H, Ercan F, Erkanli G. Protective effect of b-glucan against oxidative organ injury in a rat model of sepsis. *Int. Immunopharmacol.* 2005; 5: 1387-1389



# Peptik Ülser Perforasyonlarında Nonoperatif Tedavi ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

## Nonoperative Treatment in Peptic Ulcer Perforations and Review of the Literature

Ahmet BOZDAG<sup>1</sup>, Baris GULTURK<sup>2</sup>, Ali AKSU<sup>2</sup>, Nizamettin KUTLUER<sup>2</sup>, Mehmet Bugra BOZAN<sup>3</sup>,  
Tamer GUNDOGDU<sup>2</sup>, Abdullah BOYUK<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Fırat University, Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Elazığ, Turkey

<sup>2</sup> Health Sciences University, Elazığ Health Application and Research Center, General Surgery Department, Elazığ, Turkey

<sup>3</sup> Sıtcu Imam University, Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Kahramanmaraş, Turkey

### ÖZET

**Amaç:** Peptik ülser perforasyonu acil servislere sık karşılaşılan peptik ülser hastalığının bir komplikasyonudur. Peptik ülser perforasyonlarında non-operatif tedaviden geniş rezeksiyonlara kadar pek çok tedavi seçeneği olmasına rağmen ilk tedavi seçeneği cerrahidir. Bu makalede uygun ve seçilmiş olgularda non-operatif tedavinin uygulanabilirliğini sunmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Kliniğimizde Ocak 2016 – Temmuz 2018 tarihleri arasında perforere peptik ülser hastalığında cerrahi uygulanmayıp medikal tedavi edilen hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Hastaların üçü erkek biri kadın ve ortalama yaşları 58 (35-79) idi. Hastaların fizik muayenesinde akut karın bulguları yok, sadece sağ üst kadranda ve epigastrik bölgede hassasiyet vardı. Üç hastada ayakta direkt karın grafisinde diyafragma altında serbest hava vardı. Bir hastada ise tanı tomografik bulgularla konuldu. Hiçbir hastada kontrast madde ekstravazasyonu görülmedi. Hastalar uzman bir cerrah tarafından aralıklı muayene edildi ve yatışının 4. günü oral beslenme başlanıp ortalama 7. günde hastalar taburcu edildi.

**Sonuç:** Peptik ülser perforasyonu halen sık karşılaşılan ve akut karın tablosu gelişmiş ise acil cerrahi gerektiren bir durumdur. Her ne kadar perforasyon sonrası geçen süre mortalite ve morbitideyi etkilese de suda çözünen kontrast madde ile çekilen tomografide ekstravazasyon ve fizik muayenede yaygın peritonit hali yoksa, uygun ve seçilmiş hastalarda sıkı fizik muayene ve laboratuvar takibi altında başarıyla uygulanabilir bir yöntemdir.

**Anahtar Kelimeler:** Peptik ülser, Peptik ülser perforasyonu, Tedavi

### Abstract

**Objective:** Peptic ulcer perforation is a complication of peptic ulcer disease frequently encountered in the emergency departments. Although there are many treatment options ranging from non-operative treatment to wide resections, surgery is the first treatment option in peptic ulcer perforations. In this article, we aimed to present the feasibility of non-operative treatment in appropriate and selected cases.

**Material and Methods:** The data of the patients with perforated peptic ulcer who were not operated but provided with medical treatment in our clinic between January 2016 and July 2018 were evaluated retrospectively.

**Results:** Three of the patients were male, one of them was female, and the mean age was 58 years (range, 35-79). On physical examination, there were no signs of acute abdomen, only tenderness was observed in the right upper quadrant and epigastric region. Standing direct abdominal radiography revealed free air under the diaphragm in three patients. The diagnosis was made with tomographic findings in one patient. No contrast agent extravasation was observed in any patient. The patients were examined intermittently by a specialist surgeon, oral intake was permitted on the 4th day of hospitalization, and they were discharged on the 7th day on average.

**Conclusion:** Peptic ulcer perforation is a condition, which is still common and requires emergency surgery in case of acute abdomen development. Although the time elapsed after perforation is a factor affecting mortality and morbidity, non-operative treatment is a method that can be successfully applied under strict physical examination and laboratory follow-up in appropriate and selected patients without diffuse peritonitis and extravasation on CT with water-soluble contrast agent.

**Keywords:** Peptic Ulcer, Peptic Ulcer Perforation, Treatment

**Yazışma Adresi:** Ahmet BOZDAĞ, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD, Elazığ, Türkiye

Telefon: +90 533 652 51 63, Mail: abozdag80@hotmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0003-1973-2511, 0000-0003-4511-3693, 0000-0002-9226-1720, 0000-0002-1092-2979, 0000-0001-5573-2645, 0000-0001-6820-9570, 0000-0003-0628-9303

**Geliş Tarihi:** 09.11.2020

**Kabul Tarihi:** 15.01.2021

**DOI:** 10.17517/ksutfd.823603

## INTRODUCTION

Although peptic ulcer disease has decreased with the widespread use of proton pump inhibitors, many risk factors that cannot be removed from our lives such as *Helicobacter Pylori* (*H.Pylori*) infection, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids, bisphosphonates, smoking, alcohol and stress are found to increase the occurrence of the disease. Peptic ulcer perforation (PUP) still means surgical treatment for many surgeons. Treatment options range from medical therapy to extensive resections.

The idea that PUP could be treated without surgical intervention dates back to the 1840s (1). Wangensteen first proposed a conservative approach to PUP in 1935. However, uncertainty continues about to whom and with which indications non-operative treatment (NOT) will be applied. Although various scoring systems were tried to be established for this purpose, none of them were accepted. Therefore, NOT has been limited to very few patients with radiologically shown closed perforation and without clinical peritonitis (2,4). In this study, we wanted to retrospectively present the patients undergoing NOT and remind the feasibility of NOT to selected and appropriate patients in the light of the literature.

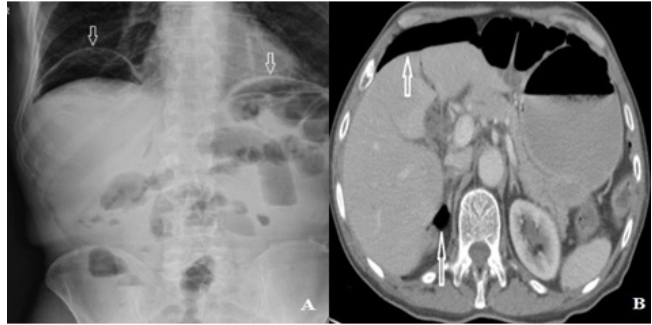
## MATERIAL AND METHODS

The patients who were admitted to the general surgery clinic of Elazig Training and Research Hospital between January 2016 and July 2018 with the diagnosis of PUP were scanned through the patient information system. A total of 21 patients were hospitalized with the diagnosis of PUP, 17 patients underwent surgical treatment. Open Graham patch repair was performed in 10 (47.6%) patients, and laparoscopic Graham patch repair was performed in 7 (33.3%) patients according to the surgeon's experience and the general condition of the patient. Comorbid diseases, especially such as chronic obstructive pulmonary disease, were present in five patients undergoing open surgery and postoperative mortality was observed in three of them. Those undergoing surgical treatment were excluded from the study. The data of four patients (19.04%) who were not operated but provided with medical treatment were evaluated retrospectively. For this study, permission was obtained from the Firat University Non-Invasive Research Ethics Committee and informed consent from the patients (12.06.2020 date 2020/09-14 Number). This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

## RESULTS

Three of our patients were male, and one of them was female. The mean age was 58 years (range, 35-79). All patients were hospitalized with the complaint of localized abdominal pain in the epigastric region that had been going on for several days. Vital signs were stable on physical examination. Therefore, patients were followed up in a normal room and did not require intensive care. Abdominal examination re-

vealed tenderness in the right upper quadrant and epigastric region. There was no rebound tenderness or rigidity. In the laboratory examination, no significant finding was found except leukocytosis and high C-reactive protein (CRP). On radiological examination, standing direct abdominal radiography revealed free air under the diaphragm in three patients (**Figure 1, 2**).



**Figure 1.** Direct abdominal radiography and tomography images of 35 years female patient. Arrows show free air.



**Figure 2.** Direct abdominal radiography (A), axial abdominal tomography image (B), sagittal abdominal tomography image (C) 50 years male patient. Arrows show free air in abdominal area and retroperitoneum.

Abdominal ultrasonographies performed were reported as normal. Abdominal computed tomography (CT) revealed free air values in the right subdiaphragmatic area and adrenal lodge and findings compatible with contamination, edema and minimal fluid in fatty tissue of the paraduodenal area (**Figure 1, 2**). No contrast agent extravasation was observed in any patient. No free air was observed in the subdiaphragmatic areas on standing direct abdominal radiography and abdominal CT of a patient, but CT revealed free air values in the paraduodenal area and contamination, edema, and minimal fluid in fatty tissue of the same area (**Table 1**).

Diagnoses were made with clinical and radiological findings. It was concluded that medical treatment could be applied due to the absence of septic shock and diffuse peritonitis signs despite ongoing complaints of all patients for several days. Oral intake was stopped, and intravenous fluid therapy was started in all patients. The nasogastric catheter was inserted and left to free drainage and empirical antibiotic therapy was started. The patients were followed up by performing intermittent physical examinations. On the 4th day of

**Table 1. The demographic characteristics, white blood cell counts and imaging findings of the patients.**

Patient no.	Age (Year)	Gender	White blood cell count (K/uL)	Direct Radiography (free air)	Sonography (free fluid)	Computed tomography (free air location)
1	35	Female	12000	Yes	No	Free air
2	50	Male	18000	Yes	No	Free air
3	68	Male	14000	No	No	Paraduodenal
4	79	Male	17000	Yes	No	Free air

follow-up, oral intake was started in the patients without any problems during their follow-up. The mean length of hospital stay was 7 days. The patients were discharged with H. Pylori eradication treatment. After about six weeks, peptic ulcer disease was detected in all patients undergoing elective endoscopy.

## DISCUSSION

Advances in the medical treatment of peptic ulcer disease have significantly reduced surgical treatment in uncomplicated ulcer patients. However, complications such as bleeding, obstruction and perforation are still frequently encountered (5). PUP is common in the 4th or 5th decades of life, and the male / female ratio is 2.8 / 1. In accordance with the literature, there were one female and three male patients, and one of them were over 60 years of age in our study. PUP is a common emergency condition worldwide, and its mortality rate varies between 6% and 30% (5,6). Late admission to the hospital, large perforation diameter, being over 60 years of age, presence of shock signs, presence of comorbid diseases and perforation in gastric localization are among the poor prognostic factors. Besides, preoperative hemodynamic shock, sepsis and diffuse peritonitis are other important factors affecting morbidity and mortality (4,5). One of our patients had only one of these factors, being over 60 years of age, and no other poor prognostic factors were observed.

The first literature data that led to the formation of the idea of NOT in PUP was obtained in 1843, when Crisp stated that perforation could be closed with adhesions, and continued to be extended in 1935 when Wangenstein reported that he applied NOT to 7 cases, but did not receive much attention (7,8). Then, in 1946, Taylor followed 28 patients with PUP nonoperatively and reported that 24 of these patients recovered without complications, 3 patients died due to non-ulcerative reasons and one patient died due to ulcerative reasons, which popularized NOT (2). Songne et al. reported that they treated 54% of the patients having PUP with a conservative approach without any surgery in their study (9). In another study, 41 patients were reported to be provided with NOT successfully without increasing morbidity in a series of 50 patients (10). The study with the highest number of patients reported the morbidity rate of NOT as 15.9%, the morbidity of surgical treatment as 17.2%, the rate of overall mortality as 5.4% and that NOT did not extend the length of

hospital stay and did not increase hospital cost for appropriate patients (10). Recent publications have reported that the morbidity and mortality rates of conservative treatment are between 0-8%, and the mortality rates of emergency surgical treatment are between 3-9% (4,10,11). The reason for the low morbidity and mortality rates in the patients undergoing NOT is that this group of patients consisted of selected cases without diffuse peritonitis. No complication or mortality was observed in our four patients.

The guideline published by the World Society of Emergency Surgery states that the presence of a gastroduodenal perforation can be detected with a plain chest radiograph, as well as free air in the abdomen with an ultrasound examined by an experienced radiologist (12). CT findings cover many appearances such as unexplained intraperitoneal fluid, pneumoperitoneum, bowel wall thickening, mesenteric fat line and presence of extraluminal water-soluble contrast. Indeed, CT imaging is more sensitive in detecting free air. In addition, it is an increasingly applied imaging method in the diagnosis of perforation due to its ability to determine the size of the perforation with the perforation area and to exclude other possible causes (13, 14, 15). Abdominal free air is an indication of PUP. However, it may be indicative of other intraabdominal luminal organ perforation. The definitive diagnosis can be made if there is no contrast extravasation in tomography or by laparotomy. The presence of paraduodenal fluid may be helpful in the differential diagnosis. In all of our cases, there was fluid around the duodenum on tomography. Therefore, they were evaluated in favor of PUP. Other causes of pneumoperitoneum should be investigated in non-fluid cases. In the radiological evaluation of our patients, free air was found on direct abdominal radiography in three patients. Sonographic examinations of all patients were normal. On CT of our three patients, we detected free air in the paraduodenal area or subdiaphragmatic area. Contrast material extravasation was not observed in any patient.

There are many treatment options ranging from NOT to wide resections in PUP. The choice of treatment depends on the general condition of the patients and the type of perforations. Two types of PUP have been described. The first and the most common is the type, where duodenal content flows into the abdominal cavity and causes the formation of peritonitis, requiring surgical treatment. The second is the type where

leakage is prevented by the omentum or surrounding tissues sticking to the perforation area despite PUP formation also observed during surgery. Peritonitis signs are not observed in this group of patients. These patients are the candidates for NOT. Clinical pictures of our patients and publications in the literature have suggested a conservative approach to those with closed perforation. It can be radiologically shown that there is no intraabdominal leakage by sonography or tomography with water-soluble contrast agent (17). NOT is indicated in cases where closed perforation is radiologically shown and there is no clinical peritonitis. Peritonitis signs can be evaluated by physical examination, vital signs and biochemical parameters, whether the patient has septic manifestations or various scoring systems in the literature (Boey score, ASA and PULP score) (12). Our patients had local tenderness in the epigastric region and right upper quadrant, but there was no acute abdomen. Standing direct abdominal radiography revealed free air under the diaphragm in three patients. However, CT revealed an appearance compatible with closed PUP. NOT was decided in these patients without diffuse peritonitis and acute abdominal signs, considering closed PUP.

Early diagnosis and correct treatment significantly reduce the risk of morbidity and mortality. One of the biggest concerns about the conservative method is to cause misdiagnosis or delay of treatment. However, with a regular physical examination and patient monitoring, misdiagnosis can be quickly identified, and conservative treatment can be ended (2). We managed the treatment under strict physical examination and laboratory follow-up in these selected cases thought to be the candidates for NOT. The most important limitations of this study are the small number of patients and retrospective design. However, very few prospective randomized studies are available in the literature.

Although PUP is the second most common complication of peptic ulcer disease, it has recently been a more common indication for operation. It appears with serious mortality and morbidity. Although the time elapsed after perforation is a factor affecting mortality and morbidity, we think that non-operative treatment is a method that can be applied under strict physical examination and laboratory follow-up in appropriate and selected patients without septic shock, diffuse peritonitis and extravasation on CT with water-soluble contrast agent.

**Conflict of Interest and Financial Status:** Our study has not been financed by an institution and institution. In this study, there is no conflict of interest among the authors on any subject.

**Author Contribution:** All authors contributed equally to the article.

## REFERENCES

- Vijayakumar A, Mallikarjuna MN, Vijayraj P, Ajitha N, Shivaswamy BS. Non operative management of perforated peptic ulcer an algorithm approach. *Int J Biomed Adv Res* 2013; 4: 67–72.
- Taylor H. Peptic ulcer perforation treated without operation. *Lancet*.1946; 2(6422) : 441-44.
- Crofts TJ, Park KG, Steele RJ, Chung SS, Li AK. A randomized trial of nonoperative treatment for perforated peptic ulcer. *N Engl J Med*. 1989; 320: 970-73.
- Cao F, Li J, Li A, Fang Y, Wang Y, Li F. Nonoperative management for perforated peptic ulcer: Who can benefit? *Asian Journal of Surgery*. 2014; 37: 148-53.
- Taş İ, Ülger BV, Önder A, Kapan M, Bozdağ Z. Risk factors influencing morbidity and mortality in perforated peptic ulcer disease. *Ulusal Cer Derg* 2015; 31: 20-5.
- Kim JM, Jeong SH, Lee YJ, Park ST, Choi SK, Hong SC, et al. Analysis of risk factors for postoperative morbidity in perforated peptic ulcer. *J Gastric Cancer* 2012; 12: 26-35.
- Crisp E. Cases of perforation of the stomach with deductions therefrom relative to the character and treatment of that lesion. *Lancet*. 1843; 2639.
- Wangensteen OH. Nonoperative treatment of localized perforations of the duodenum. *Minn Med*. 1935; 18: 477-80.
- Songne B, Jean F, Foulatier O, Khalil H, Scotte M. Nonoperative treatment for perforated peptic ulcer: results of a prospective study. *AnnChir*2004; 129: 578-82.
- Hanumanthappa M.B, Gopinathan S, Guruprasad Rai D, NeilDsouza. A Non-operative Treatment of Perforated Peptic Ulcer: A Prospective Study with 50 Cases, *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2012; 6(4): 696-99.
- Nusree R. Conservative Management of Perforated Peptic Ulcer. *The Thai Journal of Surgery* 2005; 26:5-8.
- Tarasconi, A, Coccolini, F, Biffl, W.L., Tomasoni M, Ansaloni L, Picetti E. et al. Perforated and bleeding peptic ulcer: WSES guidelines. *World J Emerg Surg*. 2020; 15: 3.
- Thorsen K, Glomsaker TB, von Meer A, Soreide K, Soreide JA. Trends in diagnosis and surgical management of patients with perforated peptic ulcer. *Gastrointest Surg*. 2011; 15: 1329–35.
- Grassi R, Romano S, Pinto A, Romano L. Gastro-duodenal perforations: conventional plain film, US and CT findings in 166 consecutive patients. *Eur J Radiol*. 2004; 50: 30–6.
- Yeung K-W, Chang M-S, Hsiao C-P, Huang J-F. CT evaluation of gastrointestinal tract perforation. *Clinical Imaging*. 2004; 28: 329–33.
- Malhotra AK, Fabian TC, Katsis SB, Gavant ML, Croce MA. Blunt Bowel and Mesenteric Injuries: The Role of Screening Computed Tomography. *J Trauma*. 2000; 48: 991–1000.
- Fujii Y, Asato M, Taniguchi N, Shigeta K, Omoto K, Itoh K. et al. Sonographic Diagnosis and Successful Nonoperative Management of Sealed Perforated Duodenal Ulcer. *J Clin Ultrasound* 2003; 31:1.



# Saf Duktal Karsinoma İn situ'lu Hastalarda Adjuvan Radyoterapi Etkinliğinin Farklı Değişkenlere Göre Değerlendirilmesi

## Evaluation of Adjuvant Radiotherapy Efficacy in Pure Ductal Carcinoma In situ Patients According to Different Variables

Feryal KARACA<sup>1</sup>, Selahattin MENTES<sup>1</sup>, Timucin CIL<sup>2</sup>, Sıddık KESKİN<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Adana City Training and Research Hospital, Department of Radiation Oncology, Adana, Turkey

<sup>2</sup> Adana City Training and Research Hospital, Department of Medical Oncology Adana, Turkey

<sup>3</sup> Van Yüzüncü Yıl University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistics Van, Turkey

### Özet

**Amaç:** Duktal karsinoma in situ, meme kanserinin invaziv olmayan bir patolojisidir. Saf duktal karsinoma in situ, sıklıkla invaziv meme kanserleri ile birlikte görülmesine rağmen oldukça nadirdir. Bu çalışmanın amacı, adjuvan radyoterapi alan in situ duktal karsinom hastalarının farklı değişkenlere göre dağılımını ve birbirleriyle ilişkilerini incelemek ve bu hastalarda adjuvan radyoterapinin klinik takip üzerindeki etkilerini belirlemektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi polikliniğine başvuran ve saf duktal karsinoma in situ tanısıyla adjuvan radyoterapi alan 27 hasta dahil edildi.

**Bulgular:** Hastaların premenopozal dönemde yaş ortalaması 45.33, postmenopozal dönemde 59.83 idi ve her iki grubun yaşları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edildi ( $p = 0.001$ ). Yaş ile tümör çapı (% 38.8) değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ). Yaş ilerledikçe, tümör çapının artma eğiliminde olduğu söylenebilir.

**Sonuç:** Yaş, tümör boyutu, reseptör durumu, operasyon sınırı, histopatolojik grade, multifokalite ve adjuvan tedaviler, duktal karsinom in situ hastalarının lokal nükslerinde ve sağkalımı üzerinde etkilidir.

**Anahtar kelimeler:** Duktal karsinoma in situ, Adjuvan radyoterapi, Lokal rekürrens, Meme kanseri

### Abstract

**Objective:** Ductal carcinoma in situ is a non-invasive pathology of breast cancer. Pure ductal carcinoma in situ is extremely rare, although it is often accompanied by invasive breast cancers. The aim of this study is to examine the distribution of ductal carcinoma in situ patients receiving adjuvant radiotherapy according to different variables and their relationship with each other and to determine the effects of adjuvant radiotherapy on clinical follow-up in these patients.

**Material and Methods:** The study included 27 patients who applied to the Adana City Training and Research Hospital Radiation Oncology outpatient clinic and received adjuvant radiotherapy with a diagnosis of pure ductal carcinoma in situ.

**Results:** The mean age of the patients was 45.33 year in the premenopausal period and 59.83 in the postmenopausal period, and a statistically significant result was obtained when the age of both groups was compared ( $p = 0.001$ ). Age and tumor diameter (38.8%) was assessed statistically significant ( $p < 0.05$ ). It can be stated that the tumor diameter tends to increase with increasing age.

**Conclusion:** Age, tumor size, receptor status, operation margin, histopathological grade, multifocality and adjuvant treatments are effective on local recurrences and survival in ductal carcinoma in situ patients. Patients diagnosed with ductal carcinoma in situ receive adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery, reducing the risk of local recurrences.

**Keywords:** Ductal carcinoma in situ, Adjuvant radiotherapy, Local recurrence, Breast cancer

**Yazışma Adresi:** Feryal KARACA, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Telefon: +90 505 407 19 93 Mail: feryalkaraca@gmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-1474-1382, 0000-0002-1371-7356, 0000-0002-5033-1479, 0000-0000-0001-9355-6558

**Geliş Tarihi:** 20.11.2020

**Kabul Tarihi:** 17.01.2021

**DOI:** 10.17517/ksutfd.828771



## INTRODUCTION

Ductal carcinoma in situ (DCI) is a non-invasive pathology of breast cancer (BC). Pure DCI is extremely rare, although it is often accompanied by invasive BCs. As with invasive BCs, the risk of developing DCI increases with age. Risk factors between DCI and invasive carcinoma are similar such as inherited factors, enhanced density of breast, weight gain, situation of not giving birth and giving birth at older ages. Mutations of BRCA1 and BRCA2 genes are risk factors for DCI as well as in ovarian cancer and invasive BC. A 5% mutation in these genes can lead to DCI development. DCI is rare in women under the age of 30. The risk of occurrence in patients between the ages of 40-49 increases 0.6 times, and between 70-84 years, 1.3 times.

The risk of metastasis or mortality is <1% (1). It is a known fact that not all DCI cases are prone to invasive BC progression. Although DCI is considered to be preinvasive, not all lesions display invasion (2). Increased DCI cases have been observed due to the widespread use of BC screening methods and digital mammography. Mammographic findings of DCI cases are calcified foci within the breast tissue. It should be borne in mind that, in mammography DCI foci can occur not only in calcified areas, but also in non-calcified ones (3,4).

Biopsy is performed for histopathological diagnosis and grade determination subsequent to the detection of the lesion by radiological scanning methods. DCI pathology differs due to epithelial proliferation, cellular atypia, cytoplasmic features, nuclear pleomorphism, mitotic activity and the arrangement of ductal cells such as cribriform, solid, micropapillary. The presence of comedonecrosis and invasive component in an extensive tumor suggests high grade lesion. Sentinel lymph node (SLN) biopsy is not recommended in DCI cases, except in patients with high-grade and lymphovascular invasion (LVI) (5).

The aim of this study is to examine the distribution of DCI patients receiving adjuvant radiotherapy (RT) according to different variables and their relationship with each other and to determine the effects of adjuvant RT on clinical follow-up in these patients.

## MATERIAL AND METHODS

In The study included 27 patients who applied to the Adana City Training and Research Hospital Radiation Oncology outpatient clinic and received adjuvant RT with a diagnosis of pure DCI between May 2016-November 2019. Our study was conducted retrospectively following the ethics committee approval obtained from Adana University Faculty of Medicine Ethics Committee (2019/21). This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. After the clinical and radiological evaluations of the patients, their staging was performed according to the "American Joint Committee on Cancer" (AJCC) 7th edition tumor, nodes, metastasis (TNM) system and accepted as Tis-E0 (6).

## Radiotherapy

Considering with age, histopathological features, accompanying chronic diseases and general condition, 50 Gy external curative RT was given to 7 (25.9%) patients by Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) method. In 20 (74.07%) patients, a total of 60 Gy RT was applied by IMRT method by giving 50 Gy to the entire breast and 10 Gy boost to the operation loge.

## Statistical Analysis

SPSS (ver: 21) (Statistical Package for Social Sciences IBM Coop., New York) statistical program was used for all statistical computations. Descriptive statistics for the continuous variables were presented as Mean, Standard deviation, minimum and maximum values while count and percentages for categorical variables. Normality assumption was evaluated with Kolmogorov- Smirnov test. After determining that the normality assumption is not be provided. Mann- Whitney U test was used to compare pre and post menopause groups. In addition, Spearman correlation coefficients were performed to determine linear relationships among the continuous variables. Statistical significance level was considered as 5%.

## RESULTS

The mean age of the patients was 55 (min: 39 - max: 77) and 9 (33.3%) patients were premenopausal, 18 (66.7%) patients were in the postmenopausal period. On average, height (cm) was 162 (min: 157- max: 168) and weight (kg) was 73.2 (min: 65- max: 91). Breast conserving surgery (BCS) was fulfilled in all patients and histopathologically, only DCI was detected.

**Table 1. Descriptive statistics for categorical variables**

	n (%)
Multifocality	
No	27 (100)
Breast laterality	
Left Breast	11 (40.7)
Right Breast	16 (59.2)
DCI	27 (100)
E0	27 (100)
Calcification on mammography	
Absent	7 (25.9)
Present	20 (74.1)
Grade	23 (23.2)
1	19 (70.4)
2	5 (18.5)
3	3 (11.1)
ER	
No	4 (14.8)
Yes	23 (85.2)

PR	
No	3 (11.1)
Yes	24 (88.9)
Her2 receptor	
No	10 (37)
Yes	6 (22.2)
Unmeasured	11 (40.7)
Ki 67	
2	9 (33.3)
3	8 (29.6)
4	8 (29.6)
5	2 (7.4)
LVI	
No	27 (100)
SLN	
No	27 (100)
Axillary dissection	
No	27 (100)
Surgical margin (mm)	
1	8 (29.6)
2	2 (7.4)
3	10 (37)
≥4	7 (25.9)
Endocrine therapy	
Yes	9 (33.3)
No	18 (66.7)
RT	
Yes	27 (100)
Local recurrence	
No	27 (100)
Metastasis	
No	27 (100)
Surviving patients	
Yes	27 (100)

In the current study, calcification was detected in 20 (74.1%) patients on mammography, although 7 (25.9%) patients did not have calcification (**Table 1**). Histopathologically, 19 (70.4%) patients were grade 1, 5 (18.5%) patients were grade 2, 3 (11.1%) patients were grade 3 (**Table 1**). The estrogen (ER) receptors were positive in 23 (85.2%) patients and negative in 4 (14.8%) patients. The progesterone (PR) receptor was positive in 24 (88.9%) patients and negative in 3 (11.1%) patients (**Table 1**). Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) was not measured in 11 (40.7%) patients and was measured in 16 patients. Measurements were positive in 6 patients (22.2%) and negative in 10 (37%) patients (**Table 1**). The value of Ki 67 was 2 in 9 (33.3%) patients, 3 in 8 (29.6%) patients, 4 in 8 (29.6%) patients, and 5 in 2 (7.4%) patients (**Table 1**). Eight (29.6%)

patients had 1mm surgical margin, 2 (7.4%) patients had 2mm surgical margin, 10 (37%) patients had 3mm surgical margin, 7 (25.9%) patients had ≥4mm surgical margin (**Table 1**). None of the patients had LVI and none of them had SLN and axillary dissection. Adjuvant RT was given to all patients and 9 (33.3%) of those received endocrine therapy additionally. In our trial, progression-free survival continues in all patients (100%) receiving adjuvant RT (**Table 1**).

Some variables discussed in the study were evaluated according to the state of menopause (**Table 2**). The mean age of the patients was 45.33 in the premenopausal period and 59.83 in the postmenopausal period, and a statistically significance was seen/observed between the groups for age and RT dose (p values; 0.001 and 0.012 respectively) significance was seen between the groups for age and RT dose (p values; 0.001 and 0.045 respectively). In this case, it was assigned that the RT dose in the postmenopausal period was approximately 4 Gy higher.

Correlation between variables such as age and tumor diameter (38.8%) was assessed statistically significant (p <0.05) (**Table 3**). Accordingly, it can be stated that the tumor diameter tends to increase with increasing age. Similarly, a positive relationship was identified between height and follow-up duration after diagnosis.

## DISCUSSION

Increasing BC scanning methods recently causes an increase in DCI cases. DCI is a pathology that occurs within the basal membrane of the breast epithelium, ranging from low-grade lesions resembling atypical hyperplasia to high-grade or anaplastic lesions. Although it is generally a component of invasive BCs, it can rarely be seen as pure DCI (5). Evaluation of rare DCI cases in this study makes it valuable.

Mammography is a radiological imaging method in which not only invasive lesions of the breast can be detected, but also in situ lesions. Ernster *et al.*, reported that DCI is more sensitive to mammography than invasive BCs (7). In mammography, DCI appears as calcified foci and thin linear branching of these calcifications indicates high grade DCI, while amorphous ones indicate low grade DCI. Pleomorphic calcifications can be observed in both low grade and high grade DCI cases. Also, DCI foci can give images compatible with soft tissue abnormalities as well as create tumor-like images in mammography (8). In this study we conducted, all patients were diagnosed with mammography. Greenwood *et al.*, stated that magnetic resonance (MR) is much more sensitive than mammography in DCI. They also emitted that DCI foci do not demonstrate tumor compatible images in MR generally, and radiological findings compatible with tumor can be obtained less frequently. Even if they reported that high and intermediate grade DCI cases can be differentiated thanks to MR, mammography remains valid due to its easily accessible and widespread use (9).

**Table 2. Descriptive statistics and comparison results according to menopause status**

		n	Mean	Std. Dev.	Min.	Max.	p
Age	Premenopausal	9	45.33	4.062	39	49	0.001
	Postmenopausal	18	59.83	9.709	49	77	
	Total	27	55.00	10.735	39	77	
Weight	Premenopausal	9	75.33	10.025	65.0	91.0	0.781
	Postmenopausal	18	72.28	4.885	65.0	78.0	
	Total	27	73.29	6.977	65.0	91.0	
Follow-up duration after diagnosis (month)	Premenopausal	9	25.33	10.320	8	33	0.118
	Postmenopausal	18	24.44	2.995	21	29	
	Total	27	24.74	6.230	8	33	
RT dose (Gy)	Premenopausal	9	54.44	5.270	50	60	0.045
	Postmenopausal	18	58.89	3.234	50	60	
	Total	27	57.41	4.466	50	60	
Tumor Diameter	Premenopausal	9	1.90	0.578	1.50	2.90	0.820
	Postmenopausal	18	2.17	0.691	1.50	3.40	
	Total	27	2.08	0.658	1.50	3.40	

**Table 3. Correlation coefficients between variables**

	Age	Height	Weight	Follow-up duration after diagnosis	RT dose (Gy)	Tumor Diameter
Age	1					
Height	-0.302	1				
Weight	0.408*	0.487**	1			
Follow-up duration after diagnosis	-0.173	0.734**	0.282	1		
RT dose (Gy)	0.168	0.651**	0.186	-0.647**	1	
Tumor Diameter	0.388*	-0.231	0.029	-0.472*	0.507**	1

\*:  $p < 0.05$ ; \*\*:  $p < 0.01$

Histopathological grade and local recurrence (LR) are related in DCI. Solin *et al.*, specified that 5 year local control is better in patients with grade 3 DCI with comedo architecture than 10 year local control (10). In EORTC's 10.5-year observation study, intermediately or poorly differentiated DCI patients were ascertained to have a higher risk of LR than well differentiated DCI patients (11). In our study, there were 19 (70.4%) patients with grade 1 tumors, but LR was not determined in any of the patients included in the study.

In DCI cases, ER, PR, Her2 receptors can be positive / negative (12). In our study, the receptor distribution in the whole group was different, and Ki 67 was found to be low in all patients.

SLN biopsy is an effective and accurate diagnostic method in patients with invasive breast carcinoma (13), but is controversial in DCI. SLN biopsy is not recommended in Pure DCI cases. In contrast, it is recommended in these situations such as suspected invasive cancer, solid mass, diffuse microcalcification, multicentric DCI foci, high grade tumor,

tumors larger than 3-4 cm and recurrence of any kind of BC (14). All of our patients were pure DCI and none had LVI. SLN biopsy and axillary dissection were not performed since the patients in the study did not have negative risk factors.

Patients with surgical margin continuity tend to have a higher risk of LR than those without (14). Various treatment modalities have been developed to avoid over or under treatment in DCI. In patients with surgical margins, cosmetic defects may occur following the resection. In recent studies, 2 mm margin has been defined as the standard in DCI cases (15). The risk of ipsilateral tumor recurrence is reduced in DCI removed with a 2 mm margin. Patients with Comedo necrosis, young patient age, negative ER status, high grade and large size of tumor have a high risk of ipsilateral tumor recurrence. Regardless of whether a RT is given to patients in these risk groups, excision with a margin of more than 2 mm is required. Patients operated with margin over 2mm and without additional treatment have been reported. In the meta-analysis of EBCTCG covering 10 years of research

ch, patients with negative margin who were applied tumor excision alone were compared with those who received RT after the operation, and LR was found to be 26.0% vs 12.0%, respectively ( $p < 0.001$ ). In the same study, LR was shown to be 48.3% vs 24.2% ( $p < 0.001$ ), respectively, for patients with a positive margin (16). In a study involving 1266 patients with 10-year follow-up results, Van Zee *et al.*, compared the rate of surgical margin distance and LR in patients treated with excision alone. They determined the LR rate in the patients with negative margin to be 16% at  $> 10$ mm surgical margin, 23% between 2.2-10mm, and 27% for those less than 2mm. Simultaneously, they found that the LR rate in tumors with positive margin was 41% ( $p < 0.001$ ) (17). According to the results of these studies, surgical margin should be at least 2mm is recommended. In our study, only 8 (29.6%) patients had surgical margin distance of 1mm.

The recurrence rate in invasive BCs is higher than DCI and is responsible for about 50% of them. In some retrospective studies, approximately 33% of low grade DCI cases were observed to progress to invasive BC after 20 years of follow-up, and concordant histology and the same marker expression were found to increase the risk of recurrence in DCIs.

Hormonal therapy via Tamoxifen (Tmx) is a treatment option in ER receptor positive DCI cases and is not applied to postmenopausal DCI patients in many centers due to their side effects and inadequate clinical studies (18). There are two randomized clinical trials investigating the role of Tmx, which inhibits the ER receptor, in BCs. In the NSABP study, Tmx in DCI patients was comprehended to prevent the development of invasive carcinoma in the ipsilateral breast (18). In addition, DCI patients who did not receive RT and used Tmx displayed a decrease in the risk of recurrence in the ipsilateral breast (18). Endocrine treatment is used more frequently in USA than in other countries, and almost half of the patients who have positive ER receptors use Tmx (19). In this study, adjuvant Tmx therapy was fulfilled in 9 (33.3%) patients with premenopausal and positive ER receptors, and none of them had LR and metastases.

In previous studies, it was an option not to give adjuvant RT after excision in DCI cases with a tumor smaller than 1 cm, however, in a subsequent study, an increase in tumor recurrence in the ipsilateral breast was perceived in low-intermediate grade DCI cases with excision alone. Consequently, it was concluded that low grade DCI cases were not actually low risk for LR, and compared to high grade DCI cases, LR developed over a longer period of time (19).

In DCI cases, adjuvant whole-breast RT (WBRT) is recommended at level 1 and reduces the risk of ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) by the rate of 50%. It has recently been suggested that the application of WBRT to patients with high-risk DCI is associated with a statistically significant increase in survival. Therefore, WBRT is applied to DCI cases after local excision. In the current study, 27 (100%) patients who were followed up after RT are still alive without LR.

In our study, IBTR and distant metastasis were not defi-

ned as a result of follow-up of patients diagnosed with pure DCI who received a RT. Patients are still being followed up without any problems.

It has been represented that 4-8fx RT boost applied to tumor bed provides a statistically significant decrease in IBTR risk. There are very few studies about the efficacy of RT boost to recurrent DCI due to rare cases of IBTR, heterogeneous DCI lesions, and local recurrence emerging within the long time follow up. In addition, there are delays in the implementation of RT in DCI cases owing their lower incidence and less awareness compared to invasive BCs and RT is not given to these tumors following operation and LR in some centers. The status of comedo necrosis or hormonal receptors is not associated with boost, however, in patients with negative margin, boost is significantly effective. IBTR decreases in both elderly and young patients given boost. A significant reduction in IBTR is achieved by adding boost application to the tumor bed in patients whose survival is estimated between 10-15 years (20). In our study, 20 (74.07%) patients received boost RT to the tumor bed. The dose of RT given to patients in the postmenopausal period was found to be approximately 4 Gy more than in the premenopausal period, and this difference was statistically notable ( $p = 0.012$ ).

The incidence of DCI cases increases with age (21). In our study, DCI was more common in patients with a mean age of 59.83 compared to those 45.33 and a statistically meaningful result was effectuated in the comparison of these two age groups ( $p = 0.001$ ). Adjuvant RT applied to DCI cases reduces local recurrence. The data we obtained in our study were parallel to the results of Narod SA *et al.* (22).

In a recent study, the 5-year recurrence rate in DCI cases treated with mastectomy alone was 0.8%, in RT receiving patients following BCS was 4.1%, and in those who performed BCS alone was 7.2%. In the same study, when variables such as age, clinical presentation, and histopathological grade in DCI are evaluated, it is seen that local recurrence decreases with RT administration (23).

The correlation between age and tumor diameter was examined (38.8%), a statistically crucial ( $p < 0.05$ ) result was established and it was deduced that the tumor diameter tended to increase as patients aging.

There are limitations such as the retrospective study of a small number of patients, different follow-up times and short follow-up. However, since pure DCI cases are rare, it will take time to reach the desired number of patients. Despite all these limitations, we believe that this study, where rare DCI cases are evaluated, will shed light on the future studies.

As a conclusion, Age, tumor size, receptor status, operation margin, histopathological grade, multifocality and adjuvant treatments are effective on LR and survival in DCI patients. Patients diagnosed with DCI receive adjuvant RT after BCS, reducing the risk of LR.

**Conflict of Interest and Financial Status:** Our study has not been financed by an institution and institution. In this



study, there is no conflict of interest among the authors on any subject.

**Author Contribution:** All authors contributed equally to the article.

## REFERENCES

1. Groen EJ, Elshof LH, Visser LL. Finding the balance between over- and under-treatment of ductal carcinoma in situ (DCIS). *The Breast* 2017; 31:274-8.
2. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, Van de Vijver MJ. WHO Classification of Tumours of the Breast, Fourth Edition. Lyon: IARC Press; 2012. 2.
3. Holland R, Hendriks JH, Vebeek AL, Mravunac M & Scheurmans Stekhoven JH. Extent, distribution, and mammographic/histological correlations of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet* 1990; 335:519-22.
4. Thomas J, Hanby A, Pinder SE, Ball G, Lawrence G, Maxwell A, et al. Adverse surgical outcomes in screen-detected ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur. J. Cancer* 2014; 50:1880-90.
5. Han JS, Molberg KH, Sarode V. Predictors of Invasion and Axillary Lymph Node Metastasis in Patients with a Core Biopsy Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ: An Analysis of 255 Cases. *The Breast Journal* 2011; 17:223-9.
6. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th. Edition. New York: Springer; 2010.
7. Ernster VL, Barbash RB, Barlow WE, Zheng Y, Weaver DL, Cutter G, Yankaskas BC, Rosenberg R, Carney PA, Kerlikowske K, Taplin SH, Urban N, Geller BM. *Journal of the National Cancer Institute* 2002; 94:20.
8. Hofvind S, Iversen BE, Eriksen L, Styr BM, Kjellevoid K, Kurz KD. Mammographic morphology and distribution of calcifications in ductal carcinoma in situ diagnosed in organized screening. *Acta Radiol* 2011; 52(5):481-7.
9. Greenwood HI, Heller SL, Kim S, et al. Ductal Carcinoma in Situ of the Breasts: Review of MR Imaging Features. *RadioGraphics* 2013; 33:1569-88.
10. Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA, Taylor M, Olivetto IA, Haffty B, et al. Long-term outcome after breast-conservation treatment with radiation for mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 2005; 103(6):1137-46.
11. EORTC Breast Cancer Cooperative Group1; EORTC Radiotherapy Group, Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, Van Hoorebeeck I, Julien JP, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006; 24(21):3381-7.
12. Kim JY, Park K, Kang G, Kim HJ, Gwak G, Shin YJ. Predictors of Recurrent Ductal Carcinoma In Situ after Breast-Conserving Surgery. *J Breast Cancer* 2016; 19(2):185-90.
13. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronosi U. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast. *Cancer* 2003; 94:2542-51.
14. Van la Parra RF, Ernst MF, Barneveld PC, et al. The value of sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma in situ (DCIS) and DCIS with microinvasion of the breast. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34:631-5.
15. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris JR, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery with Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In situ. *Ann Surg Oncol* 2016; 23:3801-10.
16. Correa C, McGale P, Taylor C, et al: Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010; (41):162-77.
17. Van Zee KJ, Subhedar P, Olcese C, et al: Relationship between margin width and recurrence of ductal carcinoma in situ: Analysis of 2996 women treated with breast-conserving surgery for 30 years. *Ann Surg* 2015; 262:623-31.
18. Yarnold J. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment National Institute for Health and Clinical Excellence Guideline 2009. *Clin Oncol* 2009; 21:159-60.
19. Ward EM, DeSantis CE, Lin CC, Kramer JL, Jemal A, Kohler B, et al. Cancer statistics: breast cancer in situ. *CA Cancer J. Clin.* 2015; 65:481-95.
20. Moran MS, Zhao Y, Ma S, et al. Association of Radiotherapy Boost for Ductal Carcinoma In Situ With Local Control After Whole-Breast Radiotherapy. *JAMA Oncol* 2016; 3(8): 1060-8.
21. Manders JB, Kuerer HM, Smith BD. Clinical Utility of the 12-Gene DCIS Score Assay: Impact on Radiotherapy Recommendations for Patients with Ductal Carcinoma In Situ. *Ann Surg Oncol* 2017; 24:660-8.
22. Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, Sopik V, Sun P. Breast Cancer Mortality After a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ. *JAMA Oncol.* 2015; 1(7):888-96
23. Seijen MV, Lips EH, Thompson AM. Ductal carcinoma in situ: to treat or not to treat, that is the question. *British Journal of Cancer* 2019; 121:285-92.



# Hemşirelerin Palyatif Bakımla İlgili Bilgileri

## Nurses' Knowledge About Palliative Care

Filiz TAS<sup>1</sup>, Dilek SOYLU<sup>2</sup>, Ayse SOYLU<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Faculty of Health Science, Department of Public Health Nursing, Kahramanmaraş, Turkey

<sup>2</sup> Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Training and Education Hospital, Kahramanmaraş, Turkey

<sup>3</sup> Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Health occupation high-school, Kahramanmaraş, Turkey

### Özet

**Amaç:** Palyatif bakım, ölüme kadar hastanın yaşam kalitesini arttırmaya yardımcı olan bütüncül bir yaklaşım sağlar ve farklı hastalık gruplarında farklı yaklaşım gerektirir. Bu nedenle, hemşirelerin konuyla ilgili bilgi ve yaklaşımları önemlidir. Bu çalışmada, hemşirelerin palyatif bakım hakkında bilgilerinin belirlenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** Araştırma gerekli izinler alındıktan sonra, Doğu Akdeniz bölgesinde yer alan üniversite hastanesinde çalışan 226 hemşire ile yapıldı. Araştırmanın verileri, literatür taranarak araştırmacılar tarafından hazırlanan anket formuyla toplandı. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 24.0 paket programı kullanıldı.

**Bulgular:** Araştırmaya katılan hemşirelerin %68.6'sının palyatif bakım hakkında bilgi sahibi olduğu, %65.5'inin palyatif bakımı hastalık ile baş etmeyi kolaylaştırıcı hasta bakımı olarak tanımladı. Hemşirelerin %40.3'ü palyatif bakım gereken hastaya hiç bakım vermediğini, %85.0'i terminal dönem hastalarına palyatif bakım verilmesi gerektiğini, %43.4'ü terminal dönemdeki hasta bakımı konusunda eğitim almak istediğini belirtti. Hemşirelerin %72.1'inin çalışırken palyatif bakımı ile ilgili eğitim almak istedikleri belirlendi.

**Sonuç:** Sonuç olarak hemşirelerin çoğunluğunun palyatif bakım hakkında bilgi sahibi olduğu görüldü. Ayrıca hemşirelerin olumlu bir tutuma sahip oldukları ve bu konuda daha fazla bilgi edinmek ve kendilerini geliştirmek istedikleri belirlendi. Palyatif bakımla ilgili hizmet içi eğitimlerle hemşirelerin bilgilerinin pekiştirilmesi ve artırılması önerilir.

**Anahtar Kelimeler:** Hemşireler, Palyatif bakım, Bilgi

### Abstract

**Objective:** Palliative care provides a holistic approach that helps improve the patient's quality of life until death, and requires different approaches in different disease groups. Therefore, nurses' knowledge and approach on the subject is important. In this study, it was aimed to determine the knowledge of nurses about palliative care.

**Material and Methods:** After obtaining the necessary permits research, working in a University hospital located eastern Mediterranean region was performed with 226 nurses. The data of the study were collected by using the survey form prepared by the researchers by scanning the literature. SPSS 24.0 package program was used to evaluate the data.

**Results:** 68.6% of the nurses participating in the study knew about palliative care, 65.5% defined palliative care as facilitating patient care. 40.3% of the nurses stated that they did not give any care to the patient who needed palliative care, 85.0% of them stated that they should be given palliative care to terminal period patients, 43.4% wanted to receive training on terminal period patient care. 72.1% of the nurses stated that they wanted to receive palliative care training while working.

**Conclusion:** As a result of the research, it was concluded that the majority of the nurses had knowledge about palliative care. In addition, it was determined that the nurses had a positive attitude and they wanted to learn more about this issue and improve themselves. It is recommended to reinforce and increase the knowledge level of nurses with in-service training on palliative care.

**Key words:** Nurses, Palliative care, Knowledge

**Yazışma Adresi:** Filiz TAŞ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: +90 533 481 14 19, Mail: filiztas46@gmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-8466-2735, 0000-0002-9580-3804, 0000-0001-9800-2108

**Geliş Tarihi:** 28.12.2020

**Kabul Tarihi:** 28.01.2021

**DOI:** 10.17517/ksutfd.848353

## INTRODUCTION

Palliative care which is also expressed through various terms such as “end of life care” and “support care” is defined as controlling pain and uneasiness(1-4). World Health Organization (WHO) defines palliative care as an approach which identifies the life quality of patients which are faced with life-threatening conditions and their families and other problems in the physical, psychosocial and spiritual dimensions, evaluates and treats these and is based on not the prognosis of the illness but the needs of the patient(2,5-8). Palliative care directly affects the life quality of people, as it is acknowledged that every patient has the right to spend the last days of his/her life at a certain quality level and peace and this is considered to be among the values of human rights(9,10). Palliative care services should be given through a respectful, open and sensitive approach and through a holistic approach to those who carry illness potential and in a susceptible manner in terms of the individuals’ personality, their cultural and religious values, beliefs and practices(2,11,12). According to 2016 data from Turkey, there are 168 palliative care units in 68 cities(13). In addition, there are pain centers at hospitals and these centers give palliative care services directed at relieving pain. Palliative care has been seen fit for years for only patients who are at the last stage of their lives. However, today it is considered that it should be given as early as possible by aiming at relieving pain and improving the life quality of individuals who have chronic and life-threatening illnesses and live with these problems(11,14). Medical conditions which require palliative care in particular involve cases in which patients have lost vitality, their families or nursing need care; cancer and patients with dementia, Alzheimer patients, patients with heart diseases and liver and kidney failure; spinal cord injuries and patients who are hospitalized at the pediatric special branch services(4,14,15). It is inevitable for nurses who work in different units of a hospital to come across these patients. Palliative care services which require a multidisciplinary approach do not only increase life-quality but is quite efficient for the economy of hospitals and countries since it reduces the frequent application of patients to emergency services, duration of hospitalization and invasive procedures(16,17). For all these reasons, the knowledge and approach of nursing are extremely important. There are no training programs for palliative care nursing in nursing education in Turkey, nurses and other health workers seek to join the postgraduate training program on palliative care. In a study conducted in our country, 52.3% of nurses were not trained on palliative care(18).

For palliative care services which require a multidisciplinary approach, the identification of the knowledge and views of nursing on palliative care, identification of the condition and the needs are important in terms of creating educational programs about the needs. The purpose of this study is to identify knowledge of nurses at on palliative care.

## Study Questions

- What is of knowledge of nurses about palliative care?
- Do the socio-demographic characteristics of nurses affect their knowledge of palliative care?

## MATERIAL AND METHODS

### Research Type and Sample

This study was conducted in a descriptive research type between 01 July and 30 August 2019 with nurses working in a university hospital.

### The Universe and Sample of the Research

The universe of this study consists of 511 nurses working in a university hospital in the Eastern Mediterranean region. The sample size was calculated as 219 nurses using the sample calculation formula with a known population. Nurses who took leave of absence and did not work within the date range of data collection were not included in the study. The sample of the study consisted of 226 nurses who accepted to participate in the study and filled out the forms completely. Nurses who did not want to participate in the study were excluded. The data were collected through questionnaires sent to nurses via the online system.

### Data Collection Tools

The data of the research were collected with a questionnaire prepared by the researchers. Seven questions of the questionnaire were about the sociodemographic characteristics of the nurses and 10 questions were aimed at determining their level of knowledge about palliative care.(age, gender, marital status, educational status, What is palliative care?, Do you have information about palliative care?, For palliative care, please mark the ones that are right for you, Where did you get information about palliative care?, etc) (**Table 1.**) (2,3,7,8,11-14,16).

### The Ethical Dimension of the Study

The approval of the University Clinical Applications Ethics Committee was received to conduct the study dated 19.06.2019 (decision no: 2019/11) and the university’s approval was received for the research. Institutional permission was obtained from the hospital for the research. Verbal consents of the nurses were obtained in accordance with the guidelines on the Helsinki Declaration of Human Rights and the survey questions were applied.

### Statistical Analysis

While evaluating the findings obtained in the study, IBM SPSS (statistical package for social sciences) V24.0 licensed program was used for statistical analysis. In the evaluation of the data, descriptive statistics, number, percentage and Fisher exact tests were used. The significant level in the evaluations was accepted as  $p < 0.05$ .

**Table 1. Multiple-choice questions which are asked to nurses**

1. What is palliative care, do you know about this?
2. For palliative care, please mark the correct ones in your opinion.
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Relaxing and temporary treatment</li> <li>● Symptomatic treatment</li> <li>● Medication or methods that temporarily relieve or eliminate disease symptoms without improving</li> <li>● Pain relief</li> <li>● Psychological care</li> <li>● End-stage patient care</li> <li>● Spiritual care</li> <li>● Supportive care for the relatives of the patient</li> <li>● I have no idea</li> </ul>
3. Have you provided care to the patient in need of palliative care?
4. Where did you hear about palliative care?
5. Have you taken any course on palliative care during your education?
6. Which patients should palliative care be given?
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Cancer patients</li> <li>● Patients in the terminal period</li> <li>● Very old patients</li> <li>● Patients with diabetes</li> <li>● Pediatric patients</li> <li>● Paralyzed patients</li> <li>● I have no idea</li> </ul>
7. Palliative care should be given with a multidisciplinary approach?
8. Who should be in the palliative care team?
9. What are the most necessary trainings to work in a palliative care center?
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Intensive care training</li> <li>● Terminal period patient care</li> <li>● Pain management</li> <li>● Wound care</li> <li>● I have no idea</li> <li>● Explain other .....</li> </ul>
10. Would you consider training in palliative care?

## RESULTS

The socio-demographic distribution of the nurses who participated in the study are given in **Table 2**.

It was determined that 58.8% of the nurses participating in the study were between the ages of 20-29, 65.0% were female, 62.8% were single and 53.5% had a bachelor's degree. It was stated that 39.4% of the nurses had been working for 5-10 years, 46.5% were working in the patient inpatient department and 59.7% gave care to patients in need of palliative care.

The knowledge status of nurses on palliative care are given in **Table 3**.

**Table 2. Socio-demographic Characteristics of Nurses (N = 226)**

Features	n	%
<b>Age</b>		
20 - 29	133	58.8
30 - 39	81	35.8
40 and over	12	5.4
<b>Gender</b>		
Female	147	65.0
Male	79	35.0
<b>Marital status</b>		
The married	84	37.2
Single	142	62.8
<b>Educational status</b>		
High school	82	36.3
Bachelor's degree	121	53.5
Master's/doctorate degree	23	10.2
<b>Working years</b>		
0-5 year	19	8.4
6-10 year	54	23.9
11-15 year	89	39.4
16 and over	64	28.3
<b>Unit related to work</b>		
Intensive care	80	35.4
Inpatient Department (service)	105	46.5
Surgery room	34	15.0
Polyclinic	7	3.1
<b>State of giving care to patients who need palliative care</b>		
Yes	135	59.7
No	91	40.3

**Table 3. Knowledge Status of Nurses About Palliative Care (N=226)**

Features	n	%
<b>Having information about palliative care</b>		
Yes, I know about it	155	68.6
I know about it but not fully	63	27.9
I have heard about it but I do not have knowledge	7	3.1
Never heard of it	1	0.4
<b>*Defining palliative care</b>		
Terminal stage patient care	148	65.5
Facilitating dealing with the illness	128	56.6
Psychological care	105	46.5
Pain treatment	90	39.8
Soothing treatment	89	39.4

Symptomatic treatment	71	31.4
Support given to the family of the patients	62	27.4
Spiritual care	35	15.5
No idea	7	3.1
<b>*Which patients should be given palliative care</b>		
Terminal stage	192	85.0
Cancer patient	137	60.6
Very old patient	137	60.6
Paralyzed patient	116	51.3
Diabetics patient	43	19.0
Child patient	38	16.8
No idea	6	2.7
<b>Receiving training on palliative care during Nursing Education</b>		
Taking as a subject of the course	120	53.1
Those taking it as a separate class	54	23.9
Those who received no education about it	52	23.0
<b>Nurses who want to receive training on palliative care while working</b>		
Yes	163	72.1
No	63	27.9
<b>* Training topics they want to receive in order to give care to patients who require palliative care</b>		
Terminal period patient care	98	43.4
Patient care in intensive care	65	28.8
Pain management	24	10.6
No idea	24	10.6
Wound care	15	6.6

\*more than once choice has been marked.

68.6% of the participants stated that they know about palliative care, 27.9% stated that they are not fully knowledgeable about palliative care and 3.1% stated that they have heard about it but are not knowledgeable about palliative care. 65.5% of the participants defined palliative care as last stage patient care, 56.6% as facilitating dealing with illnesses, 46.5% as psychological care, 39.4% as soothing treatment, 31.4% as symptomatic treatment, 27.4% as support given to the relatives of the patient and 15.5% as spiritual care. The participants stated that palliative care should be given to terminal stage patients in the rate of 85.0%, to very old patients in the rate of 60.6%, to cancer patients in the rate of 60.6% and to paralyzed patients in the rate of 51.3%. 53.1% of the participants stated that they received information about palliative care during their education, whereas 23.0% stated that they did not receive any training about it. 72.1% stated that they wanted to receive training on palliative care while 43.4% said they wanted to receive training on terminal period patient care and 28.8% on intensive care patient care.

In the statistical analysis, it was determined that there was no statistical difference between the nurses' gender, age, marital status, working time, education level, and the unit they

worked with and their palliative care knowledge ( $p > 0.05$ ). It was determined that 103 nurses who had knowledge about palliative care had the ability to provide care to patients in need of palliative care. It was found that 74 nurses who had knowledge about palliative care received training in palliative care during their education ( $p < 0.05$ ) (**Table 4**).

## DISCUSSION

In this study, the factors which affect knowledge, attitude and behavior about palliative care were determined. In Turkey, palliative care centers are not wide spread and pain and symptom controls are generally carried out at the services in which the patients are hospitalized (3,13). Developments in technology, increase in the variety and manner of chronic illnesses and increase in the expected duration of life have greatly changed health objectives (19,20). Great responsibilities fall to nursing in terms of assuming a holistic approach to the patients and their families, accurately evaluating the symptoms and meeting physical, psychological, social and spiritual needs, carrying out applications to prevent pain and improving quality of life.

The socio-demographic characteristics of nurses it was determined that the different between the gender, marital status and duration of work of the nurses and knowledge of palliative care is not different. In Yıldız and Oğur's (2018) study on health personnel, a significant relationship was not found between the socio-demographic characteristics and having knowledge on palliative care (3). This finding is similar to our study findings. Experience which is considered to be an important finding in having knowledge about palliative care not affecting the level of knowledge is thought to be due to not coming across patients with palliative care needs and not having given palliative care before.

In the study, it was determined that there is a significant difference between the nurses who gave care to patients with palliative care needs and stated that they had knowledge about palliative care and 23.0% of the participants stated that they have not received any training on palliative care. In many studies, it is stated that health personnel do not have sufficient education and knowledge on palliative care skills (21,22). In Bouça et al.'s (2017), studying which studies on palliative care were evaluated, it was determined that activities on palliative care are mostly carried out in oncology and mental health units and in general clinics and that this kind of care is mostly given to the patients hospitalized in oncology services (6). In order for nursing to be able to give the required care to patients who need palliative care in their institutions and provide the control of symptoms, giving place to classes in the curriculum about palliative care and giving information about the importance palliative care and its principles have become one of the basic needs. Palliative care is both a public health problem and a human right. Providing palliative care not only to terminal stage patients but those with chronic illnesses and require long-term care, the equal and safe approach of the nursing in terms of cultural

**Table 4. Evaluation of The Status of Knowledge About Palliative Care According to Socio-demographic Characteristics (N=226)**

Knowledge status about "Palliative care"					
	Yes, I know about it (n)	I know about it but not fully (n)	I heard about it but do not have knowledge about it (n)	Never heard of it (n)	
<b>Gender</b>					
Female	105	38	3	1	$\chi^2 = 3.211$ $p = 0.354$
Male	50	25	4	0	
<b>Age</b>					
20-29	92	37	4	0	$\chi^2 = 2.084$ $p = 0.366$
30-39	57	21	3	0	
40 and over	6	5	0	1	
<b>Marital status</b>					
Married	62	20	2	0	$\chi^2 = 2.035$ $p = 0.605$
Single	93	43	5	1	
<b>Duration of work</b>					
<1 year	12	7	0	0	$\chi^2 = 5.411$ $p = 0.366$
1-4 year	39	14	1	0	
5-10 year	63	23	3	0	
>10 year	41	19	3	1	
<b>Education status</b>					
High school- associate degree	53	24	4	1	$\chi^2 = 11.117$ $p = 0.209$
Bachelor's degree	83	35	3	0	
Master's/doctorate degree	19	4	0	0	
<b>Be able to apply care to the patient who needs palliative care</b>					
Yes	103	29	3	0	$\chi^2 = 10.047$ $p = 0.008$
No	52	34	4	1	
<b>Where the nurse learn about palliative care</b>					
During my education	74	24	0	0	$\chi^2 = 26.080$ $p = 0.011$
While working	68	34	5	0	
From close circles	7	3	2	0	
From the media	3	0	0	0	
From the trainings given by the Institution	3	2	0	1	
<b>Unit related to work</b>					
Intensive care	56	22	2	0	$\chi^2 = 9.440$ $p = 0.447$
Inpatient department	74	28	2	1	
Surgery room	22	10	2	0	
Polyclinic	3	3	1	0	



differences to the patients and their families and supporting them are necessary(22).

In the research, it was determined that more than half of the nurses had about palliative knowledge care. When the related literature was reviewed, it was seen that the rate of nurses and candidate nurses who stated that they know about palliative care in other studies range between 30-60%(3,5,11,18). According to the findings of the study, the knowledge of nurses is higher. This can be evaluated as a positive aspect in terms of giving care to patients who are in need of palliative care and meeting their needs.

It may lead to negative thoughts in nurses that palliative care patients do not recover and do not see the results of the applications. For this reason, the nurses expressed that the patient should receive palliative care without being happy with their loved ones in their own home, with effective care and treatment(23). From the point of view of patient relatives; since they care for the same patient for many years, they experience fatigue, their quality of life decreases, and their care can be disrupted. For this reason, the relatives of the patients do not want their patients to be discharged in palliative terms, so the length of hospital stay is extended(23). In the study, it is seen that nurses have sufficient information about the need for end-of-life care. However, participation in the treatment of the patient with his family was low. In terms of this definition, it is considered that the nurses do not have sufficient knowledge about dealing with the patients and families together and that they need to be supported in this area. When the studies are analyzed, it can be seen that nurses' training on palliative care is insufficient. Our study's findings are similar to the findings in the literature. Palliative care is not only for patients and the services given should include the families of the patients as well. Acceptance, acquiring knowledge and struggle against grief are important parts of palliative care. On the other hand, palliative care services evaluate all the problems of the patients and their families together and aim at solving them. Therefore, palliative care is not only about the symptoms but about dealing with the worries of the patients and their families through communication, acceptance and economic support, psychosocial help services and increasing life-quality by solving these concerns(2,24-26).

In the study, the vast majority of nurses stated that terminal period patients should be given care. When the literature was reviewed, it was seen that 90% of the patients who applied for palliative care services are cancer patients but that Alzheimer patients, paralyzed patients and diabetic patients can also need palliative care services(27-29). The findings of our study are in parallel with the findings in the literature. In Yıldız and Oğur's(2018), study on health personnel, a majority of the participants defined palliative care as terminal period patient care(3). When the studies on the subject are examined, it is stated that nurses need palliative care for patients with chronic diseases and terminal patients (30-32).

As a conclusion, It was observed that most of the nurses

had information about palliative care. It was determined that socio-demographic characteristics did not affect palliative care knowledge. It was determined that most of the nurses participating in the study wanted to receive more training on palliative care. Certified in-service training is recommended to increase the level of knowledge of nurses. In addition, it is recommended that training on palliative care be included in the nursing undergraduate program.

## Funding

This study was not funded.

## Conflict of interest

None of the authors received any type of financial support that could be considered potential conflict of interest regarding the manuscript or its submission.

## Acknowledgments

We would like to thank the Nurses who participated in the study and contributed to science and the hospital administrators who gave their approval for this study.

## Author contributions

Concept and design, Filiz Taş, Dilek Soylu, Ayşe Soylu, Resources, materials, Dilek Soylu, Ayşe Soylu, Data Collection and processing, Filiz Taş, Dilek Soylu, Analysis and Interpretation of data, Filiz Taş, Dilek Soylu, Ayşe Soylu  
Writing Manuscript, Filiz Taş, Ayşe Soylu  
Critical Review, Filiz Taş, Dilek Soylu, Ayşe Soylu

## REFERENCES

- Emuk Y, Naz I. The current situation of palliative care in Turkey. *Journal of Cancer Policy*.2017;13:33-37.
- Gültekin M, Özgül N, Olcayto E. Türkiye'de palyatif bakım hizmetlerinin mevcut durumu. *Turkish Journal of Gynecological Oncology*. 2010;13(1):1-5.
- Yıldız ÖF, Oğur S. Knowledge and attitudes of health personnel on palliative care: Sample of Bitlis Province. *J. Curr. Res. Heal. Sect*.2018;8(2):411-438.
- Koku F, Ateş M. Terminal dönem hasta bakımının niteliğini geliştirmede hemşirelerin ölüme ilişkin deneyim ve tutumları. *Journal of Health And Nursing Management*. 2016;2(3): 99-104.
- Nelson-Marten P, English N, Jafari A, Fink RM. A Palliative care certificate program: A nursing education model for developed and developing countries. *J. Palliat. Care Med*. 2015;5:1-6.
- Bouça-Machado R, Rosário M, Alarcão J, Correia-Guedes L, Abreu D, Ferreira JJ. Clinical trials in palliative care: A systematic review of their methodological characteristics and of the quality of their reporting. *BMC Palliat. Care*;2017;16:1-12.
- Karacsony SA. Critical review of Instruments for nursing assistants' scope of practice and a palliative approach in

- long-term care Settings. *J. Community Public Heal. Nurs.* 2015; 2(1):105.
8. Boucher N, Sautter J, Franzione A. Palliative care knowledge and attitudes of multidisciplinary health profession trainees (TH340B). *J. Pain Symptom Manage.* 2017;53:334–335.
  9. Akin Korhan E, Kırşan M, Yıldırım D, Kıray S, Uyar M. Ethical problems in palliative care: A systematic review. *Türkiye Klin. J. Med. Ethics-Law Hist.* 2019;27:116–127.
  10. Guadire Al M. Nurses' Knowledge About Palliative Care. *Journal of Hospice & Palliative Nursing.* 2014;16 (1):1-8.
  11. Cıtlı R, Okan I, Onder Y, Çeltek NY, Süren M, Bulut YE. Tıp fakültesi öğrencilerinin palyatif bakım konusundaki farkındalıklarının değerlendirilmesi. *Bezmialem Science*;2018;6:100–107.
  12. McWilliams A, Lam B, Sutudja T. Early proximal lung cancer diagnosis and treatment. *Eur. Respir. J.*;2009;33:656–665.
  13. Demir M. Palliative care ethics. *J. Med. Surg. Intensive Care Med.* 2016;7:62–66.
  14. Özgül N, Gültekin M, Koç O, Göksel F, Bayraktar G, Ekinçi H et. al. Turkish community-based palliative care model: A unique design. *Ann. Oncol.* 2012;23:76–78.
  15. Twamley K, Craig F, Kelly P, Hollowell DR, Mendoza P, Bluebond-Langner M. Underlying barriers to referral to paediatric palliative care services: Knowledge and attitudes of health care professionals in a paediatric tertiary care centre in the United Kingdom. *J. Child Heal. Care.* 2014;18:19–30.
  16. Chari S, Gupta M, Choudhary M, Lata Sukare L. Knowledge and attitude of nursing students towards palliative care: Role of focused training, *International Journal of Biomedical Research*, 2016;7(9):629–632.
  17. Smith S, Brick A, O'Hara S, Normand C. Evidence on the cost and cost-effectiveness of palliative care: A literature review. *Palliat. Med.* 2014;28:130–150.
  18. Uslu Sahan F, Terzioğlu F. Nurses' knowledge and practice toward gynecologic oncology palliative care. *J. Palliat. Care Med.* 2017;7:2–6.
  19. Tosello B, Dany L, Bétrémieux P, Le Coz P, Auquier P, Gire C et. al. Barriers in referring neonatal patients to perinatal palliative care: A French multicenter survey. *PLoS One* 2015 May 15;10(5):e0126861.
  20. Benino F, Orzalesi M, Santi A, et. al. Barriers to the development of pediatric palliative care in Italy Franca. *Ann Ist Super Sanità.* 2016;52:558–564.
  21. Paice JA, Ferrell BR, Coyle N, Coyne P, Callaway M. Global efforts to improve palliative care: The International end-of-life nursing education consortium training programme. *J. Adv. Nurs.* 2008; 61:173–180.
  22. Harstide CW, Andershed B. Good Palliative Care: How and Where? *J. Hospice Palliat. Nurs.* 2004;3:27.
  23. Temelli G. Palyatif bakım veren hemşirelerin ölümüne ilişkin algısı ve palyatif bakım uygulamaları. DOI: 10.1177/0030222819890457
  24. Clark D, Graham F, Centeno C. Changes in the World of palliative care. *Med.* 2015;43:696–698.
  25. Lehto JT, Hakkarainen K, Kellokumpu-Lehtinen PL, Saarto T. Undergraduate curriculum in palliative medicine at Tampere University increases students' knowledge. *BMC Palliat. Care.* 2017;16:1–9.
  26. Kelley AS, Morrison RSS. Palliative care for the seriously III. *New England Journal of Medicine* 2015;373(8):747–755.
  27. Centeno C, Clark D, Lynch T, Rocafort J, Prall D, Lima De L, et al. Facts and indicators on palliative care development in 52 countries of the WHO European region: Results of an EAPC task force. *Palliat. Med.* 2007;21(6):463–471.
  28. Kaasa S, Hjerstad MJ, Loge JH. Methodological and structural challenges in palliative care research: How have we fared in the last decades? *Palliat. Med.* 2006;20:727–734.
  29. Kabalak AA, Öztürk H, Çağıl H. Yaşam Sonu Bakım Organizasyonu; Palyatif Bakım. *Yoğun Bakım Dergisi* 2013;11(2):56-70
  30. Aydoğan F, Uygun K. Kanser hastalarında palyatif tedaviler. *Klinik gelişim.* 2011;24:4–9.
  31. İnci F, Öz F. Ölüm eğitiminin hemşirelerin ölüm kaygısı, ölümüne ilişkin depresyon ve ölümcül hastaya tutumlarına etkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi.* 2009;10(4):253–260.
  32. Bilal M. The knowledge of palliative care and the attitude toward it among the nurses at Sabia General Hospital Sudan. *J. Med. Sci.* 2018;13:301.

# Palyatif Bakımda Nörolojik Hastalıklarda Hemşirelerin Bilgisi Yeterlimi?

## Do Nurses Have Enough Knowledge in Neurological Diseases in Palliative Care?

Gulhan SARICAM<sup>1</sup>, Kadriye KAHVECI<sup>2</sup>, Dogan AKDOGAN<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Neurology Clinic, Pursaklar State Hospital, Ankara, Turkey

<sup>2</sup> Department of Anesthesiology and Reanimation, Bilkent City Hospital, Ankara, Turkey

<sup>3</sup> Department of Clinic Microbiology, Ankara Pursaklar State Hospital, Ankara, Turkey

### Özet

**Amaç:** Toplumdaki yaşlı sayısının artması ile birlikte nörolojik hastalıkların sayısı artmakta ve bu hastaların palyatif bakım hemşireliği, buna yönelik eğitim programları daha çok önem kazanmaktadır. Bu çalışma hemşirelerin palyatif bakım ve nörolojik hastalıklarla ilgili bilgisini değerlendirmek amacı ile yapılmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Palyatif bakım merkezinde çalışan en az 6 aylık tecrübesi olan 41 hemşire çalışmaya alındı. Hemşirelerin yaş, cinsiyet, çalışma tecrübesi, palyatif bakım tecrübesi, eğitim durumu, palyatif bakım kursu alıp almadıkları kayıt edildi. Palyatif bakım ve nörolojik hastalıklar ile ilgili 20 soru içeren bir anket uygulandı.

**Bulgular:** Çalışmaya katılan hemşirelerin yaş ortalaması 40.73 idi ve %70.7'si kadındı. Çalışma tecrübeleri ortalaması 18 yıl ve %48.8'inin eğitim durumu lisanslı. Hemşirelerin %46.3'ünün palyatif bakım tecrübesi 5 yıl ve üzeriydi, %51.2'si palyatif bakım kursu almıştı. Hemşirelerin yaşı, cinsiyeti, eğitim düzeyleri ve çalışma tecrübeleri test sonuçlarını etkilemezken, palyatif bakım tecrübesi olanların ve palyatif bakım kursu alanların nörolojik hastalıklar konusunda daha doğru yanıtlar verdiklerini saptık ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Palyatif bakım hemşirelerinin bilgi seviyelerini ve mevcut eksiklerini belirlemek, hem uygun eğitim programlarının hazırlanması, hemde hastalara verilen palyatif bakımın kalitesini artırmak açısından önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Palyatif bakım, Hemşireler, Palyatif bakım bilgisi, Nöroloji

### Abstract

**Objective:** The number of neurological diseases increases with the increasing number of the elderly in the community, and palliative care nursing for these patients and training programs for palliative care nursing gain more importance. This study was carried out to evaluate the knowledge of nurses about palliative care and neurological diseases.

**Material and Methods:** 41 nurses with at least 6 months of experience working in a palliative care center were included in the study. The ages, sexes, work experiences, palliative care experiences, educational statuses and whether they had received palliative care courses were recorded. The questionnaire had 20 questions about palliative care and neurological diseases.

**Results:** The average age of the nurses included in the study was 40.73 and 70.7% were female. The mean work experience was 18 years and the education level of 48.8% was a bachelor's degree. 46.3% of the nurses had 5 years or more palliative care experience, 51.2% of them had taken a palliative care course. While the ages, sexes, education levels and work experiences of the nurses did not affect the study results, we found that those with palliative care experience and those who took palliative care courses gave more accurate answers to the questions on neurological diseases ( $p<0.05$ ).

**Conclusions:** Determining the level of knowledge and current deficiencies of palliative care nurses is important both in terms of preparing appropriate training programs and improving the quality of palliative care provided to patients.

**Keywords:** Palliative care, Nurses, Palliative care knowledge, Neurology

**Yazışma Adresi:** Gülhan SARIÇAM, Ankara Pursaklar Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Telefon: +90 505 629 84 66, Mail: gulhansar01@hotmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-9032-6877, 0000-0002-9285-3195, 0000-0002-0970-1597

**Geliş Tarihi:** 01.12.2020

**Kabul Tarihi:** 07.02.2021

**DOI:** 10.17517/ksutfd.834227

## INTRODUCTION

Awareness is increasing not only in the palliative care in oncologic diseases but also in the approach to most of the chronic, incurable neurological diseases that disturb autonomy (1). Palliative care has traditionally been considered to be the intensive care of a patient close to death (2). Since there are no treatment options for most common neurological diseases such as dementia, multiple sclerosis, Parkinson's disease, and amyotrophic lateral sclerosis (ALS), it has been reported that the palliative care approach can help create a treatment plan that addresses all aspects of the disease (3).

Nurses are the most valuable palliative care team members that address the physical, functional, social and spiritual dimensions of care (4). The use of information in daily nursing practices is important for improving training preparation and quality in health services (5). Palliative patients are cared for not only in special units but also at home or general care of hospitals and nursing homes. Not only advanced nurses but also new nursing graduates should be able to provide adequate care for palliative patients (6).

Nurses are always considered to be the key element in providing palliative care, therefore they should get good training in palliative care and there should be institutions responsible for providing this training (7). Training of healthcare professionals has a major impact on their knowledge as a basis for better clinical practice (8). Being aware of the level of knowledge of current professionals makes it easier to prepare appropriate training programs to identify their deficiencies and improve the quality of care to be given (9,10). The aim of this study is to evaluate the level of knowledge of the nurses working in palliative care in our hospital on palliative care and neurological diseases and to investigate the effects of their educational status, experiences and the palliative care courses they have taken on the results.

## MATERIAL AND METHODS

The study was approved by the Ankara Numune Training and Research Hospital Ethics Committee (No: E-18-2289, Date: 01.11.2018). All procedures were applied in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. All participants were asked to give their written informed consent before their participation. Approved participants were given a questionnaire containing questions on general palliative care and neurological diseases.

We evaluated the knowledge of the nurses working at Pursaklar State Hospital palliative center on palliative care and neurological diseases. 41 nurses with at least 6 months of experience working in a palliative care center were included in the study. The ages, sexes, work experiences, palliative care experiences, educational statuses and whether they had received palliative care courses were recorded. The questionnaire had 20 items to be answered with 'correct', 'wrong' or 'I do not know'. 7 of the questions were related to palliative care and 13 were related to neurological diseases.

## Statistical Analysis

The study data consists of 41 people. The population aimed to be studied consisted of 41 nurses; who worked in the palliative care unit of Pursaklar Public Hospital and who had at least a 6-month experience in palliative care. The questionnaire was administered to all of the 41 nurses in the study population. Therefore, no calculations were performed to determine the sample size or the study power, or no sampling methods were used. The results represent the evaluation of 41 nurses; who worked in the palliative care unit of Pursaklar Public Hospital and who had at least a 6-month experience in palliative care. Analyzes were conducted on IBM SPSS Statistics 23 package software. While evaluating the study data, frequencies (number, percent) were provided for categorical variables (e.g. sex) and descriptive statistics (mean, standard deviation) for numerical variables (age). Relationships between two independent categorical variables were interpreted by Chi-Square analysis. In cases where the expected value assumption is not provided in the Chi-Square analysis, Fisher Exact test results are used. Statistical significance was interpreted at 0.05 in the analyses.

## RESULTS

The average age of the nurses included in the study was 40.73 and 70.7% were female. The education level of 48.8% of the nurses was a bachelor's degree. The mean working experience was 18 years and the work experience of 51.2% was between 9-19 years. Palliative care experiences were mean 3.46 years, and 46.3% had palliative care experience of 5 years or more. 51.2% of the nurses had taken palliative care courses (**Table 1**).

It was observed that the nurses who participated in the study mostly provided correct answers to the questions on general palliative care, and they answered some of the questions related to neurology wrong or with 'I do not know'. For Q4 and Q20, more than half of the respondents gave wrong answers or 'I do not know'. The rate of wrong/'I do not know' answers for Q2 was 17.1%, 22% for Q3, 17.1% for Q5, and 29.3% for Q13. For Q12 and Q14, all of the participants answered correctly (**Table 2**).

The rate of those who provided the correct answer to Q4 was 18.2% in the nurses with less than 5 years of palliative care experience, while the rate was 47.4% in those with 5 years or more experience. There is a statistically significant relationship between palliative care experience and Q4 success ( $p < 0.05$ ). Accordingly, the rate of those who have a palliative care experience of 5 years or more responding correctly to Q4 is significantly higher than those with a palliative care experience of fewer than 5 years (**Table 3**).

There was a statistically significant relationship between taking palliative care courses and the success of Q2, Q3, Q4, Q5, Q13 and Q20 in the nurses participating in the study ( $p < 0.05$ ). Accordingly, the rate of those who provide correct answers to Q2, Q3, Q4, Q5, Q13 and Q20 in those who have taken palliative care courses is significantly higher than those



who have not taken palliative care courses. While all of those who have taken palliative care courses provided the correct answer to Q2, this rate is 65% in those who did not take the course. While 95.2% of those who have taken palliative care courses provided correct answer to Q3, this rate is 60% in those who did not take the course. While 47.6% of those who have taken palliative care courses provided correct answer to Q4, this rate is 15% in those who did not take the course. While all of those who have taken palliative care courses provided correct answer to Q5, this rate is 65% in those who did not take the course. While 90.5% of those who have taken palliative care courses provided the correct answer to Q13, this rate is 50% in those who did not take the course. While 76.2% of those who have taken palliative care courses provided the correct answer to Q20, this rate is 15% in those who did not take the course (**Table 4**)

**Table 1. Demographic data**

	Mean± SD	n(%)
<b>Age</b>	40.73 ± 3.033	
40 Years and Younger		19(46.3)
40 Years and Older		22(53.7)
<b>Gender</b>		
Female		29(70.7)
Male		12(29.3)
<b>Educational Status</b>		
High School		4(9.8)
Associate's Degree		15(36.6)
Bachelor's Degree		20(48.8)
Master's Degree		2(4.9)
<b>Work Experience</b>	18 ± 4.511	
9-19 Years		21(51.2)
20-23 Years		20(48.8)
<b>Palliative Care Experience</b>	3.46 ± 1.823	
Less than 1 year		10(24.4)
1-5 Years		12(29.3)
5 Years and Above		19(46.3)
<b>Taking Palliative Care Courses</b>		
Yes		21(51.2)
No		20(48.8)

SD: Standard Deviation

## DISCUSSION

This study is the first study conducted in our country to evaluate the level of knowledge of palliative care nurses on palliative care and neurological diseases. The increasing need for palliative care also increases the need for healthcare professionals trained in symptom management, nutrition, wound care, complementary therapies, and communication. Nurses are the most important first contact points of

patients. Assessing nursing knowledge is important because knowledge plays a causal role in attitude or behavioral consistency (11). Palliative care center first started in our hospital in 2012 in our country and spread to the whole country in time. 53.7% of the nurses working in our palliative care unit are over 40 years of age and 70.7% are female. The education level of 48.8% of the nurses is a bachelor's degree and their mean working experience is 18 years. Their palliative care experiences are 3.46 years and 51.2% have taken palliative care courses.

In this study, the nurses were asked 7 questions on general palliative care and 13 questions on neurological diseases. It was observed that while the nurses provided mostly correct answers to the questions on general palliative care, more than half of the answers to the 4th and 20th questions on neurology were answered wrong or with "I do not know". In the 4th question, 68.3% of the nurses answered the question of starting palliative care in case of neurological diseases from the time of diagnosis wrong or with 'I do not know'. The quality of life of patients living with chronic neurological diseases decreases before reaching the terminal stage (12,13). It is thought that palliative care provided in the early stage of neurological diseases will improve the quality of life and symptom management. In chronic neurological diseases, there are uncertainties about the prognosis of the diseases. In line with our study, the study carried out by Gofton et al. showed that many physicians and resident participants had difficulty in defining the prognosis for a particular patient, which showed that there were uncertainties about when to start including palliative care services (14). In question 20, 53.7% of the nurses answered wrong or with 'I do not know' to the question on whether the worsening of Parkinson's symptoms may be caused by the administration of certain anti-emetic or neuroleptic agents. Similarly, in previous studies, the deficiencies in the knowledge of the nurses on Parkinson's disease and in disease management have been shown (15,16). Jarman et al. showed that nurses who have been trained in the care of patients with Parkinson's disease help to maintain patients' well-being (17).

While there was no relationship between the age, sex, education levels, and work experiences and the results of the questionnaire, the rate of those who provided correct answer to Q4 in those with a palliative care experience of 5 years or more was significantly higher than those with a palliative experience of fewer than 5 years. It was observed that nurses with palliative care experience gave more correct answers to starting palliative care early in neurological diseases. Amir Hosein et al. carried out a palliative care test on nurses and showed that nurses with high educational level and working in intensive care units were better in palliative care practices (18).

Another factor that significantly affected the results was observed to be taking palliative care courses. Nurses who received palliative care courses were found to have significantly higher rates of providing correct answers to Q2, Q3, Q4, Q5,



**Table 2. Palliative care questions and distribution of answers**

		Correct n(%)	Wrong/I do not know n(%)
<b>General Palliative Care</b>			
Q1	Palliative Care is only for cancer patients	41(100)	0(0)
Q6	Assessment and care should be provided by a multidisciplinary team approach consisting of physicians, nurses, psychologists, nutritionists, physiotherapists, social workers and spiritual care specialists.	41(100)	0(0)
Q7	Communication with patients and families should be clear, including goals and therapy options. Patients and their relatives should be included in the treatment protocol.	41(100)	0(0)
Q8	Patients' symptoms, pharmacological and non-pharmacological management should be regularly reviewed.	41(100)	0(0)
Q9	Carers' needs should be evaluated regularly.	39(95.1)	2(4.9)
Q10	Those working in palliative care should receive training and psychosocial support to reduce the risks of emotional exhaustion and burnout.	41(100)	0(0)
Q11	It is necessary to inform the relatives of the patients about the process of death and explain that they will die in peace with proper care	39(95.1)	2(4.9)
<b>Neurological Diseases</b>			
Q2	Neurological patients need less palliative care compared to cancer patients.	34(82.9)	7(17.1)
Q3	Palliative care in neurological diseases is only provided for the patients who are at the last stage of their life	32(78.0)	9(22)
Q4	Palliative care in neurological diseases should start from diagnosis.	13(31.7)	28(68.3)
Q5	As part of a broader palliative care assessment, the principles of symptom management should be applied in neurological care	34(82.9)	7(17.1)
Q12	Neurological diseases may have symptoms of motor, psychiatric, nutritional problems and urinary dysfunction.	41(100)	0(0)
Q13	Interactions of neurological drugs with antibiotics, analgesics, anti-inflammatory drugs and anticoagulants can worsen neurological symptoms and/or cause serious or fatal complications.	29(70.7)	12(29.3)
Q14	Patients with dementia may have symptoms of motor, psychiatric, and urinary dysfunction.	41(100)	0(0)
Q15	When advanced dementia patients can no longer swallow food or fluids, it may be necessary to insert a nasogastric or percutaneous endoscopic feeding tube.	40(97.6)	1(2.4)
Q16	Patients diagnosed with dementia, Parkinson's disease, stroke, etc. can no longer make the medical decisions for themselves with the progression of their symptoms.	40(97.6)	1(2.4)
Q17	In neurological diseases, the ability to verbally express challenging symptoms such as pain, anxiety, restlessness, nausea, shortness of breath, constipation, hallucinations, or delusions gradually disappear.	40(97.6)	1(2.4)
Q18	Neurological patients may experience severe respiratory failure and may need a mechanical ventilator.	38(92.7)	3(7.3)
Q19	Muscle weakness and respiratory failure may develop in patients with multiple sclerosis, myasthenia gravis and ALS.	40(97.6)	1(2.4)
Q20	Worsening of Parkinson's symptoms may be caused by the administration of certain anti-emetic or neuroleptic agents.	19(46.3)	22(53.7)

Q: Question

**Table 3. Examining the Relationship Between Palliative Care Experience and Questions**

	Less than 5 year(n=22)		5 Years and Above(n=19)		p
	Correct n(%)	Wrong/I do not know n(%)	Correct n(%)	Wrong/I do not know n(%)	
<b>General Palliative Care</b>					
Q9	20(90.9)	2 (9.1)	19(100.0)	0(0.0)	0.385 <sup>a</sup> 0.490
Q11	21(95.5)	1(4.5)	18(94.7)	1(5.3)	0.000 <sup>a</sup> 1.000
<b>Neurological Diseases</b>					
Q2	17(77.3)	5(22.7)	17(89.5)	2(10.5)	0.383 <sup>a</sup> 0.419
Q3	16(72.7)	6(27.3)	16(84.2)	3(15.8)	0.258 <sup>a</sup> 0.466
Q4	4(18.2)	18(81.8)	9(47.4)	10(52.6)	4.011 <sup>b</sup> 0.045*
Q5	18(81.8)	4(18.2)	16(84.2)	3(15.8)	0.000 <sup>a</sup> 1.000*
Q13	13(59.1)	9(40.9)	16(84.2)	3(15.8)	3.107 <sup>b</sup> 0.078*
Q15	21(95.5)	1(4.5)	19(100)	0(0.0)	0.000 <sup>a</sup> 1.000*
Q16	22(100)	0(0.0)	18(94.7)	1(5.3)	1.187 <sup>a</sup> 0.463*
Q17	21(95.5)	1(4.5)	19(100)	0(0.0)	0.000 <sup>a</sup> 1.000*
Q18	19(86.4)	3(13.6)	19(100)	0(0.0)	1.146 <sup>a</sup> 0.235*
Q19	22(100)	0(0.0)	18(94.7)	1(5.3)	1.187 <sup>a</sup> 0.463*
Q20	8(36.4)	14(63.6)	11(57.9)	8(42.1)	1.901 <sup>b</sup> 0.168*

Q: Question, a.Fisher's Exact Test b: Chi-Square Test \*: p <0.05 (Statistically significant)

**Table 4. Examining the Relationship Between Taking Palliative Care Course and Questions**

	Those who have taken the course(n=21)		Those who have not take the course(n=20)		p
	Correct n(%)	Wrong/I do not known(%)	Correct n(%)	Wrong/I do not known(%)	
<b>General Palliative Care</b>					
Q9	21(100)	0(0.0)	18(90.0)	2(10.0)	2.208 <sup>a</sup> 0.137*
Q11	20(95.2)	1(4.8)	19(95.0)	1(5.0)	0.000 <sup>a</sup> 1.000*
<b>Neurological Diseases</b>					
Q2	21(100)	0(0.0)	13(65.0)	7(35.0)	6.564 <sup>a</sup> 0.003*
Q3	20(95.2)	1(4.8)	12(60.0)	8(40.0)	5.510 <sup>a</sup> 0.009*
Q4	10(47.6)	11(52.4)	3(15.0)	17(85.0)	5.034 <sup>b</sup> 0.025*
Q5	21(100)	0(0.0)	13(65.0)	7(35.0)	6.564 <sup>a</sup> 0.003*
Q13	19(90.5)	2(9.5)	10(50.0)	10(50.0)	8.107 <sup>b</sup> 0.004*
Q15	21(100)	0(0.0)	19(95.0)	1(5.0)	1.462 <sup>a</sup> 0.488*
Q16	20(95.2)	1(4.8)	20(100)	0(0.0)	0.000 <sup>a</sup> 1.000*
Q17	21(100)	0(0.0)	19(95.0)	1(5.0)	1.462 <sup>a</sup> 0.488*
Q18	21(100)	0(0.0)	17(85.0)	3(15.0)	1.547 <sup>a</sup> 0.107*
Q19	21(100)	0(0.0)	19(95.0)	1(5.0)	1.462 <sup>a</sup> 0.488*
Q20	16(76.2)	5(23.8)	3(15.0)	17(85.0)	15.425* 0.000*

Q13, and Q20 than those who did not take a palliative course. All of the questions that the nurses who took palliative care courses answered correctly compared to those who did not take courses were related to neurological diseases. In previous studies, similarly, it was shown that nurses who completed palliative care training programs were more successful in knowledge tests and that these training programs played an active role in improving palliative care (19,20). Proctor et al.

carried out a palliative care exam for nurses and showed that work experience and palliative care experience contributed to the knowledge base and that non-specialist nurses were insufficient on some aspects such as complex symptom control, dyspnea management, and electrolyte imbalance (21). In another study where palliative care knowledge test was applied to nurses, there was a poor correlation between test scores and age and current work experience (22).

As a conclusion; in the questionnaire we applied to palliative care nurses in our hospital, we found that the nurses provided mostly correct answers to the questions on palliative care, while they were inadequate in questions on neurological diseases. While the ages, sexes, education levels and work experiences of the nurses did not affect the results of the questionnaire, we found that those with palliative care experience and those who took palliative care courses gave more accurate answers to the questions on neurological diseases. We think that it is important for nurses to be trained on this subject in order to care for these patients due to the slow progression of neurological diseases and the uncertainty in their prognosis. The number of neurological diseases increases with the increasing number of the elderly in the community, and palliative care nursing for these patients and training programs for palliative care nursing gain more importance.

### Acknowledgments

The study was approved by the Ankara Numune Training and Research Hospital Ethics Committee (No: E-18-2289, Date: 01.11.2018). All procedures were applied in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki

**Conflict of Interest and Financial Status:** Our study has not been financed by an institution and institution. In this study, there is no conflict of interest among the authors on any subject.

**Author Contribution:** All authors contributed equally to the article.

### REFERENCES

1. Provinciali L, Carlini G, Tarquini D, Defanti CA, Veronese S, Pucci E. Need for palliative care for neurological diseases. *Neurol Sci.* 2016;37(10):1581-7.
2. Sanderson C, Tieman J. CareSearch-online palliative care information for GPs. *Aust Family Physician.* 2010;39:341-3.
3. Lorenzl S, Nübling G, Perrar KM, Voltz R. Palliative treatment of chronic neurologic disorders. *Handb Clin Neurol.* 2013;118:133-9.
4. Egan KA, Abbott P. Interdisciplinary team training- preparing new employees for the specialty of hospice and palliative care. *J Hosp Palliat Nurs.* 2002;4:161-71
5. Skår R. Knowledge use in nursing practice: The importance of practical understanding and personal involvement. *Nurse Educ Today.* 2010;30:132-6.
6. De Vlieger M, Gorchs N, Lankin PJ, Porschet F. Palliative nurse education towards a common language. *Palliative Medicine.* 2004;18(5):401-3.
7. Chover-Sierra E, Martínez-Sabater A, Lapeña-Moñux YR. An instrument to measure nurse' knowledge in palliative care: Validation of the Spanish version of Palliative Care Quiz For Nurses. *PLoS One.* 2017;18:12(5):e0177000.
8. Crossetti Mda G. Production of knowledge and the quality of nursing practice. *Rev Gaucha Enferm.* 2009;30:372-4.
9. Kwekkeboom KL, Vahl C, Eland J. Impact of a volunteer companion program on nursing students' knowledge and concerns related to palliative care. *J Palliat Med.* 2006;9:90-9.
10. Kumar SP, Jim A, Sisodia V. Effects of palliative care training program on knowledge, attitudes, beliefs and experiences among student physiotherapists: A preliminary quasi-experimental study. *Indian J Palliat Care.* 2011;17:47-53.
11. Fabrigar L, Petty R, Smith S, Crites S. Understanding knowledge effects on attitude-behavior consistency: The role of relevance, complexity, and amount of knowledge. *Journal of Personality and Social Psychology.* 2006;90(4):556-77.
12. Gruenewald DA, Higginson IJ, Vivat B, Edmonds P, Burman RE. Quality of life measures for the palliative care of people severely affected by multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler.* 2004;10(6):690-704.
13. Jenkinson C, Fitzpatrick R. Reduced item set for the amyotrophic lateral sclerosis assessment questionnaire: development and validation of the ALSAQ-5. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70(1):70-3
14. Gofton TE, Jog MS, Schulz V. A Palliative Approach to Neurological Care: A Literature Review. *Canadian Journal of Neurological Sciences.* 2009;36(03):296-302.
15. Magdalino KN, Martin A, Kessel B. Prescribing medications in Parkinson's disease (PD) patients during acute admissions to a District General Hospital. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13(8):539-40.
16. Chenoweth L, Sheriff J, Mc Anally L, Tait F. Impact of the Parkinson's disease medication protocol program on nurses' knowledge and management of Parkinson's medicines in acute and aged care settings. *Nurse Educ Today.* 2013;33(5):458-64.
17. Jarman B, Hurwitz B, Cook A, Bajekal M, Lee A. Effects of community based nurses specialising in Parkinson's disease on health outcome and costs: randomized controlled trial. *BMJ.* 2002;4;324(7345):1072-5.
18. Farmani AH, Mirhafez SR, Kavosi A, Moghadam Pasha A, Jamali Nasab A, Mohammadi G, et al. Dataset on the nurses' knowledge, attitude and practice towards palliative care. *Data Brief.* 2018;(22):319-25.
19. Shipman C, Burt J, Ream E, Beynon T, Richardson A, Addington-Hall J. Improving district nurses' confidence and knowledge in the principles and practice of palliative care. *J Adv Nurs.* 2008;63(5):494-505.
20. Wilson O, Avalos G, Dowling M. Knowledge of palliative care and attitudes towards nursing the dying patient. *Br J Nurs.* 2016;25(11):600-5.
21. Proctor M, Grealish L, Coates M, Sears P. Nurses' knowledge of palliative care in the Australian Capital Territory. *Int J Palliat Nurs.* 2000;6(9):421-8.
22. Prem V, Karvannan H, Kumar SP, Karthikbabu S, Syed N, Sisodia V, et al. Study of Nurses' Knowledge about Palliative Care: A Quantitative Cross-sectional Survey. *Indian J Palliat Care.* 2012; 18(2):122-7.

# Komplikasyonsuz Gebeliklerde Pregnancy Associated Plasma Protein-A ve Serbest Human Koryonik Gonadotropin Değerlerinin Bebeğin Cinsiyeti, Kilosu ve Boyunu Belirlemedeki Yeri

## *The Role of Pregnancy Associated Plasma Protein-A and Free Human Chorionic Gonadotropin Values in Determining Baby's Gender, Weight and Height in Uncomplicated Pregnancies*

Filiz ALKAN BAYLAN<sup>1</sup>, Selim KARAKÜÇÜK<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

<sup>2</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Kahramanmaraş, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Maternal serumda 0.5-2.5 MoM aralığındaki sβ-HCG ve PAPP-A MoM değerlerinin fetal cinsiyet, yenidoğan ağırlığı ve boyunu tahmin etmede etkinliğini değerlendirmek.

**Gereç ve Yöntemler:** Birinci trimester taraması için anomali taraması yapılan 519 tekil, komplikasyonsuz gebelikte ölçülen tarama testi biyokimyasal bileşenlerinden sβ-HCG ve PAPP-A değerleri ile doğum sonu yenidoğanın cinsiyet, boy ve ağırlık verileri retrospektif olarak bulunarak karşılaştırıldı.

**Bulgular:** sβ-HCG MoM değerinin kız bebeklerde, erkek beklere göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bulundu (p: 0.01). ROC analizinde sβ-HCG MoM değerinin kız cinsiyeti tanımda istatistiksel olarak anlamlı (AUC: %56.6, güven aralığı: 0.516-0.615, p: 0.01) olduğu tespit edildi. sβ-HCG MoM değerinin, yenidoğan cinsiyetini doğru tahmin etmedeki sensitivitesinin %66.3, spesifitesinin ise %51.9 olduğu (cut off değeri: 0.855 MoM) görüldü. PAPP-A MoM değerinin yeni doğan ağırlığı (r: 0.175, p: <0.001) ve boyu (r: 0.166, p: <0.001) ile pozitif bir korelasyon gösterdiği ve sβ-HCG MoM değeri ile yenidoğan boyu arasında çok zayıf bir korelasyon olduğu (r: 0.099, p: <0.005) izlendi.

**Sonuç:** Çalışmamız birinci trimester tarama testi biyokimyasal belirteçlerinden sβ-HCG MoM değerinin fetal cinsiyet ile ilişkili olduğunu göstermiştir. İlk trimesterde ultrasonografi ile fetal cinsiyetin kesin olarak belirlenmesi çoğunlukla mümkün olamamaktadır. Dolayısıyla cinsiyete bağlı geçiş gösteren genetik hastalıklar gibi cinsiyet tayininin önem arz ettiği durumlarda invaziv olmayan bir yöntem olması ve ek bir maliyet gerektirmemesi açısından sβ-HCG MoM değeri fikir verici olabilir. Ayrıca çalışmamızda komplikasyonsuz gebelerde PAPP-A MoM seviyesinin, yenidoğanın boyu ve ağırlığı gibi fetal gelişimi gösteren parametreler ile ilgili bilgi verdiği görülmüştür. Bu ilişkinin fetal gelişimi etkileyen birçok sosyo-demografik etkenin hesaba katıldığı geniş kapsamlı prospektif çalışmalar yapılarak daha da netleşeceği kanaatindeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** PAPP-A, sβHCG, Fetal cinsiyet, Yenidoğan kilosu

### Abstract

**Objectives:** To evaluate the effectiveness of sβ-HCG and PAPP-A MoM values in the range of 0.5-2.5 MoM in maternal serum in predicting fetal sex, newborn weight and height.

**Material and Methods:** The sβ-HCG and PAPP-A values of the screening test biochemical components of 519 single, uncomplicated pregnancies that were screened for anomaly for the first trimester screening were retrospectively compared with the sex, height and weight data of the postpartum newborn.

**Results:** The sβ-HCG MoM value was found to be significantly higher in female babies compared to expectant boys (p: 0.01). In the ROC analysis, it was found that the sβ-HCG MoM value was statistically significant (AUC: 56.6%, confidence interval: 0.516-0.615, p: 0.01) in identifying the female gender. The sensitivity of sβ-HCG MoM value in predicting the newborn gender was 66.3% and the specificity was 51.9% (cut off value: 0.855 MoM). PAPP-A MoM value was positively correlated with newborn weight (r: 0.175, p: <0.001) and height (r: 0.166, p: <0.001) and there was a very weak correlation between sβ-HCG MoM value and newborn height. (r: 0.099, p: <0.005) were monitored.

**Conclusion:** Our study showed that sβ-HCG MoM value, which is one of the first trimester screening test biochemical markers, is associated with fetal gender. In the first trimester, it is often not possible to determine the fetal sex precisely by ultrasonography. Therefore, sβ-HCG MoM value may be suggestive as it is a non-invasive method and does not require an additional cost in cases where sex determination is important, such as genetic diseases that are inherited by gender. In addition, in our study, it was observed that the PAPP-A MoM level in uncomplicated pregnant women gave information about parameters showing fetal development such as the height and weight of the newborn. We believe that this relationship will be further clarified by conducting comprehensive prospective studies in which many socio-demographic factors affecting fetal development are taken into account.

**Keywords:** PAPP-A, sβHCG, Fetal sex, Newborn weight

**Yazışma adresi:** Filiz ALKAN BAYLAN, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: +90 344 300 37 87 +90 544 470 43 28, Mail: drfilizalkan@gmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0003-3117-7768, 0000-0002-9317-7926

**Geliş Tarihi:** 24.02.2021

**Kabul Tarihi:** 24.03.2021

**DOI:** 10.17517/ksuttd.886383



## GİRİŞ

Fetüsün cinsiyeti ve yeni doğan ağırlığını tahmin etmeye yönelik çalışmalar çok eski zamanlara kadar dayanmaktadır (1). Ultrasonun gebelerde kullanılmasıyla beraber bilimsel nitelik kazanan bu çalışmalar, özellikle gebeliğin ikinci ve üçüncü trimester dönemlerine yoğunlaşmıştır (2, 3). Fetal ağırlığın bilinmesi düşük doğum ağırlıklı bebekler için neonatal bakım gereksinimi, perinatal mortalite ve morbidite konusunda fikir sağlayacak (4) diğer yandan makrozomik bebeklerde fetopelvik uyumsuzluğun öngörülmesini sağlayarak doğum şeklini belirlemede klinisyene yardımcı olacaktır (5). Fetal cinsiyetin belirlenmesi ise ebeveynlerin merakını gidermekle beraber X kromozomuna bağlı kalıtsal geçiş gösteren Duchene muskuler distrofi ve hemofili gibi bazı hastalıkların fetusta görülebilme olasılığının belirlenmesini sağlayacaktır (6).

Son yıllarda ultrasonun gelişmesi ve ileri ultrason tekniklerinin kullanılması ile fetal cinsiyeti birinci trimesterde belirlemeye yönelik çalışmalar artmıştır (7, 8). Ayrıca günümüzde tıbbi gereklilik halinde fetal cinsiyetin tayin edilmesinde koryon villus biyopsisi gibi fetal kayıba sebep olabilen invaziv yöntemler kullanılabildiği gibi (9), maternal dolaşımda fetal DNA analizi gibi non-invaziv yöntemler de kullanılabilmektedir (10).

Yeni doğan ağırlığı ırk, coğrafi konum, sosyoekonomik durum gibi birçok faktöre bağlı olarak değişiklikler gösterebilmektedir (11). Ancak intrauterin dönemde fetusun gelişimini sağlayan temel yapı plasentadır ve büyük oranda plasentadan sentezlenen Pregnancy Associated Plasma Protein-A (PAPP-A), plasental yeterlilik hakkında bilgi vermektedir (12). Gebeliğin ilk üç ayında düşük seyreden PAPP-A düzeyleri, fetüste ikinci üç ay ve sonrasında fark edilebilir düzeye gelen büyüme geriliği, kötü gebelik sonuçları ve kötü yenidoğan sonuçları ile karakterize olabilmektedir (13, 14).

Biz bu çalışmamızda birinci trimester tarama testi biyokimyasal parametrelerinden olan serum PAPP-A ve Serbest Human Koryonik Gonadotropinin (sβ-HCG) 0.5-2.5 MoM (Multiples of Medyan) aralığındaki değerlerinin, doğum ağırlığı ve fetal cinsiyet ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER:

Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapılmıştır. Çalışma için etik kurul onayı KSÜ Tıp Fakültesinden alındıktan sonra 01.01.2012 ile 01.10.2017 tarihleri arasında KSÜ Tıp Fakültesi Hastanesinde birinci trimester tarama testi yaptırmış olan 18-40 yaş arası hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, sigara kullanımı, sβ-HCG ve PAPP-A MoM değerleri, kronik hastalık öyküsü, bebek cinsiyeti, yeni doğan ağırlığı ve doğum haftası hasta dosyaları taranarak kaydedildi. Çalışma için 37-42 hafta arasında doğum yapan gebeler seçildi. Doğumu hastanemizde gerçekleşmeyen, sigara kullanımı olan, kronik ve otoimmün hastalık öyküsü olan, çoğul gebeliği olan, fetal kromozomal veya konjenital anomaliye sahip bebek doğuran hastalar çalışma dışı bırakıldı.

11-14. gebelik haftasında midsagittal planda, nötral pozisyonda baş-popo mesafesi olarak bilinen CRL (Crown-Rump-Length) ve fetal ense kalınlığı olarak bilinen NT (Nuchal Translucency) ölçümleri yapılarak milimetre cinsinden kaydedildikten sonra aynı gün içinde hastalardan venöz kan alındı. Ultrason ölçümleri GE marka Voluson E6 (General Electric Systems Corporation, Australia) ile transabdominal olarak yapıldı. Alınan venöz kandan santrifüj edilerek ayrılan maternal serumda serbest sβ-HCG ve PAPP-A düzeyleri, Siemens Immulite 2000 cihazında, cihazın kendi kitleri kullanılarak kemiluminesans metodu ile değerlendirildi. Elde edilen sonuçlardan maternal yaş, ırk, kilo, boy ve gebelik haftasına göre düzeltilmiş MoM değerleri hesaplandı. Kişiyeye özel Down (trizomi21), Patau (trizomi 13) ve Edwards (trizomi 18) sendromu risk tayinlerinin yapılmasında Prisca yazılım programı kullanıldı. PAPP-A ve sβ-HCG MoM değerleri ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişkiyi inceleyen literatürdeki yayınlarda farklı MoM değerleri, sınır değer olarak kabul edildi (15-20). Bizim çalışmamıza da 0.5-2.5 MoM'u normal değerler olarak kabul edilerek bu sınırlar arasında olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

## İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada tüm veriler "Statistical Package for Social Sciences (SPSS)22.0 istatistik paket programı kullanılarak analiz edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov-Smirnov testi ile incelendi. Demografik veriler median (minimum-maximum) ve ortalama olarak verildi. Kategorik verilerin numerik verilerle karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, numerik verilerin birbirleriyle ilişkisinin yönü ve gücünün değerlendirilmesinde ise Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Verilerin ilişki seviyesi r (korelasyon katsayısı) düzeylerine bakılarak yorumlandı. ROC eğrisi sβ-HCG MoM değerlerinin yenidoğan cinsiyetini belirlemedeki etkinliğini saptamak amacıyla değerlendirildi. Tüm analizlerde p: ≤ 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## SONUÇLAR

Çalışmaya 519 hasta dâhil edildi. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri ve biyokimyasal parametreleri **Tablo 1**'de verilmiştir. Ortanca yaş 31 olarak saptandı. Hastaların %55'i (n=285) vajinal yolla doğum yaparken, %45'i (n=234) ise sezaryen ile doğum yapmıştır. Yenidoğan bebeklerin cinsiyetine bakıldığında 264'ü (%50.8) erkek, 255'i (%49.2) kız idi.

Çalışmaya dahil edilen gebelerin birinci trimester tarama testi biyokimyasal parametrelerinin medyan (minimum-maksimum) değerleri yenidoğan cinsiyetine göre ayrılan gruplarda **Tablo 2**'de değerlendirilmiştir. PAPP-A, sβ-HCG ve PAPP-A MoM değerleri ile yenidoğan cinsiyeti arasında anlamlı ilişki izlenmedi (sırasıyla p:0.565, p:0.345 ve p:0.792). sβ-HCG MoM değeri ile yenidoğan cinsiyeti arasındaki ilişki incelendiğinde sβ-HCG MoM değerinin kız cinsiyet lehine yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür (p:0.01). Kız fetüslerde sβ-HCG



**Tablo 1. Hastaların demografik ve biyokimyasal parametreleri**

	Minimum	Maximum	Median	Ortalama ± SD
Gebe yaşı (yıl)	18	40	31	31.16±5.60
Yenidoğan boyu (cm)	31	59	51	50.48±3.18
Yenidoğan kilosu (gr)	750	4470	3250	3182.16±565.42
Doğum haftası	28	42	38.4	38.15±1.97
PAPP-A (mIU/mL)	0.54	28.40	2.8	3.38±2.60
sβ-HCG ((ng/mL)	5.26	293.00	35	43.10±31.95
PAPP-A (MoM)	0.51	2.47	1.03	1.10±0.42

SD: Standart Deviasyon, sβ-HCG: B-Human Koryonik Gonadotropin, PAPP-A: Pregnancy Associated Plasma Protein-A

**Tablo 2. Yenidoğan Cinsiyetine Göre Birinci Trimester Tarama Testi Biyokimyasal Parametreleri**

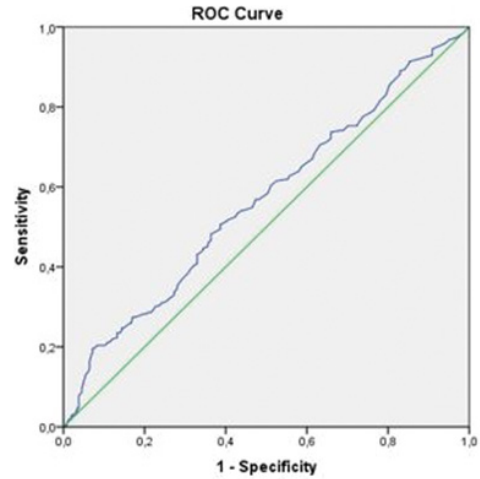
	KIZ	ERKEK	p
PAPP-A (mIU/mL)	2.95 (0.54 - 28.4)	2.765 (0.59 - 23.2)	0.565
sβ-HCG (ng/mL)	37.3 (7.49 - 257)	32.9 (5.26 - 293)	0.345
PAPP-A (MoM)	1.03 (0.51 - 2.47)	1.03 (0.51 - 2.43)	0.792
sβ-HCG (MoM)	1.04 (0.51 - 2.44)	0.93 (0.51 - 2.49)	0.010*

p<0.05 gruplar arası anlamlı istatistiksel fark (Mann-Whitney U testi)

MoM median değeri 1.04 iken erkek fetüslerde 0.93 olarak tespit edilmiştir.

sβ-HCG MoM değerinin kız yenidoğan cinsiyeti arasındaki ilişki **Şekil 1**'deki grafikte de görüldüğü üzere ROC analizi ile incelenmiştir. ROC eğrisinin altında kalan alan (AUC) %56.6 (%95 güven aralığı:0.516-0.615, p:0.01) olarak gözlenmiştir. Hesaplanan sβ-HCG MoM değeri için en uygun cut off değeri 0.855 (sensitivite: %66.3, spesifite: %51.9) olarak tespit edilmiştir.

Çalışmaya dâhil edilen gebelerin birinci trimester tarama testi biyokimyasal parametreleri ile yenidoğan ağırlığı ve boyu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde **Tablo 3**'de görüldüğü üzere biyokimyasal parametrelerden sadece PAPP-A MoM değeri ile yenidoğan ağırlığı arasında pozitif yönde, anlamlı korelasyon olduğu tespit edildi (r: 0.175, p: <0.001). Yenidoğanın boyu ile biyokimyasal parametrelerden PAPP-A MoM değeri (r: 0.166, p: <0.001) ve sβ-HCG MoM değeri (r:0.099, p: <0.005) arasında ilişkili bulunmuştur.

**Şekil 1.** sβ-HCG MoM Değeri ve Yenidoğan Cinsiyeti ROC Eğrisi**Tablo 3. Birinci Trimester Tarama Testi Biyokimyasal Parametreleri İle Yenidoğan Ağırlığı ve Boyu Arasındaki İlişkisi**

	Yenidoğan Ağırlığı (gr)		Yenidoğan Boyu (cm)	
	r	p	r	p
PAPP-A (mIU/mL)	0.005	0.918	0.030	0.0493
sβ-HCG (ng/mL)	-0.017	0.699	0.018	0.688
PAPP-A (MoM)	0.175*	<0.001	0.166*	<0.001
sβ-HCG (MoM)	0.032	0.469	0.099**	0.025

\*Korelasyon 0.01 seviyesinde anlamlıdır(2-tailed)

\*\*Korelasyon 0.05 seviyesinde anlamlıdır(2-tailed). (Spearman korelasyon analizi)

Ayrıca yenidoğan bebeklerin cinsiyeti ile boyu (p: 0.143) ve ağırlığı (p: 0.09) arasında istatistiksel anlamlılığın olmadığı belirlendi.

## TARTIŞMA

Çalışmamızda komplikasyonsuz gebelerde, birinci trimester tarama testi bileşenlerinden olan sβ-hCG ve PAPP-A seviyeleri ve MoM değerleri ile yenidoğan ağırlığı, boyu ve cinsiyeti arasındaki ilişki araştırılmıştır. Fetal cinsiyet ve gravitenin, anöploidiler için ilk trimester taramasında kullanılan biyokimyasal belirteçlerin düzeylerini etkilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Illescas ve arkadaşları sβ-hCG ve PAPP-A seviyelerini kız fetüslerde daha yüksek bulmuşlardır (21). Steier ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada, 35. haftadaki dişi fetüse sahip gebeliklerde, erkek fetüse sahiplere göre maternal serum hCG konsantrasyonlarının önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (22). Bu farklılık hipotalamo-hipofizer-gonadal eksenin, kadınlar ve erkekler arasında farklılık göstermesi ve bu nedenle maternal serum hCG'nin sentezini ve metabolizmasını etkileyebilmesiyle açıklanmıştır. Yaron ve arkadaşları, dişi fetüsü içeren gebeliklerde, fertilizasyondan sadece üç hafta sonra erkek fetüsü olanlara göre hCG düzeylerinin önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (23). Son yapılan çalışmalardan birinde de invitro fertilizasyonda embriyo transferinden sonraki 15. ve 21. günlerde maternal serumda ölçülen hCG değerlerini kız fetüslerde erkek fetüslere göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlar ve hCG seviyelerini önemli ölçüde fetal cinsiyet ile ilişkilendirmişlerdir (24). Hipotalamo-hipofizer-gonadal eksen fertilizasyondan sonraki ilk aşamalarda yeterince gelişmediğinden, hipotalamo-hipofizer-gonadal eksenin gebeliğin 2. haftasında serum hCG maternal düzeyindeki bu farklılığa başka bir neden aramışlar ve plasentada dişi fetüs ile erkek fetüs arasındaki farklılığın proteinlerin ekspresyonundan kaynaklandığını savunmuşlardır (24). g-aminobütirik asidin plasentadaki GABA-A benzeri reseptörler aracılığıyla hCG'nin biyosentezinde rol oynadığı gösterilmiştir (25). GABA-benzeri reseptörlerin alt birimlerinden bir tanesi kromozom Xq28 üzerinde lokalizedir. (26). Böylelikle GABA-A benzeri reseptörün proteinleri aktive olabileceği ve bu nedenle dişi fetüste hCG seviyelerinde artış gözlemleneceği vurgulanmıştır (24). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer şekilde sβ-HCG MoM değeri kız fetüs taşıyan gebeliklerde daha yüksek olarak tespit edildi. Bununla beraber maternal hCG seviyeleri ile fetal cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki olmadığını savunan çalışmalar da mevcuttur (27).

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak PAPP-A MoM düzeyi ve yenidoğan ağırlığı arasında pozitif yönde zayıf korelasyon (r: 0.175, p: <0.001) olduğu görülmüştür (28-31). Yenidoğan boyu ile PAPP-A MoM değerleri arasındaki ilişki literatürde çelişkilidir. İlk trimester PAPP-A MoM değerleri ile yenidoğan boyu arasında pozitif korelasyon olduğunu öne süren çalışmalar olduğu gibi (29) doğumda bakılan kordon kanında PAPP-A düzeyleri ile negatif korelasyon olduğunu

(32) ya da herhangi bir ilişkinin olmadığını (31) ileri süren çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda yenidoğan boyu ile PAPP-A MoM değeri arasında pozitif yönde zayıf korelasyon (r:0.166, p:<0.001) gözlenmiştir. Literatürde sβ-HCG MoM değeri ile yenidoğan boyu arasında ilişki gözlenmezken (30), çalışmamızda çok zayıf bir (r: 0.099, p: <0.005) ilişkinin olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızın en büyük limitasyonu örneklem büyüklüğü küçük olan tek merkezli bir çalışma olmasıdır. Sonuçların tüm hasta popülasyonlarına yorumlanmasında ve genelleştirilmesinde dikkatli olunmalıdır. Ayrıca, verilerimiz yenidoğan cinsiyeti ile ikili tarama testleri arasında kesin bir ilişki olduğunu doğrulayamamaktadır. Mevcut çalışmamızın retrospektif bir tasarıma sahip olması diğer bir limitasyonumuzdu. Bu nedenle erken gebelik sırasında fetal cinsiyet ayırımını daha etkili bir şekilde değerlendirmek için prospektif çalışmalar yapılabilir.

Sonuç olarak; Birinci trimester tarama testi bileşenlerinden maternal serum sβ-HCG ve PAPP-A MoM değeri normal sınırlarda olan hastalarda, sβ-HCG MoM değeri fetüs cinsiyeti kız olan gebelerde daha yüksek izlenmektedir. Günümüzde fetal cinsiyetin %100 doğru belirlenebildiği invaziv ve non-invaziv yöntemler mevcuttur. Ultrasonografi ile de bebek pozisyonel olarak elverişli olduğu sürece yüksek doğruluk oranları ile fetal cinsiyet belirlenebilmektedir. sβ-HCG MoM değerinin fetal cinsiyeti belirlemedeki etkisi klinik anlamda yeterli değil gibi gözükse de invaziv ve non-invaziv yöntemlere göre daha ulaşılabilir, ucuz ve komplikasyonsuz olması nedeniyle sβ-HCG fetal cinsiyet öngörüsünde kullanılabilir. Maternal serum PAPP-A MoM değerleri ile yenidoğan boyu ve kilosu arasında literatürle uyumlu olarak zayıf pozitif bir ilişki bulunmaktadır. Fetal gelişimi gösteren yenidoğanın boyu ve kilosunu etkileyen sosyo-demografik (gebenin beslenme düzeyi, maternal ve paternal boy, ırk, sigara kullanımı gibi) özelliklerinde hesaba katıldığı geniş kapsamlı prospektif çalışmaların yapılması halinde bu ilişkinin daha da netleşeceği kanaatindeyiz.

**Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı:** Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

**Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti:** Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

## KAYNAKLAR

- 1- Blakely SB, Binghampton NY. The diagnosis of sex of the human fetus in utero. Am J Obstet Gynecol.1937;34:322-35.
- 2- Stephens JD, Sherman S. Determination of fetal sex by ultrasound. N. Engl J Med. 1983;309:984-949.
- 3- Weldner BM. Accuracy of fetal sex determination by ultrasound. Acta Obstet Gynecol Scand. 1981;60:333-334.
- 4- Unterscheider j, O'donoghue K, Malone FD. Guidelines on fetal growth restriction: a comprasion of recent national publications. Am J Perinatol. 2015;32:307-316.
- 5- Mehta SH, Sokol RJ. Shoulder dystocia: risk factors, predictability and preventability. Semin Perinatol. 2014;38:188-193.
- 6- Pan X, Zhang C, Li X, Chen S, Ge H, Zhang Y, et al. Non-in-

- vasive fetal sex determination by maternal plasma sequencing and application in X-linked disorder counseling. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014 Dec;27(18):1829-33.
- 7- Manzanares S, Benítez A, Naveiro-Fuentes M, López-Criado MS, Sánchez-Gila M. Gebeliğin ilk üç ayında ultrason muayenesinde fetal cinsiyet tayininin doğruluğu. *J Clin Ultrason.* 2016;44:272-277.
- 8- Odeh M, Granin V, Kais M, Ophir E, Bornstein J. Sonografik fetal cinsiyet tayini. *Obstet Gynecol Surv.* 2009;64:50-57.
- 9- Jones TM, Montero FJ. Chorionic Villus Sampling. 2020 Oct 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-.
- 10- Breveglieri G, D'Aversa E, Finotti A, Borgatti M. Non-invasive Prenatal Testing Using Fetal DNA. *Mol Diagn Ther.* 2019 Apr;23(2):291-299.
- 11- Bal T, Karakucuk S, Karakucuk SN. The correlation between amniotic fluid and neonatal weight. *MKÜ Tıp Dergisi.* 2019;10(37):36-40.
- 12- Kale İ, Gülerman HC, Moraloğlu Ö, Gürlek B, Yenicesu O, Sarıkaya E, et al. Association between low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and complications of pregnancy. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst.* 2012;22(1):25-35.
- 13- Whittle W, Chaddha V, Wyatt P, Huppertz B, Kingdom J. Ultrasound detection of placental insufficiency in women with 'unexplained' abnormal maternal serum screening results. *Clin Genet.* 2006;69(2):97-104.
- 14- Morris RK, Bilagi A, Devani P, Kilby MD. Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2017 Mar;37(3):253-265.
- 15- Scott F, Coates A, McLennan A. Pregnancy outcome in the setting of extremely low first trimester PAPP-A levels. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009;49(3):258-262.
- 16- Kajimaa M, Ulander VM, Hämäläinen E, Alfthan H, Markkanen H, Heinonen S, et al. The risk of adverse pregnancy outcome among pregnancies with extremely low maternal PAPP-A. *Prenat Diagn.* 2016 Dec;36(12):1115-1120.
- 17- Spencer CA, Allen VM, Flowerdew G, Dooley K, Dodds L. Low levels of maternal serum PAPP-A in early pregnancy and the risk of adverse outcomes. *Prenat Diagn.* 2008;28(11):1029-1036.
- 18- Livrinova V, Petrov I, Samardziski I, Jovanovska V, Simeonova-Krstevska S, Todorovska I, et al. Obstetric Outcome in Pregnant Patients with Low Level of Pregnancy-Associated Plasma Protein A in First Trimester. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018 Jun 6;6(6):1028-1031.
- 19- Sirikunalai P, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Tongprasert F. Associations between maternal serum free beta human chorionic gonadotropin ( $\beta$ -hCG) levels and adverse pregnancy outcomes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2016;36(2):178-182.
- 20- Cignini P, Savasta LM, Gulino FA, Vitale SG, Mangiafico L, Mesoraca A, Giorlandino C. Predictive value of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and free beta-hCG on fetal growth restriction: results of a prospective study. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(6):1227-1233.
- 21- Illescas T, Fernández C, Ortega D, de la Puente M, Coronado P, Montalvo J. Influence of gravidity and foetal gender on the value of screening variables in the first trimester of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Mar;167(1):14-17.
- 22- Steier JA, Myking OL, Bergsjø PB. Correlation between fetal sex and human chorionic gonadotropin in peripheral maternal blood and amniotic fluid in second and third trimester normal pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999 May;78(5):367-371.
- 23- Yaron Y, Lehavi O, Orr-Urtreger A, Gull I, Lessing JB, Amit A, et al. Maternal serum HCG is higher in the presence of a female fetus as early as week 3 postfertilization. *Hum Reprod* 2002;17(2):485-489.
- 24- Lin S, Li R, Wang Y, Li M, Wang L, Zhen X, et al. Increased maternal serum hCG concentrations in the presence of a female fetus as early as 2 weeks after IVF-ET. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50(7):102053. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.102053.
- 25- Licht P, Harbarth P, Merz WE. Evidence for a modulation of human chorionic gonadotropin (hCG) subunit messenger ribonucleic acid levels and hCG secretion by gamma-aminobutyric acid in human first trimester placenta in vitro. *Endocrinology* 1992;130(1):490-496.
- 26- Ranna M, Sinkkonen ST, Moykkynen T, Uusi-Oukari M, Korpi ER. Impact of epsilon and theta subunits on pharmacological properties of alpha3beta1 GABAA receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *BMC Pharmacol* 2006;6:1.
- 27- Esh-Broder E, Oron G, Son WY, Holzer H, Tulandi T. Early maternal serum sshuman chorionic gonadotropin (ss-hCG) levels and sex-related growth difference of IVF embryos. *J Assist Reprod Genet* 2015;32(10):1491-1495.
- 28- Canini S, Prefumo F, Pastorino D, Crocetti L, Afflitto CG, Venturini PL, et al. Association between birth weight and first-trimester free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Fertil Steril.* 2008;89: 174-178.
- 29- Dane B, Afacan İ, Dane C, Seval H, Koray M, Çetin A. Serum PAPP-A değeri ile doğum kilosu ve gebelik komplikasyonlarını öngörebilir miyiz? *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst.* 2008;18:372-376.
- 30- Aytan H, Çalışkan AC, Demirtürk F, Çimşir H, Bekar Ö, Acar MT. The association of first trimester PAPP-A, free b-hcg and nuchal translucency with fetal birth weight and length in uncomplicated pregnancies. *TJOD Derg* 2009;6:266-272.
- 31- Leung TY, Sahota DS, Chan LW, Law LW, Fung TY, Leung TN, et al. Prediction of birth weight by fetal crown-rump length and maternal serum levels of pregnancy-associated plasma protein-A in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31:10-14.
- 32- Senses DA, Coskun A, Kiseli M, Berberoglu M, Kandemir O, Yalvac S, et al. Is there a relationship between cord blood pregnancy-associated plasma protein-A and birth weight and length? *Early Hum Dev.* 2007;83:479-482.

# Obstruktif Uyku Apne Sendromu Olan Hastalarda Ambulatuvar Kan Basıncının Önemi ve Vücut Kitle İndeksinin Nondipping Patern Üzerine Etkisi

## *The Importance of Ambulatory Blood Pressure and The Effect of Body Mass Index on Nondipping Pattern in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome*

Buket TUĞAN YILDIZ<sup>1</sup>, Deniz TUNCEL BERKTAŞ<sup>1</sup>, Gülizar SÖKMEN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

<sup>2</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Obstruktif uyku apne sendromu komplikasyonu olarak görülen kardiyovasküler olaylar ve mortaliteden nondipping paternin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda vücut kitle indeksi ile nondipping patern arasındaki ilişkiyi saptamayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Hastanemiz uyku bozuklukları polikliniğinde polisomnografi ile ağır obstruktif uyku apne sendromu tanısı konulan 29 'u erkek (%83) ve 6 'sı kadın (%17) toplam 35 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların poliklinik muayeneleri sırasında kan basınçları, yaşları, cinsiyetleri, vücut kitle indeksleri kaydedilmiştir. Hastalara 24 saatlik ambulatuvar tansiyon holter takılmıştır. Gece ortalama sistolik kan basıncı, gündüz ortalama sistolik kan basıncının %10'undan fazla düşmeyen hastalar nondipping olarak kaydedilmiştir.

**Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması 51,97 ±8,89; vücut kitle indeksi ortalaması 33,94± 6.17 idi. Poliklinik kan basıncı ölçümleri ortalaması ve 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümleri ortalaması Amerikan Kalp Derneği tanı kriterlerine göre hipertansiyon kriterlerini karşılamamaktaydı. Hastaların 24 (%69) unda nondipping paterni görülmüştür. Non dipping paterni ile vücut kitle indeksi karşılaştırıldığında aralarında anlamlı ilişki saptanmıştır (p:0,008). Hastaların vücut kitle indeksi değerleri arttıkça, sistolik kan basıncı gece değerlerinin arttığı saptanmıştır ve aralarında pozitif yönde ve anlamlı bir ilişki vardır (r:0.389, p:0.021). Vücut kitle indeksi değerleri arttıkça, sistolik kan basıncı ortalama ve sistolik kan basıncı gündüz değerlerinin arttığı saptandı ancak aralarında anlamlı ilişki yoktu (sırasıyla p: 0,123; 0.259).

**Sonuç:** Obstruktif uyku apne sendromu hastalarının kardiyovasküler risk faktörlerinin belirlenmesinde ve takibinde poliklinik koşullarında bakılan kan basıncı yeterli olmayabilir. Tanı konulan hastalardan takipleri boyunca en az bir kez 24 saatlik tansiyon holter monitorizasyonu yapılması tarafımızca önerilir. Vücut kitle indeksi nondipping patern ve morbidite üzerine direkt etkilidir. Hastanın kilo vermesi non dipping patern üzerine etkili olacak, morbidite ve mortaliteyi azaltacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Obstruktif uyku apne sendromu, Nondipping patern, Vücut kitle indeksi, Sempatik aktivasyon

### Abstract

**Objectives:** It is thought that nondipping pattern is responsible for cardiovascular events and mortality in obstructive sleep apnea syndrome. In our study, we aimed to determine the relationship between body mass index and nondipping pattern.

**Material and Methods:** A total of 35 patients, 29 male (83%) and 6 female (17%) diagnosed with severe obstructive sleep apnea by polysomnography in the sleep disorders outpatient clinic of our hospital, were included in the study. Blood pressure, age, gender and body mass index of the patients were recorded during the outpatient clinic examinations. A 24-hour ambulatory blood pressure holter measurement was made. The patients whose mean systolic blood pressure at night did not decrease more than 10% of the mean systolic blood pressure during the daytime were recorded as nondipping.

**Results:** The mean age of the patients was 51.97 ±8.89; mean body mass index was 33.94±6.17. Mean outpatient blood pressure measurements and 24-hour ambulatory blood pressure measurements do not meet the criteria for hypertension according to the American Heart Association diagnostic criteria. Nondipping pattern was observed in 24 (69%) of the patients. When the non-dipping pattern and body mass index were compared, a significant relationship was found between them (p:0.008). As the body mass index values of the patients increased, the nighttime systolic blood pressure values increased and there was a positive and significant relationship between them (r:0.389, p:0.021). As the body mass index values increased, mean systolic blood pressure and daytime systolic blood pressure values increased, but there was no significant relationship between them (p: 0.123; 0.259, respectively).

**Conclusion:** The blood pressure measured in outpatient clinics may not be sufficient in the determination and follow-up of cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnea syndrome. 24-hour blood pressure holter monitoring is recommended to be performed at least once during the follow-up of the diagnosed patients by us.

Body mass index has a direct effect on nondipping pattern and morbidity. Weight loss of the patient will affect the non-dipping pattern and reduce morbidity and mortality.

**Keywords:** Obstructive sleep apnea syndrome, nondipping, body mass index, sympathetic activation

**Yazışma Adresi:** Buket TUĞAN YILDIZ, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: +90 533 489 06 19, Mail: bukettugan@yahoo.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0001-6783-2336, 0000-0003-2347-472X, 0000-0003-4440-1749

**Geliş Tarihi:** 13.06.2021

**Kabul Tarihi:** 09.08.2021

**DOI:** 10.17517/ksutfd.951570



## GİRİŞ

Obstruktif uyku apne sendromu (OUAS) prevelansı erkeklerde %22, kadınlarda %17 kadar yüksek bildirilmiş, sık bir hastalıktır (1,2). OUAS kardiyovasküler olaylar ve mortalite ile ilişkilidir. Bu nedenle tanı ve tedavisi önemli bir hastalıktır. Sağlıklı insanlarda normalde gece sistolik kan basıncının, gündüz sistolik kan basıncının %10 'undan daha fazla düşmesini bekleriz, buna dipping paterni denilmektedir (3). Fizyolojik olarak sempatik aktivitenin gece azalması sonucu, kardiyak output, periferik arter direnci ve bunlara bağlı olarak gece kan basıncı düşmektedir (4). OUAS'lı hastalarda gece sistolik kan basıncında bu düşme görülmez, bu nondipping patern olarak adlandırılır. Bu hastalarda kardiyovasküler morbiditeden nondipping paternin sorumlu olduğunu kanıtlayan çalışmalar mevcuttur (5- 7).VKİ ile OUAS arasındaki ilişki eskiden beri bilinen bir durumdur. VKİ yüksekliğinin OUAS için risk faktörü olduğu çalışmalarda saptanmıştır (8,9). Çalışmamızda VKİ 'nin, nondipping paterni ile ilişkisini saptamayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hastanemiz uyku bozuklukları polikliniğinde polisomnografi ile ağır obstruktif uyku apne sendromu (AHİ $\geq$  30) tanısı konulan 29 'u erkek (%83) ve 6 'sı kadın (%17) toplam 35 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların poliklinik muayeneleri sırasında kan basınçları, yaşları, cinsiyetleri, VKİ'leri kaydedilmiştir. Hastalara 24 saatlik ambulatuvar tansiyon holter takılmıştır. Ambulatuvar cihaz saat 9:00- 21:59 arasını gündüz,22:00- 8:59 arasını gece olarak otomatik hesaplamıştır. Gündüz saatlerinde 15 dakikada 1, gece saatlerinde 30 dakikada 1 kan basıncı ölçülmüştür. Biz de, gece ortalama sistolik kan basıncı, gündüz ortalama sistolik kan basıncının %10 'undan fazla düşmeyen hastaları nondipping olarak kaydettik.

Hafif ve orta OUAS olan, çalışmaya katılmayı kabul etmeyen, hipertansiyon ve bilinen kardiyak hastalık öyküsü olan, antihipertansif kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi etik komitesinden onay alınmıştır(2021/24-08). Bu çalışma Helsinki deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapılmıştır.

## İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, min, max, medyan) kullanılmıştır. İki bağımsız grup arasındaki fark için normal dağılıma sahip verilerde bağımsız t testi, veri setinin normal dağılıma sahip olmadığı durumda ise Mann Whitney U testi uygulanmıştır. Numerik değişkenler arasındaki ilişkiyi test etmek için ise Pearson korelasyon veya Spearman korelasyon uygulanmıştır.

## SONUÇLAR

Hastaların yaş ortalaması 51,97  $\pm$  8,89; vücut kitle indeksi ortalaması 33,94 $\pm$  6.17 idi. Otuz beş hastanın 29 'u erkek (%83) ve 6 'sı kadın (%17) idi. Poliklinik muayenesi sırasında ölçülen kan basınçları ortalaması 124,15 $\pm$  8,65 mm Hg idi ve hastaların sadece % 13' ünün kan basıncı 140/90 mm Hg ve üzerinde ölçülmüş, hipertansiyon kriterlerini karşılamıştır. Ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinde de ortalama sistolik kan basıncı ortalaması 122,59  $\pm$  8,54 mm Hg idi. Hastaların poliklinik kan basıncı ölçümleri ortalaması ve 24 saat ambulatuvar kan basıncı ölçümleri ortalamaları Amerikan Kalp Derneği (AHA)' ne göre hipertansiyon kriterlerini karşılamamaktaydı.

Poliklinik muayenesi sırasında ölçülen tek kan basıncı değeri ve ambulatuvar cihaz ile ölçülen 24 saatlik kan basıncı değerleri Tablo 1'de verilmektedir.

**Tablo 1: Obstruktif uyku apne sendromlu hastaların kan basıncı özellikleri**

	ortalama $\pm$ SD
<b>Poliklinik sistolik kan basıncı ort</b>	124,15 $\pm$ 8,65
<b>Holter sistolik kan basıncı ort</b>	122,59 $\pm$ 8,54
<b>Holter gündüz sistolik kan basıncı ort</b>	124,57 $\pm$ 8,52
<b>Holter gece sistolik kan basıncı ort</b>	117,80 $\pm$ 10,61

Hastaların 24 ( %69)' ünde nondipping patern görülmüştür. Nondipping patern görülen hastaların VKİ ortalamaları 35.34  $\pm$  5.76 kg/ m<sup>2</sup> hesaplanmıştır. Nondipping patern ile VKİ karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır(p:0,008)(Tablo 2). Hastaların VKİ değerleri arttıkça, sistolik kan basıncı (SKB) gece değerlerinin arttığı saptanmıştır ve aralarında pozitif yönde ve anlamlı bir ilişki vardır (r:0.389, p:0.021). VKİ değerleri arttıkça, SKB ortalama ve SKB gündüz değerlerinin arttığı saptandı ancak aralarında anlamlı ilişki yoktu (sırasıyla p: 0,123; 0.259).

## TARTIŞMA

Obstruktif uyku apne sendromu üst hava yollarının geçici kollapsıyla giden, hipertansiyon, aritmi, iskemik kalp hastalığı, stroke gibi durumlara neden olan kronik bir hastalıktır (7). Morbidite ve mortalitesi yüksek olduğundan hastaların takibi iyi yapılmalı, risk faktörleri dikkatlice gözden geçirilmelidir.

Nondipping paternin kardiyovasküler morbiditenin en önemli belirleyicilerinden biri olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Sasaki ve arkadaşları 251 OUAS'lı hastayı ortalama 43 ay boyunca izlemişler ve nondipping grupta strok, kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı gibi kardiyovasküler olayların daha sık saptandığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da hastaların poliklinikte ölçülen tek kan basıncı ortalama değerleri AHA 2020 klavuzuna göre hipertansiyon kriterlerine uymamaktaydı (10). Ancak hastaların 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı değerleri analiz edildiğinde hastaların %69' unda



nondipping paterni görülmüştür. Bu da bize gösteriyor ki, OUAS hastalarının kardiyovasküler risk faktörlerinin belirlenmesinde ve takibinde poliklinik koşullarında bakılan kan basıncı yeterli olmayabilir. OUAS tanısı konan hastalardan takipleri boyunca en az bir kez 24 saatlik tansiyon holter monitorizasyon yapılması tarafımızca önerilmektedir.

OUAS ve VKİ arasındaki ilişki uzun süredir bilinmektedir (9, 11, 12). Özdilekcan ve ark çalışmasında VKİ arttıkça, OUAS şiddetinin arttığı, Johnson ve ark çalışmasında ise VKİ arttıkça apne-hipopne indeksinin arttığı saptanmıştır (9, 13). Ancak bildiğimiz kadarıyla OUAS'lı hastalarda VKİ'nin nondipping patern ile ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda nondipping paternin, VKİ ile istatistiksel olarak ilişkili olduğunu saptadık ( $p=0,008$ ). Ayrıca bulgularımız VKİ'leri arttıkça gece sistolik kan basıncı ortalamasının arttığını gösterdi, halbuki gündüz sistolik kan basıncı ortalaması ile 24 saatlik sistolik kan basıncı ortalaması arasında böyle bir ilişki saptanmadı. Gece olan sistolik kan basıncı düşmelerinden sempatik aktivitenin gece azalmasının sorumlu olduğu düşünülmektedir (4). Kilo ile sempatik sinir sistemi aktivasyonu arasında ilişki olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (14, 15, 16). Obez kişilerde artmış plazma ve üriner norepinefrin düzeyleri saptanmıştır (17, 18). Lambert ve ark çalışmalarında mikronörografi kullanılarak tespit edilen kas sempatik sinir sistem aktivasyonu obez kişilerde normallere göre artmış bulunmuştur ( $P<0,001$ ) (19). Vücutta artan adipoz dokunun istirahatte sempatik hiperaktivite ile ilişkili olduğu tartışılmıştır, hatta bazı çalışmalarda obezlerde istirahat halindeki kas sempatik sinir aktivitesinin normalden %50 daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (20, 21, 22). Bu bulgulardan çıkarımımız; muhtemelen VKİ yüksekliği, gece sempatik aktivitenin azalmasını engelliyor, bu da gece kan basıncında beklenen düşüşün olmamasıyla sonuçlanıyor. Çalışmamızda bulduğumuz sonuçlardan biri de VKİ'leri arttıkça gece sistolik kan basıncı ortalamasının artmasıdır ( $r:0,389$ ,  $p:0,021$ ). Bu sonuç da yukarıdaki teorimizi desteklemektedir.

Bu sonuçlar bize VKİ'nin nondipping patern üzerine etkisini göstermektedir. Muhtemelen VKİ'si nondipping patern ve morbidite üzerine direk etkilidir. Bu sonuç bize tedavide yol göstermektedir. Hastanın kilo vermesi nondipping patern üzerine etkili olacak, belki de non dipping paterni tedavi edecek, böylece OUAS hastalarında morbidite ve mortaliteyi azaltacaktır.

**Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı:** Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

**Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti:** Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

## KAYNAKLAR

- Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population—a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis* 2015;7:1311–1322.
- Heinzer R, Marti-Soler H, Haba-Rubio J. Prevalence of sleep apnoea syndrome in the middle to old age general population. *Lancet Respir Med* 2016;4:e5–e6.
- Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med* 2006;354:2368–74.
- Sherwood A, Steffen PR, Blumenthal JA, Kuhn C, Hinderliter AL. Nighttime blood pressure dipping: the role of the sympathetic nervous system. *Am J Hypertens*. 2002 Feb;15(2 Pt 1):111–8. doi: 10.1016/s0895-7061(01)02251-8. PMID: 11863245.
- Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. JAMA*. 1999 Aug 11;282(6):539–46. doi: 10.1001/jama.282.6.539. PMID: 10450715.
- Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, et al. International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) investigators. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet*. 2007 Oct 6;370(9594):1219–29. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61538-4. PMID: 17920917.
- Sasaki N, Ozono R, Eda Hiro Y, Ishii K, Seto A, Okita T, et al. Impact of non-dipping on cardiovascular outcomes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Exp Hypertens*. 2015;37(6):449–53. doi: 10.3109/10641963.2015.1057833. PMID: 26395950.
- Soylu AC, Levent E, Sarıman N, Yurtlu S, Alparslan S, Saygi A. Obstructive sleep apnea syndrome and anthropometric obesity indexes. *Sleep Breath* 2012;16:1151–8.
- Özdilekcan Ç, Özdemir T, Türkkan MH, Sur HY, Katoue MG. The association of body mass index values with severity and phenotype of sleep-disordered breathing. *Tuberk Toraks*. 2019 Dec;67(4):265–271. English. doi: 10.5578/tt.69057. PMID: 32050868.
- Unger T, Borghi C, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, Ramirez A, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75:1334–1357.
- Unal Y, Ozturk DA, Tosun K, Kutlu G. Association between obstructive sleep apnea syndrome and waist-to-height ratio. *Sleep Breath*. 2019 Jun;23(2):523–529. doi: 10.1007/s11325-018-1725-4. Epub 2018 Sep 20. PMID: 30238284.
- Rishi MA, Copur AS, Nadeem R, Fulambarker A. Effect of Positive Airway Pressure Therapy on Body Mass Index in Obese Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Prospective Study. *Am J Ther*. 2016 Mar-Apr;23(2):e422–8. doi: 10.1097/MJT.0000000000000072. PMID: 25563675.
- Johnson KG, Johnson DC, Thomas RJ, Rastegar V, Visintainer P. Cardiovascular and somatic comorbidities and sleep measures using three hypopnea criteria in mild obstructive sleep-disordered breathing: sex, age, and body mass index differences in a retrospective sleep clinic cohort. *J Clin Sleep Med*. 2020 Oct 15;16(10):1683–1691. doi: 10.5664/jcsm.8644. PMID: 32620189; PMCID: PMC7954002.
- Wofford MR, Anderson DC Jr, Brown CA, Jones DW,

- Miller ME, Hall JE. Antihypertensive effect of alpha- and beta-adrenergic blockade in obese and lean hypertensive subjects. *Am J Hypertens*. 2001 Jul;14(7 Pt 1):694-8. doi: 10.1016/s0895-7061(01)01293-6. PMID: 11465655.
15. Fidan-Yaylali G, Yaylali YT, Erdogan Ç, Can B, Senol H, Gedik-Topçu B, et al. The Association between Central Adiposity and Autonomic Dysfunction in Obesity. *Med Princ Pract*. 2016;25(5):442-8. doi: 10.1159/000446915. Epub 2016 May 19. PMID: 27194294; PMCID: PMC5639620.
16. Smith MM, Minson CT. Obesity and adipokines: effects on sympathetic overactivity. *J Physiol* 2012 Apr 15; 590(Pt 8): 1787–1801. Published online 2012 Feb 20. doi: 10.1113/jphysiol.2011.221036
17. Hall JE, Brands MW, Henegar JR, Shek EW: Abnormal kidney function as a cause and a consequence of obesity hypertension. *Clin Exper Pharmacol Physiol* 1998;25:58–64.
18. Tuck ML: Obesity, the sympathetic nervous system, and essential hypertension. *Hypertension* 1992;19(suppl I):I-67–I-77
19. Lambert E, Sari CI, Dawood T, Nguyen J, McGrane M, Eikelis N, et al. Sympathetic nervous system activity is associated with obesity-induced subclinical organ damage in young adults. *Hypertension*. 2010 Sep;56(3):351-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.155663. Epub 2010 Jul 12. PMID: 20625075.
20. Alvarez GE, Beske SD, Ballard TP, Davy KP. Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation*. 2002 Nov 12;106(20):2533-6. doi: 10.1161/01.cir.0000041244.79165.25. PMID: 12427647.
21. Sivenius K, Niskanen L, Laakso M, Uusitupa M. A deletion in the alpha2B-adrenergic receptor gene and autonomic nervous function in central obesity. *Obes Res*. 2003 Aug;11(8):962-70. doi: 10.1038/oby.2003.133. PMID: 12917501.
22. Grassi G, Dell'Oro R, Facchini A, Quarti Trevano F, Bolla GB, Mancia G. Effect of central and peripheral body fat distribution on sympathetic and baroreflex function in obese normotensives. *J Hypertens*. 2004 Dec;22(12):2363-9. doi: 10.1097/00004872-200412000-00019. PMID: 15614031.

# Okul Öncesi Dönem Down Sendromlu Çocuklarda D Vitamini Eksikliği

## Vitamin D Deficiency in Preschool Children with Down Syndrome

Raikan BUYUKAVCI<sup>1</sup>, Mehmet Akif BUYUKAVCI<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Inonu University, Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Malatya, Turkey

<sup>2</sup> Malatya Turgut Ozal University Education and Research Hospital, Department of Developmental and Behavioral Pediatrics, Malatya, Turkey

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmada okul öncesi dönem (<6 yaş) Down Sendromlu (DS) çocuklarda D vitamini düzeylerini saptamayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya Haziran 2015- Ocak 2020 tarihleri arasında polikliniklere başvurmuş; 1-72 ay arası 51'i kız, 70'i erkek olmak üzere toplam 121 DS'li çocuk dahil edildi. Çocukların demografik bilgileri ve eşlik eden hastalıkları tarandı ve kaydedildi. DS'li çocuklar 1 yaş altı olanlar süt çocuğu, 1-3 yaş arası olanlar oyun çocuğu ve 4-6 yaş olanlar ise okul öncesi dönem olmak üzere üç grupta değerlendirildi. Hastaların serum D vitamini düzeyleri [25(OH) D], kalsiyum, fosfor ve serum alkalin fosfataz (ALP) değerleri kaydedildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamaları 27.73±19.29 aydı. Çalışmaya dahil edilen DS'li çocukların (n=121) D vitamini düzeyleri süt çocukluğu döneminde (n=34) 33.73±2.83 ng/mL, oyun çocuğu döneminde (n=50) 29.35±2.10 ng/mL ve okul öncesi dönemde (n=37) 21.06±2.03 ng/mL olarak tespit edildi ve 3 grup arasında D vitamini düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.05). Okul öncesi dönem çocuklarda D vitamini eksikliği ve yetersizliği [25(OH)D seviyesi<30 ng/ml] oranı %75 idi.

**Sonuç:** Sonuç olarak özellikle okul öncesi dönem DS'li çocuklarda D vitamini eksikliği ve yetersizliği oldukça yaygındır. DS'li çocukların serum D vitamini düzeylerinin düzenli olarak kontrol edilmesi ve gereğinde vitamin D desteği önerilerinde bulunulması gerektiğini düşünüyoruz.

**Anahtar kelimeler:** Down Sendromu, Vitamin D, Okul öncesi çocuk.

### Abstract

**Objective:** We aimed to investigate the vitamin D status of preschool children (<6 years) with Down Syndrome (DS).

**Material and Methods:** This retrospective study included 121 children with DS (51 girls-70 boys), aged 1-72 months, and who admitted to our hospitals between June 2015 and January 2020. Children's demographic data and their comorbidities were recorded. The children were evaluated in three groups as infancy under 1 year of age, toddlers between 1-3 years of age, and preschooler between 4-6 years. We also recorded their serum 25-hydroxy-vitamin-D [25(OH)D], calcium (Ca), phosphate (P), and alkaline phosphatase (ALP) levels.

**Results:** The children included in the study had a mean age of 27.73±19.29 months. The children's vitamin D levels were found to be 33.73±2.83 ng/ml for infants (n=34), 29.35±2.10 ng/ml for toddlers (n=50), and 21.06±2.03 ng/ml for preschoolers (n=37), with a statistically significant difference between the groups (p<0.05). The rate of vitamin D deficiency 25(OH)D levels<30 ng/ml was found to be 75% in preschool children with DS.

**Conclusion:** Our findings suggest a prevalence of vitamin D deficiency in preschool children, particularly in those with DS. We recommended that children with DS should be regularly checked for their serum vitamin D levels and given vitamin D supplementation as needed.

**Keywords:** Down Syndrome, Vitamin D, Preschool.

**Yazışma Adresi:** Mehmet Akif BÜYÜKAVCI, Malatya Turgut Özal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gelişimsel ve Davranışsal Pediatri AD, Malatya, Türkiye

Telefon: +90 506 689 96 26, Mail: akifavci@yahoo.com

**ORCID No:** 0000-0002-2234-7158, 0000-0001-6884-1832

**Geliş tarihi:** 12.10.2020

**Kabul tarihi:** 07.01.2021

**DOI:** 10.17517/ksutfd.798173

## INTRODUCTION

Vitamin D is a fat-soluble secosteroid prohormone that is produced on the skin by contact with sunlight. Through various metabolic changes in the body, it transforms into a hormone known as calcitriol, with a key role in the calcium and phosphate metabolism (1). Vitamin D serves plenty of functions in the body. Therefore, its deficiency may cause musculoskeletal symptoms such as bone pain, muscle weakness, gait difficulty, skeletal deformity, in addition to extraskeletal symptoms such as autoimmune diseases, cardiovascular diseases, and neuropsychiatric diseases (2).

Down Syndrome (DS) occurs as a result of trisomy, which occurs due to an extra copy of the whole or part of the long arm of chromosome 21 and is the most commonly known cause of delay in development. DS affects 1 in every 787 liveborn babies (3). DS is often accompanied by distinctive craniofacial features, congenital heart disease and immune, musculoskeletal and endocrine system abnormalities (4,5).

In patients with this syndrome, various environmental and hormonal factors such as hypotonia, low physical activity, poor calcium and vitamin D intake, intrauterine growth restriction, hypogonadism and thyroid dysfunction may contribute to bone mass and quality (6,7). Among all the others, vitamin D may have a crucial role in the health of these people. Vitamin D levels differ with many factors, including exposure to sunlight, dietary intake, and supplement use (8,9).

There is a lack of scientific evidence on the prevalence and severity of vitamin D deficiency in children with DS. Hence, this study aimed to determine prevalence and severity of the vitamin D deficiency in children with DS, from infancy to toddler and particularly during the preschool period, and to raise awareness on the matter.

## MATERIAL AND METHODS

We retrospectively reviewed the data of 305 children with DS, aged 1-72 months, and who applied to the pediatric outpatient clinics between June 2015 and January 2020. We

recorded the serum 25-hydroxy-vitamin D [25(OH)D], calcium (Ca), phosphate (P), and serum alkaline phosphatase (ALP) levels of 121 children with DS (51 girls–70 boys). We also recorded the children's demographic characteristics and data regarding their comorbidities.

Total serum vitamin D levels were measured by nephelometry using commercially available kits. The best indicator of vitamin D status is the serum 25 (OH) D3. Vitamin D deficiency was evaluated at four levels according to serum 25-OH levels as severe deficiency if  $\leq 10$  ng/mL, deficiency if between 11–20 ng/mL, insufficiency if between 21–30, and sufficiency if  $>30$  ng/mL. These values were chosen based on previously established guidelines for bone health (10,11).

The children were divided into three groups as infancy under 1 year of age, toddler between 1-3 years, and preschool between 4-6 years.

## Statistical Analysis

We used SPSS 18.0 software to analyze the data. Descriptive results are expressed as percentages, mean and standard deviations (SD) as appropriate. Conformity to normal distribution and homogeneity were tested using the Shapiro–Wilk test. The Kruskal–Wallis test and the one-way ANOVA test were used for comparisons between groups. P-values  $<0.05$  indicated statistical significance.

## RESULTS

121 children (51 girls – 70 boys) included here had a mean age of  $27.73 \pm 19.29$  months. In terms of Vitamin D status, 13 children had a severe deficiency, 25 had a deficiency, 33 had insufficiency and 50 had sufficiency. The rates of vitamin D deficiency were 41% in the infancy group, 56% in the toddler group, and 78% in the preschool group. Nearly 80% of the children had a comorbid disease, particularly a cardiac anomaly and/or hypothyroidism. **Table 1** shows the prevalence of comorbidities requiring regular follow-up in children with DS.

We found that vitamin D levels were statistically significantly decreased from infancy to toddler and preschool

**Table 1. 25(OH)D status and comorbidities of patients.**

	Total (n:121)		Infancy (n:34)		Toddler (n:50)		Preschool age (n:37)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
25(OH)D levels								
$\leq 10$ ng/ml	13	10.8	3	8.8	4	8	6	16.2
11-20 ng/ml	25	20.7	3	8.8	9	18	13	35.1
21-30 ng/ml	33	27.2	8	23.6	15	30	10	27.1
$>30$ ng/ml	50	41.3	20	58.8	22	44	8	21.6
<b>Comorbidities</b>								
No additional diseases	24	19.8	6	17.7	10	20	8	21.7
Cardiac anomaly	65	53.7	22	65	30	60	13	35.1
Hypothyroidism	68	56.1	17	50	26	52	25	67.6
Other	2	1.6	0	0	1	2	1	2.7



age ( $33.73\pm 2.83$ ,  $29.35\pm 2.10$ ,  $21.06\pm 2.03$  ng/ml, respectively;  $p<0.05$ ). There was no significant difference between Ca, P, or ALP values ( $p>0.05$ ) (**Table 2**).

## DISCUSSION

In this study, we determined that vitamin D levels gradually decreased from infancy to toddler and preschool age in children with DS. However, we could only examine the vitamin D levels of 121 of 305 patients with DS that were followed up in our centers. Also, vitamin D deficiency was detected in 58% of children with DS under the age of 6, with this rate being 75% for preschool children.

Vitamin D is a prohormone that plays a role in the neuromuscular and skeletal system by regulating the serum calcium/phosphorus balance (12). However, the effects of vitamin D are not limited to the musculoskeletal system. Recent data suggests many organs (e.g., osteoblasts, lymphocytes, mononuclear cells, brain, pancreas, small intestine, colon, heart, skin, gonad, prostate, and breasts) to commonly contain these receptors (12,13). Vitamin D levels are important for the musculoskeletal system, both for normal muscle tone and strength and for normal development and mineralization of the skeletal system. Vitamin D levels have particular importance in patients with DS, who commonly present with musculoskeletal pathologies such as hypotonia and osteoporosis (4).

The serum 25 OH vitamin D levels of infants are correlated with those of their mothers during the first eight weeks of life, after which sunlight becomes more determinant (14). In our country, each newborn infant is given 400 IU vitamin D supplement orally from the first day of life until 1 year of age, under the regulation of the Ministry of Health. After 1 year, the daily need is determined as 600 IU, recommended to be given by food and/or oral vitamin D supplementation (15). One study on vitamin D levels in childhood and adolescence in 2015 has emphasized that 61% of all children included had vitamin D deficiency, with vitamin D levels decreasing with increased age (16). In the present study, we found that vitamin D levels were higher during infancy, but increased deficiency was observed in toddler and preschool period. Children with DS may be less exposed to sunlight, particularly during toddler and preschool period due to hypotonia and delay in development. Therefore, physicians who follow children with DS should have a higher awareness of vitamin D deficiency and consider oral supplementation when necessary.

Dogan et al. (16) found preschool children to have a mean vitamin D level of  $23.86\pm 10.64$  ng/ml. Kartalet al. (17) conducted a similar study on healthy preschool children and found them to have a mean vitamin D level of  $35.9\pm 15.4$  ng/ml. In the present study, we found preschool children with DS to have a mean vitamin D level of  $21.06\pm 2.03$  ng/ml. Stagi et al. compared children with DS aged between 2-12 years with a healthy control group and found that the group with DS had significantly lower vitamin D levels. Considered as the first comprehensive evaluation of 25(OH)D levels in children and adolescents with DS, this study highlighted a very high prevalence of vitamin D deficiency in children with DS at different age groups, suggesting vitamin D deficiency to be a significant health problem in these patients (18). To the best of our knowledge, our study is the first to evaluate the prevalence of vitamin D deficiency in preschool children with DS in our country. In this study, we found that the rates of children with DS and below 30 mg/ml vitamin D levels were 41% in the infancy group, 56% in the toddler group, and 78% in the preschool group. Moreover, in comparison to other groups, preschool children were determined to have significantly lower vitamin D levels.

In our patient group, there was quite a high rate of hypothyroidism and some cardiac anomalies (common in children with DS). In fact, even the patients undergoing continuous follow-up for these comorbidities did not have sufficient vitamin D levels.

There has been very little attention on bone health in children with DS. Most clinicians who treat children with DS do not check vitamin D levels on a consistent basis. The most important limitations of our study were its retrospective design, absence of a healthy control group and our lack of information on whether these patients received regular vitamin D supplementation. However, we think that this study will raise awareness in physicians dealing with this group of patients, particularly since the rates of vitamin D deficiency are very high in patients who are followed up for DS, even when they are regularly checked for other comorbidities. At the same time, prospective controlled studies with healthy control groups are needed. There is also need for studies examining the effects of Vitamin D levels on the motor development and bone density of DS patients.

In conclusion, we recommend that children with DS should be regularly followed for their vitamin D levels and given vitamin D supplementation as needed.

**Table 2. Serum 25(OH)D, Ca, P, ALP levels and p values**

	Total (n=121)	Infancy (n=34)	Toddler (n=50)	Preschool (n=37)	P value
Sex (n:F/M)	51/70	15/19	25/25	11/26	>0.05
25(OH) D (nl/ml)	$27.98\pm 19.29$	$33.73\pm 2.83$	$29.35\pm 2.10$	$21.06\pm 2.03$	0.002*
Ca (mg/dl)	$9.39\pm 0.73$	$9.6\pm 0.12$	$9.2\pm 0.12$	$9.3\pm 0.23$	>0.05
P (mg/dl)	$4.92\pm 0.91$	$5.12\pm 0.23$	$4.94\pm 0.12$	$4.73\pm 0.90$	>0.05
ALP (U/L)	$197.66\pm 102.9$	$252\pm 28.4$	$166\pm 10.6$	$187\pm 9.81$	>0.05



**Competing Interests**

The authors declare that they have no competing interest.

**Financial Disclosure**

There are no financial supports.

**Author Contribution**

All authors contributed equally to the article.

**REFERENCES**

1. Çalışkan Özçelik D, Koçer H, Kasım İ, Şencan İ, Kahveci R, Özakara A. D vitamini- Derleme. *Turkish Medical Journal* 2012;6(2):61-67.
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Eng J Med* 2007;357:266-81.
3. de Graaf G, Buckley F, Skotko BG. Estimation of the number of people with Down syndrome in the United States. *Genet Med* 2017;19:439-47.
4. Hawli Y, Nasrallah M, El-Hajj Fuleihan G. Endocrine and musculoskeletal abnormalities in patients with Down syndrome. *Nature Reviews Endocrinology*, 2009;5(6):327-34.
5. Wiseman FK, Alford KA, Tybulewicz VL, Elizabeth M C Fisher. Down syndrome- recent progress and future prospects. *Human Molecular Genetics*, 2009;1(18):75-83.
6. Reza SM, Rasool H, Mansour S, Hemayattalab A. Effects of calcium and training on the development of bone density in children with Down syndrome. *Research in developmental Disabilities*. 2013;34(12):4304-09.
7. Ferry B, Gavris M, Tifrea C, Serbanoiu S, Pop AC, Bembea M et al. The bone tissue of children and adolescents with Down syndrome is sensitive to mechanical stress in certain skeletal locations: a 1-year physical training program study. *Research in Developmental Disabilities*, 2014;35(9):2077-84.
8. Wahl DA, Cooper C, Ebeling PR, J Hilger, K Hoffmann, R Josse, J A Kanis et al. A global representation of vitamin D status in healthy populations. *Archives of Osteoporosis*, 2012;7(1-2):155-72.
9. Pludowski P, Grant WB, Bhattoa HP, Bayer M, Povoroznyuk V, Rudenka E et al. Vitamin D status in central Europe. *International Journal of Endocrinology*, 2014;2014:589587. doi: 10.1155/2014/589587.
10. Holick M.F. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Annals of Epidemiology*, 2009;19(2):73-8.
11. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *The Journal of Clinical Investigation*, 2006;116(8):2062-72.
12. Han SS, Kim M, Kim H, Lee SM, Yun Jung Oh, Lee JP et al. Non-Linear relationship between serum 25 Hydroxyvitamin D and hemoglobin in Korean females: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2010-2011. *PLoS One* 2013 Aug 28;8(8):e72605.
13. Shin JY, Shim JY. Low vitamin D levels increase anemia risk in Korean women. *Clin Chim Acta* 2013;421:117-20.
14. Specker BL, Valanis B, Hertzberg V, Edwards N, Tsang RC. Sunshine exposure and serum 25-Hydroxyvitamin D concentrations in exclusively breast-fed infants. *J Pediatr*. 1985;107(3):372-6.
15. Tezel B, Aydın Ş. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bebek, Çocuk, Ergen İzlem Protokolleri. Ankara-2018 p:171.
16. Doğan N, Colak A, Güden N, Üstüner F. Vitamin D deficiency in children in Aegean Region in Turkey. *Cumhuriyet Medical Journal* 2015;37(1):17-22.
17. Kartal Ö, Gürsel O. The Relationship Between Serum Vitamin D Level, Anemia, and Iron Deficiency in Preschool Children. *Haydarpaşa Numune Med J* 2019;59(3):220-23.
18. Stagi S, Lapi E, Romano S, Bargiacchi S, Brambilla A, Giglio S et al. Determinants of Vitamin D Levels in Children and Adolescents With Down Syndrome. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:896758. doi: 10.1155/2015/896758.

# Cerrahi Geçiren Hastaların Erken Dönem Konfor Düzeyleri

## Comfort Levels of Patients at Early Postoperative Period

Nursevim AYDINGÜLÜ<sup>1</sup>, Sevban ARSLAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü Cerrahi Hastalıklar Hemşireliği Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

<sup>2</sup> Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü Cerrahi Hastalıklar Hemşireliği Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Çalışma, cerrahi geçiren hastaların işlem sonrası erken dönemde konfor düzeylerini belirlemek amacıyla, tanımlayıcı ve kesitsel olarak yürütülmüştür.

**Gereç ve Yöntemler:** Bir üniversite hastanesinin cerrahi kliniklerinde yürütülen araştırmanın örneklemini; bu kliniklerde belirlenen tarihler arasında yatmakta olan, araştırma kriterlerine uyan ve katılımı kabul eden 157 hasta oluşturmuştur. Verilerin toplanmasında "Kişisel Bilgi Formu", ağrı değerlendirmesi için "Görsel Kıyaslama Ölçeği", konfor düzeyini belirlemek için "Erken Postoperatif Konfor Ölçeği- EPKÖ" kullanılmıştır. Verilerin değerlendirmesinde tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır.

**Bulgular:** Araştırma sonucunda hastaların %26,1'inin genel cerrahi, %9,6'sının ortopedi kliniklerinde ameliyat olduğu; %49'unun klinik öyküsünde kronik hastalığının olmadığı, %43,9'unun sürekli ilaç kullandığı, %73,2'sinin daha önce bir cerrahi işlem deneyimlediği, %49'unun ASA I (American Society of Anesthesiologists) grubunda yer aldığı, %63,7'sinin cerrahi işleminin yaklaşık 1 saat sürdüğü tespit edilmiştir. Hastaların %33,1'inin hafif ağrı yaşarken, %3,2'sinin çok şiddetli ağrı yaşadığı belirlenmiştir. Hastaların düzenli ilaç kullanma durumlarına ve ağrı düzeylerine göre EPKÖ puan ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmiştir. Düzenli ilaç kullanan ve hafif ağrı deneyimleyen hastaların ölçek puanları diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur.

**Sonuç:** Yapılan çalışmada hastaların düzenli ilaç kullanması ve ağrı şiddetinin hafif olması erken dönem konfor düzeyini olumlu etkilemiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Postoperatif erken dönem, Cerrahi süreç, Konfor

### Abstract

**Objective:** The study was conducted descriptively and cross-sectionally in order to determine the comfort levels of patients undergoing surgical procedures in the early postoperative period.

**Material and methods:** The sample of the research conducted in the surgical clinics of a university hospital; 157 patients who were hospitalized in these clinics between the specified dates. "Personal Information Form" was used for data collection. "Visual Comparison Scale" for pain assessment and "Early Postoperative Comfort Questionnaire" to determine comfort level. Descriptive statistics were used to evaluate the data.

**Results:** It was found that the patients of 26,1% had general surgery, 9,6% had surgery in orthopedic clinics. 49% had no chronic disease in the clinical history, 43,9% used regular medication, 73,2% had experienced a previous surgical procedure, 49% were in the ASA I (American Society of Anesthesiologists) group. It is seen that the surgical procedure lasted about 1 hour. It was determined that 33,1% of the patients experienced mild pain, while 3,2% experienced very severe pain. It was found that there was a statistically significant difference between the mean scores of EPCQ according to the patients' regular medication use and their pain levels. The mean scale scores of the patients using regular medication and experiencing mild pain were found to be higher than the other groups.

**Conclusion:** In the study, the patients' regular medication use and the mildness of pain positively affected the early period comfort level.

**Keywords:** Early Postoperative Period, Surgical Procedure, Comfort

**Yazışma Adresi:** Nursevim AYDINGÜLÜ, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü Cerrahi Hastalıklar Hemşireliği Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Telefon: +90 322 338 64 84, Mail: naydingulu@cu.edu.tr

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-2058-3966, 0000-0002-8893-9391

**Geliş Tarihi:** 16.10.2020

**Kabul Tarihi:** 03.03.2021

**DOI:** 10.17517/ksutfd.811420

## GİRİŞ

Çağımızda teknolojideki hızlı gelişmeler, yeni teknikler ve tanı yöntemleri cerrahi girişimlere duyulan güveni artırmıştır (1). Sağlık istatistikleri, cerrahi girişimlerin en sık başvurulmuş tedavi yöntemi olduğunu göstermektedir. Lancet Küresel Cerrahi Komisyonu (LCoGS), küresel hastalık yükünün %28 ila %32'sinin cerrahi bakım veya anestezi yönetimi gerektiren hastalıklardan oluştuğunu vurgulamıştır (2-5). Türkiye Sağlık istatistiklerine göre bir yıl içinde bakanlığa bağlı sağlık kuruluşlarına yapılan başvuruların %0.7'si, üniversite veya özel kuruluşlara yapılan müracaatların ise %2.1'i cerrahi girişimle sonuçlanmıştır (6).

Cerrahigirişimler sağlığı geliştirmekle birlikte fizyolojik ve psikolojik etkilere neden olan bir süreçtir. İşlem sonrası ilk 3-4 saatlik dönemi kapsayan erken dönemde hastalar ciddi komplikasyonlar açısından risk altındadır. Hastalarda fizyolojik travmalar ve anestezi maddelerinin etkisiyle solunum obstrüksiyonu, pulmoner ödem, bronkospazm (7), hipo/hipertansiyon, aritmi (8), deliryum gibi hayati fonksiyonları etkileyen komplikasyonlar görülebilmektedir (1). Hastalar, anestezinin etkisinden çıktıkları postoperatif erken dönemde; yara drenajı, intravenöz, nazogastrik ve üriner kateter gibi rahatsız edici araçlarla karşılaşmaktadır. Bu tür girişimler ağrı (9,10), anksiyete, bulantı-kusma (11,12), solunum güçlüğü gibi istenmeyen sonuçlar oluşturmaktadır (13-15). Bu anlamda iyileşme sürecinde hastaların konfor düzeyinin iyi olması yaşam bulgularını, ağrı kontrolünü ve mobilizasyon olumlu etkileyerek iyileşmeyi destekleyecektir.

Tedavinin tüm aşamalarında hastalarla doğrudan temas halinde olan hemşireler, konfor algısını etkileyen faktörleri en iyi şekilde analiz eden kişilerdir. Bakım verilen çevreyi hasta gereksinimlerine yönelik düzenlemek ve iyileşme sürecinin en rahat şekilde geçirilmesini sağlamak hemşirenin sorumluluklarındandır (16,17). Hasta iyileşmesinde konfor, hemşirelik bakım standartlarında bir hedef ve değer olarak görülmektedir (18). Yapılan çalışmalar perioperatif hemşirelik bakım kalitesi ile hastaların konfor düzeyi arasında pozitif yönde ilişki olduğunu göstermektedir (19). Ayrıca, konforlu şekilde geçirilen postoperatif erken dönemin genel konfor düzeyini de olumlu etkilediği bilinmektedir. Buna bağlı olarak hastanın iyileşme sürecinin olumlu etkileneceği söylenebilir (18). Ancak hastaların konforunu etkileyen faktörlerin çeşitliliği düşünüldüğünde bu konuda yapılmış çalışmaların sınırlı sayıda olduğu görülmektedir. Hastaların konfor düzeyini değerlendiren çalışmanın hemşirelik bakım hizmetlerinin ve hastaların yaşam kalitesinin geliştirilmesinde yol gösterici olacağı düşünülmektedir. Bu bağlamda yapılan araştırma soruları şu şekilde belirlenmiştir;

1. Cerrahi geçiren hastaların ameliyat sonrası erken dönemde konforu hangi düzeydedir?

2. Ameliyat sonrası erken dönemdeki hastanın konforunu etkileyen faktörler nelerdir?

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Cerrahi geçiren hastaların işlem sonrası erken dönemdeki konfor düzeylerini belirlemek amacıyla yapılan araştırma, tanımlayıcı ve kesitsel olarak yürütülmüştür. Araştırmanın evrenini, bir üniversite hastanesinin cerrahi kliniklerinde (Üroloji, Kulak Burun Boğaz-KBB, Genel Cerrahi, Beyin Cerrahi, Ortopedi ve Travmatoloji, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi), 31.01.2019-31.04.2019 tarihleri arasında yatmakta olan hastalar oluşturmuştur. Örneklemi ise 18 yaş ve üzerinde olan, iletişim kurulabilen, genel anestezi ile elektif cerrahi geçiren, postoperatif 3-4. saatlerde olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 157 hasta oluşturmuştur.

### Veri Toplama Araçları

Kişisel Bilgi Formu: Kişisel bilgi formunda hastaların sosyodemografik bilgileri (yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, çalışma durumu, gelir düzeyi) ile klinik özellikleri sorgulayan (bulunduğu klinik, kronik hastalık varlığı, sürekli ilaç kullanım durumu, cerrahi deneyimi, yapılan cerrahi girişimin türü ve süresi, ASA (American Society of Anesthesiologists) skoru, konstipasyon, bulantı-kusma gibi komplikasyonların varlığı, ağrı şiddeti, üriner kateter ve dren varlığı) toplam 18 soru yer almaktadır.

**Görsel Kıyaslama Ölçeği (GKÖ):** Ölçek, bir ucu ağrı olmadığını, diğer ucu olabilecek en şiddetli ağrıyı belirten 10 santimetrelik bir çizgiden oluşmaktadır. Hasta bu boş çizgi üzerinde kendi ağrısını işaretlemektedir. "Ağrı yok" başlangıcı ile hastanın işaretlediği nokta arası ölçülerek santimetre olarak kaydedilir (20,21).

**Erken Postoperatif Konfor Ölçeği (EPKÖ):** EPKÖ, konfor kuramı esas alınarak yapılandırılmıştır. Ölçek, hastanın cerrahi öncesi ve sonrası döneme ilişkin genel düşüncelerini yansıtan, kendini kavrama ve hislerini sorgulayan 24 sorudan oluşmaktadır. Ölçeğin 12 sorusu olumlu, 12 sorusu olumsuz deneyimleri sorgulamaktadır. Pozitif maddelerden alınan yüksek puan konfor düzeyinin iyi olduğunu, negatif maddelerden alınan yüksek puan konfor düzeyinin kötü olduğunu gösterir. Ölçeğin değerlendirilmesinde negatif maddelere verilen puanlar ters kodlanarak pozitif maddelere verilen puanlarla toplanır ve ölçeğin toplam puanı hesaplanır. Ölçekte yer alan her bir madde "kesinlikle katılmıyorumdan" "kesinlikle katılıyorum" doğru 1-6 arasında değişen likert tipi puanlamaya sahiptir. Ölçekten maksimum 144, minimum 24 puan alınabilmektedir. Toplam puanın madde sayısına bölünmesiyle 1-6 arasında bir sonuç elde edilir. Ortaya çıkan sonucun sayısal değeri 1'e yaklaştıkça konfor düzeyinin düştüğü, 6'ya yaklaştıkça konfor düzeyinin yükseldiği söylenebilir.

Kolcaba tarafından 2002 yılında geliştirilen ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması 2010'da Üstündağ ve Eti Aslan tarafından yapılmış ve ölçeğin Cronbach's alfa katsayısı 0.83 olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmada ise Cronbach's alfa katsayısı 0.72 olarak bulunmuştur.

## Verilerin Toplanması

Veriler, araştırmacılar tarafından literatür doğrultusunda hazırlanan Kişisel Bilgi Formu ve Erken Postoperatif Konfor Ölçeği kullanılarak toplanmıştır. Araştırmacı, hastalarla ameliyattan çıktıktan sonra 3-4. saatler arasında yüz yüze görüşmüştür. Her görüşme yaklaşık 10-15 dakika sürmüştür.

## Araştırmanın Etik Boyutu

Postoperatif erken dönemdeki hastaların konfor düzeyini inceleyen araştırmaya başlamadan önce Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 4 Ocak 2019 tarih ve 14 sayılı karar ile onay (Etik kurul karar no: 2019/14) alınmıştır. Ayrıca araştırmanın yürütüldüğü üniversite hastanesinden yazılı kurum izni alınmıştır. Helsinki İnsan Hakları Bildirgesi'ndeki yönergelere uygun olarak sözlü onamları alınmıştır. Görüşmeye başlamadan önce hastalara çalışma hakkında bilgi verilmiş ve hastanın sorulara cevap vermesi rızası olduğunun göstergesi olarak kabul edilmiştir.

## İstatistiksel Analiz

Veriler, SPSS 22.00 paket programı ile analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler için frekans ve yüzdelik hesaplama, normal dağılım gösteren veriler için bağımsız gruplarda t testi, normal dağılım göstermeyen verilerde ise Kruskal Wallis testi kullanılmıştır.

## SONUÇLAR

Hastaların yaş ortalamasının  $47.57 \pm 18,96$  olduğu, %52,9'unun erkek, %33,8'inin orta öğretim mezunu, %63,7'si-

nin evli olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %73,9'unun çalışmadığı, %66,2'sinin aylık gelirinin giderine denk olduğu belirlenmiştir. Ölçekten alınan toplam puan ortalamasının  $5.01 \pm 0.47$  olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen EPKÖ puan ortalaması ile hastaların; cinsiyet, eğitim, medeni durum, çalışma durumu ve gelir düzeyi değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ( $p > 0.05$ ) (**Tablo 1**).

Hastaların %26,1'inin genel cerrahi, %21'inin üroloji, %19,1'inin plastik cerrahi kliniklerinde ameliyat oldukları tespit edilmiştir. Klinik öyküler incelendiğinde hastaların %49'unun kronik hastalığının olmadığı, %56,1'inin sürekli kullandığı bir ilacın bulunmadığı, %73,2'sinin daha önce bir cerrahi işlem deneyimlediği tespit edilmiştir. Hastaların %66,2'sinin açık cerrahi geçirdiği, %49'unun ASA I grubunda yer aldığı, %63,7'sinin cerrahi işleminin yaklaşık 1 saat sürdüğü belirlenmiştir.

Ameliyat sonrası erken dönemde hastaların 19,7'si konstipasyon, 28,7'si bulantı-kusma komplikasyonları yaşadığı bildirilmiştir. 33,8'inde üriner kateter, 37,6'sının insizyon alanından adren bulunduğu tespit edilmiştir. Ağrı yaşayan bireylerin %33,1'inin hafif, %3,2'sinin çok şiddetli ağrı yaşadığı saptanmıştır.

Hastaların bulunduğu klinik, kronik hastalık varlığı, cerrahi deneyimi, cerrahi girişim türü, ASA skoru ameliyat süresi, konstipasyon durumu, üriner kateter varlığı, dren varlığı ve bulantı-kusma durumlarına göre EPKÖ puan ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ( $p > 0.05$ ) (**Tablo 2**).

Düzenli ilaç kullanma durumlarına göre EPKÖ puan or-

**Tablo 2. Hastaların Klinik Özelliklerine Göre EPKÖ Puan Ortalamalarının Karşılaştırılması**

Klinik Özellikler	Sayı	%	X ± SD	p
Klinik				
Genel Cerrahi	41	26.1	4.96±0.49	KW=9.778 p=0.082
Üroloji	33	21.0	5.10±0.40	
Plastik cerrahi	30	19.1	5.08±0.43	
KBB	23	14.6	5.07±0.58	
Ortopedi	15	9.6	4.67±0.48	
Beyin Cerrahi	15	9.6	4.99±0.39	
Kronik Hastalık Varlığı				
Var	80	51.0	5.05±0.43	t=-1.151 p=0.251
Yok	77	49.0	4.96±0.51	
Sürekli İlaç Kullanım Durumu				
Var	69	43.9	5.10±0.42	t=2.133 p=0.035
Yok	88	56.1	4.93±0.50	
Cerrahi Deneyim				
Var	115	73.2	5.04±0.44	t=1.494 p=0.137
Yok	42	26.8	4.91±0.55	
Cerrahi Girişim Türü				
Açık Cerrahi	104	66.2	4.97±0.49	t=-1.320 p=0.189
Laparoskopik Cerrahi	53	33.8	5.08±0.44	

ASA				
1	77	49.0	4.96±0.51	KW=2.614 p=0.271
2	70	44.6	5.07±0.42	
3	10	6.4	4.89±0.50	
Ameliyat Süresi				
0-1 saat	100	63.7	4.99±0.52	KW=0.636 p=0.728
2-5 saat	51	32.5	5.02±0.38	
5 saat ve üstü	6	3.8	5.17±0.34	
Konstipasyon Durumu				
Var	31	19.7	5.01±0.50	t=0.002 p=0.999
Yok	126	80.3	5.01±0.47	
Bulantı-Kusma Durumu				
Var	45	28.7	4.94±0.40	t=-1.159 p=0.248
Yok	112	71.3	5.04±0.50	
ÜrinerKateter Varlığı				
Var	53	33.8	5.05±0.38	t=0,862 p=0,390
Yok	104	66.2	4.98±0.51	
Dren Varlığı				
Var	59	37.6	5.00±0.46	t=-0,129 p=0,897
Yok	98	62.4	5.01±0.48	
Ağrı Düzeyi				
Ağrı yok	37	23.6	5.12±0.45	KW=17,643 p=0.001
Hafif Ağrı	52	33.1	5.13±0.43	
Orta şiddetli ağrı	38	24.2	4.96±0.47	
Şiddetli ağrı	25	15.9	4.70±0.43	
Çok şiddetli ağrı	5	3.2	4.78±0.63	

talamaları arasında anlamlı fark olduğu ve ilaç kullanan hastaların ölçek puan ortalamasının kullanmayan hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ( $p<0.05$ ).

Hastaların ağrı düzeyine göre EPKÖ puan ortalamaları arasında anlamlı fark olduğu bulunmuştur. Ağrısı olmayan veya hafif ağrı deneyimleyen hastaların ölçek puan ortalamasının orta, şiddetli veya çok şiddetli ağrı deneyimleyen hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ( $p<0.05$ ).

## TARTIŞMA

Ameliyat sonrası dönemde hastaların ağrı, bulantı, kaygı gibi sorunlar yaşaması iyileşme hızını ve konfor düzeyini olumsuz yönde etkilemektedir (24). Yapılan çalışmada, cerrahi sürecin hastaların konforları üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmada, hastaların erken postoperatif konfor ölçeği toplam puan ortalamalarının iyi düzeyde olduğu ve kliniklere göre anlamlılık göstermediği saptanmıştır. Literatürde cerrahi geçiren tüm hastalarıda dahil eden çalışmalara rastlanmamıştır. Bu nedenle bulgularspesifik hasta grupları ile yürütülen çalışmalarla tartışılmıştır. Gurcaayır ve Karabulut'un ortopedik cerrahigeçiren hastalarla yaptığı çalışmada hastaların konfor düzeyi puan ortalamaları  $3.31±0.32$ ; Ören'in göğüs cerrahisi işlemi geçiren hastalarla yaptığı çalışmada ise hastaların erken dönem konfor düzeyi puan ortalamalarının  $4.96±0.56$  olduğu belirlenmiştir (16,18). Yılmaz ve ark.'nın ortopedi kliniğinde cerrahi işlem geçiren hastalarla yaptığı çalışmada hastaların konfor düzeyi puan ortalamalarının

$4.26±0.58$  olduğutespit edilmiştir(19).Yapılan çalışmada hastaların konfor düzeyi puan ortalamasının, daha önce yapılan benzer çalışmalardan yüksek olduğu görülmektedir. Çalışmanın tüm cerrahi geçiren hastaları kapsamı bu sonuçta etkili olabilir.

Hastaların %43.9'unun sürekli ilaç kullandığı ve ilaç kullananların ölçek puan ortalamasının kullanmayan hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Hastaların çoğunun (%49) ASA I'de olduğu için tedavi amacıyla değil, destek amaçlı ilaç kullandığı; bunların da iyileşmeyi ve konforu olumlu etkilediği düşünülebilir. Vitamin ve mineraller de dahil olmak üzere düzenli olarak ilaç kullanımı, vücudun fizyolojik ihtiyaçlarının karşılanması, organ işlevlerinin düzenlenmesi ve hastalığa bağlı ortaya çıkabilecek semptomların kontrol altına alınması ile hasta konforunu arttıracaktır. Ayrıca hastaların ilaç etkileşimi düşüncesiyle sigara-alkol gibi madde kullanımından kaçınmaları yaşam kalitelerini iyileştiren bir faktördür. Altuntaş ve ark.'nın yaptığı çalışmada kronik hastalığı olan bireylerin yaşam kalitelerini arttırmak amacıyla yaşamlarını ilaç alımına göre düzenledikleri ve davranışlarını değiştirdikleri görülmüştür (25). Bu sonuca göre, ilaç kullanımına bağlı olarak yaşamlarını düzenleyen ve sağlığı geliştirme davranışları edinen bireylerin konfor düzeylerinin daha yüksek olması beklenen bir durumdur.

Çalışmada, hastaların %73.2'sinin daha önce bir cerrahi işlem geçirdiğibelirlenmiştir. Ancak hastaların daha önce bir cerrahi deneyimi olması konfor düzeyinin anlamlı ölçüde



etkilememiştir. Elde edilen sonuçları destekleyen çalışmalar olduğu gibi farklı sonuçlar elde eden çalışmalar da mevcuttur. Koroner Arter Bay-PassGraft (KABG) cerrahisi geçiren ve günübürlük cerrahi olan hastalarla yürütülen çalışmalarda, cerrahi deneyimin konfor düzeyini etkilemediği belirlenmiştir (26-28). Büyükanal Şahin ve Rızalar (2018) ile Ören'in (2018) çalışmaları ise daha önce bir cerrahi işlem geçirmiş olan hastaların konfor düzeyinin anlamlı oranda daha yüksek olduğunu göstermiştir (14,18). Cerrahi deneyimleyen hastaların süreçle ilgili bilgi sahibi olması ve hastane ortamına aşına olmasının hasta konforunu arttırabileceği düşünülebilir. Ancak diğer yandan, yaşanan cerrahi deneyimin hastane süreci ile ilgili olumsuz duygusal izler bırakmış olabileceği unutulmamalıdır.

Cerrahi işlem süresinin ameliyat sonrası insizyon alanına ek olarak farklı bölgelerde ağrı yaşanmasına neden olabileceği bilinmektedir. Ören'in çalışmasında da cerrahi girişimin süresine göre konfor düzeyi incelendiğinde girişim süresi uzadıkça hastalarda anksiyete düzeyinin arttığı ve erken dönem konforu ile genel konfor düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir (18). Ancak yapılan çalışmada ameliyat süresinin postoperatif erken dönemde hasta konforunu etkilemediği görülmüştür. Araştırmadaki hastaların %63.7'si 1 saatten daha kısa süren cerrahi işlem geçirdiği belirlenmiştir. Hastaların çoğunluğunun kısa süren ameliyatlara geçirmesi masada uzun süre aynı pozisyonda kalmaya bağlı rahatsızlıkları önlediği düşünülmektedir.

Ameliyat sonrası ağrı, hastalarda anksiyete ve strese neden olan bir deneyimdir. Hastaların ağrı şiddetine göre konfor düzeyi incelendiğinde ağrısı olmayan veya hafif ağrı deneyimleyen hastalar, erken dönemde iyileşme sürecini şiddetli ağrı yaşayanlara göre daha konforlu geçirmiştir. Bu durum beklenen bir sonuçtur ancak ağrı deneyimleri ile konfor durumlarını karşılaştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Sönmez'in çalışmasında ameliyat sonrası ağrı yaşamayan hastaların konfor düzeyleri ağrısı olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (26). Bununla birlikte başka bir çalışmada orta şiddette ağrı yaşayan bireylerin konfor düzeyi hafif ağrısı olanlardan daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, ağrısı azalan bireylerin diğer konfor gereksinimlerine olan beklentilerinin artmasına bağlanmıştır (14).

Elde edilen sonuçlar, hastaların bireysel ve klinik özelliklerinin değişmesine bağlı olarak farklılık göstermektedir. Bu bağlamda daha ayrıntılı araştırmaların yapılmasına ihtiyaç olduğu söylenebilir. Literatürdeki çalışmalarla karşılaştırılan araştırma sonuçlarının, cerrahi geçiren hastaların postoperatif erken dönemde konforunu etkileyen faktörleri ve nedenlerini açıklamak amacıyla kullanılabilirliği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, Yapılan çalışma sonucunda cerrahi sonrası erken dönemdeki hastaların konforunun iyi düzeyde olduğu söylenebilir. Ayrıca düzenli olarak sürekli ilaç kullanan hastaların, ağrısı olmayan veya hafif şiddette ağrısı olan hastaların konfor düzeyi anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Bu bağlamda ağrı kontrolünün sağlanması ile hastaların konfor düzeyi yükselerek iyileşmelerini olumlu etkileyeceği söylene-

bilir. Hemşirelerin ameliyat sonrası ağrı kontrolünde doğru ve ayrıntılı bir değerlendirme yaparak bakım girişimlerini uygulaması gerekmektedir. Sağlık kurumlarında hizmet içi eğitimlerin düzenlenmesi hemşirelerin ağrı konusunda duyarlılık ve farkındalık kazanmasında faydalı olacaktır. Ayrıca hastanelerde ağrıyı değerlendirmek için uygun ölçeklerin kullanılması ve multimodal analjezi protokollerinin geliştirilmesi önerilmektedir. Hastaların ağrı yönetimi konusunda bilgilendirilmesi, ameliyat sonrası yaşanacak anksiyeteyi azaltarak ağrı kontrolünü destekleyecektir. Ek olarak, hastaların ameliyat öncesinde sürekli kullandığı ilaçlarının sorgulanmalı ve sağlığı geliştirme davranışları kazanması yönünde desteklenmelidir.

### Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

### Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti

Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler

### KAYNAKLAR

1. Aksoy G, Kanan N. Cerrahi Hemşireliği I. 2. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, Mart 2017: 335-348.
2. Rose J, Chang DC, Weiser TG, Kassebaum NJ, Bickler SW. The role of surgery in global health: analysis of United States inpatient procedure frequency by condition using the Global Burden of Disease 2010 framework. PLoS one, 2014; 9(2).
3. Shrimel MG, Bickler SW, Alkire BC, Mock C. Global burden of surgical disease: an estimation from the provider perspective. The Lancet Global Health, 2015; 3: 8-9.
4. Meara JG, Leather AJ, Hagander L, Alkire BC, Alonso N, Ameh EA, Mérisier ED. Global Surgery 2030: evidence and solutions for achieving health, welfare, and economic development. International journal of obstetric anaesthesia, 2016; 25: 75-78.
5. Global Surgery & Anaesthesia Statistics- The Importance of Data Collection, 2018 <https://static1.squarespace.com/static/5435b2b9e4b0e1fd29fa9d26/t/5aa2b3374192023932fb6690/1520612157567/Surgical%26AnaesthesiaData-Report.pdf>
6. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2018 <https://www.saglik.gov.tr/TR,62400/saglik-istatistikleri-yiligi-2018-yayinlanmistir.html> Erişim Tarihi: 25.12.2019
7. Miskovic A, Lumb AB. Postoperative Pulmonary Complications. BJA: British Journal of Anaesthesia, 2017; 118(3): 317-334.
8. Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, Lyons K, McMullen M, Srinathan S, Sessler DI. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Non-cardiac Surgery. Canadian Journal of Cardiology, 2017; 33(1): 17-32.
9. Gan TJ, Habib AS, Miller TE, White W, Apfelbaum JL. Incidence, Patient Satisfaction, and Perceptions of Post-Surgical Pain: Results From a US National Survey. Current Medical Research and Opinion, 2014; 30(1): 149-160.

10. Gan TJ. Poorly Controlled Postoperative Pain: Prevalence, Consequences, and Prevention. *Journal of Pain Research*, 2017;10: 2287.
11. Cao X, White PF, Ma H. An Update on the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Journal of Anesthesia*, 2017; 31(4): 617-626.
12. Hines S, Steels E, Chang A, Gibbons K. Aromatherapy for Treatment of Postoperative Nausea and Vomiting. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018.
13. Harke N, Godes M, Habibzade J, Urbanova K, Wagner C, Zecha H, Witt, JH. Postoperative Patient Comfort in Suprapubic Drainage Versus Transurethral Catheterization Following Robot-Assisted Radical Prostatectomy: A Prospective and Randomized Clinical Trial. *World journal of urology*. 2017; 35(3): 389-394.
14. Büyükcünalan Şahin P, Rizalar S. Ameliyat Geçiren Hastalarda Konfor Düzeyi ve Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi. *Journal of Health Science and Profession-HSP*.2018; 5(3): 404-413.
15. Myles PS, Boney O, Botti M, Cyna AM, Gan TJ, Jensen MP, Sessler DI. Systematic Review and Consensus Definitions for the Standardised Endpoints in Perioperative Medicine (StEP) initiative: patientcomfort. *British journal of anaesthesia*, 2018; 120(4): 705-711.
16. Gurcayir D, Karabulut N. The Effects of the Training Provided to Patients Who are Scheduled for Hip Prosthesis Surgery on the Level of Postoperative Comfort and Daily Activities. *International Journal*, 2017; 10(1): 403.
17. Wilson L, Kolcaba W. Practical application of Comfort Theory In The Perianesthesia Setting. *Journal of PeriAnesthesia Nursing*, 2004; 19: 164-173.
18. Ören B. Göğüs Cerrahisi Uygulanan Hastaların Konfor ve Anksiyete Düzeyini Etkileyen Faktörler. *Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi*, 2018; 5(3): 324-332.
19. Yılmaz E, Çeçen D, Toğaç HK, Mutlu S, Havva K, Aslan A. Ameliyat Sürecindeki Hastaların Konfor Düzeyleri ve Hemşirelik Bakımları. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2018; 5(1): 3-9.
20. Bourdel N, Alves J, Pickering G, Ramilo I, Roman H, Canis M. Systematic Review of Endometriosis Pain Assessment: How to choose a scale?. *Human Reproduction Update*, 2014; 21(1):136-152.
21. Temiz Z, Özer N. Ameliyat Sonrası Ağrı Şiddetinin Dört Farklı Ağrı Ölçeği İle Karşılaştırılması. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2015; 18(4).
22. Anuş Topdemir E, Sarıtaş S. Laparoskopik Kolesistektomi Sonrası Akupresür ve Reiki Uygulamasının Hastaların Ağrı ve Konfor Düzeyine Etkisi. (Yayımlanmamış yüksek lisans tezi) İnönü Üniversitesi/Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Malatya, 2019
23. Üstündağ H, Eti Aslan F. Perianestezi Konfor Ölçeğinin Türkçe'ye Uyarlanması. *Türkiye Klinikleri J Nurs*. 2010; 2(2): 94-9
24. Moore M, Schuler M, Wilson S, Whisenhunt M, Adams A, Leiker B, Gibson C. More than pills: alternative adjunct therapies to improve comfort in hospitalised patients. *BMJ Open Qual*, 2019; 8(2): e000506.
25. Altuntaş O, Esra A, Huri M. Kronik Hastalıklarda İlaç Kullanımının Yaşam Kalitesi ve Sosyal Katılıma Etkisi Üzerine Nitel Bir Çalışma. *Ergoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi*, 2015; 3(2): 79-86
26. Sönmez A. Koroner Arter Bypass Greft Ameliyatı Uygulanan Hastaların Konfor Ve Kaygı Deneyimlerinin Değerlendirilmesi. (Yayımlanmamış yüksek lisans tezi) Trakya Üniversitesi/Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Edirne, 2013.
27. Üstündağ H. Koroner Arter Bypass Greft Cerrahisi Uygulanan Hastaların Konfor Düzeyi, Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2009.
28. Yöntem Amaç H, Çam R. Günübirlik Cerrahide Hasta Konforu Ve Hasta Konforunu Etkileyen Etmenler. *Adıyaman Üni. Sağlık Bilimleri Derg*, 2019; 5(1):1222-1237.

# Elektif Sezaryen Vakalarında Genel ve Spinal Anestezinin Hasta Memnuniyeti Açısından Karşılaştırılması

## Comparison of General and Spinal Anesthesia in Elective Cesarean Section in Terms of Patient Satisfaction

Cengizhan YAVUZ<sup>1</sup>, Gökçe Gişi<sup>1</sup>, Aykut Urfalıoğlu<sup>1</sup>, Ömer Faruk Boran<sup>1</sup>, Bora Bilal<sup>1</sup>, Gözen Öksüz<sup>1</sup>, Mahmut Arslan<sup>1</sup>, Hafize Öksüz<sup>1</sup>, Hüseyin Yıldız<sup>2</sup>, Şeyma Bahar<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

<sup>2</sup> Medical park Gaziantep Hastanesi, Gaziantep, Türkiye

<sup>3</sup> Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi Kadın Doğum ve Çocuk Ek Hizmet Binası, Kahramanmaraş, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Elektif sezaryenlerde spinal ve genel anesteziyi anne memnuniyeti açısından kıyaslamayı amaçladık. Ek olarak hastaların kaygı düzeylerinin anestezi yöntemi seçimine etkisini araştırdık.

**Gereç ve Yöntemler:** Elektif sezaryen ile opere olan 101 gönüllü hasta prospektif olarak araştırıldı. Hastalar anestezi yöntemlerini kendileri tercih etti. Spinal anesteziyi tercih eden 51, genel anesteziyi tercih eden 50 hasta araştırıldı. Hastaların operasyon öncesi anestezi ile ilgili endişeleri soruldu. Operasyon öncesi kaygı düzeyleri Durumluluk-Süreklilik Kaygı Ölçeği (STAI= State-Trait Anxiety Inventory) ile tespit edildi. Operasyondan 24 saat sonra komplikasyonlar sorgulandı ve memnuniyet düzeyi ölçümü için ameliyat sonrası iyileşme kalitesini ölçen Memnuniyet-Derlenme Kalitesi Ölçeği (QoR-40= Quality of Recovery-40) anketi hastalara uygulandı.

**Bulgular:** Genel anesteziyi tercih eden hastaların kaygı düzeyi daha yüksek bulundu (p:0.000). Hastaların anestezi den en büyük endişeleri ameliyat sonrası uyanmamak (%53.5), yoğun bakımda kalmak (%18.8), ameliyat sonrası ağrı (%11.9) olarak tespit edildi. Postoperatif komplikasyonlardan bulantı-kusma, bel, sırt ağrısı ve nefes darlığı gelişen hastaların QoR-40 değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu gözlemlenmiştir. Spinal anestezi ile opere olan hastaların QoR-40 puanları daha yüksekti (p:0.014).

**Sonuç:** Spinal anestezi ile opere olan hastaların daha memnun oldukları tespit edildi. Genel anesteziyi tercih eden hastaların kaygı düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü.

**Anahtar kelimeler:** Sezaryen, Genel anestezi, Spinal anestezi, Anksiyete, Memnuniyet

### Abstract

**Objective:** We aimed to compare spinal and general anesthesia in terms of maternal satisfaction in elective cesarean sections. In addition we investigated the effect of patients' anxiety levels on the choice of anesthesia method.

**Material and Methods:** 101 volunteer patients undergoing elective cesarean section were prospectively investigated. The patients preferred the anesthesia methods themselves. 51 patients who preferred spinal anesthesia and 50 patients who preferred general anesthesia were investigated. The patients were asked about their concerns about anesthesia before the operation. Anxiety levels before the operation were determined with the State-Trait Anxiety Inventory (STAI). 24 hours after the operation, Quality of Recovery-40 Scale was used to evaluate their satisfaction levels. And possible complications were questioned.

**Results:** The anxiety level of the patients who preferred general anesthesia was found to be higher (p:0.000). The biggest fears of the patients about anesthesia were not waking up after surgery (53.5%), staying in the intensive care unit (18.8%), and post-operative pain (11.9%). It was observed that the QoR-40 values of the patients who developed postoperative complications such as nausea-vomiting, low back pain and shortness of breath were statistically significantly lower. The QoR-40 scores of the patients who were operated under spinal anesthesia were higher (p:0.014).

**Conclusion:** We found that patients who were operated under spinal anesthesia were more satisfied. It was observed that those who preferred general anesthesia had higher anxiety levels.

**Key words:** Cesarean section, General anesthesia, Spinal anesthesia, Anxiety, Satisfaction

**Yazışma Adresi:** Cengizhan YAVUZ, Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye  
Telefon: +0 344 300 33 75-0543 484 33 29, Mail: cengizhanyavuz@windowslive.com

**ORCID No(sırasıyla):** 0000-0003-4627-7403, 0000-0003-1863-6878, 0000-0002-0657-7578, 0000-0002-0262-9385, 0000-0003-3884-8042, 0000-0001-5197-8031, 0000-0002-2820-1547, 0000-0002-6156-4607, 0000-0003-0852-774X, 0000-0003-3498-9606

**Geliş Tarihi:** 08.06.2021

**Kabul Tarihi:** 12.08.2021

**DOI:** 10.17517/ksutfd.949441

## GİRİŞ

Günümüzde sezaryen oranları giderek artmakta olup Türkiye Halk Sağlığı kurumunun sonuçlarına göre 2019 yılında sezaryen ameliyatının canlı doğumlar içindeki oranı % 54.4 olmuştur (1). Anestezistin sezaryen operasyonlarında optimal anestezi ve analjezi sağlayabilmesi için; gebeliğin ve doğumun fizyolojik değişikliklerini, anestezik ajanların fetüs ve yenidoğan üzerindeki direkt ve indirekt etkilerini, değişik anestezik tekniklerinin risk ve yararlarını ve anestezi uygulamalarındaki obstetrik komplikasyonların önemini iyi bilmesi gerekmektedir. Tüm anne adayları için ideal bir anestezik yöntem yoktur. Anestezi seçimi; anne adayının isteğine, obstetrik ihtiyaca ve anestezistin deneyimine bağlıdır (2).

Spinal anestezi epidural anestezie göre daha hızlı yapılabilmesi, kuvvetli duyu ve motor bloğu ile ideal ameliyat koşulları oluşturması, düşük dozlar kullanıldığından lokal anestezik toksisite riskinin düşük olması ve bebeğe ilaç geçişinin minimal olması gibi avantajları nedeniyle daha çok tercih edilmektedir (3). Genel anestezi ise çok hızlı ve güvenilir başlangıca sahip olması, sempatik blok ve hipotansiyon yapmaması açısından avantajlı olmasına karşın; pulmoner aspirasyon riski, hastanın entübe veya ventile edilememesi ve ilaçların fetal depresyona neden olabilmesi gibi risklere sahiptir (4). Sezaryen doğum için modern anestezik bakım son derece güvenli olsa da hava yolu yönetimindeki güçlükler nedeniyle, genel anestezide görülen komplikasyon oranı bölgesel anestezide görülen komplikasyon oranından daha fazladır (5). Hastaların anestezi ile ilgili endişeleri ve yüksek anksiyete düzeylerinin anestezi yöntemi seçimini etkileyebileceğini düşünerek planladığımız çalışmamızda elektif sezaryen yapılan miadında gebelerde preoperatif kaygı düzeylerini ölçerek, spinal anestezi altında sezaryen uygulanan olgular ile genel anestezi altında sezaryen yapılan olguları hasta memnuniyeti açısından karşılaştırdık. Ortaya çıkacak sonuçlar ışığında; elektif sezaryen olgularında anne konforunun arttırılabilmesi noktasında genel anestezi ve spinal anestezinin günümüz itibarı ile ulaştığı düzeyin hasta memnuniyeti üzerinden değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Üniversite yerel etik kurulunun onayı (Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi 2015; protokol no: 01; karar no:03) alındıktan sonra Şubat 2015-Nisan 2015 tarihlerinde elektif sezaryen operasyonuna alınan 15-49 yaş arası ASA-1 ve ASA-2 sınıfı gebelerastgele yöntemle seçilerek çalışmaya dahil edildi. Bu kapsamda elektif sezaryene alınan genel anestezi yöntemiyle 50 hasta, spinal anestezi yöntemiyle 51 hasta çalışmaya alınarak, örneklem 101 hastadan oluşturulmuştur. Bu çalışma Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamızda hastaların kaygı düzeylerini ölçmek için STAI (State-Trait Anxiety Inventory = Durumluluk-Süreklilik Kaygı Ölçeği) kullandık. STAI durumluluk ve süreklilik kaygı düzeylerini değerlendiren yirmişer soruluk iki ölçekten oluşmaktadır.

Anestezi öncesi muayene sırasında onamı alınan hastaların, STAI-2 kaygı ölçeği formu doldurularak süreklilik kaygı ölçeği puanları tespit edildi. Ayrıca gebelerin eğitim düzeyi, çalışma durumu, daha önceki anestezi deneyimi ve gebelik sayısı kaydedildi. Hastalara preoperatif anestezi ile ilgili endişelerinin olup olmadığı soruldu ve en çok endişe ettiği ilk üç neden not edildi.

Ameliyat günü preoperatif hazırlık odasında hastalardan STAI-1 durumluluk kaygı ölçeğini doldurmaları istendi. Kullanılan bu iki ölçekte deelde edilen toplam puan 20 ile 80 arasında değişmekte ve büyük puan yüksek kaygı seviyesini, küçük puan ise düşük kaygı seviyesini göstermektedir.

Yöntemler hakkında bilgilendirme sonrası genel veya spinal anestezi arasında kendi seçimini yapan hastalara 500 cc %0.9 sodyum klorürlü izotonik mayi verildi ve premedikasyon yapıldı. Ameliyathane odasına alınan hastalara standart noninvasiv monitörizasyon yapıldı. Genel anesteziyi tercih eden hastalar preoksijenasyon sonrası 2 mg/kg propofol ve 1.5 mg/kg süksinilkolin indüksiyonu sonrası entübe edildi. Bebeğin çıkımıyla birlikte sevofluran ile anestezie devam edildi ve postoperatif ağrı için fetüs çıkımından sonra 0.5 mg/kg tramadol uygulandı. Operasyon bitiminde spontan solunumu dönen hasta ekstübe edilip uyandırıldı. Sonrasında postoperatif takip odasına alınıp, servise gönderildi.

Spinal anesteziyi tercih eden hastalara monitörizasyon sonrası oturur pozisyonda medyan yaklaşımla, 27 gauge pencil point veya 25 gauge quince uçlu spinal iğne ile subaraknoid aralığa 10-12 mg marcaine spinal heavy verilerek spinal anestezi uygulandı. Spinal anestezi düzeyi kontrol edildi ve yeterli duyu alanına ulaşılması ile operasyona başlandı. Her iki grupta intraoperatif hemodinamik parametreler, efedrin ihtiyacı kaydedildi.

Postoperatif 24. saatte tüm hastalar servise ziyaret edildi ve 40-200 arasında puanlanan QoR-40 (Quality of Recovery-40) hasta memnuniyet derlenme kalitesi ölçeği dolduruldu. Myles tarafından geliştirilen QoR-40 emosyonel durum, fiziksel konfor, psikolojik destek, fiziksel bağımlılık ve ağrı alt komponentlerini içerir. 40 sorudan oluşur. Ayrıca hastalarda oluşabilecek ve memnuniyetsizliğe neden olabilecek komplikasyonlar sorgulandı.

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS for Windows 20.0 Türkçe paket programı kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluk analizi Kolmogrov-Smirnov testi ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama  $\pm$  standart sapma ve % ile ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Ki Kare, gruplar arası karşılaştırmalarda Student t testi kullanıldı.  $p < 0.05$  anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

## SONUÇLAR

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması  $29.7 \pm 5.59$  olarak, ağırlık ortalaması  $77.79 \pm 12.2$  olarak tespit edildi. Hastaların eğitim düzeyi, çalışma durumu ve anestezi deneyimi olup olmaması ile anestezi yöntemi seçimi arasında istatistiksel



olarak anlamlı fark bulunmadı, ancak tabloda görüldüğü gibi spinal anesteziyi seçenlerin gebelik sayısı, genel anesteziyi seçen hastalardan anlamlı olarak fazlaydı (**Tablo 1**).

**Tablo 1. Demografik özelliklerine göre anestezi yöntemi seçimi**

	Genel anestezi	Spinal anestezi	p
Yaş	28,4±4,8	30,9± 6	0,029
Boy	158,3±4,5	159,8± 6,1	0,171
Ağırlık	76,3 ± 10,8	79,2± 13,5	0,228
Gebelik sayısı	2,7 ± 1,19	3,3± 1,15	0,029

Genel anesteziyi tercih eden hastaların STAI-1 puanlarının ortalama değeri 53.08±7.92 iken spinal anesteziye 47.15±6.65 idi (**Tablo 2**). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0.000). STAI-2' de ise durum genel anesteziye 42.06±4.88 iken spinal anesteziye 43.19±3.93 olup, bu değerler arasında anlamlı fark bulunmadığı tespit edilmiştir (p:0.201). Genel anestezi ile opere olan hastaların QoR-40 değerlerinin ortalaması 170.60±11.06 tespit edilmiştir. Spinal anesteziye ise bu değer 175.33±7.75 idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0.014).

**Tablo 2. Genel ve spinal anestezinin STAI-1, STAI-2 ve QoR-40 açısından karşılaştırılması**

	STAI-1	STAI-2	QoR-40
Genel anestezi	53,08 ± 7,92	42,06 ± 4,88	170,60 ± 11,06
Spinal anestezi	47,15 ± 6,65	43,19 ± 3,93	175,33 ± 7,75
p	0,000	0,201	0,014

İntraoperatif hemodinamik veriler karşılaştırıldığında sistolik kan basıncının 5. dk da, diastolik ve ortalama kan basıncının 5. 15. ve 30. dk da spinal anesteziye anlamlı olarak düşük bulunduğu görülmüştür (p<0.005). Spinal anestezi yapılan 51 hastanın 24'ünde (%47.1) hipotansiyon gelişmiş ve bu hastalara efedrin uygulanmıştır.

**Tablo 3**'de postoperatif komplikasyonların gruplara göre görülme sıklığı ve karşılaştırılması gösterilmiştir. Bilinç bulanıklığı ve nefes darlığı istatistiksel olarak anlamlı şekilde genel anestezi grubunda daha yüksek tespit edilmiştir.

**Tablo 3. Postoperatif komplikasyonların gruplara göre görülme sıklığı ve karşılaştırılması**

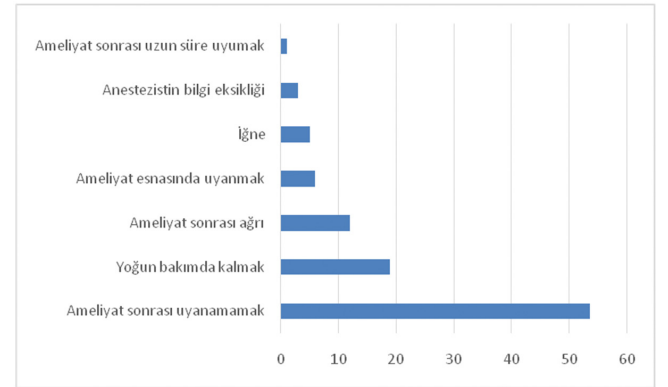
	Spinal anestezi (n=51) n (%)	Genel anestezi (n=50) n (%)	p
Bulantı-kusma	9 (17,6)	15 (30)	0,145
Bel sırt ağrısı	14 (27,5)	14 (28)	0,951
Baş dönmesi	3 (5,9)	9 (18)	0,056
Bilinç bulanıklığı	0 (0)	10 (20)	0,001
Nefes darlığı	4 (7,8)	11 (22)	0,045

Postoperatif komplikasyonların hasta memnuniyetine etkisini değerlendirmek için komplikasyon olan ve olmayan hastaların QoR-40 puan ortalamaları karşılaştırılmıştır (**Tablo 4**). Bulantı-kusma, bel sırt ağrısı ve nefes darlığı gelişen hastaların QoR-40 değerlerinin, gelişmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu gözlenmiştir

**Tablo 4. Postoperatif komplikasyonların QoR-40 yönünden karşılaştırılması**

	Oldu (QoR-40 ort±s.d.)	Olmadı (QoR-40 ort±s.d.)	P
Bulantı-kusma	167,8±9,0	174,5±9,4	0,003
Bel sırt ağrısı	165,2 ± 10,5	175,9 ± 7,6	0,000
Baş dönmesi	170,5± 8,1	173,3± 9,9	0,350
Bilinç bulanıklığı	168,9 ± 10,04	173,4 ± 9,7	0,165
Nefes darlığı	160,33 ± 10,4	175,1 ± 7,8	0,000

Çalışmamızda anestezi öncesi endişe edilen birinci nedenler içinde en sık ameliyat sonrası uyanmamak (% 53.5) işaretlenmiştir. Bunu sıklık sırasına göre yoğun bakımda kalmak (%18.8), ameliyat sonrası ağrı (%11.9) ve **Şekil 1**'de görülen diğer nedenler takip etmektedir.



**Şekil 1.** Anestezi öncesi ilk sırada endişe edilen nedenlerin yüzdesi



## TARTIŞMA

Çalışmamızda genel anesteziyi tercih eden hastaların STAI-1 (durumluluk) puanlarının anlamlı yüksek olduğu yani daha endişeli oldukları gözlenmiştir. Klinik deneyimlerimizde de özellikle acil vakalarda iyi bilgilendirilmemiş endişeli hastaların hiçbirşeyi görmek ve hissetmek istemediklerini söyleyerek genel anestezi almak istediklerini gözlemliyoruz. Bu hastalara yeterli bilgilendirme yapılarak endişeleri giderildiğinde ise spinal anesteziyi kabul ettiklerini görüyoruz. Maheshwari ve Ismail'in çalışmasında anesteziist tarafından bilgi verilen hastalarda anksiyete oranı %60.7 iken, anesteziist olmayan biri tarafından bilgi verildiğinde bu oran %89.2'dir ve bu fark anlamlı bulunmuştur. Yine aynı çalışmada anksiyöz hastalar içinde anesteziist tarafından bilgilendirilen hastaların spinal anestezi tercih oranı %68.5 iken anesteziist olmayan biri tarafından bilgilendirilen hastalarda bu oran %10.3'tür (6). Jjala ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise multimedya ile bilgilendirme yapılan hastaların perioperatif anksiyetelerine bakıldığında, multimedya ile bilgilendirme yapılan grupta, kontrol grubuna göre preoperatif ve postoperatif anksiyete skorları anlamlı düşük bulunmuş (7). Bu sonuçlar da bize yeterli bilgilendirme ile hastaların ameliyat ile ilgili endişelerinin azaltılabileceğini ve böylelikle spinal anestezi tercih oranlarının artırılabilirliğini göstermektedir.

Havas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada spinal anestezi altında yapılan sezaryen olgularında hipotansiyon insidansı %45.7 olarak tespit edilmiştir ve hastaların %42.6'sında efedrin ihtiyacı olduğu bildirilmiştir (8). Aynı çalışmada spinal ile genel anestezi arasında sistolik kan basıncı kıyaslanmış, 3. ve 6. dakikalarda ve operasyon sonunda sistolik kan basıncının spinal anesteziye, genel anesteziye oranla anlamlı düşük olduğu gözlenmiştir. Purtuloğlu ve arkadaşlarının çalışmasında spinal ve genel anestezi arasında 5, 10, 15, 20, 25. dakika ortalama arter basıncı ölçümlerinde anlamlı fark bulunmamışken 30, 35, 40, 45. dakika ölçümlerinde ise spinal anestezi hastalarının ortama arter basınçları anlamlı düşük bulunmuştur (9). Sungur ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada spinal anesteziye efedrin ihtiyacı %40 olarak tespit edilmişken bu oran genel anesteziye sadece %1.7'dir (10). Biz çalışmamızda spinal anesteziye hipotansiyon insidansını %47.1 olarak tespit ettik. Çalışmamızda hipotansiyon gelişen tüm hastalara efedrin uygulandı. Bizim çalışmamızda sistolik kan basıncı kıyaslandığında sadece beşinci dakika ölçümünde spinal anesteziye anlamlı düşüş tespit edildi. Ayrıca çalışmamızda diyastolik ve ortalama kan basıncı değerlerinin spinal anesteziye genel anesteziye oranla beşinci, onbeşinci ve otuzuncu dakikalardaki ölçümlerde anlamlı düşük olduğu tespit edildi.

Fassoulaki ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada spinal ve genel anestezi bulantı ve kusma görülme yönünden kıyaslanmış ve anlamlı fark bulunmamıştır (11). Biz de literatürle uyumlu olarak fark bulamadık.

Anestezi öncesi hastaların endişe düzeylerinin hastaların memnuniyetini çok etkilediğini düşünerek bunun nedenlerini araştırdığımız çalışmamızda anesteziyle ilgili endişe

edilen nedenler içinde en sık ameliyat sonrası uyanmamak (%53,5), yoğun bakımda kalmak (%18,8), ameliyat sonrası ağrı (%11,9) tespit edilmiştir. Shevde ve Panagoulos'un yaptıkları çalışmada anesteziye bağlı en sık endişe nedenleri anesteziistin bilgi yetersizliği (%45), anesteziistin deneyim eksikliği (%43), uyanmamak (%37) ve postoperatif ağrı (%34) olarak sıralanırken (12), Şekerci ve arkadaşlarının çalışmasında, ameliyat sonrası uyanmamak (%51,9), herhangi bir aksilik olması (%22,1), anesteziistin tecrübesizliği (%7,8) ve ameliyat sırasında ağrı duymak (%3,8) en sık nedenler olarak bildirilmiştir (13).

Postoperatif komplikasyonlardan bulantı-kusma, bel sırt ağrısı ve nefes darlığı gelişen hastaların QoR-40 değerlerinin bu komplikasyonların görülmediği hastalardan anlamlı olarak düşük olduğu görüldü.

Spinal ve genel anesteziyi hasta memnuniyeti açısından karşılaştırdığımızda; spinal anestezi ile opere olan hastaların memnuniyet ölçüğü ortalama puanları  $175.3 \pm 7.7$  iken genel anesteziye  $170.6 \pm 11.06$  bulunmuş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Fassoulaki ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada kombine spinal-epidural anesteziye hasta memnuniyeti genel anesteziye kıyasla anlamlı yüksek bulunmuşken (11), Lertakyamane ve arkadaşlarının çalışmasında ise spinal, epidural ve genel anestezi anne memnuniyeti açısından karşılaştırılmış ve anlamlı fark bulunmamıştır (14). Yine bizim sonuçlarımızın aksine Kızılkaya ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada spinal ve genel anestezi yöntemleri karşılaştırılmış ve memnuniyet üzerine etkisi bulunmamıştır (15).

Çalışmamızın kısıtlılıkları hastalarımızın postoperatif ağrı değerlendirmesini yapmamış olmamız ve genel anestezi tercih nedeninin sorgulanmaması olabilir. Postoperatif memnuniyeti etkileyen en önemli faktörlerden biride ağrı kontrolüdür.

Sonuç olarak; preoperatif anksiyete düzeyinin yüksekliğihastaların genel anesteziyi tercih etmelerine neden olmaktadır. Preoperatif gebelerin anestezi ile ilgili endişeleri belirlenip daha etkin bir bilgilendirme yapılarak, gebelerin sezaryen ameliyatlarında kendi ve bebekleri için daha güvenli olan spinal anestezi tercihlerinin artırılabilirliğini, daha iyi bir deneyim sunarak memnuniyetlerinin artırılabilirliğini düşünmekteyiz.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Makale yazarları aralarında herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını beyan ederler.

**Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti:** Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

## KAYNAKLAR

1. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2019 Haber Bülteni; 2020. p. 2.
2. Sak S, Peker N, Uyanıkoğlu H, Binici O, İncebiyık A, Sak ME. Elektif Sezaryende Genel Anestezi' mi, Spinal Anestezi' mi Uygulanmalı? Zeynep Kamil Tıp Bül 2018;49(1):44-48
3. John S, McDonald, Ralph W, Yarnell. FRCP Current Obst and Gyn 2010;441

4. Morgan EG, Mikhail SM, Murray SM. Klinik Anesteziyoloji: Nonvolatil Anestezik Ajanlar. Güneş Kitabevleri 2008;8:179-204
5. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Obstetrik anestezi, Edt: Tulunay M, Cuhruk H. Clinical Anaesthesiology. Klin Anest. Çev. 4. Baskı. Öncü basımevi, Ankara 2008;890- 921
6. Maheshwari D, Ismail S. Preoperative anxiety in patients selecting either general or regional anesthesia for elective cesarean section. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2015;31(2): 196–200
7. Jjala HA, French JL, Foxall GL, Hardman JG, Bedforth NM. Effect of preoperative multimedia information on perioperative anxiety in patients undergoing procedures under regional anaesthesia. British Jour of Anaesth 2010;104(3):369–74
8. Havas F, Sungur MO, Yenigün Y, Karadeniz M, Kılıç M, Seyhan TÖ. Elektif sezaryen ameliyatlarında spinal anestezi genel anesteziye kıyasla hastanede kalış süresini kısaltmaktadır. Ağrı 2013;25(2):55-63
9. Purtuloğlu T, Özkan S, Teksöz E, Dere K, Şen H, Yen T, et al. Elektif sezaryen uygulanan olgularda genel ve spinal anestezinin maternal ve fetal etkilerinin karşılaştırılması. Gülhane Tıp Derg 2008;50:91-97
10. Sungur MO, Havas F, Karadeniz M, Acar U, Altun D, Seyhan TÖ. Elektif Sezaryen Ameliyatlarında Anestezi Seçiminin Ameliyat Odası Kullanım Süresine Etkisi: Spinal mi Genel mi? Türk Anest Rean Der 2012;40(3):136-143
11. Fassoulaki A, Staikou C, Melemen A, Kottis G, Petropoulos G. Anaesthesia preference, neuraxial vs general, and outcome after caesarean section. Jour of Obst and Gyn 2010;30(8): 818–821
12. Shevde K, Panagopoulos G. A survey of 800 patients knowledge, attitudes and concerns regarding anesthesia. Anesth Analg 1991;73:190-198.
13. Şekerci S, Akpek E, Göktuğ A, Çetinsoy BC, Karabıyık L, Erdemli Ö ve ark. Hasta ve yakınları ile toplumun farklı kesimlerinin anestezi ve uygulamaları konusundaki bilgi ve davranışları. Anest Derg 2001;9(1):48-51.
14. Lertakyamane J, Chinachoti T, Tritrakarn T, Muangkarn J, Somboonnanonda A, Kolatat T. Comparison of general and regional anesthesia for cesarean section: success rate, blood loss and satisfaction from a randomized trial. J Med Assoc Thai 1999;82:672–80.
15. Kızılkaya S, Tavlan A, Hacibeyoğlu G, Arıcan Ş, Uzun ST. Elektif Sezaryen Ameliyatlarında Kullanılan Anestezi Yönteminin Ağrı Anksiyete ve Hasta Memnuniyeti Üzerine Etkisi. Selçuk Med J 2020;36(3):192-198

# Anal Fistül Tedavisinde Minimal İnvaziv Seçenek; Fistül Traktının Lazer Ablasyonu, İlk Deneyimlerimiz, Retrospektif Çalışma

## Minimally Invasive Option in Anal Fistula Treatment; Laser Ablation of the Fistula Tract, Our First Experiences, Retrospective Study

Yasin DURAN

Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Anal fistül cerrahi tedavisinde birçok yöntem uygulanmaktadır ancak yüksek nüks ve inkontinans gelişme riski nedeni ile yeni arayışlar devam etmektedir. Yeni bir teknik olan fistül traktını lazer ile ablasyon (LAFT) anal fistül tedavisinde sfinkter koruyucu bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaya başlanmıştır. LAFT bir diyet lazer kaynağına bağlı radyal fiber prob tarafından 360° dairesel olarak yayılan lazer enerjisi kullanılarak fistül traktının kapatılması esasına dayanır. Biz bu çalışmamızda LAFT uyguladığımız hastaların kısa dönem sonuçlarını paylaşmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Eylül 2017–Ocak 2020 arasında 33 hastaya aynı cerrah tarafından LAFT tekniği uygulandı. Fiber lazer fistül traktı içerisine yerleştirildi ve 1470 nm dalga boyunda ve 13 watt gücünde radyal fiber lazer, fistül traktına 360° dairesel olarak uygulanarak tüm fistül traktı kapatıldı.

**Bulgular:** Ortalama takip süresi 29.96 ay (18-45 ay) idi. Hastaların 11 (%33.33)'inde nüks görüldü. Ortalama nüks görülme süresi 1.75±/0.52 ay olarak tespit edildi. Hiç bir hastada fekal ve gaz inkontinansı görülmedi.

**Sonuç:** Anal sfinkter kaslarını minimal etkilemesinden dolayı LAFT tekniğinin, fekal ve gaz inkontinans komplikasyonu az görülmektedir. Bu yüzden LAFT tekniğinin kısa sürede iyi fonksiyonel sonuçlarından dolayı anal fistüllerin tedavisinde öneriyoruz. Etkinliğinin ortaya konması için uzun süreli ve geniş kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Anal fistül, LAFT, Nüks, İnkontinans

### Abstract

**Objectives:** Many methods are used in the surgical treatment of anal fistulas, however new studies are still conducted due to the high risk of recurrence and incontinence. Laser ablation of the fistula tract (LAFT), a new technique, has started to be used as a sphincter-sparing treatment option in the treatment of anal fistulas. LAFT is based on closing the fistula tract by using 360° circularly radiated laser energy by a radial fiber probe connected to a diode laser source. In this study, we aimed to share the short-term results of the patients to whom we applied LAFT.

**Materials and Methods:** LAFT technique was applied to 33 patients by the same surgeon between September 2017-January 2020. The fiber laser probe was inserted into the fistula tract. The entire fistula tract was closed by applying a radial fiber laser with a wave length of 1470 nm and a power of 13 watt 360° circularly to the fistula tract.

**Results:** Average follow-up period was 29.97 months (18-45 months). 11(33.33%) of the patients had recurrence. The mean recurrence time was evaluated as 1.75±/0.52 months. Faecal and gas incontinence are not observed in any patient.

**Conclusion:** Complications of fecal and gas incontinence are rarely observed, since the LAFT technique has minimal effect on the anal sphincter muscles. We recommend the LAFT technique in the treatment of anal fistulas, as it has good functional results in a short time. Long-term and comprehensive clinical studies are needed to demonstrate its efficacy.

**Keywords:** Anal fistula, LAFT, Recurrence, Incontinence

**Yazışma Adresi:** Yasin DURAN, Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

**Telefon:** +90 507 811 22 94, Mail: yduran@nku.edu.tr

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0003-2290-7255

**Geliş Tarihi:** 06.04.2021

**Kabul Tarihi:** 23.08.2021

**DOI:** 10.17517/ksutfd.948192

## GİRİŞ

Anal fistül, düşük yaşam kalitesi ile ilişkili, anal bölgede ağrı, iltihabi akıntı, apse gibi belirtilerle kendisini gösteren yaygın bir anorektal hastalıktır (1,2). Anal fistül anorektal bir hastalık olup %90'dan fazlası kriptoglandüler kökenlidir ve anorektal apselerden sonra ortaya çıkmaktadır (3). Park sınıflamasına göre fistüller intersfinkterik, transsfinkterik, suprasfinkterik ve ekstrasfinkterik olarak dört ana gruba ayrılmıştır (4). Anal fistül tedavisinde cerrahi tedaviler ve teknikteki birçok gelişmeye rağmen kesin cerrahi takiben vakaların yaklaşık olarak % 30'unda başarısız sonuçlar ortaya çıkar, anal fistülün cerrahi tedavisi fekal kontinansı etkileyebilir ve bu da yaşam kalitesini bozabilir (1,2,5,6). Fistülotomi, anal fistüllerin tedavisinde altın standarttır, iyileşme oranı %90'ın üzerindedir (7-9). Ancak fistülotomiyle tedavi edilen hastalar postoperatif anal sfinkter fonksiyon bozukluğu gelişme riski altındadır; özellikle kadınlar, kompleks fistüller, nüksetmiş anal fistül hastaları veya önceki anorektal cerrahi geçiren hastalarda risk artmaktadır (9,10).

Cerrahi başarısızlığa bağlı anal fistül nüksünün ana nedenleri gözden kaçan ve tedavi edilmeyen bir iç açıklık, fistül epitel kalıntıları, geride bırakılmış birincil fistül traktı ve gözden kaçan ikincil fistül traktlarıdır (5,6,11,12). Bildirilen genel inkontinans oranları fistül türüne ve kullanılan cerrahi tedavi şekline bağlı olarak %40'a kadar değişir (13). Son zamanlarda, cerrahiye daha az invaziv hale getirmek ve postoperatif fekal inkontinans olasılığını azaltmak amacıyla anal fistül tedavisinde sfinkter koruyucu tedavi yöntemleri kullanılmaya başlanmıştır (14). Sfinkter koruyucu prosedürler arasında intersfinkterik fistül traktının ligasyonu (LIFT), video yardımcı anal fistül tedavisi (VAAFT), anal fistül tıkaçı ve çeşitli biyomateriyallerin kullanımı bulunmaktadır (2,15). Yeni bir teknik olan fistül lazer kapatma (LAFT), anal fistül tedavisi için sfinkter koruyucu bir prosedürüdür. Fistül lazer kapatma bir diyet lazere bağlı bir radyal fiber tarafından yayılan lazer enerjisi kullanılarak, radyal fiber etrafındaki dokunun büzülerek fistül traktının kapanmasını sağlar (6,16).

Bu retrospektif çalışmanın amacı anal fistülü olan hastalarda lazer prosedürünün nüks, inkontinans ve diğer komplikasyonlar açısından güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmektir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi hastanesi Genel Cerrahi kliniğinde Eylül 2017 – Ocak 2020 arasında 33 hastaya aynı cerrah tarafından LAFT tekniği uygulandı. Çalışma Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulunun 27.05.2021 tarih ve 2021.147.05.20 sayılı etik kurul kararı ile tarafından onaylandı. Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapılmıştır. LAFT prosedürüne giren tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Çalışmamızda; protokole bağlı kalınarak Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesinin etik kurallarına uyulmuştur. Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri, transsfinkterik fistül, ekstrasfinkterik fistül, sup-

rasfinkterik fistül, intersfinkterik fistül olması, inkontinans olmaması olarak belirlendi. Hariç tutulma kriterleri olarak malignite ile ilişkili fistüller, submukozal fistüller, perianal fistül beraberinde apse olması, inkontinans olması, sekonder fistül traktlarının olması olarak belirlendi. Temel hasta demografik verileri (yaş, cinsiyet) ile birlikte fistül tipi ve önceki cerrahi tedavilere ilişkin bilgiler toplanmıştır. Ayrıca hastalara preoperatif inkontinans olup olmadığı sorgulandı. Hiçbir hastada preoperatif inkontinans yoktu, sfinkter tonusu fizik muayenede normal olarak değerlendirildi. Hastaların 20'si erkek (%60.6), 13'ü kadın (%39.3) ortalama yaş 43.151 yıl (22-67 yaş) (**Tablo 1**). Hastalar ameliyat öncesi fizik muayene, rektosigmoidoskopi ve pelvik manyetik rezonans görüntüleme (MRI) çekilerek değerlendirildi. Fistüllerin 18'i intersfinkterik fistül, 9'u transsfinkterik, 5'i suprasfinkterik, 1'i ekstrasfinkterik fistül olarak değerlendirildi. Hastaların 18'ine daha önceden peri anal apse drenajı uygulanmıştır (**Tablo 2**).

**Tablo 1. Hastaların Demografik Verileri**

Özellikler	Hasta (n(%))
Yaş	22-67(43,15+/-2,15)
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	20(%60,60)/13(%39,39)

**Tablo 2. Hastaların ameliyat öncesi özellikleri**

Özellik	n(adet)
İntersfinkterik fistül	18
Transsfinkterik fistül	9
Suprasfinkterik fistül	5
Ekstrasfinkterik fistül	1
İnkontinans	0
Preoperatif abse drenajı	18

## Cerrahi Teknik

Hastalara ameliyat öncesi rutin anestezi muayenesi yapıldı. Tüm hastalara preoperatif lavman ile barsak temizliği uygulandı. Operasyondan 2 saat önce profilaktik 1 gr Cefazolin Na IV ve Metranidazol 500 mg tablet uygulandı. Hastalar spinal anestezi altında ameliyata alındı. Spinal anesteziyi takiben hastalar litotomi pozisyonuna alınıp boyandıktan sonra örtüldü. Sonra operasyona başlandı. İşlem için önce dış fistül ağzından metilen mavisi verilerek iç fistül ağzı ortaya kondu. Fistül traktı bir fırça ile mekanik olarak kürete edildi ve serum fizyolojik ile yıkandı. 30 hastada fistül traktı bulunarak, fırça ile mekanik olarak kürete edildi, ancak 3 (2 suprasfinkterik, 1 ekstrasfinkterik) hastada iç fistül ağzına ulaşamadı. İç fistül ağzına ulaşamayan bu 3 hasta dışında kalan 30 hastada iç fistül ağzı primer sütür ile kapatıldı. Fiber lazer fistül traktı içerisine yerleştirildi ve 1470 nm dalga boyunda ve 13 watt gücünde radyal fiber lazer, fistül traktına 360° dairesel olarak uygulandı. Prob adım adım geri çekilerek tüm fistül traktı boyunca radyal lazer uygulanarak epitel



dokusu yok edilerek tüm fistül traktı kapatıldı. Diyet lazer enerjisi, su ve kan ile etkileşime girerek radyal yayan lazer lifi etrafındaki fistül yolunun pıhtılaşmasına ve büzülerek kapanmasına yol açar.

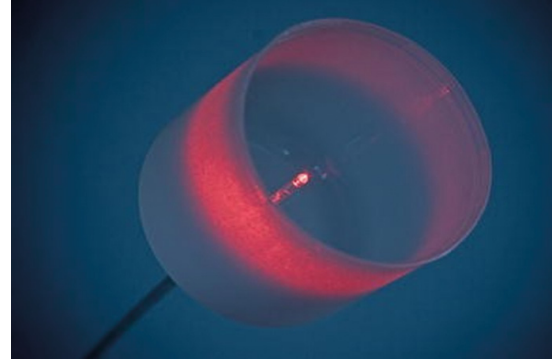
### İstatistiksel Analiz

İstatistik değerlendirme; bilgisayar ortamında, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 25.0 version) programında yapıldı. Sonuçlarımız ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde verildi. Hastalar değerlendirildikten sonra değişkenler ortalama, standart sapma, frekans ve yüzde ile ifade edilmiştir.  $P < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

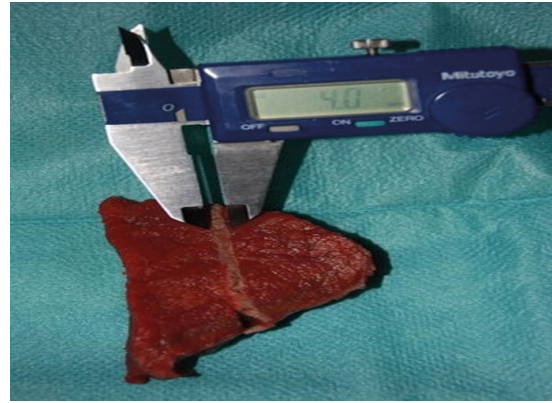
### SONUÇLAR

Hastaların yapılan muayenesinde %54.55'i intersfinkterik fistül, %27.27'si transsfinkterik fistül, %15.15'i suprasfinkterik fistül, %3.03'ü ekstrasfinkterik fistül olduğu görülmüştür. Ortalama ameliyat süresi  $17.0303 \pm 0.83766$  dakika olarak tespit edildi. Operasyon sonrasında hastalar servise alındı. Postoperatif düşük düzeyde rektal ağrı oldu, gereklilik halinde analjezik uygulandı. Hastanede kalış süresi ortalama bir gün oldu. Hastalar taburcu edilirken 1000 mg Sefalekssin tablet verildi. İlk bir yıl boyunca hastalar ayda, daha sonra 6 ayda bir kontrole çağırılarak muayenesi yapıldı. Hastalar ortalama 29.9697 ay (18-45ay) takip edildi. Takiplerde hastalarda nüks gelişimi, apse gelişimi ve inkontinans değerlendirildi (Tablo 3). Hastaların muayenesinde dış fistül ağzı açıklığının varlığı, dış fistül ağzından iltihabi akıntı olması nüks olarak değerlendirildi. 11 hastada (%33) nüks görüldü, ortalama nüks süresi  $1.75 \pm 0.52$  ay olarak tespit edildi. Nüks etmiş olan hastaların ameliyat öncesi fistül tipi incelendiğinde 1 tanesi ekstrasfinkterik fistül, 3 tanesi suprasfinkterik fistül, 3 tanesi transsfinkterik fistül, 4 tanesi ise intersfinkterik fistül olan hastalardı. Nükslerin yüksek fistüllerde daha fazla oranda görüldüğü ve literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür (12). İç fistül ağzı bulunamayıp sütüre edilmeyerek kapatılamamış olan 3 vakanın 2'si (%66.6) nüks etmiş olduğu görüldü. İç fistül ağzı sütüre edilerek kapatılan 30 hastanın 8'i (%26.6) nüks ettiği görüldü, bu nedenle iç fistül ağzının kapatılmasının nüks oranını azalmasında etkili olabileceği yönünde değerlendirilmiştir. Hastalarda gaz ve/veya gaita inkontinansı olup olmadığı sorgulanarak değerlendirildi ayrıca rektal tuşe ile sfinkter tonusu değerlendirildi. Postoperatif bir (%3.03) hastada apse oluştuğu görüldü, apse gelişen hastaya tedavi için 500 mg Sodyum Fusidat verildi. Abse oluşan hastada daha sonra nüks gelişti. Hiçbir hastada gaz ya da gaita inkontinansı görülmedi. Postoperatif gelişen komplikasyonlar değerlendirildi (Tablo 3). Hastalarda preoperatif

ve postoperatif kontinans durumu Cleveland klinik fekal inkontinans skoru tablosuna göre değerlendirildi. Preoperatif inkontinans hiçbir hastada yoktu. Postoperatif inkontinans hiçbir hastada gelişmedi.



**Resim 1.** Radyal yayan lazer probu (-A Wilhelm. A new technique for sphincter-preserving anal fistula repair using a novel radial emitting laser probe. Tech Coloproctol. 2011 Dec;15(4):445-9. doi: 10.1007/s10151-011-0726-0.)



**Resim 2.** Ex vivo çalışmalar, kas dokusu içindeki, 470 nm diyet lazerin sınırlı penetrasyon derinliğini göstermektedir. (A Wilhelm. A new technique for sphincter-preserving anal fistula repair using a novel radial emitting laser probe. Tech Coloproctol. 2011 Dec;15(4):445-9. doi: 10.1007/s10151-011-0726-0.)

### TARTIŞMA

Anal fistül hastalığının tedavisi cerrahidir (13). Fistül cerrahisindeki tedavinin amacı, inkontinans'a neden olmadan süperatif süreci kalıcı olarak ortadan kaldırmaktır (13). Anal fistül cerrahisinin altın standardı fistülotomi işlemi olarak kabul edilmektedir (13,14,17). Ancak bu tedavi daha çok intersfinkterik fistüller ve alçak transsfinkterik fistüllerin tedavisinde iyi sonuç vermektedir (12). Fistül seviyesi yükseldiğinde %2-20 oranında gaz ve gaita inkontinansı ve fistül nüksü gibi istenmeyen sonuçlar ortaya çıkabilmektedir (13,14,17,18). Anal fistül tedavisinde nüks ve anal inkontinans ile yüksek transsfinkterik fistül, saptanmamış iç açıklık, at nalı uzantıları ve birden fazla fistül traktı olması ile anlamlı

**Tablo 3. Postoperatif komplikasyonlar**

Komplikasyon	n(adet)
İnkontinans	0
Nüks	11
Postoperatif Abse	1



olarak ilişkili olduğu belirlenmiştir ve bu durum cerrahları başka tedavi arayışlarına yöneltmiştir (9,10,13,19,20). Düşük transsfinkterik fistül için %10.7'lik nüks oranı ile karşılaştırıldığında, anal fistül nüks oranları yüksek transsfinkterik yollar için sırasıyla %37.8 ve at nalı uzantılı yollar için %44.4 idi (19,20). Suprasfinkterik fistüller en yüksek anal fistül nüks oranlarından birine sahiptir (10,19,20) ve tespit edilmemiş bir iç açıklık anal fistül nüksünü % 43 ila %53 arasına yükseltir (9,10,20). Burada amaç anal inkontinansı engellemek ve nüksü ortadan kaldırmaktır (13). Geniş kapsamlı bir çalışma olan Vial ve ark. yaptığı seton uygulaması yapılan çalışmaların irdelendiği sistematik derleme çalışmada 448 hastanın incelemesinde fekal inkontinans %5.6-25.2 arasında değişmekte iken nüks oranı ise %3-5 tespit edilmiş (13,21). İnkontinans gelişimini engellemek için geliştirilen sfinkter koruyucu prosedürler arasında LIFT, VAAFT, anal fistül tıkacı ve çeşitli biyomateryallerin kullanımı gibi yöntemler bulunmaktadır (2,15).

Son zamanlarda geliştirilen lazer probu kullanılarak sfinkter koruyucu, fistül epitelini yok ederek anal fistül onarımı gerçekleştiren bir yöntem kullanılmaktadır (6). Diyet lazere bağlı bir radyal fiber tarafından yayılan lazer enerjisi 1470 nm dalga boyu, 2–3 mm penetrasyon derinliği kadar etki eder ve homojen radyal yayılan lazer enerjisi, intralüminal olarak büzülme ve denatüre edici etki ile dokuda kontrollü bir iyileşme ile sonuçlanır (5,13,16). (Resim 1)

Bu yeni lazer teknolojisi, Alman makamları ve Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) (Uygunluk Beyanı, Ceram Optic GmbH, Bonn, Almanya) tarafından endovenöz ve hemoroidal tedavi dahil olmak üzere çeşitli cerrahi ve endoskopik prosedürler için onaylanmıştır (6). Ex vivo çalışmalarda, kas ve karaciğer dokusunda sınırlı penetrasyon derinliğini doğrulanmış ve tedavi için uygun enerjiyi belirlenmiştir (6) (Resim 2).

Cerrahi travma çok düşüktür ve hipertermik etki minimal ve reversibl olarak kabul edilmektedir (16). LAFT tedavisi ile anal fistülün iyileşme oranları değişiklikler göstermektedir. 476 hastayı içeren 8 çalışmanın meta-analizinde, fistül traktı Lazer Ablasyonu sonrasında ortalama iyileşme oranı % 63 ve postoperatif komplikasyon oranı %8 olarak bulunmuştur (22,23). Bununla birlikte, yayınlanmış serilerde başarı oranları, büyük yayılma için tek bir bariz neden olmaksızın % 20-%80 arasında önemli ölçüde değişiklik göstermektedir (6,24,25). Bizim çalışmamızda LAFT tedavisi başarı oranı %66.66 olarak tespit edilmiş olup, literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Bugüne kadar LAFT, ilerletme flepleri (İF), LIFT ve VAAFT gibi karmaşık fistüller için diğer iyi bilinen tekniklere karşı randomize klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir, sistematik incelemelerde, bu tekniklerde %70 civarında başarı oranları gösterilmiştir (26,27) ve LAFT ile benzer başarı oranına sahip olduğu görülmektedir. 2020 yılında 26 çalışmadan yapılan bir meta analizde LIFT'in ortalama başarı oranı %76.5, ortalama komplikasyon oranı %13.6, ortalama nüks oranı %9.6, ortalama fekal inkontinans oranı %0.6 idi (28). LIFT benzer başarı ve nüks oranlarına sahiptir ancak perine ile ilave insizyon gerektirmektedir. VAAFT'den

sonra ortalama başarı oranını %76.01 ve ortalama komplikasyon oranını %16.2 gösterdi (22). VAAFT benzer başarı oranına karşın komplikasyon oranı LAFT'a göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Anal fistülün fistül tıkacı ile tedavisi %50-60'lık bir başarı oranına ve %10-20'lik bir komplikasyon oranına sahiptir (22,29), bu oranlar ile anal fistül tıkacı tedavisinin başarı oranı daha düşük, komplikasyon oranının ise daha yüksek olduğu görülmektedir. Minimal invaziv bir teknik olan LAFT diğer sfinkter koruyucu tekniklerle karşılaştırıldığında inkontinans açısından daha düşük yan etki riskine sahiptir (23). Bizim çalışmamızda 33 hastanın hiç birisinde inkontinans görülmemiş olup, literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Verilerin geriye dönük olarak incelenmesi, Crohn hastalığına bağlı fistül olmaması, at nalı fistüllerde uygulanmamış olması ve vaka sayısının az olması bu çalışmada ana kısıtlayıcı faktörlerdir. LAFT tekniğinde uygulanan lazer enerjisinin fistül yolunun ötesinde 2–3 mm'lik bir radyal penetrasyon derinliği ile fistülün lümeniyle sınırlı olması ve bu nedenle inkontinans riskinin çok düşük olması, iç fistül açıklığının flep ile kapatılmayı gerektirmemesi, prosedürün uygulama süresinin kısa olması, öğrenmenin kolay olması, postoperatif ağrının çok düşük olması, fistülotomi gibi açık yara olmadığından uzun süre pansuman gerektirmemesi, günlük hayat kısa sürede dönülebilmesi çalışmanın avantajları olarak değerlendirilebilir. Prosedürün pahalı olması, nüks oranının fistülotomi kadar düşük olmaması dezavantajlar olarak değerlendirilebilir.

Mei ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde, fistül özellikleri ile artmış fistül nüksü riski arasında bir ilişki bulundu (20). Daha düşük iyileşme oranları ile yüksek transsfinkterik fistüller, tespit edilmeyen bir iç açıklık, at nalı fistül varlığı, çoklu fistül yolları ve önceki anal cerrahi gibi fistül özellikleri arasında bir korelasyon bulunmuştur (20). Suprasfinkterik, ekstrasfinkterik, yüksek transsfinkterik ve komplike fistüllerde fistül traktının tamamen bulunmaması ve iç açıklığın her zaman bulunmaması ve bu nedenle iç açıklığın kapatılmaması prosedürün uygulanmasını zorlaştırmakta ve nüks riskini artırabileceği tespit edilmiştir (10,20,30).

Sonuç olarak, LAFT prosedürünün, karmaşık anal fistüllerin cerrahi tedavisi sonrası ortaya çıkan yüksek inkontinans riskine karşı sfinkter koruyucu tedavi olarak etkili olduğunu göstermiştir (2,11,16,22,23). Anal fistüllerin yönetimindeki rolünü daha iyi tanımlamak için LAFT prosedürünü diğer sfinkter koruyucu tekniklerle karşılaştıran prospektif randomize kontrollü uzun süreli ve geniş kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Owen HA, Buchanan GN, Schizas A, Cohen R, Williams AB. Quality of life with anal fistula. *Ann R Coll Surg Engl*. 2016;98(5):334–338. doi:10.1308/rcsann.2016.0136
2. Wolicki A, Jäger P, Deska T, Senkal M. Sphincter-saving therapy for fistula-in-ano: long-term follow-up after FiLaC®. *Techniques in Coloproctology*. 2021;25(2):177–184 doi:10.1007/s10151-020-02332-4

3. Nelson R. Anorectal abscess fistula: what do we know? *Surg Clin North Am* 2002;82(6):1139-1151. doi:10.1016/s0039-6109(02)00063-4
4. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg* 1976;63(1):1-12.
5. Litza EM, van Wijk JJ, Gosselink MP, Doornebosch P, Zommerman DDE, Schouten WR. Seton drainage prior to transanal advancement flap repair: useful or not? *Int J Colorectal Dis.* 2010;1499–1502. doi:10.1007/s00384-010-0993-7
6. Wilhelm A. A new technique for sphincter-preserving anal fistula repair using a novel radial emitting laser probe. *Tech Coloproctol.* 2011;15(4):445-9. doi:10.1007/s10151-011-0726-0.
7. Hall JF, Bordeianou L, Hyman N, Read T, Bartus C, Schoetz D, et.al. Outcomes after operations for anal fistula: results of a prospective, multicenter, regional study. *Dis Colon Rectum* 2014;57(11):1304-1308. doi:10.1097/DCR.0000000000000216.
8. Abramowitz L, Soudan D, Souffran M, Bouchard D, Castinel A, Soduca JM, et.al. The outcome of fistulotomy for anal fistula at 1 year: a prospective multicentre French study. *Colorectal Dis* 2016;18(3):279-285. doi: 10.1111/codi.13121
9. Garcia-Aguilar J, Belmonte C, Wong WD, Goldberg SM, Madoff RD. Anal fistula surgery. Factors associated with recurrence and incontinence. *Dis Colon Rectum* 1996;39(7):723-729. doi:10.1007/BF02054434
10. Jordán J, Roig JV, García-Armengol J, García-Grano E, Solana A, Lledó S. Risk factors for recurrence and incontinence after anal fistula surgery. *Colorectal Dis* 2010;12(3):254-260. doi:10.1111/j.1463-1318.2009.01806.x
11. Lunnis PJ, Sheffield JP, Talbot IC, Thomson JP, Phillips RKS. Persistence of idiopathic anal fistula may be related to epithelialisation. *Br J Surg.* 1995;82(1):32–33. doi: 10.1002/bjs.1800820112
12. Sygut A, Mic M, Trzcinski R, Dziki A. How the location of the internal opening of anal fistulas affect the treatment results of primary trans-sphincteric fistulas. *Langenbecks Arch Surg.* 2010;395(8):1055–1060. doi:10.1007/s00423-009-0562-0
13. Dönmez T, Hatipoğlu E. Closure of Fistula Tract with FiLaC™ Laser as a Sphincter-Preserving Method in Anal Fistula Treatment. *Turk J Colorectal Dis* 2017;27(4):142-147. doi:10.4274/tjcd.06025
14. Limura E, Giordano P. Modern management of anal fistula. *World J Gastroenterol.* 2015;21(1):12–20. doi:10.3748/wjg.v21.i1.12
15. Wilhelm A, Fiebig A, Krawczak M. Five years of experience with the FiLaC™ laser for fistula-in-ano management: long-term follow-up from a single institution. *Techniques in Coloproctology.* 2017;21(4):269–276. doi:10.1007/s10151-017-1599-7.
16. Giamundo P, Geraci M, Tibaldi L, Valente M. Closure of fistula-in-ano with laser--FiLaC™: an effective novel sphincter-saving procedure for complex disease. *Colorectal Dis.* 2014;16(2):110-5. doi: 10.1111/codi.12440.
17. Rizzo JA, Naig AL, Johnson EK. Anorectal abscess and fistula-in-ano: evidence-based management. *Surg Clin N Am.* 2010;90(1):45–68. doi: 10.1016/j.suc.2009.10.001
18. Taviloğlu K. Anal Fistül. Taviloğlu K. *Kolorektal Hastalıklar ve Proktoloji.1.* Baskı.İstanbul, Cinius Yayınları 2016;313-322.
19. MA Abbas, CH Jackson, PI Haigh. Predictors of outcome for anal fistula surgery. *Arch. Surg.* 2011;146(9):1011-1016
20. Mei Z, Wang Q, Zhang Y, Liu P, Ge M, Du P et. al. Risk factors for recurrence after anal fistula surgery: a meta-analysis. *Int J Surg.* 2019;69:153–164. doi:10.1016/j.ijssu.2019.08.003
21. Vial M, Parés D, Pera M, Grande L. Faecal incontinence after seton treatment for anal fistulae with and without surgical division of internal anal sphincter: a systematic review. *Colorectal Dis* 2010;12(3):172-178
22. Frountzas M, Stergios K, Nikolaou C, Bellos I, Schizas D, Linardoutsos D, et.al. Could FiLaCTM be effective in the treatment of anal fistulas? A systematic review of observational studies and proportional meta-analysis. *Color Dis.* 2020;22:1874–1884. doi:10.1111/codi.15148
23. Carstensen AN, Perregaard H, Hagen KB, Krarup PM. Fistula Laser Closure (FiLaC™) for fistula-in-ano—yet another technique with 50% healing rates? *Int J Colorectal Dis.* 2021;1-7. doi:10.1007/s00384-021-03932-8.
24. Stijns J, Van Loon YT, Clermonts S, Göttingen KW, Wasowicz DK, Zimmerman DDE. Implementation of laser ablation of fistula tract (LAFT) for perianal fistulas: do the results warrant continued application of this technique? *Tech Coloproctol.* 2019;23(12): 1127–1132. <https://doi.org/10.1007/s10151-019-02112-9>
25. Oztürk E, Gülcü B. Laser ablation of fistula tract: a sphincter-preserving method for treating fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum.* 2014;57(3):360–364. doi:10.1097/DCR.0000000000000067
26. Stellingwerf ME, Van Praag EM, Tozer PJ, Bemelman WA, Buskens CJ. Systematic review and meta-analysis of endorectal advancement flap and ligation of the intersphincteric fistula tract for cryptoglandular and Crohn's high perianal fistulas. *BJS Open.* 2019;3(3): 231–241. doi:10.1002/bjs5.50129
27. Garg P, Singh P. Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT) in cryptoglandular fistula-in-ano: a systematic review and proportional meta-analysis. *Int J Sur.* 2017; 46:85–91. doi:10.1016/j.ijssu.2017.08.582
28. Sameh HE, Sualeh M.K , Adeyinka A , Oyintonbra K. Ligation of intersphincteric fistula tract (LIFT) in treatment of anal fistula: An updated systematic review, meta-analysis, and meta-regression of the predictors of failure. *Surgery.* 2020;167(2):484-492. doi: 10.1016/j.surg.2019.09.012
29. Köckerling F , Alam NN, Narang SK , Daniels IR , Smart NJ. Treatment of Fistula-In-Ano with Fistula Plug - a Review Under Special Consideration of the Technique. *Front Surg.* 2015;2:55. doi:10.3389/fsurg.2015.00055.
30. Malakorn S, Sammour T, Khomvilai S, Chowchan-Kit I, Gunarasa S, Kanjanasilp P, et. al. Ligation of Intersphincteric Fistula Tract for Fistula in Ano: Lessons Learned From a Decade of Experience. *Dis Colon Rectum* 2017;60(10):1065-1070. doi:10.1097/DCR.0000000000000880

# Habituel Abortus Olan Gebelerde Homosistein Folik Asid ve Vit B12 Seviyelerinin Değerlendirilmesi

## Evaluation of Homocystein, Folic Acid and Vit B12 Levels in Patients with Recurrent Pregnancy Losses

Gürkan ÇIKIM<sup>1</sup>, Abdullah TOK<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD, Adıyaman, Türkiye

<sup>2</sup> Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Kahramanmaraş, Türkiye

### Özet

**Giriş:** Tekrarlayan gebelik kaybı iki veya daha fazla başarısız klinik gebelik veya intrauterin olması gerekmeyen ardışık üç gebelik kaybı olarak tanımlanır. Tekrarlayan gebelik kayıplarında homosistein düzeylerinin arttığını ya da değişmediğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada, tekrarlayan gebelik kayıplarında serbest radikal benzeri etki gösteren homosistein ve homosistein'in atılımında önemli fonksiyonlara sahip olan B12 ve folik asit düzeylerinde değişim olup olmadığı amaçlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu retrospektif çalışmaya, Ocak ve Aralık 2020 tarihleri arasında 2. basamak bir hastaneye başvuran, tekrarlayan gebelik kaybı tanısı konulmuş ve 1. Trimesterde gebeliği olan 30 hasta (Grup I) ve 1. trimesterde bulunan herhangi bir şikayeti olmayan 30 sağlıklı gebe (Grup II) dahil edilmiştir. Gruplar; plazma homosistein, serum folik asit ve vitamin B12 düzeyleri açısından karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Homosistein düzeyleri ( $\mu\text{mol/L}$ ), Grup I:  $17.6 \pm 9.5$ , Grup II:  $11.8 \pm 4.6$ , Vitamin B12 düzeyleri ( $\text{ng/L}$ ): Grup I:  $233.4 \pm 69.5$ , Grup II:  $262.4 \pm 76.7$ , folik asit düzeyleri ( $\mu\text{g/L}$ ): Grup I:  $7.7 \pm 3.3$ , Grup II:  $11.3 \pm 3.7$  olarak saptandı. Homosistein düzeylerinde; tekrarlayan gebelik kaybı olan grupta (Grup I) istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı ( $p < 0.05$ ). Folik asit düzeylerinde; tekrarlayan gebelik kaybı olan grupta (Grup I) istatistiksel olarak anlamlı düşüklük bulundu ( $p < 0.05$ ). Vitamin B12 düzeyi ve ortalama yaş açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ( $p > 0.05$ ).

**Sonuç:** Tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda, homosistein, folik asit düzeylerinin etiolojide rol oynayabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Tekrarlayan gebelik kaybı, Homosistein, Folik asid

### Abstract

**Objective:** Recurrent pregnancy loss is defined as two or more unsuccessful clinical pregnancies or three consecutive pregnancies that are not necessarily intrauterine. There are studies showing that homocysteine levels increase or do not change in recurrent pregnancy losses. In this study, it was aimed to investigate whether there was a change in B12 and folic acid levels, which have important functions in the excretion of free radical-like homocysteine and homocysteine in recurrent pregnancy losses.

**Material and Methods:** In this retrospective study, 30 patients (Group I, diagnosed with recurrent pregnancy loss and were pregnant in the 1st trimester (Group I) and 30 healthy pregnant women in the 1st trimester without any complaints (Group II) who applied to a 2nd level hospital between January and December 2020 were included. Groups were compared in terms of plasma homocysteine, serum folic acid and vitamin B12 levels.

**Results:** Homocysteine levels ( $\mu\text{mol / L}$ ), Group I:  $17.6 \pm 9.5$ , Group II:  $11.8 \pm 4.6$ , Vitamin B12 levels ( $\text{ng / L}$ ): Group I:  $233.4 \pm 69, 5$ , Group II:  $262.4 \pm 76.7$ , folic acid levels ( $\mu\text{g / L}$ ): Group I:  $7.7 \pm 3.3$ , Group II:  $11.3 \pm 3.7$ . At homocysteine levels; a statistically significant increase was found in the group with recurrent pregnancy loss (Group I) ( $p < 0.05$ ). At folic acid levels; a statistically significant decrease was found in the group with recurrent pregnancy loss (Group I) ( $p < 0.05$ ). There was no statistically significant difference between the groups regarding vitamin B12 level and mean age ( $p > 0.05$  for both).

**Conclusion:** We think that homocysteine and folic acid levels may play a role in the etiology in patients with recurrent pregnancy loss.

**Keywords:** Recurrent pregnancy loss, Homocysteine, Folic acid

**Yazışma Adresi:** Gürkan ÇIKIM, Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya ABD, Adıyaman, Türkiye

Telefon: +90 533 663 55 44, Mail: drgurkanc@hotmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-7572-3962, 0000-0003-0998-5531

**Geliş Tarihi:** 12.03.2021

**Kabul Tarihi:** 11.08.2021

**DOI:** 10.17517/ksutfd.895874

## GİRİŞ

Tekrarlayan gebelik kaybı ultrasonografi veya histopatolojik inceleme ile belgelenen iki veya daha fazla başarısız klinik gebelik veya intrauterin olması gerekmeyen ardışık üç gebelik kaybı olarak tanımlanır. Tekrarlayan gebelik kaybı her yıl 500.000'den fazla kadını etkilemekte ve 20. gebelik haftası öncesinde ardı ardına iki veya daha fazla gebelik kaybı olarak bilinmektedir (1). Onikinci gebelik haftasına kadar olan düşüklükler erken, 12.-20. gebelik haftaları arasında olanlar ise geç düşüklükler olarak tanımlanmakta ve sıklığı, tüm gebelikler göz önüne alındığında %1 civarında görülmektedir (2). Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, koagülasyon sistem bozuklukları, genetik faktörler, uterin anomaliler, immünolojik nedenler, yetersiz hormon seviyeleri, enfeksiyonlar, çevresel faktörler suçlanmaktadır (3). Homosistein, metiyoninden oluşan esansiyel bir aminoasit olup, B6 vitamini varlığında transsülfürasyonla sistationa ya da B12 varlığında remetilyasyonla metiyonine dönüşmektedir (4). Yapılan çalışmalarda, hiperhomosisteinemi'nin kardiyovasküler, serebral, vasküler, renal bozukluklar gibi pek çok hastalıkta rol oynadığı gösterilmiştir (5,6). Tekrarlayan gebelik kayıplarında homosistein düzeylerinin arttığını ya da değişmediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (7,8).

Vitamin B12 DNA sentezinde rol alan, sinir dokusu gelişimi ve fonksiyonları için önemli olan vitamindir (9). Vitamin B12 eksikliği ülkelere göre değişmekle birlikte % 2 ile % 40 oranında görülmektedir (10,11). B12 vitamini hayvansal gıdalarla alınmakta, bitkilerde sebzelere bulunmamakta ve terminal ileumdan intrinsik faktör aracılığı ile emilmektedir (12). Vitamin B12 eksikliği nedenleri arasında, özellikle pernisiyöz anemi olmak üzere otoimmün nedenler, genetik bozukluklar, sıkı vejeteryan diyetle beslenme, gastrointestinal cerrahi, parazitler, Crohn hastalığı, metformin, proton pompa inhibitörleri gibi ilaçların kullanımı sayılmaktadır (13,14). B12 eksikliğinde homosistein düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (15,16). Folik asit tek karbon transferinde rol oynayan, suda çözünen, pürin, pirimidin sentezinde görev alan, normal doku büyümesi ve replikasyonda işlevi olan vitamindir (17). Yapılan çalışmalarda, folik asit eksikliğinin ensefalosel, spina bifida gibi nöral tüp defektleri ve homosistein artışına neden olduğu saptanmıştır (18,19). Bu çalışmada, tekrarlayan düşük tanısı koyulmuş gebelerde, serbest radikal benzeri etki gösteren homosistein metabolizmasında önemli fonksiyonlara sahip olan vitamin B12 ve folik asit düzeylerinin araştırılması sağlıklı gebelerle karşılaştırılması amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Retrospektif olarak dizayn edilmiş olan çalışmamıza; Ocak ve Aralık 2020 tarihleri arasında, 1.trimestrde tekrarlayan gebelik kaybı nedeniyle Obstetri polikliniğine başvuran, herhangi bir tedavi almayan, sigara kullanmayan, kronik hastalığı olmayan, 22-34 yaş grubunda olan 30 hasta (Grup I) ve 1. trimesterde bulunan herhangi bir şikayeti olmayan 30 sağlıklı gebe (Grup II) olmak üzere toplam 60 gebe kadın dahil edildi. Çalışmada plazma homosistein, serum folik

asit ve vitamin B12 düzeyleri değerlendirildi. Homosistein, vitamin B12 ve folik asit düzeylerinin analizinde, Cobas e 602 otoanalizör cihazı (Roche Diagnostics, F.Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraugst, Switzerland) ve electrochemiluminescence immunoassay yöntemi kullanıldı. Çalışmamızda habituel abortus tanısı koymada 2 defa birinci trimester gebelik kaybı tekrarlayan gebelik kaybı olarak kabul edilmiştir. Uterin anomali veya genetik nedenli abortuslar, enfeksiyon sebepli abortuslar çalışmamıza alınmamış ve çalışmamızda dışlanma kriteri olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızın etik kurulu Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, girişimsel olmayan klinik etik kurulundan 19-01-2021 v3 67 no ile alındı. Bu çalışma Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak yapılmıştır.

## İstatistiksel Analiz

Veriler, Windows için SPSS 20.0 programı (SPSS, Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak analiz edildi. Sürekli ve sürekli verilerin normal dağılımı Kolmogorov ve Smirnov varyansların homojenliği ise Levene testi ile analiz edildi. Tanımlayıcı değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) olarak ifade edildi. Gruplar arası parametrelerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösterenlerde student-t test, göstermeyenlerde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Power analizi yapılarak her iki gruba 30 hasta kabulü yapılmıştır.

## SONUÇLAR

Homosistein düzeyleri ( $\mu\text{mol/L}$ ), Grup I:  $17.6 \pm 9.5$ , Grup II:  $11.8 \pm 4.6$ , Vitamin B12 düzeyleri ( $\text{ng/L}$ ): Grup I:  $233.4 \pm 69.5$ , Grup II:  $262.4 \pm 76.7$ , folik asit düzeyleri ( $\mu\text{g/L}$ ): Grup I:  $7.7 \pm 3.3$ , Grup II:  $11.3 \pm 3.7$  olarak saptandı. Homosistein düzeylerinde; tekrarlayan gebelik kaybı olan grupta (Grup I) istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı ( $p < 0.05$ ). Folik asit düzeylerinde; tekrarlayan gebelik kaybı olan grupta (Grup I) istatistiksel olarak anlamlı düşüklük bulundu ( $p < 0.05$ ). Vitamin B12 düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ( $p = 0.186$ ). Yaşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p = 0.210$ ).

## TARTIŞMA

Tekrarlayan gebelik kayıpları sıklığı ilgili değişik çalışmalarda farklı sonuçlar alınmış, bir ve iki kez gebelik kaybı olarak düşünüldüğünde % 1-5, üç kez ve daha fazla gebelik kaybı olarak düşünüldüğünde % 0.5-1 oranında görüldüğü tespit edilmiştir (20,21). Yaşanan gebelik kayıpları, bir sonraki kayıp riskini artırmaktadır (22). Gebelik kaybı oranlarının çok yüksek olması, nedenlerinin önemini daha da artırmıştır. Uterusta anatomik bozukluklar, parenteral karyotip olumsuzlukları, antifosfolipid antikorlar, endokrin, immün, trombofilik bozukluklar, anne yaşı, obezite bunlardan bazılarıdır (23). Bu nedenlerden biriside homosistein düzeylerinin artışı olarak gösterilmektedir (7). Homosistein metiyoninden oluşan, transsülfürasyonla B6 vitamini varlığında sistationin beta sentaz enzimi ile önce sistationine sonrasında sisteyne ya da remetilyasyonla B12 vitamini ve metilen tetrahidrofo-



**Tablo 1. Çalışma gruplarının demografik ve biyokimyasal sonuçları**

	Grup I (n= 30)	Grup II (n= 30)	P değeri
Homosistein( $\mu\text{mol/L}$ )	17,6 $\pm$ 9,5	11,8 $\pm$ 4,6	0,042*
Folik asit ( $\mu\text{g/L}$ )	7,7 $\pm$ 3,3	11,3 $\pm$ 3,7	0,001*
Vitamin B12 (ng/L)	233,4 $\pm$ 69,5	262,4 $\pm$ 76,7	0,186
Yaş (yıl)	28,3 $\pm$ 3,8	26,9 $\pm$ 3,3	0,210

\*p&lt;0.05: istatistiksel olarak anlamlı

lat redüktaz (MTHFR) enzimi ile oluşturulan folik asitin bir formu olan N5 metil tetrahidrofolik asit varlığında metiyonin sentaz enzimi varlığında tekrar metiyonine dönüşerek metabolize olan bir aminoasittir (24,25). Homosisteinin bir kısmı homosistein disülfid yada homosistein tiolaktana dönüşmekte bu dönüşüm sırasında süperoksit, hidrojen peroksit gibi serbest radikaller oluşmakta, bu serbest radikaller homosisteinle birlikte endotele zarar vermektedir (26). Böylece endotel özelliğini yitirmekte, antikoagulan özelliğini kaybetmekte, koagulasyona eğilimi artmaktadır. Diğer yandan homosisteinin etkisi ile endotelden salgılanan endotel gelişimini ve düzenlenmesini sağlayan en güçlü vazodilatör moleküllerden birisi olan nitrik oksit salınımı engellenmektedir. Homosistein ayrıca, faktör V, X, XII etkilerini hızlandırıp, protein C aktivasyonunu engelleyerek, plazminojen aktivatörlerinin salınımını artırarak hiperkoagulopati oluşturmaktadır (27). Yapılan bir çalışmada, homosistein düzeylerinin artışının ateroskleroz ve tromboembolik olaylarda bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (28). Başka bir çalışmada ise homosistein düzeyleri yüksek olan gebelerin, düşük materyalinin incelenmesinde, koryonik vasküler sisteminin yeterince gelişmediği ve defekt olduğu bulunmuştur (29). Tekrarlayan gebelik kayıplarında homosistein düzeylerinin yüksek olduğu ya da değişmediği gösterilmiştir (7,8).

Çalışmamızda homosistein düzeyleri tekrarlayan gebelik kaybı olan grupta yüksek olarak bulundu. Folik asit düzeyinin düşük olmasının homosistein seviyelerinin yüksek olmasına neden olabileceği düşünüldü. Vitamin B12 ve folik asit homosisteinin metiyonine dönüşümünde gerekli olan vitaminlerdir. Vitamin B12 ve folik asit eksikliğinde homosistein düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (30). Yapılan çalışmalarda tekrarlayan gebelik kayıplarında B12 ve folik asit eksikliği olduğu ve homosistein düzeyleri ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (31-33). Çalışmamızda, folik asit düzeylerinin, tekrarlayan gebelik kaybı olan grupta düşük olduğu, vitamin B12 düzeylerinin ise değişmediği saptandı. Bu durumun Vitamin B12'nin depolanması nedeniyle olduğunu düşündük.

Sonuç olarak, gebelerde ve tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda, hastaneye ilk başvurularında homosistein, vitamin B12, folik asit düzeylerinin düzenli takip edilmesi, ayrıca diyet ile yeterince hayvansal gıda alımının tavsiye edilmesi, suda çözünen, fazlası idrarla atılan depolanamayan folik asit

içeren preparatların düzenli şekilde gebelere verilmesinin faydalı olacağını düşünüyoruz.

## KAYNAKLAR

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of recurrent early pregnancy loss. ACOG Practice Bulletin 2001;24:1-8.
2. Cho HY, Park HS, Ko EJ, Ryu CS, Kim JO, Kim YR, Ahn EH, Lee WS, Kim NK. Association of Complement Factor D and H Polymorphisms with Recurrent Pregnancy Loss. *Int J Mol Sci.* 2019;21(1):17. doi: 10.3390/ijms21010017. PMID: 31861421; PMCID: PMC6981708.
3. Aghajanzadeh F, Esmaeilzadeh S, Basirat Z, Mahouti T, Heidari FN, Golsorkhtabaramiri M. Using autologous intrauterine platelet-rich plasma to improve the reproductive outcomes of women with recurrent implantation failure. *JBRA Assist Reprod.* 2020;24(1):30-33. doi: 10.5935/1518-0557.20190055. PMID: 31689042; PMCID: PMC6993157.
4. Majumder A, Singh M, George AK, Tyagi SC. Restoration of skeletal muscle homeostasis by hydrogen sulfide during hyperhomocysteinemia-mediated oxidative/ER stress condition 1. *Can J Physiol Pharmacol.* 2019 Jun;97(6):441-456. doi: 10.1139/cjpp-2018-0501. Epub 2018 Nov 13. PMID: 30422673; PMCID: PMC6719301.
5. Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease *Nutr J.* 2015;14:6.
6. Perna AF, Ingrosso D. Homocysteine and chronic kidney disease: an ongoing narrative. *J Nephrol.* 2019;32(5):673-675.
7. Gaiday AN, Tussupkaliyev AB, Bermagambetova SK, Zhmagulova SS, Sarsembayeva LK, Dossimbetova MB, et al. Effect of homocysteine on pregnancy: a systematic review. *Chem Biol Interact* 2018;293:70-6.
8. Foka ZJ, Lambropoulos AF. Factor V leiden and prothrombin G20210A mutations, but not methylenetetrahydrofolate reductase C677T, are associated with recurrent miscarriages. *Hum Reprod* 2000;15:458-62.
9. Romine MF, Rodionov DA, Maezato Y, Anderson LN, Nandhikonda P, Rodionova IA, et al. Elucidation of roles for vitamin B12 in regulation of folate, ubiquinone, and methionine metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2017;114 (7).
10. Kalem P, Benli AR, Koroglu M, Benli NC, Koyuncu M, Cesur O, et al. The effect of ferritin, vitamin B12 and



- folic acid on pregnancy outcomes. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9(11):22413-7.
11. Garcia-Casal M, Osorio C, Landaeta M, Leets I, Matus P, Fazzino F, et al. High prevalence of folic acid and vitamin B12 deficiencies infants, children, adolescents and pregnant women in Venezuela. *European Journal of Clinical Nutrition* 2005;59(9):1064-70.
  12. Majumder A, Singh M, George AK, Tyagi SC. Restoration of skeletal muscle homeostasis by hydrogen sulfide during hyperhomocysteinemia-mediated oxidative/ER stress condition 1. *Can J Physiol Pharmacol*. 2019;97(6):441-456. doi: 10.1139/cjpp-2018-0501. Epub 2018 Nov 13. PMID: 30422673; PMCID: PMC6719301.
  13. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA* 2013;310(22):2435-2442.
  14. Curro M, Gugliandolo A, Gangemi C, Risitano R, Ientile R, Caccamo D. Toxic effects of mildly elevated homocysteine concentrations in neuronal-like cells. *Neurochem Res*. 2014;39:1485-95.
  15. Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J* 2015;14(6) <https://doi.org/10.1186/1475-2891-14-6>
  16. Yu M, Li W, Luo S, Zhang Y, Liu H, Gao Y, Wang X, Wilson J, Huang G. Folic acid stimulation of neural stem cell proliferation is associated with altered methylation profile of PI3K/Akt/CREB. *J. Nutr. Biochem* 2014;25:496-502.
  17. Lo A, Polsek D, Sidhu S. Estimating the burden of neural tube defects in low- and middle in come countries. *J Glob Health* 2014;4(1):010402.
  18. Stirzaker C, Song, J.Z, Ng W, Du Q, Armstrong, N.J, Locke W.J Statham A.L, French H, Pidsley R. et al. Methyl-CpG-binding protein MBD2 plays a key role in maintenance and spread of DNA methylation at CpG islands and shores in cancer. *Oncogen* 2016.
  19. Jakubowski H. Homocysteine Modification in Protein Structure/Function and Human Disease. *Physiol Rev* 2019;99: 555-604
  20. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *The Lancet* 2006;368(9535):601-11.
  21. Silver RM, Branch DW, Goldenberg R, Iams JD, Klebanoff MA. Nomenclature for pregnancy outcomes: time for a change. *Obstet Gynecol* 2011;118(6):1402-8.
  22. Gibbins KJ, Porter TF. The Importance of an Evidence-based Workup for Recurrent Pregnancy Loss. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59(3):456-463. doi:10.1097/GRF.0000000000000219
  23. Boots C, Stephenson MD. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. *Semin Reprod Med* 2011;29(6):507-13.
  24. Jakubowski H. Homocysteine editing, thioester chemistry, coenzyme A, and the origin of coded peptide synthesis. *Life (Basel)* 2017;7:6.
  25. McCully KS. Homocysteine, Thioretinaco Ozonide, and Oxidative Phosphorylation in Cancer and Aging: A Proposed Clinical Trial Protocol. *Methods Mol Biol* 2019;1866:285-310. doi: 10.1007/978-1-4939-8796-2\_23. PMID: 30725425.
  26. Mcdowell IFW, Long D. Homosisteine and endothelial dysfunction: A link with cardiovascular disease. *J Nutr* 2000;130:3695-725.
  27. Dinç N, Yücel SB, Taneli F, Sayın MV. The effect of the MTHFR C677T mutation on athletic performance and the homocysteine level of soccer players and sedentary individuals. *J Hum Kinet* 2016;51:61-69. Published 2016 Jul 2. doi:10.1515/hukin-2015-0171
  28. Chambers J, Skooner J. Homosisteine: A novel risk factor for coronery heart disease in UK Indian Asians *Heart* 2001;86:121-2.
  29. Nelen WL, Bulten J, Steegers EA, Blom HJ, Hanselaar AG, Eskes TK. Maternal homocysteine and chorionic vascularization in recurrent early pregnancy loss. *Hum Reprod* 2000;15:954-60.
  30. Serapinas D, Boreikaite E, Bartkeviciute A, Bandzeviciene R, Silkunas M, Bartkeviciene D. The importance of folate, vitamins B6 and B12 for the lowering of homocysteine concentrations for patients with recurrent pregnancy loss and MTHFR mutations. *Reprod Toxicol*. 2017;72:159-163. doi: 10.1016/j.reprotox.2017.07.001. Epub 2017 Jul 6. PMID: 28689805.
  31. Sikora J, Magnucki J, Zietek J, Kobielska L, Partyka R, Kococinska D, et al. Homocysteine, folic acid and vitamin B12 concentration in patients with recurrent miscarriages. *Neuro Endocrinol Lett* 2007;28:507-12.
  32. Wouters MG, Boers GH, Blom HJ, Trijbels FJ, Thomas CM, Borm GF, et al. Hyperhomocysteinemia: a risk factor in women with unexplained recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril* 1993;60:820-5.
  33. Pushpakumar S, Kundu S, Sen U. Endothelial dysfunction: the link between homocysteine and hydrogen sulfide. *Curr Med Chem* 2014;21(32):3662-72. doi: 10.2174/0929867321666140706142335. PMID: 25005183; PMCID: PMC5539954.

# Fibromiyalji Hastalarında D Vitamini Eksikliğinin Fiziksel Semptomlara Etkisinin İncelenmesi

## Investigation of The Effect of Vitamin D Deficiency on Physical Symptoms in Fibromyalgia Patients

İhsan KARABULUT<sup>1</sup>, Deniz KOCAMAZ<sup>2</sup>, Begümhan TURHAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Mehmet Akif İnan Eğitim Araştırma Hastanesi Şanlıurfa, Türkiye. Dicle Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Fizyoloji Doktora Eğitimi, Diyarbakır, Türkiye

<sup>2</sup> Hasan Kalyoncu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Amacımız fibromiyalji hastalarında D vitamini eksikliğinin fiziksel semptomlara etkisini inceleyen ve en az bir ölçek kullanan araştırmaları tarayıp elde edilen verileri değerlendirerek sonuçlarıyla sunmaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmada Pubmed ve Google Scholar veri tabanlarında anahtar kelimeler ile uyumlu tüm Türkçe ve İngilizce çalışmalar tarandı. İngilizce dilinde 'fibromyalgia' ve 'Vitamin D' Türkçe dilinde 'fibromiyalji' ve 'D vitamini' anahtar kelimeleri kullanıldı. Ölçek kullanılan özgün araştırmalar çalışmamıza dahil edilirken tarama ve meta-analiz şeklindeki çalışmalar dahil edilmedi.

**Bulgular:** 2006-2020 yılları arasında yapılmış iki anahtar kelimenin başlıkta yer aldığı ve fiziksel bulguları inceleyen ve en az bir ölçek içeren özgün çalışma sayısı 20 idi. Araştırmaya dahil edilen 2230 bireyin yer aldığı çalışmaların dokuzu ulusal, 11'i uluslararası çalışmalarıdır. 20 çalışmadan sekizi hasta grubundan, 12'si hasta ve kontrol grubundan oluşmaktaydı. 20 çalışmanın altısında D vitamini replasman tedavisi bulunmaktaydı. Çalışmalarda ağrı, uyku durumu, yorgunluk, fibromiyalji etkinliği, yaşam kalitesi, anksiyete, depresyon, hastalık seviyesi, semptom seviyesi, psikolojik durum, romatolojik durum, cinsellik ve denge parametreleri incelendi. Ağrı, yorgunluk, uyku durumu en fazla incelenen fiziksel bulgularıdır.

**Sonuç:** Fibromiyalji hastalarında D vitamini eksikliğinin ağrıyı ve fibromiyalji belirtilerini artırdığı gözlenmektedir. Buna karşın yaşam kalitesini, uyku süresini ve dengeyi azalttığı çalışmalarda tespit edilmiştir. Yorgunluk düzeyi açısından anlamlı bir farklılık oluşturmadığı gözlenmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Fibromiyalji, D vitamini, Ağrı, Yorgunluk, Yaşam kalitesi

### Abstract

**Objective:** Our aim is to scan studies that examine the effect of vitamin D deficiency on physical symptoms in fibromyalgia patients and use at least one scale, and evaluate the data obtained and present them with their results.

**Material and Methods:** All studies that were according with keywords in Turkish and English languages which were published in Pubmed and Google Scholar databases were scanned. 'The keywords 'fibromyalgia' and 'Vitamin D' in English, and 'fibromyalgia' and 'vitamin D' in Turkish were used in the Turkish language. While original studies using scales were included in our study, studies in the form of screening and meta-analysis were not included.

**Results:** The number of original studies between the years 2006-2020, where two keywords are included in the title, examining the physical findings and including at least one scale, was 20. Of the 2230 individuals included in the study, 9 were national and 11 were international studies. Of the 20 studies, 8 consisted of the patient group and 12 consisted of the patient and control groups. Six studies had vitamin D replacement therapy. In the studies, pain, sleep state, fatigue, fibromyalgia activity, quality of life, anxiety, depression, disease level, symptom level, psychological state, rheumatological state, sexuality and balance parameters were examined. Pain, fatigue, sleep state were the most frequently examined physical findings.

**Conclusion:** It is observed that vitamin D deficiency increases pain and symptoms of fibromyalgia in patients with fibromyalgia. On the other hand, studies have shown that it reduces the quality of life, sleep duration and balance. It is observed that it does not make a significant difference in terms of fatigue level.

**Key Words:** Fibromyalgia, Vitamin D, Pain, Fatigue, Quality of life

**Yazışma Adresi:** İhsan KARABULUT, Mehmet Akif İnan Eğitim Araştırma Hastanesi Şanlıurfa, Türkiye. Dicle Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Fizyoloji Doktora Eğitimi, Diyarbakır, Türkiye

Telefon: +90 530 785 34 63, Mail: karabulut6334@gmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0001-6529-8301, 0000-0002-0611-7686, 0000-0003-0842-2059

**Geliş Tarihi:** 31.10.2020

**Kabul Tarihi:** 07.01.2021

**DOI:** 10.17517/ksutfd.818963

## GİRİŞ

Fibromiyalji; genel ve üç aydan fazla süregelen kas ağrılarını, uyku düzensizliği, baş ağrısı, halsizlik, depresyon durumu, iştahsızlık gibi belirtilerin eşlik ettiği nedeni belli olmayan eklem dışı non-enflamatuvar yumuşak doku hastalığıdır (1). Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) tarafından ilk defa 1990 yılında tanı kriterleri belirlenmiş olup 2010 ve 2013 yıllarında belirlenen tanı kriterleri güncel hale getirilmiştir (2). Güncel tanı kriterlerine göre fibromiyalji prevalansı dünyada %2,1 ile %5,3 arasında olup erkeklere göre kadınlara daha fazla tanı konulmaktadır (1). Klinik bulgu ve belirtilerinde vücutta belirli 18 hassas noktanın en az 11'inde palpasyonla ağrı tespit edilir ve bu noktalarındaki ağrı hikayesinin üç aydan fazla sürmesi gözlemlenmelidir (2). Hastalığın tedavi yöntemleri başlıca farmakolojik tedavi, fizik tedavi, hasta eğitimi, egzersiz ve tamamlayıcı tedavi olup genellikle multidisipliner yaklaşımla hareket edilmektedir (3).

D vitamini yağda eriyen bir vitamin çeşididir. D<sub>2</sub> vitamini (Ergokalsiferol), D<sub>3</sub> vitamini (Kolekalsiferol) olmak üzere keşfedilmiş iki çeşidi bulunmaktadır. D<sub>3</sub> vitamini hayvansal kaynaklıdır ve ciltte UV radyasyon etkisiyle 7-dehidrokolesterolden sentezlenir (4). Kanda ölçülebilen aktif form olarak D vitamini iki şekilde bulunur. Bunlar 25 (OH) D ve 1,25 (OH) D olarak adlandırılır. Kandaki D vitamini seviyesini ölçebilmek için kanda daha fazla miktarda bulunan 25(OH) D seviyesi incelenir. Bireyde ölçülen 25(OH)D seviyesi 20 ng/mL'den düşük ise D vitamini eksikliği mevcuttur. 25(OH) D seviyesi 21 ile 29 ng/mL arasında ise bireyde D vitamini yetersizliği bulunmaktadır. 25(OH)D seviyesi 30 ng/mL'den yüksek ise yeterli düzey (referans aralığı 40-60 ng/mL) olarak adlandırılır. 150 ng/mL'den yüksek ise D vitamini zehirlenmesi riski olarak kabul görmektedir (5). D vitamini yetersizliği ve eksikliğinin klinik belirti ve bulguları depresyon, kas iskelet sistemi ağrıları (vücut genelinde), kas güçsüzlüğü, başın çok terlemesi, kramplar, genel halsizlik, eklemlerde ağrı, kilo alma problemi olarak tespit edilmiştir (5).

Günümüzde fibromiyalji prevalansının artması ve tedavi seçeneklerinin geniş yelpazede araştırılması ile birlikte laboratuvar bulguları da incelenmektedir. Sınırlı literatür çalışması sonuçlarına göre fibromiyalji tanılı bireylerde D vitamini serum düzeyinin düşük olduğuna işaret eden çalışmalar mevcuttur (6,7).

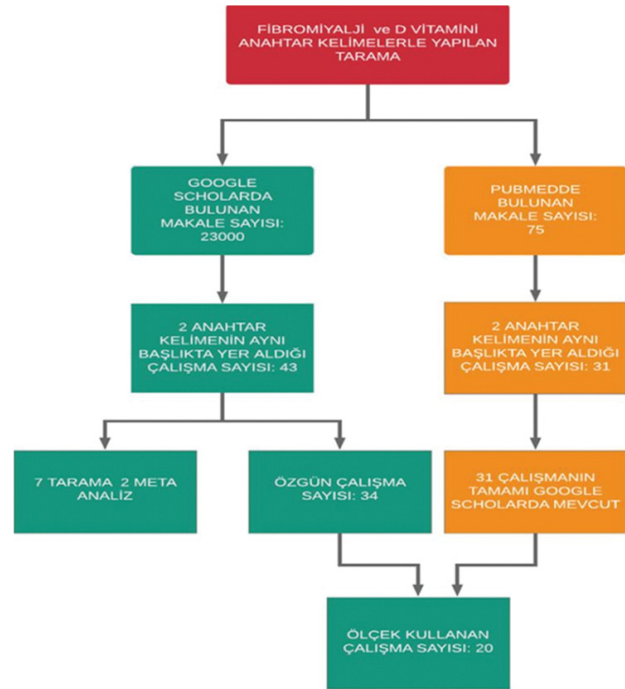
Fibromiyalji sendromu günlük yaşam aktivitelerini etkileyen ve bazı fiziksel semptomların ortaya çıkmasına neden olan bir yumuşak doku hastalığıdır. Bunun yanında D vitamini eksikliği ve/veya yetersizliğinde ortaya çıkan semptomlar fibromiyalji sendromunun belirti ve bulgularıyla benzerdir. Bu benzerlikten yola çıkarak D vitamini eksikliği bulunan fibromiyalji hastalarında D vitamini eksikliğinin fiziksel semptomlara yansımalarını inceleyen farklı yıllarda ve farklı merkezlerde yapılmış çalışmalar mevcuttur. Ancak konu ile ilgili sistematik derlemeye ulaşılamamıştır. Sağlık alanında sistematik derlemeler tanı, tedavi ve klinik kararları etkilemesi açısından önemlidir. Bu doğrultuda çalışmamız, fibromiyalji hastalarında D vitamini eksikliğinin fiziksel semptomlara et-

kisini inceleyen araştırmaları taramak ve sistematik bir derleme şeklinde literatüre kazandırmak amacıyla planlanmıştır. Tarama neticesinde çalışmamızın içeriğinde farklı merkezlerde yapılan araştırmalar hakkında genel ve detaylı bilgiler yer alacaktır. Bu bilgiler gelecek çalışmalara ışık tutacak nitelikte olacaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda Fibromiyalji alanında yapılan literatür taramasında bugüne kadar sonuçlanmış çalışmalar arasında Pubmed ve Google Scholar veri tabanlarında yayınlanan Türkçe ve İngilizce çalışmalar tarandı. Anahtar kelime olarak İngilizce dilinde 'fibromyalgia' ve 'Vitamin D' kelimeleri kullanıldı. Türkçe dilinde "fibromiyalji" ve "D vitamini" anahtar kelimeleri ile tarama yapıldı.

Google Scholar'da anahtar kelimelerle yapılan taramada 23000 sonuca ulaşıldı. 23 000 sonuçtan iki anahtar kelimenin aynı başlıkta olduğu araştırma sayısı 43 olarak belirlendi. 43 araştırmanın çalışılma tarihleri 2006-2020 yılları arasındadır (Şekil 1).



Şekil 1. Tarama Metodolojisi

Pubmed'de İngilizce dilinde 'fibromyalgia' ve 'Vitamin D' anahtar kelimeleri ile yapılmış olan taramada 75 çalışmaya ulaşıldı. İki anahtar kelimenin aynı başlıkta olduğu çalışma sayısı 31 adetti (Şekil 1).

Çalışmaların dahil olma kriterleri;

1. Fibromiyalji ve D vitamini kelimelerinin ana başlıkta yer alması
2. Çalışma içeriğinde araştırmacıların en az 1 adet ölçek kullanmaları

3. Çalışmanın bilimsel makale şeklinde yazılması ve kabul görmüş olması
4. Çalışmanın özgün olması  
Çalışmaların dışlanma kriterleri;
1. Her iki anahtar kelimenin sadece birinin başlıkta yer alması
2. Çalışmanın tarama ve meta-analiz şeklinde olması
3. Çalışmada ölçek kullanılmaması
4. Çalışmanın bilimsel makale şeklinde yazılmaması

Çalışmamızda yer alan araştırmalardaki birey sayısı, cinsiyet dağılımı, yaş ortalaması, araştırmada kullanılan ölçekler, değerlendirmeye alınan fiziksel bulgular, ulusal ve uluslararası dağılım, araştırmancının cinsi ve ölçek kullanılıp kullanılmadığı detaylı bir şekilde araştırıldı.

#### İstatistiksel Analiz

Veri analiz aracı olarak SPSS-22 paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistik yöntemlerinden olan yüzde (%)

ve frekans (n) analizi ile fiziksel semptom varlığı, kullanılan ölçekler, yıllara göre dağılım incelendi. Ulaşılan sonuçlar ve aranan her bir araştırma sorusuna yönelik cevaplar bulgular kısmında belirtildi.

## SONUÇLAR

Fibromiyalji sendromlu kadınlarda D vitamini eksikliğinde görülen fiziksel bulguların incelendiği çalışmamızda 2006-2020 yılları arasında yapılan çalışmalar Google Scholar ve Pubmed veri tabanlarında taranmıştır.

Google Scholar sitesinde anahtar kelimelerle yapılan taramada 23000 sonuç karşımıza çıktı. 23000 sonuçtan iki anahtar kelimenin aynı başlıkta olduğu araştırma sayısı 43 araştırmaydı. 43 araştırma içeriğine bakıldığında yedi tarama, iki meta analiz ve 34 özgün çalışma yer almaktaydı. 34 özgün çalışma içerisinde fiziksel bulguları ölçeklerle değerlendiren çalışma sayısı 20 adettir.

Pubmed internet sitesinde İngilizce dilinde 'fibromyalgia' ve 'vitamin D' anahtar kelimeleri ile yapılmış olan taramada

**Tablo 1. Taramada yer alan çalışmalar ve içerikleri**

Çalışmanın Adı	Yazar, Yıl, Yer	Yöntem	D vitamini replasman tedavisi var mı?	D vitamini seviyesi (ng/ml) (önce/sonra)	Kullanılan ölçekler	Değerlendirilen bulgular	Bulgulara etkisi
Fibromiyalji hastalarında D vitamini eksikliğinin anksiyete ve depresyonla ilişkisi	Armstrong D.J. ve ark. 2007 Belfast, Kuzey İrlanda	n =75 75 hasta (70 kadın, 5 erkek) Sadece hasta grubu mevcut hastalar basit ağrı kesiciler kullandı.	Replasman tedavisi yok	10 hasta <25 42 hasta =25-49.9 23 hasta >50	Fibromiyalji etki anketi, (FIQ), Hastane anksiyete depresyon skoru (HADS)	Fibromiyalji Anksiyete,	Fibromiyalji ile korrelasyon saptanmadı, Anksiyete ile D vitamini arasında ters ve anlamlı ilişki mevcut.
Fibromiyalji hastalarında D vitamini düzeyi ve kemik mineral yoğunluğu	Ulusoy H. ve ark. 2010 Tokat, Türkiye	n =60 30 hasta kadın 30 sağlıklı kadın mevcut	Replasman tedavisi yok	30 hasta <20 30 kontrol <20	FIQ, HADS, Vizuel analog skala (VAS)	Fibromiyalji Anksiyete, Ağrı	D vitamini seviyesi ile fibromiyalji, anksiyete ve ağrı arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmedi.
Kadınlarda D vitamini eksikliği ile fibromiyaljinin ilişkisi	Matthana MH. 2011 Riyad, Suudi Arabistan	n =100 100 hasta kadın	Replasman tedavisi var (4 hafta).	(Tedaviden önce)100 hasta <30 (Tedaviden sonra)100 hasta >30-50	Revize fibromiyalji etki anketi (FIQR)	Fibromiyalji	D vitamini seviyesini artması ile fibromiyalji belirtileri azalmıştır.
Menopoz öncesi fibromiyalji tanılı kadın hastalarda fibromiyalji ile D vitamini düzeyi ilişkisi	Okumus M. ve ark. 2013 Ankara, Türkiye	n =80 40 hasta kadın 40 sağlıklı kadın	Replasman tedavisi yok	27 hasta< 37.5 28 kontrol < 37.5	FIQ, VAS	Fibromiyalji Ağrı	D vitamini eksikliği fibromiyaljide ağrıyı arttır.

Romatoid artrit hastalarında D vitamini seviyesinin klinik belirtiler, hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi ve fibromiyalji sendromu ile ilişkisi	Gheita TA. ve ark. 2016 Kahire, Mısır	n =125 63 Romatiod artrit hasta (33 FMS) (49 kadın, 14 erkek) 62 sağlıklı birey (49 kadın, 13 erkek)	Replasman tedavisi yok	47 hasta <30 31 kontrol <30	Hastalık aktivite skoru (DAS-28) Yaşam kalitesi indeksi (Qol index) Sağlık profili anketi (HAQ II), Modifiye Larsen skoru	Hastalık seviyesi Yaşam kalitesi Romatolojik seviye	D vitamini seviyesi ile Qol arasında anlamlı bir korelasyon mevcutken HAQ II modifiye Larsen ve DAS-28 arasında mevcut değil.
Fibromiyalji tanılı hastalarda D vitamini etkisi	Wepner F. ve ark. 2014 Viyana, Avusturya	n =30 30 hasta kadın 15 tedavi grubu 15 kontrol grubu randomize çift kör çalışma	Replasman tedavisi var (20 hafta). Kontrol grubuna plasebo ilaç veriliyor. 24 hafta sonunda veriler kaydediliyor	30 hasta <32	Kısa Form-36 (SF-36) HADS FIQ Ruhsal belirti tarama testi (SCL-90) VAS	Ağrı Yaşam kalitesi Anksiyete Fibromiyalji Psikolojik problemler	D vitamini seviyesinin düzelmesi ağrıyı azaltıp yaşam kalitesini arttırmaktadır. Anksiyete, Fibromiyalji, ve psikolojik problemlerde etkisi gözlemlenmedi.
Fibromiyalji tedavisinde D vitamini takviyesinin etkisi: Randomize kontrollü deney	Abou-rya S. ve ark. 2014 İskenderiye, Mısır	n =72 72 hasta (72 kadın) Randomize 2 gruba (tedavi ve plasebo grubu) ayrılan fibromiyalji hastaları (n=36, n=36)	Replasman tedavisi var (6 ay).	Tedavi grubu <20 Plasebo grubu <30	FIQ, Kısa ağrı envanteri (BPI), Beck depresyon envanteri (BDI), VAS, SF-36,	Fibromiyalji Ağrı Depresyon Yaşam kalitesi	D vitamini tedavisi ağrıyı, fibromiyalji belirtilerini ve depresyonu anlamlı şekilde azaltırken yaşam kalitesini anlamlı düzeyde arttırdı.
Fibromiyalji tanılı kadınlarda D vitamini düzeyinin ağrı, uyku ve depresyonla ilişkisi	Özcan D. ve ark. 2014 Ankara, Türkiye	n =90 60 hasta kadın 30 sağlıklı kadın	Replasman tedavisi yok.	Hastalar 3 gruba ayrıldı (normal, yetersiz, eksik). Hasta grubu ortalaması = 16.7 Kontrol grubu ortalaması = 21.6	FIQ, VAS, BDI, Epworth uykululuk skalası	Fibromiyalji Ağrı Depresyon Uyku durumu	Hasta grupta D vitamini seviyesi kontrol gruba göre daha düşük. Hastalar D vitamini düzeylerine göre gruplandırıldığında ağrı, fibromiyalji, depresyon, uyku durumu açısından gruplar arasında farklılık saptanmamıştır.
Fibromiyalji sendromunun klinik bulguları ile D vitamini seviyesinin ilişkisi	Baygutalp NK. ve ark. 2014 Erzurum, Türkiye	n =43 19 hasta kadın 24 sağlıklı kadın	Replasman tedavisi yok	Hasta grup = 13.92 Kontrol grup =20.49	FIQ, BDI, Yaygın ağrı indeksi (WPI)	Fibromiyalji Ağrı Depresyon	Fibromiyalji hastalarında D vitamini düzeyi kontrol grubuna göre düşük. D vitamini düzeyi arttıkça bütün bulgular azalmaktadır.



Fibromiyalji tanıılı kadın hastaların kan serumundaki D vitamini seviyesinin ağrı şiddeti ile ilişkisi	Labeeb A. ve ark. 2015 Minufiye, Mısır	n =103 53 hasta kadın 50 sağlıklı kadın	Replasman tedavisi yok.	Hasta grup <Kontrol grubu	FIQ, VAS	Fibromiyalji Ağrı	D vitamini düzeyi ile fibromiyalji belirtileri ve ağrı arasında negatif korelasyon mevcuttur.
Fibromiyalji hastalarında D vitamini eksikliği yorgunluğu ve hastalık belirtilerini arttırabilir	Solmaz D. ve ark. 2015 Tekirdağ, Türkiye	n =101 37 izole D vitamini eksik (32 kadın, 5 erkek) 21 izole fms kadın 43 D vitamini düşük fms kadın	Replasman tedavisi yok. 3 gruba ayrılmış (izole fms, izole D vitamini düşük bireyler, D vitamini düşük fms)	İzole D vitamini düşük = 11.6 İzole fms =34.6 D vitamini düşük fms =11.3	VAS, Bath ankilozan spondilit fonksiyon indeksi (BASFI), Sağlık düzeyi anketi (HAQ), WPI, Semptom şiddet skoru (SS)	Fibromiyalji Ağrı Ankilozan spondilit Yaşam kalitesi	Yorgunluk izole fms grubu ile izole D vitamini düşük grupta benzer. Yorgunluk HAQ ve BASFI D vitamini düşük fmsde diğer 2 gruba göre yüksek..D vitamini düzeyi ile yorgunluk, ağrı ve fibromiyalji arasında negatif korelasyon mevcut.
D vitamini düşük kronik yaygın kas iskelet sistemi ağrısı olan hastalarda D vitamini replasman tedavisinin etkisi	Yılmaz R. ve ark. 2016 Konya, Türkiye	n =58 58 hasta (52 kadın, 6 erkek)	Replasman tedavisi var (3 ay)	Tedaviden önce D vitamini düzeyi =10.6 Tedaviden sonra = 46.5	VAS, Astenya şiddeti (VAS-Asthenia), BDI, SF-36,	Ağrı, Depresyon, Yaşam kalitesi,	D vitamini replasman tedavisi ağrı ve depresyon bulgularında düşüş sağlarken yaşam kalitesini arttırdı.
Fibromiyalji hastalarında denge ve D vitamini arasındaki ilişki	Aksoy MK. ve ark. 2016 Bursa, Türkiye	n =100 53 hasta (51 kadın, 2 erkek) 47 sağlıklı birey (41 kadın, 6 erkek)	Replasman tedavisi yok	33 hasta <30 27 kontrol <30 20 hasta >30 20 kontrol >30	FIQ, VAS, BDI, Nottingham sağlık ölçeği,	Fibromiyalji Ağrı Denge Yaşam kalitesi	Fibromiyalji hastalarında kontrol grubuna göre ağrı, anlamlı seviyede yüksek, denge ve yaşam kalitesi anlamlı seviyede düşük. D vitamini düşük fms hastalarında D vitamini yüksek fms hastalarına oranla ağrı yüksek, denge düşük.
İranlı fibromiyalji hastalarında D vitamini düzeyi ile hastalık şiddeti ve belirtilerini azaltma arasındaki ilişki	Maafi AA. ve ark. 2016 Reşt, İran	n =142 74 hasta kadın 68 sağlıklı kadın	Replasman tedavisi yok	48 hasta <20 63 kontrol <20	FIQ-R, SF-12, Hastalık etkisini azaltma envanteri (3'I),	Fibromiyalji Yaşam kalitesi Hastalık seviyesi	D vitamini düzeyi ile ağrı, fibromiyalji belirtileri, hastalık seviyesi ve yaşam kalitesi arasında korelasyon saptanamadı.
Fibromiyaljide ortalama trombosit hacmi ile D vitamini düşüklüğü arasındaki ilişki	Yıldırım. T. ve ark. 2016 Malatya, Türkiye	n =198 99 hasta kadın 99 sağlıklı kadın	Replasman tedavisi yok	Hasta grup 3 kısma ayrıldı 33 hasta <10 3 hasta =10-20 33 hasta >20	FIQ, VAS, BDI	Fibromiyalji Ağrı Depresyon	Ortalama trombosit hacmi ve D vitamini düzeyi ile bulgular arasında anlamlı korelasyon mevcut değil.

Fibromiyalji hastalarında D vitamini terapisinin yaşam kalitesi üzerine etkisi	Doğru A. ve ark. 2017 Erzurum, Türkiye	n =135 70 hasta kadın 65 sağlıklı kadın	Replasman tedavisi var (12 hafta). Hatsalar 3 gruba ayrıldı. 1. Grup <20, 2. Grup =20-30, 3.Grup >30	42 hasta <30 33 kontrol <30	FIQ, VAS, BDI, Arizona cinsel yaşantılar ölçeği (ASES), SF-36	Fibromiyalji Ağrı Depresyon Yaşam kalitesi Cinsellik	1.Grup ile 2. Grup arasında bulgular açısından anlamlı bir fark yoktur. Tedavi sonrasında tedavi öncesine göre fibromiyalji belirtileri, depresyon ve ağrı açısından anlamlı şekilde azalmıştır. Tedavi sonrasında yaşam kalitesi artmıştır.
Fibromiyalji hastalarında D vitamini tedavisinin yaşam kalitesi üzerine etkisi: Randomize kontrollü deney	Mirzaei A. ve ark. 2018 Tahran, İran	n =74 74 hasta kadın	Replasman tedavisi var (4-8 hafta). Hastalar 2 gruba ayrıldı. 1 gruba D vitamini ve trazodone, 2. gruba sadece trazodone verildi.	10 hasta <20 64 hasta <30	FIQ, WPI, Pittsburgh uyku kalitesi indeksi, SF-36	Fibromiyalji Ağrı Uyku durumu Yaşam kalitesi	Her 2 grupta da ağrı fibromiyalji belirtileri ve uyku bulguları gelişme göstermiştir. 1. Grupta 2. Gruba göre yaşam kalitesi anlamlı seviyede artmıştır.
D vitamini takviyesi fibromiyalji belirtilerini düzenliyor: Ön sonuçlar	Carvalho JF. ve ark. 2018 Bahia, Brezilya	n =11 11 hasta kadın	Replasman tedavisi var (3 ay)	11 hasta= 18.4 Tedavi sonrası 11 hasta= 33.8	VAS	Ağrı	8 hasta D vitamini tedavisi sonrası ağrısının önemli ölçüde azaldığını belirtti.
Fibromiyalji hastalarında serotoninin seviyeleri ile D vitamini arasındaki klinik ilişki	Amin OA. ve ark. 2019 Taif , Suudi arabistan	n =40 40 hasta (32 kadın, 8 erkek)	Replasman tedavisi yok	40 hasta = ortalama 23.1	FIQ	Fibromiyalji	24 hastada düşük d vitamini düzeyi gözlemlendi. Hastaların % 57.5 i şiddetli fms.D vitamini düzeyi ile fibromiyalji belirtileri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

D vitamini düşük fibromiyalji hastalarında fibromiyalji semptomları ve psikososyal sonuçları: prospektif anket çalışması	RS D'Souza ve ark. 2020 Minnesota, Amerika Birleşik Devletleri	n =593 593 hasta (537 kadın, 56 erkek)	Replasman tedavisi yok	122 hasta <25	FIQ, SF-36, Çok boyutlu yorgunluk envanteri (MFI-20), Yaygın anksiyete bozukluğu-7 (GAD-7) Hasta sağlık anketi (PHQ-9)	Fibromiyalji Yaşam kalitesi Yorgunluk Anksiyete Depresyon	D vitamini düşük hastalarda fibromiyalji belirtileri, anksiyete ve depresyon diğer hastalara göre anlamlı seviyede yüksek. Yorgunluk ve yaşam kalitesi açısından farklılık saptanmadı. D vitamini yükseldikçe fibromiyalji belirtileri azalmakta ve SF-36 skoru yükselmektedir.
--	--	---	------------------------	---------------	--	---	---

3\*I: Hastalık etkisini azaltma envanteri, ASES: Arizona cinsel yaşantılar ölçeği, BASFI: Bath ankilozan spondilit fonksiyon indeksi, BPI: Kısa ağrı envanteri, BDI: Beck depresyon envanteri, DAS-28: Hastalık aktivite skoru, FIQ: Fibromiyalji etki anketi, FIQR: Revize fibromiyalji etki anketi, FMS: Fibromiyalji sendromu, GAD-7: Yaygın anksiyete bozukluğu-7, HADS: Hastane anksiyete depresyon skoru, HAQ: Sağlık düzeyi anketi, HAQII: Sağlık profili anketi, MFI-20: Çok boyutlu yorgunluk envanteri, n= birey sayısı, PHQ-9: Hasta sağlık anketi, Qol index: Yaşam kalite indeksi, SF-12: Kısa form-12, SF-36: Kısa Form-36, SCL-90: Ruhsal belirti tarama testi, SS: Semptom şiddet skoru, VAS: Vizuel analog skala, WPI: Yaygın ağrı indeksi

75 çalışmaya ulaşıldı. İki anahtar kelimenin aynı başlıkta olduğu çalışma sayısı 31 adetti. 31 araştırmanın tamamı Google Scholar'da da yer aldığından aynı istatistiklere sahip farklı çalışmalar bulunamadı. Sonuç olarak dahil edilme veri kriterlerine uygun çalışma sayısı 20 olarak belirlendi. Makaleler ile ilgili yazar, yıl, yöntem, D vitamini düzeyleri, katılımcı sayıları kullanılan ölçekler, değerlendirilen semptom ve sonuç bilgileri aşağıdaki tabloda verildi.

**Tablo 2. Anket İsimleri ve Sayısal Veriler**

	Makale Sayısı	Kullanılan Anket Sayısı	Kullanılan Anketler
Ağrı	14	3	Vizuel Analog Skala (VAS) Yaygın Ağrı İndeksi (WPI) Kısa Ağrı Envanteri (BPI)
Fibromiyalji	14	3	Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ) Revize Fibromiyalji Etki Anketi (FIQR) Semptom Şiddet Skoru (SS)

Yaşam Kalitesi	10	2	Nottingham Sağlık Profili, Kısa Form-36 (SF-36) Yaşam Kalitesi İndeksi (QoL), Sağlık Profili Anketi (HAQ, HAQ-II), Kısa Form-12 (SF-12)
Depresyon	7	3	Beck Depresyon Envanteri (BDI) Hastane Depresyon Anketi (HADS) Hasta Sağlık Anketi (PHQ-9)
Anksiyete	4	2	Hastane Anksiyete Anketi (HADS) GAD -7
Uyku	2	2	Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PSQI), Epworth Uykululuk Skalası
Hastalık Seviyesi	2	2	Hastalık Aktivite Skoru (DAS-28) Hastalık Etkisini Azaltma Envanteri (3*I)

Yorgunluk	1	1	Çok Yönlü Yorgunluk Envanteri (MFI-20)
Denge	1	1	Berg Denge Skalası
Psikolojik Durum	1	1	Ruhsal Belirti Tarama Testi (SCL-90)
Cinsellik	1	1	Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği (ASES)
Romatolojik Düzey	1	1	Modifiye Larsen Skoru
Ankilozan Spondilit Düzeyi	1	1	Bath ankilozan spondilit fonksiyon indeksi (BASFI),

Araştırmaya dahil edilen çalışmaların dokuzu ulusal (%45), 11'i uluslararası (%55) düzeyde idi. 20 çalışmadaki birey sayısı toplamda 2230'du. 2230 bireyden 1633'ü fibromiyalji tanılı hasta 597'ü kontrol grubu olarak sağlıklı kişilerden oluşmakta idi. 20 çalışmadan sekizi sadece hasta grubundan oluşurken 12'si hasta ve kontrol grubundan oluşmakta idi (6-25).

20 çalışmanın altısında (%30) D vitamini replasman tedavisi bulunmaktaydı. Replasman tedavilerinin ortalama süresi 15 haftaydı (Min: 4 hafta- Max: 6 ay). Çalışmalardan 10'u D vitamini eksikliğini 20 ng/ml ve altı olarak almışken, üç çalışma <25 ng/ml, dört çalışma <30 ng/ml, bir çalışma <32 ng/ml, bir çalışma <37,5 ve bir çalışma da hasta grubu <kontrol grubu şeklinde kayıt altına almıştı (**Tablo 1**).

Fibromiyalji ve D vitamini ile ilişkili veri taramasına ait sonuçlarda bir çalışmanın Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği (ASES) anketi ile cinselliği sorguladığı, bir çalışmanın Berg Denge Ölçeği (BBS) anketi ile dengeyi değerlendirdiği gözlemlendi. Beş çalışmada Hastalık Etkisini Azaltma Envanteri (3\*I), Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyon Envanteri (BASFI), Modifiye Larsen Skoru, SCL-90 Belirti Tarama Testi ve Hastalık Aktivite Skoru (DAS-28) anketleri ile eşlik eden hastalık varlığını sorguladığı belirlendi (**Tablo 1**).

Fibromiyalji ve D vitamini ile ilişkili çalışmalarda en sık rastlanan fiziksel semptomlar ağrı, yorgunluk, uyku problemleri olarak belirlendi. 2006-2020 yılları arasında fibromiyalji tanılı ve D vitamini eksikliği kaydedilen hastalarda fiziksel problemlerin incelenmesinde kullanılan anket isimleri ve bu anketlerle ilgili sayısal veriler aşağıda gösterildi (**Tablo 2**).

Fibromiyalji ve D vitamini eksikliğini inceleyen çalışmaların %70' i (14 çalışma) fibromiyalji tanısı için Fibromiyalji İmpact Questionnaire (Fibromiyalji Etki Anketi), Revised Fibromyalgia İmpact Questionnaire (Revize Fibromiyalji Etki Anketi) ve Symptom Severity Score (Semptom Şiddeti Skoru) değerlendirme anketlerine yer vermiştir. Altı çalışmada ise fibromiyalji tanısının doğrulanmasında güncel ACR tanı kriterlerini kullandığı görüldü.

## TARTIŞMA

Sağlık alanında yapılan sistematik derlemeler, kanıtla dayalı uygulamalarda en güçlü kanıtların üretildiği araştırmalar olması nedeniyle toplum sağlığı açısından önem taşımaktadır. Sağlık profesyonelleri güçlü kanıtlara ulaşmak ve kullanabilmek için doğru bir metodoloji ile sistematik derleme araştırmalarını planlayabilir ve yapabilirler. Sistematik derleme araştırmaları ile elde ettikleri güçlü kanıtları klinik karar verme becerisini arttırmada, daha kaliteli, güvenilir sağlık hizmeti sunmakta ve maliyeti azaltmada kullanabilirler. Literatürde fibromiyalji hastalarında D vitamini eksikliğini fiziksel semptomlara etkilerini inceleyen çalışmalar mevcut olmakla birlikte sağlık çalışanlarına yön gösteren, Türkçe dilinde derleme niteliğinde bir kaynak bulunmamaktadır. Çalışmamız literatürdeki bu eksik yönü tamamlamak ve bu alanda çalışan sağlık profesyonellerine yol göstermek amacıyla planlandı.

Literatürde yer alan Fibromiyalji ve D vitamini birlikte inceleyen 20 çalışmaya rastlandı. Bunlardan 5'i fibromiyalji hastalarında D vitamini eksikliğini yalnızca fiziksel bulgularına etkisine yer verdiği görüldü. Toplamda çalışma sayısının az olması ve bu çalışmalarda sadece fiziksel bulguların incelendiği araştırma sayısının yetersizliği bu alanda yapılabilecek araştırmaların gelecekte artabileceğine işaret eder.

Araştırmaya dahil edilen çalışmaların 9'u ulusal (%45), 11'i uluslararası (%55) çalışmalardı. Bu veriler ışığında ülkemizde fibromiyalji alanında yapılan çalışma sayısının yeterli olduğunu söyleyebiliriz. Ancak uluslararası düzeyde bu konuda yapılabilecek çalışma sayısının fazlalığı ülkemiz adına yeni araştırma saha ve konuları açmaktadır. 20 çalışmanın yapıldığı yer bakımından dünya coğrafyasında incelendiğinde 11'i Avrupa (Dokuz Türkiye'de), 4'ü Asya (İran, Suudi Arabistan), 3'ü Afrika (Mısır) ve 2'si Amerika (Brezilya, Amerika Birleşik Devletleri) kıtasında olduğu gözlemlendi. Dolayısıyla bu çalışmalar ağırlıklı Avrupa ve Asya menşelidir. Bu durumun romatizmal bir hastalık olan fibromiyaljinin farklı coğrafyalarda görülme sıklığı ve iklim kaynaklı D vitamini düzeyi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda 20 araştırma ile ulaşılan birey sayısı 2230'du. Bunların 1633'ü fibromiyalji tanılı hasta, 597'ü kontrol grubu olarak sağlıklı kişilerden oluşmakta idi. 12 çalışmada kontrol grubuna yer verildiği görüldü. Fibromiyalji ve kontrol grubuna yer veren randomize kontrollü çalışmalara yer verilmesi bu alandaki eksikliğin giderilmesine katkı sağlayacaktır.

Taramamızdaki araştırmalarda yer alan bireylerin cinsiyet dağılımına baktığımızda 2105 kadın, 125 erkek birey yer almakta idi. Fibromiyalji hastalığının prevalansında kadınların erkeklere oranla daha fazla oranda bulunması çalışmalarda kadınların daha fazla yer almasına neden olmaktadır (1). Taramamızda yer alan çalışmalardan 13'ü yalnızca kadınlar, yedisi kadınlar ve erkekler üzerinde yapılmıştır. Çalışmamızda cinsiyet farkları gözlemlenmesiz tüm çalışmalara yer verildi.

Literatürde D vitamini düzeyi ile fibromiyalji hastalığı arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir (26,27). Bununla birlikte çalışmamızda yer alan araştırmalardan 6'sında replasman tedavisinin yer alması aynı bireyler üzerinde D vitamini replasman tedavisinin fibromiyalji hastalığına ve bu hastalığı fiziksel bulgulara olan etkisini ölçmekte daha objektif sonuçlar sunmaktadır. Ayrıca bu çalışmalar sonucunda D vitamini replasman tedavisinin fibromiyalji hastalığının tedavi protokolündeki yerini gözlemlemekteyiz. 14 çalışmada replasman tedavisi olmaması; çalışmalar ve konu açısından bir dezavantaj oluşturmamaktadır. Farklı tip çalışmalar ve bakış açıları konuyu zenginleştirmekte ve yeni çalışmaların önünü açmaktadır. 10 çalışma D vitamini yetersizliğini 20 ng/ml'den aşağı düzeyde kabul etmesi klinikte kabul edilen seviye olmasıyla örtüşmektedir. Diğer çalışmaların D vitamini yetersizliğini tespit etme açısından farklı seviyeler belirlemesi özellikle replasman tedavisi olan araştırmalarda sonuçları değerlendirme bakımından olumsuzluk olarak göze çarpmaktadır.

Taramamızda yer alan araştırma makalelerinde kullanılan anketler değerlendirilen bulgulara göre değişkenlik göstermektedir. Çalışmalarda ağrı, uyku durumu, yorgunluk fibromiyalji etkinliği, yaşam kalitesi, anksiyete, depresyon, cinsellik, denge parametreleri incelenmiştir. Bu çalışmalarda, D vitamini eksikliği ve fibromiyaljiye en sık eşlik eden fiziksel semptomların ağrı, yorgunluk ve uyku problemleri olduğu saptandı. Üç aydan fazla süregelen ağrı fibromiyalji hastalığının klinik semptomlarından olması ağrı düzeyine yönelik ölçümleri öncelikli hale getirmektedir. Uyku bozukluğu ve yorgunluk da fibromiyaljinin günlük yaşama etkisini değerlendirmede önemli parametrelerdir. Genellikle bu üç parametrenin değerlendirilmesi fibromiyalji hastalığının etkilerini araştırmada önemli veriler sunabileceğini düşünmekteyiz.

Fibromiyalji tanısında 6 çalışma ACR kriterlerini 14 çalışma ise FIQ ve R-FIQ kullanmıştır. D vitamini düzeyinin fibromiyaljinin klinik bulgu belirtilerine etkisini inceleme amaçlı yapılan araştırmalarda genellikle FIQ ve R-FIQ kullanılmıştır. Kullanılan bu iki ölçek sonucunda genel itibarıyla D vitamini düzeyinin yeterli bulunması fibromiyalji semptomlarını azalttığı tespit edilmiştir (8,12, 14-16, 21, 22,25). Yine fibromiyalji belirtilerini değerlendiren başka çalışmalarda ise D vitamini düzeyi ile fibromiyalji klinik belirtilerinin şiddeti arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir (6,7,11,13,19,24). Taramamızda yer alan çalışmaların sonucu D vitamini düzeyi ile fibromiyalji semptomlarının arasındaki ilişkiyi net bir şekilde tanımlayamamaktadır.

Fibromiyaljide görülen kronik ağrının biyopsikososyal yönünün de olduğu birçok çalışmada belirtilmektedir. Fibromiyaljide görülen ağrıda locus coeruleus'un ateşleme mekanizmalarının bozulması, buna bağlı olarak da locus coeruleus'tan gelen inhibitör nöradrenerjik yolların ağrı inhibisyonuna neden olamaması söz konusu olabilmektedir. Bu bağlantı aynı zamanda ruh hali, dikkat ve konsantrasyon, sempatik sinir sistemi aktivitesinde de rol oynar (28, 29).

Fibromiyalji hastalarında D vitamini düzeyinin artmasının ağrıyı azalttığı literatürde yer alan birçok çalışmada gözlenmiştir (9, 11, 12, 14-18, 21-23,30). Az sayıda olmakla birlikte ağrı şiddeti ile D vitamini düzeyi arasında ilişki olmadığını belirten çalışmalar da vardır (7, 13, 20). Güncel literatür ve randomize kontrollü çalışma sonuçları ışığında fibromiyaljinin en önemli semptomlarından olan ağrının D vitamin düzeyi ile negatif korelasyon içerisinde olduğunu söyleyebiliriz.

Fibromiyalji hastalığının kronik olması, yaşam boyu devam etmesi ve semptomlarının günlük yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltması çalışmalarda yaşam kalitesi ölçeklerine yer verilmesine ihtiyacı doğurmaktadır

Armstrong ve ark. (8) D vitamin düzeyleri normalin altında olan bireylerin depresyon ve anksiyete skorlarının sağlıklı bireylere oranla daha yüksek olduğunu bulmuştur. Yılmaz ve ark. (17) ve Abou- Raya ve ark. (14) yaptıkları çalışmada fibromiyalji hastalarında D vitamini replasman tedavisinin depresyonu azalttığı gözlenmiştir. Doğru ve ark. (21) D vitamini düzeyleri fark etmeksizin D vitamini replasman tedavisinin depresyonu azalttığı sonucuna varmışlardır. D'Souza ve ark. (25) yaptıkları araştırmada ise fibromiyalji hastalarında anksiyete ve depresyon skorlarının diğer hastalara oranla yüksek bulmuşlardır. Buna karşın fibromiyalji hastalarında D vitamini düzeyinin normal düzeyde olmasının anksiyete ve depresyona etkisinin olmadığı taramamızda yer alan çalışmalarda gözlenmiştir (7,11,13,20). D vitamin düzeyleri normal değerlerin altında olan bireylerde başka hastalıkların eşlik edip etmemesinin önemli olabileceğini ya da fibromiyalji patofizyolojisine D vitamini düzeylerinden başka faktörlerin de etki edebileceğini düşünüyoruz.

Fibromiyalji hastalarında görülen sekonder belirtilerden biri de uykusuzluk halidir. Mirzaei ve ark. (22) D vitamini replasman tedavisinin uykusuzluk bulgusunu azalttığını tespit etmişlerdir. Özcan D. (15) ve ark. fibromiyalji hastalarını D vitamini düzeylerine göre üç gruba ayırdı (eksiklik, yetersizlik, normal düzey). Bu üç grup arasında uykusuzluk parametresi bakımından anlamlı bir farklılık gözlemedi. D vitamini replasman tedavisinin fibromiyalji hastalarında belirli bir seviyede uyku durumunda düzelmeye sağlayacağını düşünmekteyiz.

Taramamızda yer alan çalışmalardan sadece bir tanesi fibromiyalji hastalarında yorgunluk bulgusunu değerlendirmiştir. Yorgunluk gibi günlük yaşam aktivitelerini etkileyen önemli bir bulgunun sadece bir çalışmada değerlendirilmesi bu parametreyi değerlendirebilmemiz açısından dezavantaj oluşturmaktadır. Ayrıca gelecek çalışmalarda yorgunluk bulgusunun daha fazla çalışılabilmesine olanak sağlamaktadır. D'Souza ve ark. (25) yaptıkları çalışmada D vitamini düzeyi düşük fibromiyalji hastalarında yorgunluk bulgusunun D vitamini düzeyi normal fibromiyalji hastaları arasında anlamlı düzeyde bir farklılık gözlelenmemişlerdir. Araştırmalarda yine sayıca az olan bir diğer fiziksel bulgu dengedir. Fibromiyalji hastalarında ve D vitamini düzeyi düşük bireylerde en çok etkilenen sistem kas iskelet sistemidir. Denge nöromuskuler sistemle birlikte kas iskelet sistemini de içerisinde



barındıran bir fiziksel bulgudur. Aksoy ve ark. (18) yaptıkları çalışmada fibromiyalji hastalarında denge seviyesi kontrol grubuna göre düşük seviyede bulunmuş ve yine D vitamini düzeyi düşük fibromiyalji hastalarında denge durumu D vitamini düzeyi normal fibromiyalji hastalarına göre anlamlı seviyede düşük bulunmuştur. Bu sonuca göre denge seviyesi fibromiyalji hastalarında düşük ve D vitamini düzeyinin de düşük olması denge bulgusunu ayrıca azaltan faktördür.

Fibromiyalji hastalarında D vitamini eksikliğinin ağrıyı ve diğer fibromiyalji belirtilerini arttırdığı, yaşam kalitesi, uyku süresini ve dengeyi azalttığı bulundu. Yorgunluk parametresine kanıt düzeyi yüksek bir sonuca rastlanmadı. D vitamini eksikliğinin anksiyete ve depresyonu arttırdığı sonucuna varan çalışmalar olduğu kadar herhangi bir anlamlı ilişki gözlemleyen çalışmalar da mevcuttur. Bu bilgiler ışığında, fibromiyalji hastalarında D vitamini eksikliği ile yorgunluk ve denge bulgularının ilişkisini araştıran çalışmaların artması gerektiğini ve D vitamini replasman tedavisinin fibromiyalji tedavi protokolünde yer alması gerektiğini düşünmekteyiz.

**Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı:** Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

**Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti:** Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

**Teşekkür:** Çalışmamızda yardımını esirgemeyen değerli hocalarımıza ve aile üyelerimize teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

1. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA* 2014;311(15):1547-1555.
2. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RB, Bombardier C, Goldenberg DL et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990;33(2):160-172.
3. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Salaffi F, Cazzola M, Benucci M, Mease PJ. Multidisciplinary approach to fibromyalgia: what is the teaching? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;25(2):311-319.
4. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: Metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39(2):243-253.
5. Wacker M, Holick MF. Vitamin D-Effects on Skeletal and Extraskelletal Health and the Need for Supplementation. *Nutrients* 2013;5(1):111-148.
6. Baygutalp NK, Baygutalp F, Seferoglu B, Bakan E. The relation between serum vitamin D levels and clinical findings of fibromyalgia syndrome. *Dicle Med J* 2014;41(3):446-450.
7. Labeeb A, Al-Sharaki DR. Detection of serum 25(OH)-vitamin D level in the serum of women with fibromyalgia syndrome and its relation to pain severity. *Egypt Rheumatol Rehabil* 2015;(42):196-200.
8. Armstrong DJ, Meenagh GK, Bickle I, Lee ASH, Curran ES, Finch MB. Vitamin D deficiency is associated with anxiety and depression in fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* 2007;(26):551-554.
9. Ulusoy H, Sarica N, Arslan S, et al. Serum vitamin D status and bone mineral density in fibromyalgia. *Bratisl Lek Listy* 2010;111(11):604-609.
10. Matthana MH. The relation between vitamin D deficiency and fibromyalgia syndrome in women. *Saudi Med J* 2011;32(9):925-929.
11. Okumus M, Koybası M, Tuncay F. et al. Fibromyalgia syndrome: is it related to vitamin D deficiency in premenopausal female patients? *Pain Manag Nurs* 2013;14(4):156-163.
12. Gheita TA, Sayed S, Gheita HA, Kenawy SA. Vitamin D status in rheumatoid arthritis patients: relation to clinical manifestations, disease activity, quality of life and fibromyalgia syndrome. *Int J Rheum Dis* 2016;19(3):294-299.
13. Wepner F, Scheuer R, Schuetz-Wieser B. Effects of vitamin D on patients with fibromyalgia syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Pain* 2014;155(2):261-268.
14. Abou-Raya S, Abou-Raya A, Helmi M. Efficacy of Vitamin D Supplementation in the Treatment of Fibromyalgia: Randomized Controlled Trial. *Ann Rheum Dis EULAR* 2014: Scientific Abstracts Poster Presentations. Fibromyalgia and pain in rheumatic diseases.
15. Ozcan DS, Oken O, Aras M, Koseoglu BF. Vitamin D levels in women with fibromyalgia and relationship between pain, depression, and sleep. *Turk J Phys Med Rehab* 2014;60:329-334.
16. Solmaz D, Avci O, Yalcin BC, Kara SP, Oran M. Vitamin D Deficiency Might Contribute Fatigue and Disease Activity in Patients with Fibromyalgia. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1215.
17. Yilmaz R, Salli A, Cingoz HT, Kucuksen S, Ugurlu H. Efficacy of vitamin D replacement therapy on patients with chronic nonspecific widespread musculoskeletal pain with vitamin D deficiency. *Int J Rheum Dis* 2016;19(12):1255-1262.
18. Aksoy MK, Altan L, Metin BÖ. The relationship between balance and vitamin 25(OH)D in fibromyalgia patients. *Mod Rheumatol* 2016;27(5):868-874.
19. Maafi AA, Ghavidel-Parsa B, Haghdoost A, Aarabi Y, Hajjabbasi A, Maasoleh IS et al. Serum Vitamin D Status in Iranian Fibromyalgia Patients: according to the Symptom Severity and Illness Invalidation. *Korean J Pain* 2016;29(3) :172-178.
20. Yıldırım T, Solmaz D, Akgol G, Ersoy Y. Relationship between mean platelet volume and vitamin D deficiency in fibromyalgia. *J Biomed Res* 2016;27:(4).
21. Dogru A, Balkarli A, Cobankara V, Tunc SE, Sahin M. Effects of Vitamin D Therapy on Quality of Life in Patients with Fibromyalgia. *Eurasian J Med* 2017; 49(2):113-117.
22. Mirzaei A, Zabihyeganeh M, Jahed SA, Khiabani E, Nojomi M, Ghaffari S. Effects of vitamin D optimization on quality of life of patients with fibromyalgia: A randomized controlled trial. *Med J Islam Repub Iran* 2018;32:29.
23. De Carvalho JF, da Rocha Araújo FAG, da Mota LMA, Aires RB, de Araujo RP. Vitamin D Supplementation Seems to Improve Fibromyalgia Symptoms: Preliminary Results. *Isr Med Assoc J* 2018;20(6):379-381.

24. Amin OA, Abouzeid SM, Ali SA, Amin BA, Alswat KA. Clinical association of vitamin D and serotonin levels among patients with fibromyalgia syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019;15:1421-1426.
25. D'Souza RS, Lin G, Oh T, Vincent A, Orhurhu V, Jiang L, et al. Fibromyalgia Symptom Severity and Psychosocial Outcomes in Fibromyalgia Patients with Hypovitaminosis D: A Prospective Questionnaire Study. *Pain Med* 2020;p:377.
26. Makrani AH, Afshari M, Ghajar M, Forooghi Z, Moosazadeh M. Vitamin D and fibromyalgia: a meta-analysis. *Korean J Pain* 2017;30(4):250-257.
27. Hsiao MY, Hung CY, Chang KV, Han DS, Wang TG. Is Serum Hypovitaminosis D Associated with Chronic Widespread Pain Including Fibromyalgia? A Meta-analysis of Observational Studies. *Pain Physician* 2015;18(5):877-887.
28. Kowalski PC, Dowben JS, Keltner. Biological perspectives: pain: it's not all in your head. *Perspect Psychiatr Care* 2013;50(1):3-6.
29. Erkan REC, Nuriye M. Kronik Yaygın ve Lokal Ağrılı Hastalarda D Vitamini Düzeyleri ve Yaşam Kalitesi Arasındaki İlişki. *Dicle Tıp Dergisi* 2020; 47(2), 377-386.
30. Dernek B. Determination Of Vitamin D Levels In Patients With Chronic Widespread Musculoskeletal Pain: A Pilot Study. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2020; 11(2).

# Fibroadenomların İçindeki ve Çevresindeki Histopatolojik Değişikliklerin Karşılaştırılması

## Comparison of The Histopathologic Changes Within and Around Fibroadenomas

Ilke Evrim SECINTI, Didar GURSOY

Hatay Mustafa Kemal University, Faculty of Medicine, Department of Pathology, Hatay, Turkey

### Özet

**Amaç:** Fibroadenom en sık görülen benign meme tümörüdür ancak literatürde fibroadenomların ve bitişik dokuların histolojik özelliklerini tanımlayan az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı fibroadenomların içindeki ve çevresindeki epitelyal ve stromal dokuların histolojik özelliklerini incelemektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Retrospektif olarak patoloji arşivi tarandı ve eksizyonel meme biyopsi tanısı fibroadenom olan kadın hastalar çalışmaya dahil edildi. Tüm hematoksilin eozin boyalı preparatlar iki patolog tarafından yeniden değerlendirildi. Kategorik değişkenler Ki-kare testi ile, kantitatif değişkenler ise Mann-Whitney U veya Kruskal Wallis tesleri ile analiz edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 52 hastada, kompleks fibroadenom ile normal duktal hiperplazi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ( $p < 0.001$ ), kompleks fibroadenomların % 55.9'unda duktal hiperplazi mevcuttu. Fibroadenom içindeki ve çevre parankimdeki duktal hiperplazi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p = 0.132$ ). Duktal hiperplazi içeren fibroadenomların % 26.3'ünde, komşu meme parankiminde de duktal hiperplazi mevcuttu. Kompleks fibroadenom ile çevre parankimdeki duktal hiperplazi veya fibrokistik değişiklikler arasında anlamlı bir ilişki yoktu (sıra-sıyla  $p = 0.438$  ve  $p = 0.523$ ).

**Sonuç:** Fibroadenom içinde ve çevresinde meme kanseri için bir risk oluşturan proliferatif değişikliklerin oranları genç ve ileri yaşlarda benzer bulunmuştur. Fibroadenomdaki kompleks ve proliferatif değişikliklerin ve çevre meme parankimindeki proliferatif değişikliklerin titizlikle incelenmesi ve raporda tüm bu değişikliklerin belirtilmesi, meme kanseri gelişme riskinin daha doğru bir şekilde belirlenmesini sağlayacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Meme, Fibroadenom, Histopatoloji, Duktal hiperplazi, İn situ karsinom

### Abstract

**Objective:** Fibroadenoma is the most common benign breast tumor but there are a few studies in the literature that describe the histological features of inner and adjacent tissues of fibroadenomas. The aim of the present study is to examine the histological features of the epithelial and stromal tissues within and around fibroadenomas.

**Material and Methods:** The pathology archive was scanned retrospectively, and female patients with excisional breast biopsy diagnosed fibroadenoma were included in the study. All hematoxylin eosin stained slides were reevaluated by two pathologists. Categorical variables were analyzed using the Chi-square test, and quantitative variables were analyzed with Mann-Whitney U or Kruskal Wallis tests.

**Results:** In 52 patients who met the inclusion criteria, a statistically significant correlation was detected between complex fibroadenoma and usual ductal hyperplasia ( $p < 0.001$ ), usual ductal hyperplasia was present in 55.9 % of the complex fibroadenomas. No significant association was detected between presence of usual ductal hyperplasia in the surrounding parenchyma and fibroadenoma ( $p = 0.132$ ). In 26.3 % of fibroadenomas containing usual ductal hyperplasia, usual ductal hyperplasia was present in the adjacent breast parenchyma. There was no significant relationship between complex fibroadenoma and usual ductal hyperplasia or fibrocystic changes in the surrounding parenchyma ( $p = 0.438$  and  $p = 0.523$ , respectively).

**Conclusion:** The rates of the proliferative changes that create a risk for breast cancer in and around the fibroadenoma in the younger ages were found similar with the older ages. The examination of the complex and proliferative changes in the fibroadenoma and the proliferative changes in the surrounding breast parenchyma meticulously and specification of all those changes in the report will allow determination of the risk for development of breast cancer more accurately.

**Keywords:** Breast, Fibroadenoma, Histopathology, Ductal hyperplasia, Carcinoma in situ

**Yazışma Adresi:** İlke Evrim SEÇİNTİ, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Antakya/Hatay, Türkiye

Tel: Tlf: +90 506 689 96 26 Mail: ilkevrim@gmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-8614-3971, 0000-0002-0674-7047

**Geliş Tarihi:** 09.12.2020

**Kabul Tarihi:** 07.01.2021

**DOI:** 10.17517/ksutfd.837941

## INTRODUCTION

Fibroadenoma is the most common benign breast tumor originating from the epithelial and stromal component of the terminal ductal lobular unit. They may occur in females in any age, particularly in 30s (1). The incidence of postmenopausal or older than 50 years is less than 5% (1). It usually presents with the complaint of a painless, firm or rubbery, well-circumscribed, solitary mass noticed by the patient (1). Fibroadenomas are mostly solitary, but multiple fibroadenomas can be seen less frequently (1-3). Fibroadenoma manifests a broad spectrum of cytological and histological variations. The changes that may appear in the normal breast epithelium may occur also in the epithelial component of the fibroadenoma. Mc Divitt *et al.* in their studies investigating the cancer development risk of benign breast diseases; they stated that cases with hyperplasia without atypia and coexistence of fibroadenoma carry a higher risk than cases with atypical hyperplasia without fibroadenoma, and that the risk is much higher if fibroadenoma is accompanied by hyperplasia with atypia (4). In the literature, several epidemiologic studies have suggested the increased risk for invasive breast cancer in the patients with fibroadenoma compared with various control groups (5-8). Dupont *et al.* reported that increased risk of breast cancer depended on existence of the positive family history of breast cancer, complex changes in fibroadenoma and benign proliferative disease in the surrounding parenchyma (5). A fibroadenoma that contains at least one of the complex features is defined as a complex fibroadenoma. The complex features are as follows: Epithelial calcification, papillary apocrine changes, sclerosing adenosis and cysts over 3 mm in diameter (1, 5). There are a few studies in the literature that describe the histological features of inner and adjacent tissues of fibroadenomas.

The aim of the present study is to investigate the histological features of the epithelial and stromal tissues within and around fibroadenomas.

## MATERIAL AND METHODS

### Patients:

This is a retrospective single-center study on the spectrum of histopathological changes in breast fibroadenomas that were diagnosed between January 2009 and December 2015 at The Department of Pathology of Silifke State Hospital, Mersin, Türkiye. The present study was approved by Hatay Mustafa Kemal University Non-interventional Clinical Research Ethics Committee (Date: 16.01.2020, Approval No: 11). Female patients without known malignancy and non-autolytic samples whose histopathological diagnosis was confirmed as fibroadenoma by excisional biopsy were included in the study. Male gender, patients with known malignancy and autolyzed samples were excluded from the study. All available H&E-stained slides (averagely 4 slides) were meticulously reviewed by two pathologists (İES, DG).

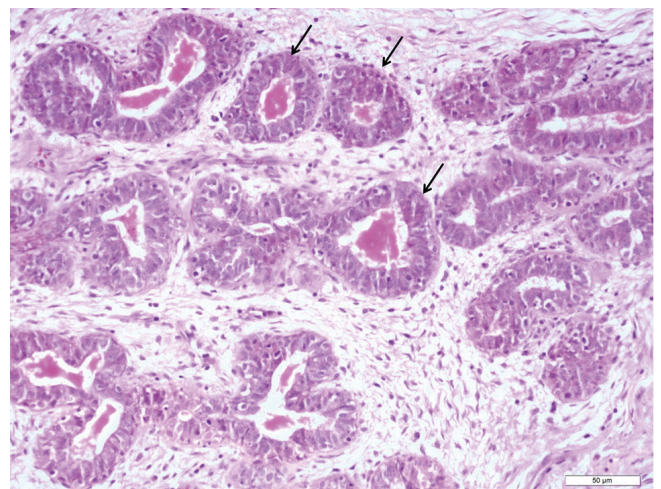
Fibroadenoma is usually 3 cm or less in diameter (2, 3, 9).

If it is larger than 5 cm, it is called "giant fibroadenoma" (10). Therefore, the samples were divided into three groups according to the size of the fibroadenoma. Fibroadenomas smaller than 3 cm were grouped as small fibroadenomas. Fibroadenomas ranging in size from 3 cm to 5 cm were considered as large fibroadenomas. Giant fibroadenomas were larger than 5 cm in size.

### Histopathological Examination:

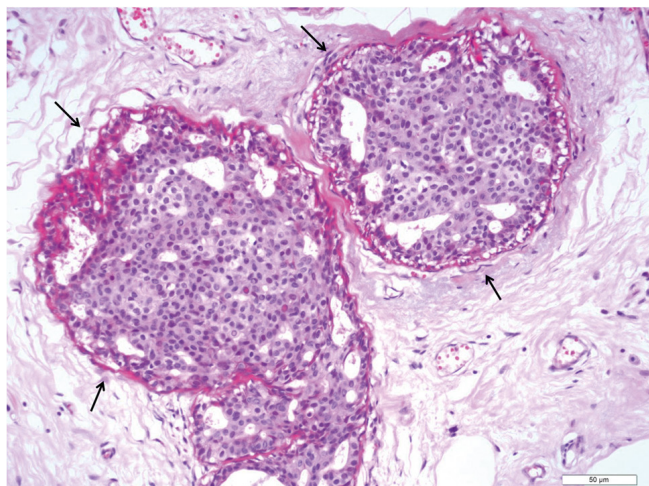
We have histopathologically evaluated fibroadenoma types (intraacinar, pericanalicular and mixed), proliferative epithelial changes in fibroadenomas [usual ductal hyperplasia (UDH), atypical ductal hyperplasia (ADH), atypical lobular hyperplasia, lobular carcinoma in situ (LCIS), ductal carcinoma in situ (DCIS)], fibrocystic epithelial changes (apocrine metaplasia, cyst (larger than 3 mm), microglandular adenosis, sclerosing adenosis, papilloma, squamous metaplasia, pseudolactational changes), and stromal changes (pseudoangiomatous stromal hyperplasia, myxoid change, hyaline and inflammatory changes, adipose metaplasia, smooth muscle change, calcification and infarction).

UDH was diagnosed according to Rosen's criteria and scored as mild, moderate or florid. Mild hyperplasia (Figure 1) is characterized by three to four cells layers of epithelial cells, moderate hyperplasia involves more than four cells of epithelium in thickness and florid hyperplasia (Figure 2) is termed if the duct lumen is enlarged and possibly obliterated or distended with cells (11). Scoring was based on the most developed lesion, for instance; only florid ductal hyperplasia was scored if moderate and florid ductal hyperplasias are both present. The presence of myoepithelial cells along the duct was interpreted in favor of tangential sectioning if differentiation between hyperplastic epithelium and tangential sectioning was challenging (Figure 3) (2).

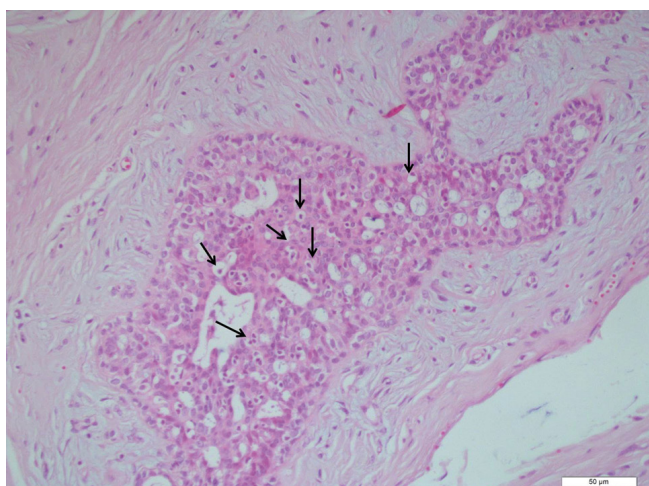


**Figure 1.** Mild ductal hyperplasia within a fibroadenoma, ductal epithelial cells appear to have three to four rows (arrows). (H&E, original magnification x 200)





**Figure 2.** Florid ductal hyperplasia within a fibroadenoma, epithelial cells are observed to fill and expand the entire ductal lumen (arrows). (H&E, original magnification x 200)



**Figure 3.** The presence of myoepithelial cells (arrows) along the duct was interpreted in favor of tangential sectioning not usual ductal hyperplasia (H&E, original magnification x 200)

Fibroadenomas were classified as pericanalicular, intracanalicular or mixed fibroadenoma (containing both components and none constitutes over 90 %) (1).

Masson's Trichrome staining was applied if distinction between normal hyalinized or collagenized stroma and smooth muscle changes was challenging.

Rosen's criteria were used to differentiate phyllodes tumor from fibroadenoma. Stromal enlargement, increased cellularity and leaf-like stromal growth pattern were interpreted in favor of phyllodes (1).

The changes in the adjacent breast parenchyma were evaluated in the samples containing at least 0.5 cm<sup>2</sup> of parenchyma or five lobular units adjacent to fibroadenoma (5).

## Statistical Analysis

All data were analyzed with Statistical Package for the Social Sciences v.21.0 software package (SPSS IBM Corp; Armonk, NY, USA). Quantitative variables were expressed as median and interquartile range (IQR), categorical variables were expressed as number (n) and percentage (%). With the "Shapiro Wilk test", it was found that our variables were not normally distributed. "Chi-square test" was used to compare qualitative data. The difference in quantitative data between the paired groups was analyzed with the "Mann-Whitney U test" and in those of the three and more groups with the "Kruskal Wallis test".  $p < 0.05$  was considered significant.

## RESULTS

The present study included the formalin-fixed excisional breast biopsies of 52 patients that were histopathologically diagnosed with fibroadenoma. The median age of the patients was 31 years (IQR: 22.3 to 43). Age distribution was shown in Table 1. Fifth decade age group included the maximum number of patients (28.8 %, n=15). The minimum number of the patients (3.8 %, n=2) were assigned to the group above 50 years of age.

**Table 1. Age distribution**

Age group (year)	No. of patients	Percentage
15-20	9	17.3 %
21-30	14	26.9 %
31-40	12	23.1 %
41-50	15	28.8 %
> 50	2	3.8 %

Tumor sizes varied between 0.5 and 8 cm in diameter (median: 2.5 cm, IQR: 1.5 to 3.4). Small fibroadenomas were found in the maximum number (63.3 %, n=38) of the patients. Giant fibroadenomas represented the minimum number (8.3 %, n=5) of the patients. The rate of large fibroadenomas was 28.3 % (n=17) in the patients. There was no significant difference in age value between tumor size groups ( $p = 0.06$ ).

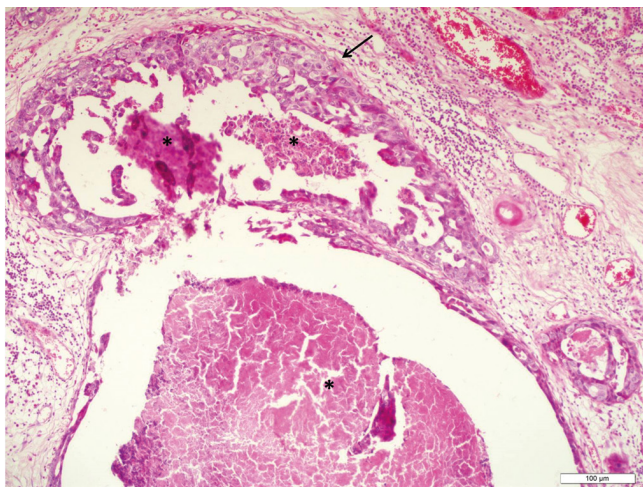
Five patients (9.6 %) were found to have multiple tumors. Multiple fibroadenomas were located unilaterally in 3 (60 %) whereas fibroadenomas were found bilaterally in 2 (40 %) patients.

The frequencies of histopathological changes in the fibroadenomas were shown in **Table 2**. 20 % (n=12) of fibroadenomas were pericanalicular, 36.7 % (n= 22) were intracanalicular and 43.3 % (n= 26) were in mixed histological morphology. Apocrine metaplasia (38.3 %, n= 23) was the most common form of fibrocystic epithelial changes. The most common proliferative epithelial change was mild UDH (20 %, n= 12). No LCIS or invasive carcinoma was encountered, the rates of DCIS (**Figure 4**) and ADH were both 1.7 %, and they were 31 and 15 years old, respectively.



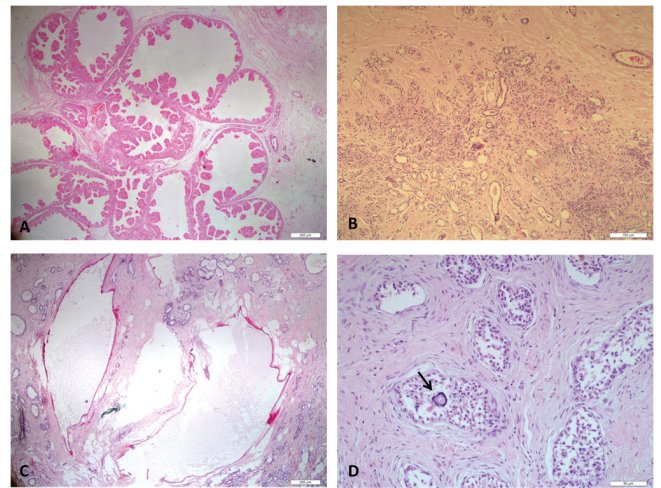
**Table 2. Distribution of histopathologic changes found within 60 cases of fibroadenoma.**

Lesions	Frequency	Percentage (%)
<b>Proliferative epithelial changes</b>		
Mild ductal hyperplasia	12	(20)
Moderate ductal hyperplasia	8	(13.3)
Florid ductal hyperplasia	2	(3.3)
Atypical ductal hyperplasia	1	(1.7)
Atypical lobular hyperplasia	0	(0.0)
Lobular carcinoma in situ	0	(0.0)
Ductal carcinoma in situ	1	(1.7)
Invasive carcinoma	0	(0.0)
<b>Fibrocystic epithelial changes</b>		
Apocrine metaplasia	23	(38.3)
Cyst	10	(16.7)
Sclerosing adenosis	21	(35.0)
Calcification	12	(20.0)
Papilloma	3	(5.0)
Microglandular adenosis	0	(0.0)
Pseudolactational changes	1	(1.7)
Squamous metaplasia	0	(0.0)
<b>Stromal changes</b>		
Myxoid changes	10	(16.7)
Hyaline changes	33	(55.0)
Pseudoangiomatous changes	0	(0.0)
Inflammatory changes	8	(13.3)
Smooth muscle changes	3	(5.0)
Adipous metaplasia	3	(5.0)
Multinuclear giant cell	0	(0.0)
Infarct	0	(0.0)

**Figure 4.** Ductal carcinoma in situ with comedo necrosis is observed (arrow). Necrosis are marked with the asterisks (H&E, original magnification x 100)

Sixty percent (n=36) of the fibroadenomas were complex (**Figure 5**). No statistically significant difference was found between complex and non-complex fibroadenomas in terms of age and tumor size ( $p=0.420$ ,  $p=0.569$ , respectively). No statistically significant difference was determined between fibroadenomas with and without usual hyperplasia in terms of age and tumor size ( $p=0.89$ ;  $p=0.26$ , respectively). The median age of the fibroadenoma cases with and without UDH were 31 and 31.5 years, respectively.

A statistically significant relationship was detected between complex fibroadenoma and UDH ( $p < 0.001$ ), UDH was present in 55.9 % of the complex fibroadenomas.

**Figure 5.** Complex Fibroadenomas. **A:** Papillary apocrine metaplasia within a fibroadenoma (H&E, original magnification x 40). **B:** Sclerosing adenosis within a fibroadenoma (H&E, original magnification x 100). **C:** Cyst within a fibroadenoma (H&E, original magnification x 40). **D:** Epithelial calcification (→) within a fibroadenoma (H&E, original magnification x 200).

No significant association was detected between presence of UDH in the surrounding parenchyma and within the fibroadenoma ( $p=0.132$ ). In 26.3% of fibroadenomas containing UDH, UDH was present in the adjacent breast parenchyma. There was no significant relationship between complex fibroadenoma and UDH or fibrocystic changes in the surrounding parenchyma ( $p=0.438$  and  $p=0.523$ , respectively). The median ages of the patients with and without UDH in the surrounding parenchyma were 26.5 and 33.5 years, respectively. No statistically significant difference was present between the median ages of patients with and without UDH in the surrounding parenchyma ( $p=0.224$ ). The histopathological findings in the adjacent breast parenchyma were summarized in **Table 3**.

**Table 3. Distribution of various histopathological changes in adjacent parenchyma of fibroadenoma.**

Lesions	Frequency	Percentage (%)
Usual ductal hyperplasia	8	(16.3)
Atypical ductal hyperplasia	0	(0.0)
Atypical lobular hyperplasia	0	(0.0)
Lobular carcinoma in situ	0	(0.0)
Ductal carcinoma in situ	0	(0.0)
Invasive carcinoma	0	(0.0)
Fibrocystic changes	35	(58.3)
Papilloma	2	(3.3)
Fat necrosis	1	(1.7)
Granulation tissue	0	(0.0)
Infarct	0	(0.0)

## DISCUSSION

This study was designed to evaluate detailed histomorphological features of fibroadenomas. Various epithelial and stromal changes are common in fibroadenomas. In the literature, fibroadenomas with complex features and proliferative lesions have been reported to carry a relatively higher risk for the development of invasive carcinoma (5-8, 12). However, limited data are available on the statistical analysis of histopathological changes in fibroadenoma and adjacent breast parenchyma.

Fibroadenomas are mostly single and unilateral however they may be also multiple and bilateral, although rare (1). Kuijper *et al.* have detected multiple fibroadenomas in 28 (7.8 %) of 358 patients while 11 of those were multiple bilateral fibroadenomas in their study (2). On the other hand, Laxman *et al.* have determined bilateral fibroadenomas in 7 (14 %) cases in their case series of 50 patients (3). Multiple tumors were detected in 5 (9.6 %) cases in the present study compatibly with the literature, 3 (60 %) and 2 (40 %) of those cases were unilateral and bilateral, respectively.

In the present study, median age was 31 years compatibly with the literature data (1, 2, 13-15). However, although incidence of fibroadenomas is expected to decrease in the fifth decade (1, 3), contrarily, the maximum number of our cases (28.8 %) were in the fifth decade age group.

Fibroadenoma is usually 3 cm in diameter or smaller (2, 3, 9). It is termed as "giant fibroadenoma" if it is larger than 5 cm in diameter and/or 500 gr in weight or replaces at least 80 % of the breast (10). In also this study; median size was 2.5 cm in diameter and 63.3 % of the cases; were smaller than 3 cm in diameter. Eight-point-three percent of the fibroadenoma cases were giant fibroadenomas. There was no significant difference in age value between tumor size groups ( $p = 0.06$ ).

Fibroadenoma with UDH was encountered in 36.6 % of the cases. We have found that mild ductal hyperplasia was detected in maximum number of the cases and followed by

moderate ductal hyperplasia and florid ductal hyperplasia. Most authors have reported predominantly mild and moderate UDH in fibroadenomas similarly to our study (7, 13, 16-17), whereas, a higher rate of moderate UDH than mild type was reported in another study (2). We should take into account the subjectivity of the observer in the evaluation of hyperplasia, however, we used Rosen's exact diagnostic criteria (11) and myoepithelial cells that extend to the lumen as a clue for differentiation (2). No statistically significant difference was found between fibroadenomas with and without usual hyperplasia in terms of age and tumor size ( $p = 0.89$ ;  $p = 0.26$ , respectively).

Kuijper *et al.* have determined 2 % carcinoma in situ (CIS) (5 cases DCIS; 3 cases LCIS) and 0.9 % invasive carcinoma in the fibroadenoma (2). Ansari *et al.* have detected no accompanying CIS or invasive carcinoma in the case series of 317 patients with fibroadenoma (13). In the recent time, Krishnamurthy *et al.* have found atypical epithelial proliferation in 30 (1.97 %) cases in the case series of 1523 patients with fibroadenoma involving LCIS, ADH, DCIS and invasive carcinoma in 8, 6, 10 and 6 cases, respectively (18). No LCIS or invasive carcinoma was encountered in the present study, the rates of DCIS and ADH were both 1.7 %. It has been stated in the literature that fibroadenomas with atypical proliferative epithelial changes are encountered in more advanced ages (2, 5, 18), however, our cases with ADH and DCIS were 15 and 31 years old, respectively. That may be resulting from that our cases series included a limited number of cases and that each of ADH and DCIS were found in only case. Nevertheless, it may be expected that atypical proliferative changes may be identified in earlier ages taking into consideration that breast cancer onset age in Mediterian countries is lower than many western countries.

The incident rates of the findings for fibroadenoma complexity were reported ranging between 3.6 %-72.8 % (2, 5, 8, 13, 19). In the present study, 56.7 % of the cases were complex fibroadenomas. Similarly to many studies, apocrine metaplasia (38.3 %) was the most common finding among the fibrocystic epithelial changes. This was followed by sclerosing adenosis, calcifications, papilloma, cyst and pseudo-lactational changes. Incidence variability of complexity in the fibroadenomas may be caused by the differences between sample sizes per case. However, sample sizes were not stated in many studies while only Kuijper *et al.* have noted that they took averagely 4 samples for each case in the study that they have identified 40.4 % complexity (2). It has been denoted in the literature that risk for development of breast cancer relatively increases in the fibroadenoma cases with proliferative epithelial and complex changes (5, 8). A statistically significant relationship was detected between complex fibroadenoma and UDH ( $p < 0.001$ ), UDH was present in 55.9 % of complex fibroadenomas. The complex changes were present in the fibroadenoma cases with either ADH and CIS. There was no significant relationship between complex fibroadenoma and UDH or fibrocystic changes in the surrounding parenchyma ( $p = 0.438$  and  $p = 0.523$ , respectively). The pre-



vious studies have reported that complex fibroadenoma is determined in older women (2, 20). In the present study, no statistically significant difference was found between complex and non-complex fibroadenoma in terms of age and tumor size ( $p=0.420$ ,  $p=0.569$ , respectively).

In the present study, 16.3 % UDH was detected in the adjacent breast parenchyma whereas no ADH was encountered. No statistically significant association was found between the presence of UDH in the surrounding parenchyma and fibroadenoma ( $p=0.132$ ). UDH was located in the adjacent breast parenchyma in 26.3 % of the fibroadenomas involving UDH. Similarly, Kuijper *et al.* have determined no correlation between the localization of UDH in the fibroadenoma and surrounding breast parenchyma (2). The incidence rates of UDH in the adjacent parenchyma were slightly higher than those in the studies of Dupont *et al.* (UDH; 13.7 %, ADH; 1.7 %) and Kuijper *et al.* (UDH; 7.9 %, ADH; 1.2 %) (2, 5). The differences between the rates may be resulting from the differences between the sizes of imageable surrounding parenchyma. Indeed, Kuijper *et al.* have denoted that the 80 % of the adjacent parenchyma they have explored was at the lower limit of the adequacy criteria determined for imaging (2). In fibroadenoma surgery, the excision of fibroadenoma including an amount of surrounding parenchyma may be helpful in exposing the proliferative changes in the surrounding breast parenchyma and identification of the risk factors.

The limitations of our study are the small sample size, the unknown family history of breast cancer and the lack of follow-up.

In conclusion, proliferative change rates in and around fibroadenoma that pose a risk for breast cancer at younger ages were found to be similar to those of advanced ages. It is known that breast cancer in our country is seen at a younger age compared to European countries, so the diagnosis of fibroadenoma should not be taken lightly as both pathologists and surgeons. The examination of the complex and proliferative changes in the fibroadenoma and the proliferative changes in the surrounding breast parenchyma meticulously and specification of all those changes in the report will allow determination of the risk for development of breast cancer more accurately.

**Conflicts of interests:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

**Author Contribution:** All authors contributed equally to the article.

## REFERENCES

1. Brogi E. Fibroepithelial neoplasms. Hoda SA, Brogi E, Koerner FC, Rosen PP, editors. Rosen's breast pathology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 213-270.
2. Kuijper A, Mommers EC, van der Wall E, van Diest PJ. Histopathology of fibroadenoma of the breast. *Am J Clin Pathol.* 2001; 115(5): 736-742.
3. Laxman S, Sangolgi P, Jabshetty S, Bhavikatti A, Uttam A. Clinical profile of patients with fibroadenoma of breast. *ISJ.* 2018; 5(3): 1057-1061.
4. McDivitt RW, Stevens JA, Lee NC, Wingo PA, Rubin GL, Gersell D. Histologic types of benign breast disease and the risk for breast cancer. *Cancer.* 1992; 69(6): 1408-1414.
5. Dupont WD, Page DL, Parl FF, Vnencak-Jones CL, Plummer Jr WD, Rados MS, *et al.* Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. *N Engl J Med.* 1994; 331(1): 10-15.
6. Carter CL, Corle DK, Micozzi MS, Schatzkin A, Taylor PR. A prospective study of the development of breast cancer in 16,692 women with benign breast disease. *Am J Epidemiol.* 1988; 128(3): 467-477.
7. Moskowitz M, Gartside P, Wirman JA, McLaughlin C. Proliferative disorders of the breast as risk factors for breast cancer in a selfselected screened population: pathologic markers. *Radiology.* 1980; 134(2): 289-291.
8. Nassar A, Visscher DW, Degnim AC, Frank RD, Vierkant RA, Frost M, *et al.* Complex fibroadenoma and breast cancer risk: a Mayo Clinic Benign Breast Disease Cohort Study. *Breast Cancer Res Treat.* 2015; 153(2): 397-405.
9. Tan BY, Tan P H. A diagnostic approach to fibroepithelial breast lesions. *Surg Pathol Clin.* 2018; 11(1): 17-42.
10. Pareek P, Pareek P. Giant juvenile fibroadenoma: a case report. *ISJ.* 2018; 5(4): 1589-1591.
11. Hoda SA. Ductal hyperplasia: Usual and atypical. Hoda SA, Brogi E, Koerner FC, Rosen PP, editors. Rosen's breast pathology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 271-308.
12. El-Wakeel H, Umpleby HC. Systematic review of fibroadenoma as a risk factor for breast cancer. *The Breast.* 2003; 12(5): 302-307.
13. Ansari JN, Buch AC, Pandey A, Rao R, Siddique A. Spectrum of histopathological changes in fibroadenoma of breast. *IJPO.* 2018; 5(3): 429-434.
14. Thakur B, Misra V. Clinicohistopathological features of fibroadenoma breast in patients less than 20 years of age and its comparison with elder patients. *IOSR J Nurs Health Sci.* 2014; 3(5): 67-71.
15. Ullah N, Israr M, Ali M. Evaluation of benign breast lump. *Pak J Surg.* 2010; 26(4): 261-264.
16. Wu YT, Chen ST, Chen CJ, Kuo YL, Tseng LM, Chen DR, *et al.* Breast cancer arising within fibroadenoma: Collective analysis of case reports in the literature and hints on treatment policy. *World J Surg Oncol.* 2014; 12(1): 335-340.
17. Goodman ZD, Taxy JB. Fibroadenomas of the breast with prominent smooth muscle. *Am J Surg Pathol.* 1981; 5(1): 99-101.
18. Krishnamurthy K, Alghamdi S, Gyapong S, Kaplan S, Poppiti RJ. A clinicopathological study of fibroadenomas with epithelial proliferation including lobular carcinoma in-situ, atypical ductal hyperplasia, DCIS and invasive carcinoma. *Breast disease.* 2019; 38(3-4): 97-101.
19. Singh S, Khajuria M, Kaul R, Chauhan A, Panwar R. Histological changes associated with fibroadenoma breast.

ACHR. 2018; 3(3) :136-139.

20. Shabtai M, Saavedra-Malinger P, Shabtai EL, Rosin D, Kuriansky J, Ravid-Megido M, et al. Fibroadenoma of the breast: analysis of associated pathological entities-a different risk marker in different age groups for concurrent breast cancer. *Imaj Ramat Gan.* 2001; 3(11): 813-817.

# Gebelikte Folik Asit, B<sub>12</sub> Vitamini, D Vitamini ve İyot Destekleri Kullanmak Gerekli Midir? Olası Riskler

## *Is It Necessary Folic Acid, Vitamin B<sub>12</sub>, Vitamin D and Iodine Supplementation in Pregnancy? Possible Risks*

Hilal ŞİMŞEK<sup>1</sup>, Yasemin KARAAĞAÇ<sup>2</sup>, Esra TUNÇER<sup>1</sup>, Hülya YARDIMCI<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İzmir, Türkiye

### Özet

Gebelik sürecinde artan gereksinimler dolayısıyla; özellikle bazı mikro besin öğelerinin besin desteği olarak alınması ve böylece yetersizlik ile ilişkili risklerinin en aza indirilmesi, maternal ve fetal sağlığın korunmasında büyük öneme sahiptir. Gebelikte, besin öğelerinin ciddi veya orta düzeyde yetersizliğinde, hayat kurtarıcı nitelikte olan destekler; hafif yetersizlik veya maternal depoların yeterli olduğu koşullarda, çeşitli riskleri de beraberinde getirmektedir. Doğumsal anomalilerin önlenmesinde etkisi kanıtlanmış olan folik asitin maternal dönemde fazla alımı durumunda kanserojeniteyi tetikleyebileceği, çinko emilimini olumsuz etkileyebileceği, B<sub>12</sub> vitamini eksikliğinin tanısında ve tedavisinde gecikmelere yol açabileceği, çocukluk çağı astım, alerji riski ile ilişkili olabileceği görülmüştür. Eksikliği fetal anomaliler ile ilişkilendirilen bir diğer vitamin olan B<sub>12</sub>'nin toksik etkisi bildirilmemekle birlikte literatür taramasında fazla alımı durumunda alerjik reaksiyonlar gösteren bir vaka raporuna rastlanmıştır. Yenidoğan hipokalsemi ve raşitizmin önlenmesinde etkili D vitamini desteğinin fazla alımı teratojen etki gösterebilir. İyot yetersizliği ile ilişkili kretenizm gibi hastalıkların önlenmesinde etkili olan iyot desteğinin fazla alımının gebenin tiroid disfonksiyonuna, gebelikteki subklinik ve aşikâr hipotiroidizm prevalansında artışa yol açabileceği ve bebeğin psikomotor gelişimini olumsuz etkileyebileceği belirtilmiştir. Gebelikte önerilen dozlarda besin desteklerinin kullanımı uygundur ancak yetersizliğin önlenmesi kadar fazla alım konusunda da dikkatli olunmalıdır. Bu derlemede; gebelikte yaygın olarak kullanılan folik asit, B<sub>12</sub> vitamini, D vitamini ve iyot besin desteklerinin fazla alınmasına ilişkin riskler tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Gebelik, Besin desteği, Folik asit, B<sub>12</sub> vitamini, D vitamini, İyot

### Abstract

Due to the increasing nutritional requirements in the pregnancy, taking certain micronutrients as dietary supplements and thus minimizing the risks associated with deficiency is of great importance in the protection of maternal and fetal health. In pregnancy, dietary supplements are vital in severe or moderate deficiency of nutrients, also bring various risks in conditions of mild deficiency or adequate maternal nutrient storage. The effect of folic acid supplementation on prevent congenital anomalies, has been proven. In maternal period, excessive intake of folic acid may cause carcinogenicity, negatively affect the absorption of zinc, lead to delays in the diagnosis and treatment of vitamin B<sub>12</sub> deficiency, and may be associated with the risk of childhood asthma and allergy. Vitamin B<sub>12</sub> is another vitamin whose deficiency is associated with fetal anomalies. Although the toxic effect of vitamin B<sub>12</sub> is not reported, a case report showing allergic reactions was found in the literature review in case of excessive intake. Vitamin D, which is beneficial in the prevention of neonatal hypocalcemia and rickets, excessive intake of the supplement may be a teratogenic effect. Iodine supplement is effective in preventing diseases such as cretinism associated with iodine insufficiency. However, it has been stated that excessive intake of iodine supplement may lead to an increase in the prevalence of thyroid dysfunction of the pregnant woman, subclinical and overt hypothyroidism during pregnancy and negatively affect the psychomotor development of the baby. The use of nutritional supplements at the recommended doses during pregnancy is appropriate, but attention should also be paid to excessive intake as well as prevention of insufficiency. In this review, the risks of excessive intake of folic acid, vitamin B<sub>12</sub>, vitamin D, and iodine supplements used in pregnancy are discussed.

**Keywords:** Pregnancy, Dietary supplements, Folic acid, Vitamin B<sub>12</sub>, Vitamin D, Iodine

**Yazışma Adresi:** Hilal ŞİMŞEK, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

Telefon: +90 543 541 88 99, Mail: hllsimsek@ankara.edu.tr

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-2744-1610, 0000-0002-2757-2485, 0000-0001-7151-842X, 0000-0002-2664-4176

**Geliş Tarihi:** 28.11.2020

**Kabul Tarihi:** 30.01.2021

**DOI:** 10.17517/ksutfd.832401



## GİRİŞ

Vitamin ve minerallerden oluşan mikro besin öğeleri, fizyolojik reaksiyonlar için gerekli bir grup element ve bileşiği kapsamaktadır. Mikro besin öğeleri; hücrel sinyal yolları, proliferasyon, homeostazi gibi birçok metabolik süreçte yer almaktadır. Bu sebeple; mikro besin öğelerinin gebelik sürecinde yeterli oluşu, optimal fetal gelişim için elzemdir (1,2). Yeterli ve dengeli bir beslenme planı, mikro besin öğelerini genellikle yeterli miktarda sağlamaktadır. Bununla birlikte; özellikle gebeler gibi besin öğeleri gereksinimleri artmış risk grupları söz konusu olduğunda, mikro besin öğesi yetersizlikleri dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadırlar (3).

Prekonsepsiyonel veya prenatal maternal mikro besin öğesi eksiklikleri, yalnızca olumsuz gebelik sonuçlarıyla yakından ilişkili olmakla kalmayıp; aynı zamanda kronik hastalıkların gelişimsel kökeninde de rol alabilmektedir (4,5). Fetal gelişim sürecinde önemli besin öğelerinin yetersizliği fetal dokuların yeniden programlanmasına yol açarak bebeğin sonraki yaşamını da etkileyebilir (6).

Gebelikte birlikte annede görülen fizyolojik değişimler ve fetüs, plasenta ve gebelik ile ilgili dokuların gelişimi enerji, makro ve mikro besin öğeleri gereksiniminde artışa neden olmaktadır (7). Dolayısı ile gebe ve gebe olmayan kadının mikro besin öğesi gereksinimleri birbirinden farklılıklar göstermektedir (8). Bu sebeple, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) anne ve çocuk sağlığını iyileştirmeyi amaçlayan temel beslenme programları kapsamında, gebeler için hedeflenen demir ve folik asit desteğini içeren müdahale planları oluşturmuştur (9).

Gebelik sürecinde, mikro besin öğelerinin eksikliği kadar; fazla alımları da maternal ve fetal sağlık açısından önemlidir. Bu derlemede, gebelikte besin desteği olarak kullanımı önerilen bazı vitamin ve minerallerin fazla alınması durumunda oluşabilecek sağlık riskleri hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

**Folik Asit:** Besinlerde doğal olarak oluşan ve suda çözünen bir organik bileşen olan folat (B<sub>9</sub>), B grubu vitaminleri arasında yer alır. Folik asit ise folatın sentetik şeklidir. Folat, RNA ve DNA sentezi, transaminasyon ve metilasyon süreci için önemli olan birçok tek karbon transfer reaksiyonunda kofaktör olarak görev alır. Hücre bölünmesi, doku büyümesi için gereklidir (10). Dolayısı ile, gebe olmayan kadınlara kıyasla gebe kadınların folat gereksinimi 5-10 kata çıkabilmekte, bu durum da gebe kadınlarda folat eksikliği riskini arttırmaktadır (11). Folik asit eksikliği megaloblastik anemi, hiperhomosisteinemi, DNA replikasyonu ve hücre bölünmesinde bozulmalara neden olmaktadır (10,12). Gebelerde artan folat gereksinimini tek başına diyetle karşılamak zor olduğu için folik asit desteği önerilmektedir (13).

Gebelikte görülen folat eksikliği doğumsal defektlerle ilişkilidir. Bununla birlikte, folik asit desteğinin fetüsü nöral tüp defektinden (NTD) koruduğu bilinmektedir (14). Nöral tüp defektinin etiolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte metiyonin eksikliği ve tek karbon metabolizmasındaki bo-

zukluklar olası nedenler arasındadır (15,16). Ayrıca, gebe kadınlarda folat desteğinin spontan abortus riskini azalttığı bildirilmiştir (17). Düşük folat alımı, hücre bölünmesinde azalma, metilasyon reaksiyonlarının bozulması, inflamatuvar sitokin üretimi, oksidatif stres düzeyi ve apoptozis artışı ile ilişkilidir ve bunlar embriyonun gelişimini etkileyebilmektedir (18).

Yeterli folat alımı fetüsün kardiyovasküler sisteminin normal gelişimi için gereklidir. Gebelikte folik asit veya folik asit içeren multivitaminlerin kullanılması ile konjenital kalp anomalilerinin yaklaşık %40'ının önlenebileceği saptanmıştır (19). Çinde yapılan bir kohort çalışmasında, folik asit desteği almayan ve düşük diyet folat alımı olan kadınların, bebeklerinde yaklaşık iki kat artmış konjenital kalp defektleri riski olduğu bildirilmiştir (20). Yetersiz folat 5-metil-tetrahidrofolatın (5-MTHF) re-metilasyonunu önler ve homosistein birikmesine yol açar (21). Aşırı homosistein kardiyak nöral krest hücre göçü, farklılaşması, dağılımı, hücre döngüsü ilerlemesinde bozulmaların sonucunda konjenital kalp defektleri oluşabilir (22).

Folat eksikliği nükleotid biyosentezinde ve metilasyon reaksiyonlarında anormalliklere yol açabilir, DNA sentezi, onarımı ve metilasyonunu etkileyerek hücrenin genomik instabilitesine neden olabilir (23). Bu durumla ilişkili olarak folik asit yetersizliğinin kanser gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir (24). Gebelik öncesi ve sırasında maternal folik asit desteğinin, bebeklerde çocukluk çağı lösemi riskine karşı koruma sağlayabileceği de belirtilmiştir (23). Ancak yetersizliğinin oluşturabileceği birçok sağlık sorununun yanı sıra fazla alındığında da istenmeyen durumların oluşması söz konusu olabilmektedir.

Gebelik döneminde folik asit fazla alımına ilişkin risklerden biri karsinogenitedir (21). Artmış folat durumunun meme ve prostat kanseri riski ile ilişkili olabileceğini bildiren yayınlar mevcuttur (25,26). Folat müdahalesinin zamanlaması ve dozu, folatın karsinogenezdeki rolünden sorumlu görünmektedir. Folik asit desteği, normal dokulardaki tümörlerin gelişimini baskımlarken, zaten büyüyen tümörlerin gelişimini ve ilerlemesini hızlandırabilir (21). Bu nedenlerle folatın hem yetersizliğinin hem de fazlalığının önlenmesinin kanser gelişme riskinin azaltılmasında yararlı olabileceği düşünülmektedir.

Folatın fazlalığı durumunda olası bir diğer risk, çinko emilimi üzerindeki olumsuz etkileridir (21). Çinko, gen ekspresyonu, protein sentezi, hücre bölünmesi, büyüme ve bağışıklık sisteminde görev alır. Çinko eksikliğinde immünolojik, nörolojik ve gastrointestinal fonksiyonların bozulması gibi çeşitli problemler görülebilir. Gebeler çinko eksikliği açısından risklidir, çünkü gereksinimleri artmaktadır (27). Folik asit ve çinkonun mide asidik pH'sinde çözünmez kompleksler oluşturabileceği düşünülmektedir (21). Bu kompleksler duodenumun yüksek pH'sinde çözünebilir, ancak çeşitli patolojik durumlar, duodenumun pH'sinin 6.0'nın altında kalması, çinko-folat komplekslerinin çözünmesini engeller ve çinko emilimini bozar (28). Folik asit desteğinin çinko emi-

limi üzerine etkisi konusundaki sonuçlar çelişkilidir; çinko emilimini azaltabileceğini bildiren çalışmalar olmakla birlikte herhangi bir olumsuz etkisi olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (21,29,30).

Yüksek folik asit desteğinin potansiyel bir diğer riski folat ve B<sub>12</sub> vitamini arasındaki ilişkidir. Bu durum metil tuzağı hipotezi ile açıklanabilir (21). 5,10-metilen tetrahidrofolatın (5,10-MTHF), 5-MTHF dönüşümü metilen tetrahidrofolat redüktaz ile katalizlenir ve bu reaksiyon geri dönüşümsüzdür. 5-MTHF'nin folat-bağımlı reaksiyonlara katılabilmesinin tek yolu, B<sub>12</sub>-bağımlı metiyonin sentaz enzimi üzerindedir. B<sub>12</sub> vitamini eksik hücrelerde folat varlığı normaldir; bununla birlikte folat, metilasyon döngüsü ve DNA biyosentezine katılmayan 5-MTHF olarak tutulur; bu durum folat psödoeksikliği (pseudodeficiency) olarak adlandırılır (21,31).

İntramusküler verilen B<sub>12</sub> vitamini, metiyonin sentazı aktive eder, metilasyon döngüsünü ve DNA sentezini ve miyelinasyonu yeniden başlatır ve anemiyi önler. Yüksek doz folik asit desteği aneminin tedavisinde etkili olabilir. Ancak folik asit desteği, B<sub>12</sub>-bağımlı metiyonin sentaz tarafından bloke edilen metilasyon döngüsünü tekrar başlatamaz, dolayısı ile oluşan nöropatiyi etkilemez. Bu nedenle folik asit destek tedavisi, B<sub>12</sub> vitamini eksikliğinin neden olduğu hematolojik değişiklikleri maskeleyebilir ve nörolojik semptomların gecikmiş tanı ve tedavisine yol açabilir (21, 32).

Folik asitin fazlalığına ilişkin tartışılan konulardan biri de otizm riskidir. Çalışmaların bir kısmı gebelik öncesinde ve sırasında folik asit desteğinin otizm riskini azalttığını, bir kısmı ise yüksek dozda folik asit desteğinin otizm riskini arttırdığını ve bilişsel gelişimi olumsuz yönde etkilediğini belirtmektedir (33). Gebelikte folik asit desteği ile nörogelişim/otizm arasındaki ilişkiyi inceleyen toplam 22 araştırmanın dahil edildiği bir sistematik derlemede, 15 çalışmada nörogelişim/otizm üzerinde folik asit desteğinin yararlı etkileri bulunduğu, altı çalışmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadığı, bir çalışmada ise gebelikte >5 mg/gün folik asit desteğinde olumsuz bir etki (istatistiksel anlamlılık olmamakla birlikte, gecikmiş psikomotor gelişim riski) belirlendiği bildirilmiştir (34).

Gebelikte yüksek doz folik asit desteğine ilişkin diğer endişeler çocukluk çağı astım ve alerji riskidir. Bir kohort çalışması sonucunda annenin gebelik döneminde yüksek folat ve B<sub>12</sub> vitamini düzeylerinin, bebeklerde atopik dermatit prevalansı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (35). Güncel bir meta-analizde maternal folik asit alımının, bebekte astım riskini arttırabileceği ve doz-yanıt ilişkisinin doğrusal olduğu belirtilmiştir (36). Avustralya'da yapılan bir kohort çalışmasında gebeliğin sonlarında (30-34. hafta) folik asit desteği kullanımının, doğan çocuğun 3.5 ve 5.5 yaşında astım riskini arttırdığı saptanmıştır (37). Çin'de yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında gebelikte yüksek doz folik asit desteği kullanımının (>72,000 mcg/gün); bebeğin astım riskini arttırdığı, düşük doz (<36,000 mcg/gün) kullanımının ise bebeğin astım riskinde azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (38). Bebeklerde folik asit kaynaklı görülen astım riskinin mekanizması he-

nüz net olarak bilinmemektedir (36). Ayrıca maternal folik asit desteği ile astım riski arasındaki ilişkiyi desteklemeyen çalışmalar da literatürde mevcuttur. Amerika'da yapılan bir kohort çalışmasında, gebeliğin bir önceki ayında ve/veya ilk trimesterinde folik asit desteği alımının, çocuğun altı yaşındaki astım riski ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (39). Benzer bir sonuç Hollanda'da yapılan bir kohort çalışmasında bildirilmiştir; maternal diyetle folik asit desteğinin, bebeklerde hırıltılı solunum ve astım dahil olmak üzere atopik sonuçların artmış riski ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (40). Yapılan başka bir kohort çalışmasında, prenatal folik asit desteğinin çocuklarda (1-8 yaş) solunum ile ilgili problemler veya alerjik sonuçlarla ilişkili olmadığı belirlenmiştir (41). Bir kohort çalışmasında, üçüncü trimesterde daha yüksek dozlarda ek olarak alınan folik asitin, erken çocukluk döneminde (bir yaş) egzama ile ilişkili olsa da, duyarlılık gibi diğer alerjik sonuçlar üzerinde herhangi bir etkisi saptanmamıştır (42). Maternal folik asit desteği ile astım ve alerji riski arasındaki ilişkinin detaylı incelenmesi, doz-yanıt, zamanlama konularının belirlenmesi ve olası mekanizmaların aydınlatılması yararlı olacaktır.

Anne ve bebek sağlığı açısından folik asit oldukça önemlidir. Bununla birlikte, daha az sayıda olsa da, yüksek doz folik asit desteğinin olumsuz etkilerini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Uterus gelişimi sırasında folik aside aşırı maruz kalmanın potansiyel sağlık etkileri hakkındaki artan endişelere yanıt verebilecek araştırmaların yapılması gerekmektedir. Bu bağlamda etik konular, sağlık sonuçlarına diğer besin öğelerinin olası etkileri göz önünde bulundurulmalıdır.

Dünya Sağlık Örgütü, mümkünse gebelik öncesinden başlayarak, gebelik sürecinde 400 mcg/gün folik asit desteği önermektedir (9). Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) ve TÜBER'de önerilen yeterli folat alım düzeyi gebeler için 600 mcg/gün'dür (8, 10). Folatın doğal besinlerle alımı güvenlidir ve yüksek miktarda alındığında yan etkisi bildirilmemiştir. Dolayısı ile, EFSA tolere edilebilir üst alım düzeyini sentetik form olan folik asit alımına göre belirlemiştir. Gebeler için üst alım düzeyi 1000 mcg/gün'dür (10).

**B<sub>12</sub> Vitamini (Kobalamin):** Gebelikte gereksinimi artan bir diğer vitamin B<sub>12</sub> vitamindir. Yaşamın ilk yıllarında merkezi sinir sisteminin gelişimi ve miyelinasyonu için B<sub>12</sub> vitamini gereklidir (43). B<sub>12</sub> vitamini, birçok hücresel süreçte görev alan B grubu vitaminlerinden biridir ve vücutta iki önemli reaksiyonda koenzim olarak gereklidir. Bunlardan biri, metilmalonil-koenzim A (CoA) mutaz tarafından metilmalonil-CoA'nın süksinil-CoA'ya dönüşümüdür. Diğeri ise homosisteinin metiyonine dönüşümündeki rolüdür (44).

B<sub>12</sub> vitamini maya içermedikçe, vitamini üreten mikrobiyal fermantasyona (örneğin, bira) maruz kalmadıkça veya besin B<sub>12</sub> vitamini ile zenginleştirilmedikçe (örneğin, zenginleştirilmiş hazır kahvaltılık tahıllar) yaygın olarak tüketilen bitkisel besinlerin normal bir bileşeni değildir (44). Başlıca diyet kaynakları kırmızı et, tavuk, balık, kabuklu deniz ürünleri, süt, yoğurt, yumurta, peynir ve karaciğerdir (45). Bu nedenle özellikle vejetaryen gebelerin B<sub>12</sub> vitamin eksikliği açısından risk altında olabilecekleri unutulmamalıdır (46).

Diyetteki yetersizlik, emilim ve metabolizmadaki bozukluklar (intrinsik faktör eksikliği, gastrit, çölyak, crohn, gastrik rezeksiyon gibi) ve bazı ilaçların (proton pompa inhibitörleri ve metformin) kullanımını sonucunda B<sub>12</sub> vitamini eksikliği görülebilmektedir (47). B<sub>12</sub> vitamin eksikliğinin en sık görülen klinik durumu pernisiyöz anemidir (44). B<sub>12</sub> vitamini eksikliği, prekürsör maddelerin birikmesine (hiperhomosisteinemi ve metilmalonik asidemi) bağlı makrositik anemi, nörolojik fonksiyon bozukluğu ve biyokimyasal anormalliklere neden olur. Ayrıca gebelikte hiperhomosisteinemi durumu, gebelik yaşına göre küçük doğum, erken ve tekrarlayan düşük, intrauterin büyüme geriliği, düşük doğum ağırlığı, gestasyonel hipertansiyon, nöral tüp defektleri, erken doğum dahil olmak üzere, birçok olumsuz sonuç için daha yüksek bir risk ile ilişkilendirilmiştir (48-52).

Sağlıklı bireylerde besinden veya besin desteğinden fazla miktarda B<sub>12</sub> vitamini alımı ile ilişkili herhangi bir olumsuz etki bildirilmemiştir. Hastalara verilen 1-5 mg/gün arasında B<sub>12</sub> vitamini dozlarının uzun dönem oral veya parenteral uygulamasında yan etki görülmemiştir (44). B<sub>12</sub> vitamini ile teratojenite, doğurganlık veya doğum sonrası gelişim üzerinde olumsuz etkiler ile ilgili kanıta rastlanmamıştır (44, 45). B<sub>12</sub> vitamininin in vitro veya in vivo olarak kanserojen veya genotoksik olduğu bulunmamıştır. Bu nedenle, tolere edilebilir üst alım düzeyinin türetilmesi için temel olarak kullanılabilir olumsuz etki saptanmamıştır (44). Ancak, literatürde rastlanan bir vaka raporunda, şiddetli pernisiyöz anemisi olan 24 yaşında bir kadının günlük 1 mg siyanokobalamin dozları ile tedavi edildiği; toplam 12 mg dozdan sonra akne, çarpıntı, anksiyete, akatizi, yüzde kızarıklık, baş ağrısı ve uykusuzluk geliştiği bildirilmiştir. İlacı durdurduktan iki hafta sonra semptomları iyileşmiştir. Sonuçta, kobalamin toksisitesinin bu semptomlarının beklenmedik ve olağandışı olmasına rağmen, herhangi bir ilacın verilmesinin tamamen güvenli olmadığını hatırlamak gerektiği vurgulanmıştır (53).

Yetersiz B<sub>12</sub> vitamini alımının folat metabolizmasını bozabileceği ve fetal gelişimi (NTD), nörolojik fonksiyonları (demyelinizasyon) etkileyen anormallikler ile ilişkili olabileceği göz önünde bulundurulmalı; gebelerde B<sub>12</sub> vitamin eksikliği önlenmelidir. Bu kapsamda gebenin yeterli ve dengeli beslenmesini sağlamak, annenin ve bebeğin sağlığını korumak-geliştirmek açısından bu özel dönemde diyetisyene başvurulması, besin tüketimlerinin değerlendirilmesi uygun olacaktır. B<sub>12</sub> vitaminin toksisitesi konusunda sınırlı veri olmakla birlikte özellikle besin desteği olarak kullanımında hekime danışılması olumsuz sonuçların önlenmesi açısından doğru bir yaklaşımdır.

Dünya Sağlık Örgütü ve Gıda ve Tarım Örgütü tarafından gebelikte önerilen B<sub>12</sub> vitamini referans alım düzeyi 2.6 mcg/gündür (54). Gebeler için TÜBER ve EFSA'da önerilen B<sub>12</sub> vitamini yeterli alım düzeyi ise 4.5 mcg/gündür (8, 44).

**D Vitamini:** Kalsiyum homeostazı ve osteoid mineralizasyonundan, steroid hormon etkisi ile epigenetik değişimlere dek, geniş yelpazede birçok işleve sahip olan D vitamini, gebelik süresince kritik öneme sahip bir diğer mikro besin

ögesidir (55, 56). Gebelikte, D vitamininin homeostazisi büyük ölçüde değişmektedir. Ancak, artan gereksinim ve D vitamini sentezinin birçok faktöre (mevsim, ten rengi, yaş vb.) bağlı oluşu nedeni ile yetersizlik riski yüksektir (57).

Gözlemsel çalışmalara göre, gebelikte D vitamini yetersizliği; preeklampsi, gestasyonel diabetes mellitus (GDM), ayına göre daha erken doğum (SGA) ve bakteriyel vajinozis gibi olumsuz sonuçlar ile korelasyon göstermektedir (55,58-60). Yetersizliğin fetal etkileri incelendiğinde; intrauterin büyüme geriliği (IUGR), doğumsal rikets, otoimmün hastalıklar (tip 1 diyabet, alerjik rinit vb.) ve postnatal dönemde merkezi sinir sistemine ilişkin hastalıklar (otizm, multiple skleroz, epilepsi vb.) için riskin arttığı bildirilmektedir (61, 62).

Maternal D vitamini (25-OH-D) optimum değeri için literatürde fikir birliği yoktur. Bu değer Tıp Enstitüsü'ne (Institute of Medicine: IOM) göre 50 nmol/L (20 ng/mL), Endokrin Derneği'ne (Endocrine Society) göre 75 nmol/L'dir. Dolaylı olarak, gebelikte D vitamini için önerilen yeterli alım düzeyi de farklılık göstermektedir; IOM'a göre 600 IU/gün (15 mcg/gün) iken Endokrin Derneği'ne göre 1500-2000 IU'dür (63, 64). Önerilen dozların sağlanmasında tercih edilen yöntemlerden biri besin desteği uygulamalarıdır (65). Ülkemizde, Sağlık Bakanlığı tarafından, "Gebelere D Vitamini Destek Programı" kapsamında; gebeliğin 12. haftasından başlamak üzere, gebelik boyunca ve postpartum 6 ay süresince 1200 IU/gün D vitamini desteği uygulanmaktadır (66). Bu bağlamda DSÖ önerilerine bakıldığında; yeterli alım düzeyi 200 IU/gün olup, yetersizlik tespit edildiği takdirde daha yüksek dozlarda desteğin başlayabileceği; ancak rutin destek için kanıtların yetersiz olduğu belirtilmektedir (67). Gebelikte D vitamini desteği üzerine yapılmış bir sistematik derlemede; desteğin plaseboya göre olumlu etkisi onaylanmış, ancak optimal dozun belirsizliği ve literatürdeki çalışmalarda yan etkilere ilişkin verilerin yetersiz olduğunun altı çizilmiştir (68).

Gebeler için D vitamini tolere edilebilir üst alım düzeyi IOM'a göre 4.000 IU/gün iken; Endokrin Derneği'ne göre 10.000 IU/gündür (63,64). İki kurumun, özellikle tolere edilebilir üst alım düzeyi konusunda, sunduğu farklı öneriler klinik uygulamalarda intoksisite riski için belirsizlik oluşturmaktadır. İntoksisite, ancak aşırı doz besin desteği ile mümkündür; bu durumun sonucunda anoreksi, poliüri ve aritmi gibi spesifik olmayan semptomlar, hiperkalsemi ilişkili yumuşak doku kalsifikasyonu ve teratojenite görülebilir (65, 69). Günlük 10.000 IU dozda minimal toksisite bildirilmiş olup, 20.000 IU üzerinde belirginleşmektedir (67). Gebelerde D vitamini desteği kullanımına ilişkin az sayıda güvenilirlik çalışması bulunmaktadır. Tek doz 70.000 IU D vitamini desteği kullanılan bir çalışmada, farmakodinamiğin gebeliğin 27 ila 30. haftalarındaki kadınlar ve gebe olmayan kadınlarda benzer olduğu bildirilmiştir (70).

D vitamini desteği dozuna ilişkin randomize kontrollü çalışmalara göre; gebeliğin 12-16. haftalarından gebelik sonuna dek 4.000 IU/gün destek uygulandığında, hiperkalse-



mi veya hiperkalsiüri rapor edilmemekle birlikte, 4000 IU/gün dozun güvenli ve serum 25-OH-D düzeyi için etkin doz olduğu bildirilmiştir (56,70,71). Başka bir çalışmada, son trimesterde (26-29. haftalar arası) haftalık tek doz 35.000 IU'nun plaseboya karşı güvenilirliği incelemiş ve herhangi bir toksisite belirtisi gözlemlenmemiş, gebelik sonuçları gruplar arasında farklılık göstermemiştir (70). Literatürde D vitamini desteğinin uygulama prensipleri hakkında fikir birliği bulunmamaktadır.

Bugüne dek yapılan çalışmalarda, yüksek dozda D vitamini desteğinin nispeten kısa süreli (<6 ay) etkilerine ilişkin veriler bulunmaktadır. Her ne kadar 10.000 IU altında D vitamini desteğinin, toksisite semptomları bildirilmese de hiperkalsemiye dayalı hızlı gelişen semptomların ötesinde, steroid hormon etkileri sebebi ile henüz yeterince araştırılmamıştır ve özellikle epigenetik ile ilişkili riskleri de beraberinde getirebileceği endişesi kayda değerdir (69,72).

**İyot:** Fetüsün tiroid bezi gestasyonun 10-12. haftalarında gelişir ve hormon üretimi ve salınımı açısından 18-20. haftalar arasında fonksiyonellik kazanır. Bu nedenle, gebeliğin ilk yarısında fetüsün nöronal gelişimi, özellikle miyelinasyonu, maternal tiroid hormonuna bağımlıdır. Gebelik sürecinde östrojen etkilerine bağlı olarak tiroksin bağlayıcı globulin seviyeleri artar. Gebeliğin ilk trimesterinde, insan koryonik gonadotropin hormonu tiroid uyarıcı hormon reseptörlerini uyarır. Bu hormonal değişiklikler sonucu maternal tiroid hormonu üretiminde %50 artış görülür. Tiroid hormonları embriyonik yaşamın ilk haftalarından başlayarak beyin gelişimi başta olmak üzere embriyonun genel büyüme ve gelişimi için çok önemlidir. Bununla birlikte gebeliğin ilk trimesterinden başlayarak artan glomerüler filtrasyon hızı tiroid hormon sentezi için gerekli olan iyotun renal klerensini %30-50 artırır. Ayrıca maternal kandan fetüse transplasental iyot geçişi de yaşanmaktadır. Tüm bu değişiklikler gebelikte iyot gereksiniminin artmasına yol açtığı için gebeler iyot yetersizliği hastalıkları açısından riskli bir grup olarak görülmektedir (73,74).

Gebe için idrar iyot konsantrasyonu ortalamasının <150 mcg/L olması iyot yetersizliği, <20 mcg/L olması ise ciddi iyot yetersizliği olarak değerlendirilmektedir (73). İyot yetersizliği hem gebe hem de bebek üzerinde; prematüre doğum, düşük, mental retardasyon, konjenital anormali, guatr, hipotroidizm, yetersiz büyüme ve kognitif problemler gibi birçok olumsuz sonuca yol açmaktadır. Ciddi ve orta derecede iyot yetersizliğinin görüldüğü bölgelerde gebenin iyot yetersizliği ile çocuğun nörokognitif gelişimi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (75). Bu bölgelerde gebelere verilen iyot desteğinin çocukların nörogelişimi üzerinde olumlu etkiler sağladığı da belirlenmiştir (76,77). Çok hafif iyot yetersizliğinin bile çocuğun zekâ düzeyi ve işitsel fonksiyonunda bozukluklara yol açabileceğini gösteren kanıtlar mevcuttur (75,78).

İyot yetersizliği hastalıklarını önlemek amaçlı evrensel olarak tuzun iyotlanması programı ile birlikte birçok gelişme kaydedilmesine rağmen bazı bölgelerde bu yetersizlik görülmeye devam etmektedir (79). Yeterli iyot alımı; iyottan zen-

gin besin tüketimi artırılarak, iyotlu tuz tercih edilerek veya iyot destekleri kullanılarak sağlanabilir (80). DSÖ, tuz iyodizasyonunun mümkün olmadığı veya yetersiz olduğu ciddi iyot eksikliği olan bölgelerde; gebelere, emzikelere, üreme çağındaki kadınlara ve iki yaşın altındaki çocuklara günlük olarak düşük dozlarda iyot takviyesi veya her 6-12 ayda bir yüksek dozda oral yolla iyotlu yağ verilmesini önermektedir (81). Ayrıca besinsel iyot yetersizliğinin yaşandığı ve iyotlu tuz kullanan ev oranının %90'ın altında olduğu bölgelerde de gebeler gibi bazı hassas gruplarda iyot desteğinin kullanılması önerilmektedir (82). Fakat iyot yetersizliğinin görülmeyen bölgelerde bile gebeliğin erken dönemlerinde iyot desteği yaygın olarak verilmekte ve gerekçe olarak da iyot yetersizliği sonucunda görülebilecek risklerin, iyotun fazla alınması sonucu görülebilecek risklerden daha fazla olması gösterilmektedir (83). Ancak iyot alımındaki artış genel popülasyon ve üreme çağındaki kadınlarda subklinik ve aşikâr hipotiroidizm prevalansındaki artış ile ilişkilendirilmiştir (84). Rebagliato ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada iyotun yeterli olduğu veya hafif yetersizliğin görüldüğü bölgelerde gebeliğin ilk yarısında verilen iyot desteğinin annenin tiroid disfonksiyonuna yol açtığı belirlenmiştir (85). Bir başka çalışmada da gebeliğin sonlarında görülen tiroid disfonksiyonu aşırı iyot alımı ile ilişkilendirilmiştir (80). Bunların yanı sıra hafif iyot yetersizliğinin görüldüğü gebe kadınlarda iyot desteğinin, anne ve bebeğin serum trioglobülinleri ve tiroid volümleri üzerinde olumlu etkileri olduğu, fakat total ve serbest tiroid hormon konsantrasyonları üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı da gösterilmiştir (86).

İdrar iyot konsantrasyonu ortalaması 109 mcg/L olan olan gebelerin randomize olarak; iyotlu tuz, 200 mcg ve 300 mcg potasyum iyodür (KI)/gün almak üzere üç gruba ayrıldığı bir çalışmada, gebelik sürecinde görülen tiroid fonksiyonlarının gebelikte alınan iyot formu veya dozu ile ilişkili olmadığı ancak gebelikten önceki iyotlu tuz tüketimi ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Gebeliğin en az bir yıl öncesinden iyotlu tuz kullanan gebelerin, kullanmayan gebelere göre gebeliğin son trimesterinde anlamlı olarak daha düşük tiroid volümlerine ve gebeliğin ilk ve son trimesterlerinde anlamlı olarak daha yüksek idrar iyot konsantrasyonuna sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca gebelere verilen iyot destekler ile bebeklerin nörokognitif gelişimleri arasında ilişki saptanmamıştır (80). Fakat başka bir çalışmada; idrar iyot konsantrasyonu ortalaması 80 mcg/L olan gebelere verilen 300 mcg KI/gün destek, iyot desteği verilmeyenlerin bebekleri ile kıyaslandığında, iyot desteği alan grubun bebeklerinin yaşamın birinci ve ikinci yıllarında yapılan psikomotor testlerde daha yüksek puanlar almasını sağlamıştır (87). Bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde gebelere verilen iyot desteğinin çocukların nörokognitif fonksiyonu üzerindeki etkisinin gebenin iyot durumuna bağlı olarak değiştiği sonucuna varılabilir. Gebelikte iyot veya iyot içeren çoklu vitamin desteği alımının etkilerini inceleyen bir çalışmada; annenin idrar iyot konsantrasyonu, iyotlu tuz tüketimi ve yüksek iyot içeren besinlerin tüketimi ile bebeğin nörogelişimi arasında ilişki bulunmamıştır. Fa-

kat gebelikte <100 mcg/gün iyot desteği alanlara kıyasla  $\geq$ 150 mcg/gün iyot desteği alanların bebeklerinin bir yaşındaki psikomotor gelişim indeksinin 5,2 puan daha düşük olduğu ve bu indeks puanının <85 olma riskinin 1,8 kat arttığı saptanmıştır. Cinsiyete göre analizler tekrarlandığında bu risklerin sadece kız çocuklarında görüldüğü belirlenmiştir (84).

Bazı ülkelerde görülen iyot yetersizliği; iyot, diyetteki iyot kaynakları ve iyot yetersizliğinin önemi ile ilgili eğitim programlarının eksikliği ve uygun olmayan iyot uygulamalarından kaynaklanmaktadır (88). İyotlu tuzla ilgili kitlesel bir medya kampanyası başlatılmış olmasının, ülkemiz kadınlarının iyotlu tuz ile ilgili bilgi, tutum ve davranışlarını olumlu yönde etkilediği görülmüştür (89). İrande yapılan çok merkezli bir çalışmada gebelere iyot ile ilgili verilen eğitim ve broşürlerin iyot ile ilgili bilgi, tutum ve davranışlarda anlamlı gelişmeler sağladığı, fakat bu gelişmelerin kullandıkları tuzların iyot içeriğine ve idrar iyot konsantrasyonlarına yansımadağı bildirilmiştir. Çalışmaya katılan gebeler sosyal medyadan hem iyotlu tuz tüketmeleri hem de tuz tüketimini sınırlandırmaları yönünde edindikleri bilgilerin kafa karıştırıcı olduğunu ifade etmişlerdir. Ayrıca piyasada bulunan iyotlu tuzların, iyotlu tuz olarak adlandırılabilmesi için gerekli olan 20-40 mg/kg iyot aralığının alt sınırından zenginleştirildiği ve gebeler için önerilen iyot alımını sağlamak için 40 mg iyot ile zenginleştirilmiş tuzdan 6 gr tüketmeleri gerektiği vurgulanmıştır (88). Özellikle iyot yetersizliği görülen ve iyotun asıl kaynağının iyotlu tuz olduğu ülkelerde, hükümetler tuzların iyotla zenginleştirilmesi ile ilgili izlem stratejileri geliştirmelidir.

Gebelikte iyot için önerilen yeterli alım düzeyi, DSÖ'ye göre 250 mcg/gün, IOM'ye göre 220 mcg/gün ve TÜBER'e göre 200 mcg/gün'dür. Gebeler için tolere edilebilir üst alım düzeyi IOM'ye göre 1100 mcg/gün iken TÜBER'de 600 mcg/gün olarak belirlenmiştir (8, 54, 90). Gebelikte verilen iyot desteğinin ciddi iyot yetersizliğinde olumlu etkileri olduğu iyi bilinmesine rağmen hafif-orta iyot yetersizliğinin görüldüğü durumlardaki etkisi tam olarak bilinmemektedir (74). Yakın zamanlı sistematik bir derlemede; gebelik öncesi, sırası veya sonrasında rutin iyot desteği verilmesinin yararları ve zararları ile ilgili henüz yeterli verinin olmadığı ve rutin olarak iyot desteği önerilmeden önce, iyot desteklerinin uzun süreli etkinlikleri ve güvenliği ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (79).

**Sonuç ve Öneriler:** Gebelik sürecinde hem anne hem de fetüste meydana gelen değişimler sonucunda gebenin enerji ve besin ögesi ihtiyaçları artmaktadır. Artan besin ögesi ihtiyaçlarını karşılayamayan gebeler ve bebekleri kısa ve uzun dönemde birçok olumsuz sağlık sonuçları ile karşılaşmaktadır. Bu sağlık problemlerinden korunmak amaçlı önerilen besin destekleri özellikle ciddi yetersizlik durumlarında olumlu sonuçlar ile ilişkilendirilmiş olsa da hafif-orta yetersizlik durumlarında veya ortada bir yetersizlik durumu yok iken gelişigüzel besin desteği kullanımında riskler oluşturabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmalarda folik asit fazlalığının kanserojeniteyi tetikleyebileceği, çinko

emilimini olumsuz etkileyebileceği, B12 vitamini eksikliğini bir noktaya kadar kompanse ederek tanıda ve müdahalede gecikmelere yol açabileceği, astım, alerji ve otizm riski ile ilişkili olabileceğine değinilmiştir. Yüksek dozda D vitamini alımının hiperkalsemi ile ilişkili semptomların yanısıra, henüz öngörülemeyen epigenetik değişimlere neden olması mümkündür. Artan iyot alımının gebenin tiroid disfonksiyonuna ve gebelikteki subklinik ve aşikâr hipotiroidizm prevalansında artışa yol açabileceği ve bebeğin psikomotor gelişimini olumsuz etkileyebileceği bildirilmektedir. Sonuç olarak besin desteği kullanımı önerilmeden önce toplumun, mümkünse bireyin, o besin ögesi açısından durumu göz önünde bulundurulmalı, beslenme alışkanlıkları ve besin tüketim miktarları sorgulanmalı ve sadece gerekli görüldüğü koşullarda besin desteği kullanımı hekimler tarafından önerilmelidir.

**Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı:** Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

**Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti:** Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

## KAYNAKLAR

1. Richard K, Holland O, Landers K, Vanderlelie JJ, Hofstee P, Cuffe JS, et al. Effects of maternal micronutrient supplementation on placental function. *Placenta*. 2017;54:38-44.
2. Gernand AD, Schulze KJ, Stewart CP, West Jr KP, Christian P. Micronutrient deficiencies in pregnancy worldwide: health effects and prevention. *Nature Reviews Endocrinology*. 2016;12(5):274.
3. Berti C, Biesalski H, Gärtner R, Lapillonne A, Pietrzik K, Poston L, et al. Micronutrients in pregnancy: current knowledge and unresolved questions. *Clinical nutrition*. 2011;30(6):689-701.
4. Christian P, Stewart CP. Maternal micronutrient deficiency, fetal development, and the risk of chronic disease. *The Journal of nutrition*. 2010;140(3):437-445.
5. Ho A, Flynn AC, Pasupathy D. Nutrition in pregnancy. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. 2016;26(9):259-264.
6. Procter SB, Campbell CG. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2014;114(7):1099-1103.
7. Plećaš D, Plešinc S, Kontić-Vučinić O. Nutrition in pregnancy: basic principles and recommendations. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. 2014;142(1-2):125-130.
8. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER): T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2015. Erişim Adresi: <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/10915,tuber-turkiye-beslenme-rehberipdf.pdf>.
9. World Health Organization (WHO). WHO recommendation on daily oral iron and folic acid supplementation 2016. Erişim Adresi: [https://www.who.int/elena/titles/guidance\\_summaries/daily\\_iron\\_pregnancy/en/](https://www.who.int/elena/titles/guidance_summaries/daily_iron_pregnancy/en/).
10. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies, 2014. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for folate. *EFSA Journal* 2014; 12 (11): 3893.



11. Antony AC. In utero physiology: role of folic acid in nutrient delivery and fetal development. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;85(2):598-603.
12. Khan KM, Jialal I. Folic acid (folate) deficiency. *StatPearls* [Internet]: StatPearls Publishing; 2019.
13. Jing Y, Zheng YZ, Cao LJ, Liu YY, Wen L, Huang GW. Periconceptional folic acid supplementation in Chinese women: a cross-sectional study. *Biomedical and Environmental Sciences*. 2017;30(10):737-748.
14. Obeid R, Murphy M, Solé-Navais P, Yajnik C. Cobalamin status from pregnancy to early childhood: lessons from global experience. *Advances in Nutrition*. 2017;8(6):971-979.
15. Aksu H, Sevil Ü, Yurtsev E, Güvendiren G. Nöral tüp defektleri ve folik asit. *Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanat Dergisi*. 2010;2:1992.
16. Li K, Wahlqvist ML, Li D. Nutrition, one-carbon metabolism and neural tube defects: a review. *Nutrients*. 2016;8(11):741.
17. Gaskins AJ, Rich-Edwards JW, Hauser R, Williams PL, Gillman MW, Ginsburg ES, et al. Maternal prepregnancy folate intake and risk of spontaneous abortion and stillbirth. *Obstetrics and gynecology*. 2014;124(1):23-31.
18. Forges T, Monnier-Barbarino P, Alberto J, Gueant-Rodriguez R, Daval J, Gueant J. Impact of folate and homocysteine metabolism on human reproductive health. *Human reproduction update*. 2007;13(3):225-238.
19. Czeizel AE, Vereczkey A, Szabó I. Folic acid in pregnant women associated with reduced prevalence of severe congenital heart defects in their children: a national population-based case-control study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2015;193:34-39.
20. Mao B, Qiu J, Zhao N, Shao Y, Dai W, He X, et al. Maternal folic acid supplementation and dietary folate intake and congenital heart defects. *PloS one*. 2017;12(11):e0187996.
21. Fekete K, Berti C, Cetin I, Hermoso M, Koletzko BV, Decsi T. Perinatal folate supply: relevance in health outcome parameters. *Maternal & child nutrition*. 2010;6(Suppl 2):23-38.
22. Rosenquist TH. Folate, homocysteine and the cardiac neural crest. *Developmental Dynamics*. 2013;242(3):201-218.
23. Cantarella CD, Ragusa D, Giammanco M, Tosi S. Folate deficiency as predisposing factor for childhood leukaemia: a review of the literature. *Genes & nutrition*. 2017;12(1):14.
24. Duthie SJ. Folate and cancer: how DNA damage, repair and methylation impact on colon carcinogenesis. *Journal of inherited metabolic disease*. 2011;34(1):101-109.
25. Figueiredo JC, Grau MV, Haile RW, Sandler RS, Summers RW, Bresalier RS, et al. Folic acid and risk of prostate cancer: results from a randomized clinical trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(6):432-435.
26. Charles D, Ness AR, Campbell D, Smith GD, Hall MH. Taking folate in pregnancy and risk of maternal breast cancer. *Bmj*. 2004;329(7479):1375-1376.
27. Hotz C, Brown KH. International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG). Technical Document #1. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. *Food and Nutrition Bulletin*. 2004;25:S91-S203.
28. Ghishan FK, Said HM, Wilson PC, Murrell JE, Greene HL. Intestinal transport of zinc and folic acid: a mutual inhibitory effect. *The American journal of clinical nutrition*. 1986;43(2):258-262.
29. Green TJ, Skeaff CM, Whiting SJ, Gibson RS. Effect of folic acid supplementation on plasma zinc concentrations of young women. *Nutrition*. 2003;19(6):522-523.
30. Hansen M, Samman S, Madsen LT, Jensen M, Sørensen SS, Sandström B. Folic acid enrichment of bread does not appear to affect zinc absorption in young women. *The American journal of clinical nutrition*. 2001;74(1):125-129.
31. Smulders Y, Smith D, Kok R, Teerlink T, Swinkels D, Stehouwer C, et al. Cellular folate vitamers distribution during and after correction of vitamin B12 deficiency: a case for the methylfolate trap. *British journal of haematology*. 2006;132(5):623-629.
32. Cuskelly GJ, Mooney KM, Young IS. Folate and vitamin B12: friendly or enemy nutrients for the elderly\*: Symposium on 'Micronutrients through the life cycle'. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2007;66(4):548-558.
33. Wiens D, DeSoto MC. Is high folic acid intake a risk factor for autism?—a review. *Brain sciences*. 2017;7(11):149.
34. Gao Y, Sheng C, Xie R-h, Sun W, Asztalos E, Moddemann D, et al. New perspective on impact of folic acid supplementation during pregnancy on neurodevelopment/autism in the offspring children—a systematic review. *PloS one*. 2016;11(11):e0165626.
35. Kiefte-de Jong JC, Timmermans S, Jaddoe VW, Hofman A, Tiemeier H, Steegers EA, et al. High circulating folate and vitamin B-12 concentrations in women during pregnancy are associated with increased prevalence of atopic dermatitis in their offspring. *The Journal of nutrition*. 2012;142(4):731-738.
36. Li W, Xu B, Cao Y, Shao Y, Wu W, Zhou J, et al. Association of maternal folate intake during pregnancy with infant asthma risk. *Scientific reports*. 2019;9(1):1-8.
37. Whitrow MJ, Moore VM, Rumbold AR, Davies MJ. Effect of supplemental folic acid in pregnancy on childhood asthma: a prospective birth cohort study. *American journal of epidemiology*. 2009;170(12):1486-1493.
38. Yang L, Jiang L, Bi M, Jia X, Wang Y, He C, et al. High dose of maternal folic acid supplementation is associated to infant asthma. *Food and Chemical Toxicology*. 2015;75:88-93.
39. Martinussen MP, Risnes KR, Jacobsen GW, Bracken MB. Folic acid supplementation in early pregnancy and asthma in children aged 6 years. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012;206(1):1-7.
40. Magdelijns FJ, Mommers M, Penders J, Smits L, Thijs C. Folic acid use in pregnancy and the development of atopy, asthma, and lung function in childhood. *Pediatrics*. 2011;128(1):135-144.
41. Bekkers MB, Elstgeest LE, Scholtens S, Haveman-Nies

- A, de Jongste JC, Kerkhof M, et al. Maternal use of folic acid supplements during pregnancy, and childhood respiratory health and atopy. *European Respiratory Journal*. 2012;39(6):1468-1474.
42. Dunstan J, West C, McCarthy S, Metcalfe J, Meldrum S, Oddy W, et al. The relationship between maternal folate status in pregnancy, cord blood folate levels, and allergic outcomes in early childhood. *Allergy*. 2012;67(1):50-57.
43. Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(2):149-60.
44. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Scientific opinion on dietary reference values for cobalamin (vitamin B12). *EFSA Journal*. 2015;13(7):4150.
45. Simpson JL, Bailey LB, Pietrzik K, Shane B, Holzgreve W. Micronutrients and women of reproductive potential: required dietary intake and consequences of dietary deficiency or excess. Part I—Folate, Vitamin B12, Vitamin B6. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2010;23(12):1323-1343.
46. Coşkun A, Özdemir Ö. Gebelikte vitamin-mineral kullanımını ve beslenmenin irdelenmesi. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi*. 2009;6(3):155-170.
47. Aslaner H. Vitamin B12 Eksikliği ve Tedavisi. *Klinik Tıp Aile Hekimliği*. 2018;10(6):18-24.
48. Acımlıs YG, Dikensoy E, Kutlar AI, Balat O, Cebesoy FB, Ozturk E, et al. Homocysteine, folic acid and vitamin B12 levels in maternal and umbilical cord plasma and homocysteine levels in placenta in pregnant women with preeclampsia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2011;37(1):45-50.
49. Muthayya S, Dwarkanath P, Mhaskar M, Mhaskar R, Thomas A, Duggan C, et al. The relationship of neonatal serum vitamin B 12 status with birth weight. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*. 2006;15(4):538-43.
50. Hogeveen M, Blom HJ, Den Heijer M. Maternal homocysteine and small-for-gestational-age offspring: systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*. 2012;95(1):130-136.
51. Obeid R, Oexle K, Rißmann A, Pietrzik K, Koletzko B. Folate status and health: challenges and opportunities. *Journal of perinatal medicine*. 2016;44(3):261-268.
52. Puri M, Kaur L, Walia GK, Mukhopadhyay R, Sachdeva MP, Trivedi SS, et al. MTHFR C677T polymorphism, folate, vitamin B12 and homocysteine in recurrent pregnancy losses: a case control study among North Indian women. *Journal of perinatal medicine*. 2013;41(5):549-554.
53. Morales-Gutierrez J, Díaz-Cortés S, Montoya-Giraldo MA, Zuluaga AF. Toxicity induced by multiple high doses of vitamin B12 during pernicious anemia treatment: a case report. *Clinical Toxicology*. 2020;58(2):129-131.
54. World Health Organization/Food and Agriculture Organization (WHO/FAO) Vitamin and mineral requirements in human nutrition: report of a joint FAO/WHO expert consultation, 2004. Erişim Adresi: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42716>
55. Hu L, Zhang Y, Wang X, You L, Xu P, Cui X, et al. Maternal Vitamin D Status and Risk of Gestational Diabetes: a Meta-Analysis. *Cell Physiol Biochem*. 2018;45(1):291-300.
56. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *Journal of bone and mineral research*. 2011;26(10):2341-2357.
57. Karras SN, Wagner CL, Castracane VD. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: from physiology to pathophysiology and clinical outcomes. *Metabolism*. 2018;86:112-23.
58. Amegah AK, Klever MK, Wagner CL. Maternal vitamin D insufficiency and risk of adverse pregnancy and birth outcomes: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *PLoS One*. 2017;12(3).
59. Arnold DL, Enquobahrie DA, Qiu C, Huang J, Grote N, VanderStoep A, et al. Early pregnancy maternal vitamin D concentrations and risk of gestational diabetes mellitus. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2015;29(3):200-210.
60. Wang H, Xiao Y, Zhang L, Gao Q. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to low birth weight and small-for-gestational-age offspring. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2018;175:146-150.
61. Sørensen IM, Joner G, Jenum PA, Eskild A, Brunborg C, Torjesen PA, et al. Vitamin D-binding protein and 25-hydroxyvitamin D during pregnancy in mothers whose children later developed type 1 diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2016;32(8):883-890.
62. Gürz AA, İğde FAA, Dikici MF. D Vitamininin Fetal ve Maternal Etkileri. *Konuralp Medical Journal/Konuralp Tıp Dergisi*. 2015;7(1):69-75.
63. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, et al. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(4):1146-1152.
64. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(7):1911-1930.
65. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2018;175:125-35.
66. T.C. Sağlık Bakanlığı. Gebelere D Vitamini Destek Programı 2011. Erişim Adresi: <https://www.saglik.gov.tr/TR,11158/gebelere-d-vitamini-destek-programi.html>.
67. World Health Organization (WHO). Vitamin D supplementation in pregnant women 2012. Erişim Adresi: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85313/9789241504935\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85313/9789241504935_eng.pdf).
68. Palacios C, Kostiuik LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;7(7):CD008873.
69. Institute of Medicine (IOM). Vitamin D Fact Sheet for Health Professionals 2010. Erişim Adresi: <https://ods.od>

- nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/#en26.
70. Roth DE, Al Mahmud A, Raqib R, Akhtar E, Perumal N, Pezzack B, et al. Randomized placebo-controlled trial of high-dose prenatal third-trimester vitamin D3 supplementation in Bangladesh: the AViDD trial. *Nutrition journal*. 2013;12(1):47.
  71. Enkhmaa D, Tanz L, Ganmaa D, Enkhtur S, Oyun-Erdene B, Stuart J, et al. Randomized trial of three doses of vitamin D to reduce deficiency in pregnant Mongolian women. *EBioMedicine*. 2019;39:510-519.
  72. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;(1):CD008873.
  73. Trofimiuk-Mudlner M, Hubalewska-Dydejczyk A. Iodine deficiency and iodine prophylaxis in pregnancy. Recent patents on endocrine, metabolic & immune drug discovery. 2016;10(2):85-95.
  74. Chittimoju SB, Pearce EN. Iodine deficiency and supplementation in pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2019;62(2):330-338.
  75. Hamrosi MA, Wallace EM, Riley MD. Iodine status in pregnant women living in Melbourne differs by ethnic group. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*. 2005;14(1).
  76. Qian M, Wang D, Watkins WE, Gebiski V, Yan YQ, Li M, et al. The effects of iodine on intelligence in children: a meta-analysis of studies conducted in China. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*. 2005;14(1):32-42.
  77. Zimmermann MB. Iodine deficiency in pregnancy and the effects of maternal iodine supplementation on the offspring: a review. *The American journal of clinical nutrition*. 2009;89(2):668-672.
  78. Hynes KL, Otahal P, Hay I, Burgess JR. Mild iodine deficiency during pregnancy is associated with reduced educational outcomes in the offspring: 9-year follow-up of the gestational iodine cohort. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(5):1954-1962.
  79. Harding KB, Peña-Rosas JP, Webster AC, Yap CM, Payne BA, Ota E, et al. Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;3(3):CD011761.
  80. Santiago P, Velasco I, Muela JA, Sánchez B, Martínez J, Rodríguez A, et al. Infant neurocognitive development is independent of the use of iodised salt or iodine supplements given during pregnancy. *British journal of nutrition*. 2013;110(5):831-839.
  81. Secretariat W, Andersson M, De Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public health nutrition*. 2007;10(12A):1606-1611.
  82. Leung AM, Pearce EN, Braverman LE. Iodine nutrition in pregnancy and lactation. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2011;40(4):765-777.
  83. Becker DV, Braverman LE, Delange F, Dunn JT, Franklyn JA, Hollowell JG, et al. Iodine supplementation for pregnancy and lactation—United States and Canada: recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2006;16(10):949-951.
  84. Murcia M, Rebagliato M, Iniguez C, Lopez-Espinosa M-J, Estarlich M, Plaza B, et al. Effect of iodine supplementation during pregnancy on infant neurodevelopment at 1 year of age. *American journal of epidemiology*. 2011;173(7):804-812.
  85. Rebagliato M, Murcia M, Espada M, Álvarez-Pedrerol M, Bolúmar F, Vioque J, et al. Iodine intake and maternal thyroid function during pregnancy. *Epidemiology*. 2010:62-9.
  86. Zimmermann MB. The adverse effects of mild-to-moderate iodine deficiency during pregnancy and childhood: a review. *Thyroid*. 2007;17(9):829-835.
  87. Velasco I, Carreira M, Santiago P, Muela JA, García-Fuentes E, Sanchez-Munoz B, et al. Effect of iodine prophylaxis during pregnancy on neurocognitive development of children during the first two years of life. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(9):3234-3241.
  88. Amiri P, Hamzavi Zarghani N, Nazeri P, Ghofranipour F, Karimi M, Amouzegar A, et al. Can an educational intervention improve iodine nutrition status in pregnant women? A randomized controlled trial. *Thyroid*. 2017;27(3):418-425.
  89. Çan G, Ökten A, Green J. The role of local mass media in promoting the consumption of iodized table salt. *Health Education Research*. 2001;16(5):603-607.
  90. Institute of Medicine (IOM) Panel on Micronutrients. *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001. 8, Iodine. Erişim Adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NB222323/>

# Laron Sendromlu Perkütan Nefrolitotomi Hastasında Erektör Spina Plan Bloğu

## *Erector Spinae Plane Block For Percutaneous Nephrolithotomy Patient With Laron Syndrome*

Feyza ÇALIŞIR, Ömer Faruk BORAN

KSÜ Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Kahramanmaraş, Türkiye

### Özet

Perkütan nefrolitotomi operasyonu, postoperatif dönemde ağrılı seyreden bir cerrahi işlemdir. Bu vakalarda, hastanın da Laron sendromu gibi nadir rastlanan bir özelliği varsa; hem anestezi yönünden vaka yönetimi hem de ağrı kontrolü daha da zorlaşmaktadır. Erektör spina plan bloğu (ESP), farklı ameliyat türlerinde ve hem pediatrik hem de yetişkin hastalarda kullanılmaya başlanan yeni bir tekniktir. Bu olgu sunumunda Laron sendromlu hastada, genel anestezi altında yönetilen bir perkütan nefrolitotomi operasyonunda, postoperatif analjezi sağlamak amacıyla yaptığımız başarılı bir ESP bloğunu tarif ediyoruz. Gelecekte, ESP'nin uygulanırılığı kolaylaştıkça sendromik hastalarda da rutin analjezi sağlamada güçlü ve güvenilir bir alternatif teknik olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Laron sendromu, Periferik sinir bloğu, Nöromuskuler monitörizasyon, Düşük akım anestezi

### Abstract

Percutaneous nephrolithotomy operation is a painful surgical procedure in the postoperative period. In these cases, if the patient has a rare feature such as Laron syndrome; both anesthesia management and pain control become more difficult in terms of case. Erector spinae plane block (ESP) is a new technique that has been used in different types of surgery and in both pediatric and adult patients. Here we describe a successful ESB in a patient with Laron syndrome in a percutaneous nephrolithotomy case administered under general anesthesia. In the future, the ESB may also be an alternative technique for providing effective analgesia in syndromic patients.

**Keywords:** Laron syndrome, Peripheral nerve block, Neuromuscular monitorization, Low flow anesthesia

**Yazışma adresi:** Feyza ÇALIŞIR, KSÜ Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği/ Kahramanmaraş, Türkiye, Tel: +90 505 649 28 75, Mail: fbolcal@hotmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-8882-4666, 0000-0002-0262-9385

**Geliş tarihi:** 11.09.2020

**Kabul tarihi:** 19.10.2020

**DOI:** 10.17517/ksutfd.793290



## GİRİŞ

Laron Sendromu; ilk olarak 1966'da İsrail'de Laron ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Hastada dismorfik bir yüz, cücelik, hipoglisemi ve kanda yüksek büyüme hormonu (GH) düzeyleri ile büyüme hormonu (GH)'na hem endojen hem de ekzojen olarak büyüme hormonu reseptörünün tam duyarlılığı sonucu oluşan otozomal resesif bir genetik anomalidir. Klinik olarak, hipoglisemi, karakteristik bir kraniyofasiyal dismorfik, seyrek saçlar, bombeli bir alın, kemerli burun, basık burun kökü, belirgin bir çene ve akromikri (küçük yüz, el ve ayaklar), abdominal yağlanma ve şiddetli cücelik ile seyrederek (1,2). Hastalığın kesin insidansı bilinmese de dünya genelinde az sayıda yer alan vakaların geneline Akdeniz veya Orta Doğu'da rastlanmıştır (3). Perkütan nefrolitotomi (PNL) böbrek taşının cerrahi tedavisinde ilk seçenek haline hızla gelmektedir. 2 cm'den büyük taşlarda PNL standart tedavidir (4). PNL operasyonlarında postoperatif şiddetli ağrı izlenir. Postoperatif ağrının tedavisinde opioidler, lokal anestetik infiltrasyonu, paravertebral, interkostal bloklar gibi rejyonel bloklar kullanılabilir. Erektör spina plan bloğu'nda (ESP) postoperatif analjezi sağlamada kullanılan bir yöntemdir (5). Ultrason (USG) eşliğinde erektör spina kası ile vertebranın transvers süreci arasına lokal anestetik enjekte edilerek, torasik ve abdominal spinal sinirlerinin dorsal ve ventral ramalarını hedefleyen interfasyal plan bloklarından biridir (6,7). Literatüre bakıldığında ilk olarak torasik nöropatik ağrılarda ve kot fraktürü onarımında postoperatif analjezi yöntemi olarak ESP kullanılmıştır (6). Bu olgu sunumunda amacı da nadir görülen Laron sendromlu hastaya uygulanan PNL operasyonunda postoperatif analjezi sağlamak amacıyla genel anestezi altında ve USG eşliğinde yaptığımız tek taraflı ESP'yi anlattık.

## OLGU SUNUMU

22 yaşında erkek hasta, sol yan ağrısı şikayetinin ardından sol böbrekte taş ve hidronefroz tanısı konulduktan sonra elektif retrograd intrarenal cerrahi-perkutan nefrolitotomi operasyonu için üroloji kliniği tarafından vakaya alındı. Hasta boyu 127cm, kilosu 24 kg olup BMI: 14,8 kg/m<sup>2</sup>, baş



**Resim 1.** Laron sendromlu olgu

çevresi:52cm, boyun çevresi: 29cm olarak ölçüldü (Resim 1). Hastamız daha önceden endokrinoloji kliniğince Laron sendromu tanısı almış ve takip edilmektedir. Biz preoperatif muayenemizde solunum ve kardiyovasküler sistemlere ait herhangi bir patolojik bulguya rastlamadık. Hastanın hemogram, biyokimya ve koagülasyon değerleri ile tiroid fonksiyon testleri normal sınırlarda izlendi.

Hastamızın hemoglobini (Hb) 13,2 g / dL, beyaz küresi 11,75 K/mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı 395 K/mm<sup>3</sup>, glukoz 68 mg/dL, sodyum 137 mmol/L, potasyum 4,2 mmol/L, TSH 1,84 ng/dL, T4 1,4 ng/dL olarak ölçüldü. Genel anestezi planlanan hastanın anestezi öncesi havayolu değerlendirildi. Mallampati skoru klas 2 olan hastanın, ağız açıklığı:3,8cm, tiromental mesafesi 4,7cm, sternotal mesafesi 8,5cm olarak ölçüldü. Sağ el sırtından 20 gauge periferik intravenöz kanül yerleştirildikten sonra supin pozisyonda masaya alınan hastanın elektrokardiyogram, pulse oksimetre ve non invaziv kan basıncı monitörizasyonları yapıldı. 1/3 izotonik serum fizyolojik (SF) 100cc/saat'ten başlandı. Hastaya preoksijenasyon yapıldıktan sonra; intravenöz yoldan 60 mg propofol, 20 mg remifentanil ve 15 mg rokuronyum enjekte edildi. Yeterli muskuler relaksasyon için 180 sn beklendikten sonra, kısa boyun sebebiyle zor havayolu beklenen hasta kontrollü olarak, 2 numara machintosh blade (laringoskopi; Cormack ve Lehane grade 1) ve 5.0 mm kablolu endotrakeal tüp ile ilk denemede entübe edildi. Hastaya 1 lt/dk sevofluran ile düşük akımlı anestezi uygulandı. Ardından litotomi pozisyonuna alınarak perkutan nefrolitotomi operasyonu yapıldı. Normotansif ve normokardik seyreden vaka, 110 dk sonunda cerrahi olarak sona erdi. Hastaya postoperatif analjezi sağlamak amacıyla sol T8 seviyesinden, unilateral ESP yapıldı. Sekizinci kot USG (Logiq™ E7 GE portable ultrasound unit, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) eşliğinde birinci kottan aşağıya doğru sayılarak bulundu ve bu alanda cilt povidon-iodin kullanılarak sterilize edildi. Lineer prob sekizinci kottan T8 vertebraya doğru, vertebral eksene paralel, lateralden medialle doğru ilerletilerek transvers süreç (TP) bulundu. 22 gauge, 50 mm periferik blok iğnesi (Perifix, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Almanya) m. trapezius ve m. erektor spinayı geçerek T8 transvers süreçte doğru in plane teknikle USG eşliğinde ilerletildi. İğne ile TP temas ettikten sonra, negatif aspirasyonun ardından 2 ml SF enjekte edilerek fasyal düzlemde ayrılmayı doğruladık ve ardından 0,5 mL/kg % 0,5 bupivakain (6 ml, Naropin, AstraZeneca, Luton, İngiltere) ve SF (6 ml) karışımı aralıklı negatif aspirasyonlarla enjekte edildi. Hastaya operasyon bitiminde, train-of-four monitörizasyon (TOF) değeri 2 olduğunda intravenöz 2 mg/kg sugammadex uygulandı, TOF değeri 0,9'a ulaşıncaya hasta başarılı bir şekilde ekstübe edildi. Hastaya postoperatif dönemde ayrıca intravenöz tramadol (30 mg) verildi. Ameliyat sonrasında hasta yakın takip edildi, dinlenmede ve hareket halindeyken ağrı skorları görsel analog skala puanı(VAS) kullanılarak değerlendirildi. Hastanın hafif ağrı ile uyumlu olarak VAS skoru 1 olarak kaydedildi. Durumu stabil seyreden hasta postoperatif ikinci günde eve taburcu edildi.

## TARTIŞMA

İlk olarak sunduğumuz vakanın postoperatif analjezi sağlamak amacıyla genel anestezi altında ESP uygulanan ve bildirilen ilk Laron Sendromlu hasta olduğunu düşünüyoruz. Sendrom ilk olarak 1966 ve 1968'de İsrail'de yaşayan Yahudiler'de tanımlanmıştır (1,8). GH reseptör geninde yer alan mutasyon ya da delesyonların neden olduğu, az rastlanan otozomal resesif bir hastalıktır. Bu delesyon ve mutasyonlar insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)'nin üretilmemesine neden olur (9). Laron sendromunun tedavisi ise günlük IGF-I enjeksiyonlarıdır ve hastalığın tanısından hemen sonra başlatılmalıdır (10).

Hastamıza PNL işlemi için genel anestezi uyguladık ve sonrasında gerek üretral dilatasyonun gerekse taşın vereceği ağrı sebebiyle hastamıza ESB blok uyguladık. Yapılan bir çalışmada Laron sendromlu hasta gruplarında atlantoaksiyal eklem dejenerasyonu ve/veya instabilitesi, dar ağız açıklığı ve havayolları olabileceği saptanmıştır (13). Bu sebepleri göz önüne aldığımızda, zor havayolu beklentisi ile kontrollü bir şekilde zor havayolu önlemleri olarak genel anestezi indüksiyonu ardından entübasyonu rahatça gerçekleştirdik. Literatür taramasında 0,5 mL/kg 0,25% bupivakain uygulanarak 6 aylık ve 7 yaşında iki hastaya nefrektomi işlemi sonrasında postoperatif analjezi amacıyla uygulanan ESP örneği vardı. Biz de hastamızı boy ve kilo açısından pediatrik hasta gibi kabul ederek lokal anestezi dozlamamızı yaparak ESP'yi gerçekleştirdik. Can ve Aksu'nun çalışmasında pediatrik hastada ince olan kas tabakaları sebebiyle yaşanan işlem zorluğunu, biz de Laron sendromlu yetişkin hastamızda yaşadığımızı, biz de Laron sendromlu yetişkin hastamızda yaşadığımızı, yine kalça cerrahisi geçirecek 4 yaşında bir pediatrik vakaya uygulanan ESP'de, pediatrik ESP için belirtilmiş optimal bir lokal anestezi doz aralığı bulunmadığı için, 0,3 ml/kg'dan %0,25 bupivakain uygulamışlar ve doz için daha güvenli aralıkta kalmışlardır (12). Biz vakamızın pediatrik boyutlarda görünen fakat 22 yaşında sendromik bir yetişkin olması nedeniyle dozda kısıtlama yapmadan 0,5 ml/kg yarı yarıya % 0,5 bupivakain ve SF karışımını uyguladık. Herhangi bir lokal anestezi toksisitesi gibi yan etki ile karşılaşmadık.

Laron sendromu gibi az rastlanan ve tecrübelerin kısıtlı olduğu hastalarda, ESP yönteminin postoperatif analjezi amacıyla her ne kadar yüksek komplikasyon riski taşısa da; özellikle pediatrik hasta ve sendromik yetişkin hasta grubunda blok konusunda tecrübeli olan uygulayıcı için, ağrılı işlemler sonrasında makul bir alternatif olabileceği düşüncesindeyiz.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Makale yazarları aralarında herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını beyan ederler.

**Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti:** Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

## KAYNAKLAR

1. Laron Z, Pertzalan A, Mannheimer S. Genetic pituitary dwarfism with high serum concentration of growth hormone – a new inborn error of metabolism? *Isr J Med sci*, 2 (2) 1966, 152-155.
2. Latrech H, Polak M. Syndrome de Laron: aspects diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques. *La Presse Médicale*, 45(1) 2016: 40-45.
3. Laron Z, Frick P, Von Harnack GA, Kochsiek A, Prader A. Laron-type dwarfism (hereditary somatomedin deficiency): a review. *Advances in internal medicine and pediatrics*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 1984: 117-50.
4. Türk C, Petrik A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M et al. EAU guidelines on interventional treatment for urolithiasis. *European urology*, 69(3) 2016, 475-482.
5. Kim E, Kwon W, Oh S, Bang S. (2018). The erector spinae plane block for postoperative analgesia after percutaneous nephrolithotomy. *Chinese medical journal*, 131(15), 1877.
6. Forero M, Adhikary SD, Lopez H, Tsui C, Chin KJ. (2016). The erector spinae plane block: a novel analgesic technique in thoracic neuropathic pain. *Reg Anesth Pain Med*, 41(5), 621-627.
7. Chin KJ, Adhikary S, Sarwani N, Forero M. (2017). The analgesic efficacy of pre-operative bilateral erector spinae plane (ESP) blocks in patients having ventral hernia repair. *Anaesthesia*, 72(4), 452-460.
8. Laron Z, Pertzalan A, Karp M. (1968). Pituitary dwarfism with high serum levels of growth hormone. *Israel journal of medical sciences*, 4(4), 883.
9. Laron Z. Laron Syndrome (primary growth hormone resistance or insensitivity): the personal experience 1958-2003. *J Clin Endocrinol Metab*, 89 (2004), 1031-1044
10. Laron Z. Insulin-like growth factor-I treatment of children with Laron syndrome (primary growth hormone insensitivity) *Pediat Endocrinol Rev*, 5 (3) (2008), 766-771
11. Aksu C, Gürkan Y. Ultrasound guided erector spinae block for postoperative analgesia in pediatric nephrectomy surgeries. *Journal of clinical anesthesia*, 45 (2018), 35-36.
12. Elkoundi A, Bentalha A, Kettani SEE, Mosadik A, Korachi AE. Erector spinae plane block for pediatric hip surgery -a case report. *Korean J Anesthesiol*. 2019;72(1):68-71.
13. Kornreich L, Horev G, Schwarz M, Karmazyn B, Laron Z. Laron syndrome abnormalities: spinal stenosis, os odontoideum, degenerative changes of the atlanto-odontoid joint, and small oropharynx. *American journal of neuroradiology*, 23(4) (2002), 625-631.

# Citrobacter Youngae ile Enfekte Olmuş Kronik Subdural Higroma

## Chronic Subdural Hygroma Infected with Citrobacter Youngae

İsmail SAĞIR<sup>1</sup>, Esra KAYA<sup>2</sup>, Kutsal Devrim SEÇİNTİ<sup>1</sup>, Murat ARAL<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Kahramanmaraş, Türkiye

<sup>2</sup> Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Kahramanmaraş, Türkiye

### Özet

Pediyatrik yaş grubundaki intrakraniyal enfeksiyonlar hala gelişmekte olan ülkelerde önemli morbidite nedenleridir. Daha önce kronik subdural higroma nedeniyle subduroperitoneal shunt takılan 11 yaşında kadın hasta polikliniğimize baş ağrısı şikayetiyle başvurdu. Bilgisayarlı beyin tomografisi incelemesinde sağ fronto-pariyetal bölgede bulunan eski subdural higromada hafif artış saptandı. Laboratuvar incelemesinde ciddi CRP yüksekliği ve lökositoz belirlendi. Hasta, subdural ampiyem ön tanısıyla opere edildi. Alınan kültür sonuçları *Citrobacter youngae* olarak raporlandı. Bu, *Citrobacter youngae*'ye bağlı olduğu saptanmış ilk intrakraniyal enfeksiyon olgusu sunumudur

**Anahtar kelimeler:** Subdural ampiyem, *Citrobacter youngae*, Pediyatrik enfeksiyonlar, Santral sinir sistemi enfeksiyonları

### Abstract

Intracranial infections in the pediatric group are still important causes of morbidity in developing countries. An 11-year-old female patient with a previously implanted subduroperitoneal shunt for chronic subdural hygroma presented to our outpatient clinic with headache. Computerized tomography of the brain revealed a slight increase in the previous subdural hygroma in the right frontoparietal region. In the laboratory examination, severe CRP elevation and leukocytosis were determined. The patient was operated with the prediagnosis of subdural empyema. The obtained culture results were reported as *Citrobacter youngae*. This is the first case of intracranial infection identified as due to *Citrobacter youngae*.

**Key words:** Subdural empyema, *Citrobacter youngae*, Pediatric infections, Central nervous system infections

**Yazışma Adresi:** İsmail SAĞIR, Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Kahramanmaraş, Türkiye

Tel : +90 554 487 9613, Mail: dr\_sagir46@hotmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-7809-5180, 0000-0002-0732-6471, 0000-0003-4345-0805, 0000 0002 3576 4380 0000-0002-5033-1479

**Geliş Tarihi:** 10.09.2020

**Kabul Tarihi:** 09.10.2020

**DOI:** 10.17517/ksutfd.793340

## GİRİŞ

Pediyatrik yaş grubundaki intrakraniyal enfeksiyonlar, özellikle gelişmekte olan ülkelerde görüntüleme teknikleri, bakteriyel izolasyon teknolojisi ve yeni geliştirilen geniş spektrumlu antibiyotiklerin varlığına rağmen hala önemli morbidite nedenlerindedir (1).

*C. youngae* Gram-negatif Enterobacteriaceae ailesine ait bir mikroorganizmadır ve insan dışkılarında saprofit olarak bulunduğu belirtilmektedir (2). *C. freundii* ve *C. koseri*, *Citrobacter* enfeksiyonlarında en sık rastlanan iki klinik izolatdır (2, 3). *C. youngae* dahil olmak üzere diğer 9 *Citrobacter* türü, nadiren bir enfeksiyon sebebidir. Non-coseri ve non freundii *Citrobacter* türleri olarak da bilinen bu 9 *Citrobacter* türünün tüm *Citrobacter* enfeksiyonlarının sadece % 5'inden sorumlu olduğu anlaşılmıştır (2). Aşağıda, literatüre göre ilk defa saptanan bir intrakraniyal *C. youngae* olgusu sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

11 yaşında kadın hasta baş ağrısı ve boyunda şişlik şikayetiyle polikliniğimize başvurdu. Anamnezinde daha önce subdural higroma nedeni ile opere edildiği ve subduroperitoneal shunt cerrahisi yapıldığı öğrenilen hastanın yapılan ilk muayenesinde herhangi bir nörolojik defisit saptanmadı. Hastanın çekilen kranial tomografisinde sağ frontoparyetal bölgede daha önceki takiplerinde de var olan subdural higromanın boyutunda hafif artış (**Resim 1**) ve boyun ultrasonografisinde çok sayıda reaktif lenfadenopati tespit edildi.

Laboratuvar tetkiklerinde ise lökositoz ve C-reaktif protein (CRP) yüksekliği saptandı. Hastada olası üst solunum yolu enfeksiyonu şüphesi nedeniyle kulak burun boğaz klini-



**Resim 1.** Sağ frontoparyetal bölgedeki higromada boyutsal artış

ğine (KBB) konsülte edildi. KBB kliniğince aktif enfeksiyon saptanmaması üzerine subdural ampiyem ön tanısıyla kliniğimize yatırılan hasta opere edilerek shunt sistemi çıkarıldı ve subdural alana eksternal ventriküler drenaj (EVD) yerleştirildi. Cerrahi esnasında alınan kültür örneklerinin kötü kokulu ve kirli sarı renkli olduğu izlendi. Hastaya post operatif dönemde ampirik olarak vankomisin ve metronidazol

başlanarak takibe alındı ve ampiyemin eksternal ventriküler drenaj vasıtasıyla drenaj sağlandı.

Hastanın tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen enfekte görünümlü beyin omurilik sıvısının, ve shunt kataterinin Gram boyaması, %5 koyun kanlı agara, çikolatamsı agara ve EMB (eozin metilen blue) besiyerine ekimleri yapıldı. Gönderilen numunelerden ayrı ayrı yapılan Gram boyamada 100'lük büyütmede her alanda Gram (-) basiller ve polimorf-nüveli lökositler görüldü. Besiyerleri 37°C'de, %5-10 CO<sub>2</sub>'li ortamda 24 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonucu EMB besiyerinde üreyen hareket, metil kırmızısı, sitrat ve üre testleri olumlu olan glukozu fermente eden oksidaz testi olumsuz olan mukoid koloniler Phoenix™- 100 (Becton Dickinson, Diagnostic Instrument System, Sparks, ABD) otomatize sistemle *Citrobacter youngae* olarak tanımlanmış suşlar ayrıca MALDI-TOF MS (Bruker Daltonics, Leipzig, Germany) ile tekrar çalışıldı ve aynı şekilde *C. youngae* olarak tanımlanmıştı. Antibiyotik duyarlılık testleri Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile Mueller-Hinton agarda (Becton-Dickinson, Sparks, MD, ABD) 35°C'de 18 saatlik inkübasyon ile yapıldı. İzolatların antibiyotik duyarlılıkları EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) version 9.0 kriterlerine göre belirlendi. İzolatın yapılan antibiyogramında ampisilin (10 µg), amoklavim/klavulonik asit (20-10 µg), seftazidim (10 µg), seftriakson (30 µg), piperasilin (30 µg), aztreonam (30 µg) dirençli, amikasin (30 µg), gentamisin (10 µg), imipenem (10 µg), meropenem (10 µg), piperasilin/tazobaktam (30-6 µg), sefepim (30 µg), siprofloksasin (5 µg), trimetoprim/sulfometaksazol (1.25- 23.75 µg) ve tigesiklin (15 µg) duyarlı bulundu. Gönderilen tüm numunelerden izole edilen suşların identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılıkları birbiri ile aynı bulundu. Bu bulgular ışığında patojen ajan *C. youngae* olarak tanımlandı.

Antibiyotik duyarlılık testinde bakterinin meropenem duyarlı olduğu saptanması üzerine tedavisi meropenem ile değiştirildi. On gün sonra EVD vasıtasıyla subdural alandan alınan kültür örneğinde yeniden *Citrobacter youngae* izole edildi. Hastaya kontrol beyin tomografisi çekildi. Subdural ampiyemde regresyon izlendi fakat ampiyemin devam ettiği görüldü. Ampiyemin drenajı için hasta yeniden operasyona alındı, kraniyotomi yapılarak ampiyem boşaltıldı ve enfekte dokular debride edildi. Tekrar kültür alındı. Subdural alana yeniden drenaj yerleştirilerek ampiyemin drenajı sağlandı. Hastada klinik ve radyolojik olarak düzelmeye saptandığı için antibiyotik tedavisine yine meropenem ile devam edildi. Hastanın takiplerinde enfeksiyon belirteçlerinde düşme gözlemlendi. Postoperatif 5. günde yeniden kontrol beyin tomografisi çekildi, subdural ampiyemin sebat ettiği izlendi. Hasta için tekrar operasyon kararı alındı. Enfekte olduğu düşünüldüğü için kemik flep kaldırıldı tekrar yerine konulmadı. Enfekte olduğu düşünülen dura da aynı şekilde eksize edilerek çıkarıldı. Hastanın postoperatif takiplerinde 3.haftada CRP değeri normale döndü, radyolojik olarak ampiyemin tamamen yok olduğu gözlemlendi (Resim 2). Son operasyonda alınan mikrobiyolojik örneklerde bakteri üremesi saptanmadı. Son



muayenesinde nörolojik defisit saptanmayan hasta taburcu edildi.

## TARTIŞMA

*C. youngae* insan dışkısında bulunan enterobakter ailesine ait Gram negatif bir bakteridir (4). Subdural ampiyeme neden olabilecek patojenler ise bulaş şekline ve hastanın yaşına göre değişiklik göstermektedir. *Enterobacteriaceae*, *Grup B streptokoklar* veya *Listeria monocytogenes* yenidoğanlarda en sık subdural ampiyem nedenidir ve genellikle önceki menenjitin komplikasyonudur. Bunların dışında *H. influenza*, *E.coli*, *S. pneumoniae* ve *N.meningitidis* de menenjit nedeniyle subdural ampiyeme neden olabilmektedir (5). Wu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise subdural ampiyemli 31 pediatrik hastada en sık rastlanan patojenlerin *Streptococcus pneumoniae* (% 16.1), grup B *Streptococcus* (% 12.9), *Haemophilus influenza* tip b (% 12.9), *Salmonella* spp. (% 12.9) olduğu rapor edilmiştir. Aynı çalışmada *Escherichia coli* (% 9.7) ve *Pseudomonas aeruginosa* (% 9.7) diğerlerine göre daha az oranda görülmüştür. Yazarlar ayrıca 31 hastadan sadece 3'ünde önceden kulak burun boğaz enfeksiyonu olduğunu belirtmektedir (6). Ek olarak, *Mycobacterium tuberculosis*'in de subdural ampiyem etkeni olabildiği bildirilmiştir (7). Tüm literatürün geneli ele alındığında, geçirilmiş intrakranial cerrahi sonrası oluşan subdural ampiyemde en sık izole edilen etken *S.aureus*'tur. Diğer pek çok patojen ile subdural ampiyem vakalarının geliştiği görülmektedir ancak bu listede *C. youngae* hiç yer almamaktadır. Bu vakada daha önce intrakranial herhangi bir enfeksiyonu rapor edilmiş *C. Youngae* izole edilmiş ve ardışık kültürlerle mikroorganizmanın kesinliği teyit edilmiştir. Subdural ampiyem, cerrahi ve uygun antibiyotiklerle tedavi edilmiştir. *Citrobacter youngae*'nın ilk defa subdural ampiyem yaptığına gösterildiği bu vaka bizce önemli görülmüştür.



**Resim 2.** Ampiyemde iyileşme

## KAYNAKLAR

1. Bonfield CM, Sharma J, Dobson S. Pediatric intracranial abscesses. *J Infect.* 2015;71(1):S42-S46.
2. Samonis G, Karageorgopoulos DE, Kofteridis DP, Matthaiou DK, Sidiropoulou V, Maraki S, vd. *Citrobacter* infections in a general hospital: characteristics and outcomes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009;28(1):61-68.
3. Mohanty S, Singhal R, Sood S, Dhawan B, Kapil A, Das BK. *Citrobacter* infections in a tertiary care hospital in Northern India. *J Infect.* 2007;54(1):58-64.
4. Janda JM, Abbott SL, Cheung WK, Hanson DF. Biochemical identification of *Citrobacter* in the clinical laboratory. *J Clin Microbiol.* 1994;32(8):1850-1854.
5. Agrawal A, Timothy J, Pandit L, Shetty L, Shetty JP. A Review of Subdural Empyema and Its Management. *Infect Dis Clin Pract.* 2007;15(3):149-153.
6. Wu T-J, Chiu N-C, Huang F-Y. Subdural empyema in children-20-year experience in a medical center. *J Microbiol Immunol.* 2008;41(1):62-67.
7. Vijayakumar B, Sarin K, Mohan G. Tuberculous brain abscess and subdural empyema in an immunocompetent child: Significance of AFB staining in aspirated pus. *Ann Indian Acad Neurol.* 2012;15(2):130-133.

# Bir Çocuk Hastada Foley Sonda ile Özofagustan Yabancı Cisim Çıkarılmasının Nadir Bir Komplikasyonu: Özofagus Rüptürü

*A Rare Complication of Foreign Body Removal from the Oesophagus by Foley Catheter in A Child: Esophageal Rupture*

Tugay TARTAR<sup>1</sup>, Unal BAKAL<sup>1</sup>, Mehmet SARAC<sup>1</sup>, Yesim EROGLU<sup>2</sup>, Ahmet KAZEZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Fırat University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Surgery, Elazığ, Turkey

<sup>2</sup> Fırat University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Elazığ, Turkey

## Özet

Özofagus yabancı cisimlerinde (YC) tanı ve tedavinin gecikmesi morbidite ve mortaliteyi artırır. Tanıda anamnez, radyolojik görüntüleme ve endoskopi önemlidir. Dokuz aylık erkek hasta bir saat önce madeni para yutma şikayetiyle hastaneye başvurmuş. Akciğer grafisinde özofagus 2. darlıkta görülen YC foley sonda ile çıkarılmış. YC'nin çıkarılmasından 6 saat sonra boyun ve göğüs kısmında şişlik gelişmesi üzerine acil servise başvurdu. Fizik muayenede toraks ön duvarında cilt altı krepitasyon mevcuttu. Özofagografide kontrast maddenin özofagus sağ lateralden göğüs boşluğuna kaçtığı görüldü. Skopi eşliğinde nazogastrik sonda takıldı, orali kapatıldı ve antibiyoterapi başlandı. Konservatif takibin 7. gününde genel durumunun bozulması ve floroskopide kontrast madde kaçığının devam etmesi üzerine torakotomi ile özofagus primer onarımı yapıldı. Sonuç olarak, Özofagus YC'lerinin çıkarılmasında foley sonda kullanımı ciddi komplikasyona yol açabilir.

**Anahtar kelimeler:** Özofagus, Yabancı cisim, Foley sonda, Rüptür

## Abstract

Delay in diagnosis and treatment of esophageal foreign bodies (FBs) increase morbidity and mortality. Anamnesis, radiological imaging and endoscopy are important in the diagnosis. A nine-month-old male patient was admitted to the hospital with complaint of swallowing a coin an hour ago. Chest x-ray image detected the FB in the 2nd narrowing of the oesophagus, and the FB was removed using a Foley catheter. Six hours after removal of the FB, the patient was re-admitted to the emergency service upon development of puffiness in the neck and chest. Physical examination revealed subcutaneous crepitation on the anterior wall of the chest. Esophagography revealed that the contrast agent leaked from the right lateral of the oesophagus into the chest cavity. The nasogastric tube was inserted, the oral nutrition was stopped and antibiotherapy was started. Primary oesophagus repair was performed via thoracotomy on the 7th day of conservative follow-up upon the deterioration of the general condition and continuing leakage of contrast agent as observed in the fluoroscopy. In conclusion, The use of Foley catheter in the removal of esophageal FBs may lead to serious complications such as rupture.

**Keywords:** Esophagus, Foreign body, Foley catheter, Rupture

**Yazışma Adresi:** Tugay TARTAR, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahi ABD, Elazığ, Türkiye

Telefon: +0 506 632 01 00 Mail: tugaytartar@gmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-7755-4736, 0000-0002-5140-8618, 0000-0003-3636-4810, 0000-0003-0440-3555

**Geliş Tarihi:** 25.11.2020

**Kabul Tarihi:** 11.12.2020

**DOI:** 10.17517/ksutfd.831382

## INTRODUCTION

Esophageal foreign bodies (EFBs) are common in infancy and play-age childhood (1). They can cause severe morbidity and mortality unless diagnosed and treated on time and using the appropriate method. EFBs constitute 28–68% of all gastrointestinal foreign bodies (2). The use of Foley catheter, which is an alternative treatment approach for EFB removal, has been increasing in recent years (3).

The present case has been studied herein to highlight the complications that may develop because of the use of the Foley catheter for EFB removal.

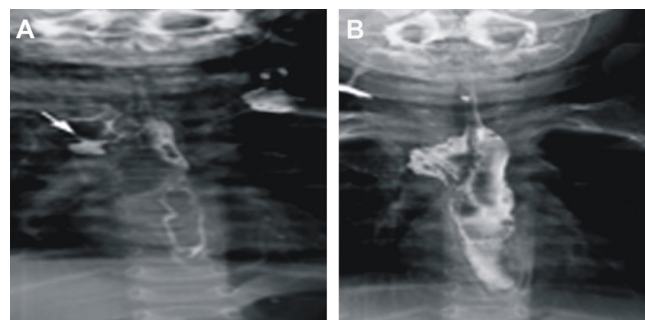
## CASE PRESENTATION

A nine-month-old male patient was admitted to the local hospital an hour after swallowing a coin (a 10 kuruş coin). The chest X-ray showed a foreign body (FB) in the 2nd narrowing of the oesophagus (**Figure 1**). The patient was discharged after the FB was removed using a Foley catheter. Approximately 6 hours after the FB removal, swelling developed in the neck and chest of the patient, and the family contacted the emergency room of a tertiary hospital. Physical examination revealed subcutaneous crepitation in the neck, shoulder and on the anterior chest wall. The lung sounds were bilaterally coarse. Oxygen saturation was between 90% and 95%, and the white blood cell count was  $15.50 \times 10^3/\mu\text{L}$ . No marked features were observed in other laboratory parameters and blood gas. The chest X-ray showed significant subcutaneous emphysema. Thoracic computed tomography also revealed subcutaneous emphysema on the anterior wall of the neck and chest, and pneumomediastinum reaching 3 cm in the widest place that applied pressure to the heart in the mediastinal area. Oesophageal integrity was disturbed and the adjacent air values continued in fine calibration and irregularly up to the subcarinal area (**Figure 2**). Oesophagography showed a leakage of contrast agent from the right lateral of the oesophagus to the chest cavity (**Figure 3**). A nasogastric catheter was inserted into the patient's nose under the guidance of scopy, oral intake stopped, and antibiotic therapy was started. Conservative follow-up in intensive care unit (ICU) was planned. On the 7th day of the follow-up in

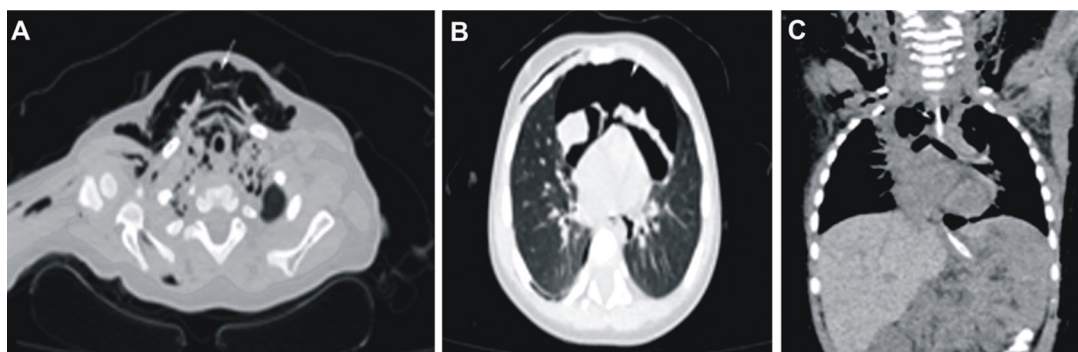
ICU, upon decreasing the oxygen saturation, fever, continuing leakage in the control esophagography, it was decided to surgery. During the right-lateral thoracotomy, an approximately 2.5-cm-long full-thickness defect of the oesophagus was observed and repaired primarily. On postoperative day 14,



**Figure 1.** Foreign body in the 2nd narrowing of the esophagus in the chest X-ray.



**Figure 2A.** Axial computed tomography of the chest showed widespread subcutaneous emphysema in the neck and between soft tissues (arrow). **B.** Axial computed tomography of the chest showed intense mediastinal air (emphysema) in the precardiac area in the mediastinal (arrow). **C.** Computed tomography of the chest without coronal contrast showed an inserted nasogastric catheter. Additionally, there was a defect in the right wall of the oesophagus in the thoracic oesophagus proximal (arrow).



**Figure 3.** The oesophagography image showed extralumination of the contrast agent administered in the thoracic oesophageal proximal into the mediastinal area (arrow).

feeding was started through the nasogastric tube, and on day 21 after surgery the nasogastric tube was removed and oral feeding was started. The patient was discharged on postoperative day 26. During the check-up examination in postoperative month 3, it was observed that the contrast agent reached the stomach smoothly from the oesophageal lumen and there was no leakage. There were no complications in the postoperative 6-month follow-up. Written informed consent was obtained from the patient's parent who participated in this study.

## DISCUSSION

As the oesophagus is the narrowest part of the upper gastrointestinal tract, FBs are often stuck in this organ. EFB is particularly common in children under 6 years of age (1). The most commonly swallowed FBs are metal coins and pieces of toys (1,4).

Anamnesis, radiological imaging and endoscopy are important for EFB diagnosis (5). This diagnosis is difficult via physical examination. The most common complaints in the early stages are coughing, wheezing, increased secretion, and a feeling of something being stuck. In later stages, recurrent lung infections and clinical images similar to bronchial asthma may develop (6,7). Patients may also develop respiratory distress owing to tracheal pressure, aspiration as a result of vomiting and cardiac arrest (3,8).

Treatment of oesophageal FBs is urgent because of the narrow oesophageal passage, complications in the attempts due to edema, perforation of the oesophagus and the risk of aspiration (3,9). Today, the standard treatment for EFB removal is rigid oesophagoscopy (1-5), as it is the easiest and most reliable method. Rigid oesophagoscopy enables for the visible and controlled removal of the mostly (90-99%) EFBs (1). In addition, defecation of the FB by pushing it into the stomach or its surgical removal, flexical oesophagoscopy and McGill clamp use in upper oesophageal FBs are other methods used in treatment (4). Currently, particularly in cases where operating room conditions are not met, respiratory distress occurs; hence, the nasally-inserted Foley catheter can be used to remove the EFB in such cases (3). In the first use of the Foley catheter, the aim was to push the FB into the stomach. However, currently, the Foley catheter is often used to remove a FB (3). Foley probe use is recommended in cases where the FB has remained for less than 24 h in the oesophagus, does not cause complete obstruction, respiratory distress, and in cases that do not include previous oesophagus surgery, the patient is not in infancy and where the ingested FB is known (10). In the case presented herein, FB removal using Foley catheter was not performed with fluoroscopy as the concerned patient was in infancy.

Complications such as oesophageal perforation, oesophagitis, respiratory distress and aspiration may arise because of FB removal using the Foley catheter (11). The most important reason for the development of complications is the uncontrolled and blind manner of performing interventions.

Although it is reported that Foley catheter use should be performed in a controlled manner under the guidance of fluoroscopy, routine use of it is not recommended (11).

Fluoroscopy examinations with a contrast agent are important for detecting complications (9). In our case, wherein examination was not performed through fluoroscopy using a contrast agent after the procedure, the diagnosis was delayed. It was reported that morbidity with rigid oesophagoscopy was less than 1%, the risk of perforation was 0.34% and the mortality was 0.05% (12). Its main advantage is that it allows the visualization and removal of the FB in a controlled manner and the exposure of the damage to the oesophagus along with additional pathologies of the FB. No information on the complication rates due to the use of Foley catheter were found in the literature.

As a conclusion, rigid oesophagoscopy, which can be accessed in almost every healthcare center currently, is the most reliable method of treating EFB. We believe that the use of Foley catheter to remove the FB from the oesophagus should not be preferred because it can cause life-threatening complications especially in infancy.

**Conflict of Interest and Financial Status:** Our study has not been financed by an institution and institution. In this study, there is no conflict of interest among the authors on any subject.

**Author Contribution:** All authors contributed equally to the article.

## REFERENCES

1. Çelik S, Aydemir B, Tanrıku H, Okay T, Doğusoy I. Esophageal foreign bodies in children and adults: 20 years experience (abstract in English). *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2013;19(3):229-34.
2. Aydın Y, Ulaş AB, Kaynar H. Esophageal foreign bodies (abstract in English). *Toraks Cerrahisi Bülteni.* 2011;4:254-9.
3. Kaya F, Çiftçi İ, Seçkin AN. A rare method for taking the swallowed foreign bodies out of the children (abstract in English). *Selçuk Tıp Derg.* 2014;30(2):79-81.
4. Köseoğlu B, Bakan V, Bilici S, Önem Ö, Katı İ, Demirtaş İ. Çocukluk çağı gastrointestinal yabancı cisimlerinin tedavisi. *Van Tıp Derg.* 2001;8(2):47-53.
5. Çobanoğlu U, Aşker S, Sayır F. Esophageal foreign bodies. *J Clin Anal Med.* 2014;5(suppl 2):234-9.
6. Büyükyavuz İ. Çocukluk çağında yabancı cisim aspirasyonları. *Klinik Pediatri.* 2003;2(2):47-51.
7. Gmeiner D, von Rahden BH, Meco C, Hutter J, Oberacher G, Stein HJ. Flexible versus rigid endoscopy for treatment of foreign body impaction in the esophagus. *Surg Endosc.* 2007;21(11):2026-9.
8. Waltzman M. Management of esophageal coins. *Pediatr Emerg Care.* 2006;22:367.
9. İnci İ, Özçelik C, Ülkü R, Eren N. Esophageal foreign bodies: analysis of 682 patients (abstract in English). *GKDC Dergisi.* 1999;7:148-52.
10. T-Ping C, Nunes CA, Guimarães GR, Vieira JPM, Weckx LLM, Borges TJA. Accidental ingestion of coins by children: management at the ENT Department of the João



- XXIII Hospital. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2006;72:470-4.
11. Uyemura MC. Foreign body ingestion in children. *Am Fam Physician.* 2005;72:287.
  12. Athanassiadi K, Gerazounis M, Metaxas E, Kalantzi N. Management of esophageal foreign bodies: a retrospective review of 400 cases. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;21:653-6.

# Subdural Hematomun Nadir Bir Nedeni: Enfektif Endokarditi Olan Çocukta Çoklu Septik Beyin Embolisi

*A Rare Cause of Subdural Hematoma: Multiple Septic Brain Embolisms in A Child With Infective Endocarditis*

Gül YUCEL

Konya Training and Research Hospital, Department of Pediatric Neurology, Konya, Turkey.

## Özet

Enfektif endokardit (İE) olan hastaların %25-70'inde serebrovasküler komplikasyonlar ortaya çıkar. Bu komplikasyonlar arasında; iskemik inme, intraserebral kanama ve serebral apse sıklıkla görülür ve genellikle vejetasyonun embolizasyonu veya enfeksiyöz (mikotik) anevrizmanın rüptürü sonucu meydana gelir. Akut subdural hematoma (ASDH), İE'nin çoklu septik beyin embolisine bağlı çok nadir bir komplikasyondur. Burada oldukça nadir görülen mikotik anevrizmanın rüptüre olmasından kaynaklanan ASDH vakası olan 15 yaşında bir çocuk sunuldu. Bildiğimiz kadarıyla literatürde İE bağlı ASDH gelişen sadece 13 vaka bildirilmiştir. Burada bildirilen vaka mikotik anevrizma ilişkili-ASDH ve intraserebral kanama olan ikinci çocuk olgudur. Ayrıca mevcut bilgiler dahilinde İE in bu nadir nörolojik komplikasyonunun patogenezi, klinik görünümü ve tedavisi de tartışıldı. Bu çalışmanın amacı, enfektif endokarditli çocuk hastalarda subdural hematomun klinik özelliklerini ve yönetimini literatür ışığında incelemektir.

**Anahtar Kelimeler:** Enfektif endokardit, Septik beyin emboli, Subdural hematoma, Staphylococcus aureus

## Abstract

Cerebrovascular complications occur in 25%–70% of patients with infective endocarditis (IE). Among these complications, ischemic stroke, intracerebral hemorrhage and cerebral abscess are frequently seen and usually the consequence of vegetation embolization or ruptured infectious (mycotic) aneurysm. Acute subdural hematoma (ASDH) is a very rare complication of IE due to multiple septic brain embolisms. Presented herein was a 15-year-old child with a very rare presentation of ASDH, which resulted from ruptured mycotic aneurysm. To the best of our knowledge, only 13 cases have been reported in the literature with an ASDH due to IE. The reported case herein was the second child case with mycotic aneurysms-related ASDH and intracerebral hemorrhage. Also discussed were the pathogenesis, clinical manifestation, and management of this rare neurologic complication of IE in the current knowledge. The aim of this study was to analyze the clinical features and management of subdural hematoma in pediatric patients with infective endocarditis in light of the literature.

**Keywords:** Infective endocarditis, Septic brain embolism, Subdural hematoma, Staphylococcus aureus

**Yazışma Adresi:** Gül YUCEL, Konya Training and Research Hospital, Department of Pediatric Neurology, Konya, Turkey

Telefon: 90 553 030 55 25 Mail: drgulyucel@hotmail.com

**ORCID No:** 0000-0001-5753-9048

**Geliş Tarihi:** 10.11.2020

**Kabul Tarihi:** 04.01.2021

**DOI:** 10.17517/ksutfd.824244

## INTRODUCTION

Cerebrovascular complications of infective endocarditis (IE) are a prevalent adversity associated with increased morbidity and mortality. The clinical spectrum of these complications includes ischemic stroke in 50%–87.2% of patients, intracerebral hemorrhage in 25.6%–69.2%, cerebral abscess in 1%–12.8%, meningitis in 1%–20% and aneurysm in 2%–8% (1–4). Neurological events in IE are mainly a consequence of embolism, which is related to the migration of cardiac vegetation. The most common sites of embolism are the brain and spleen in left-sided IE, while lung embolism is common in right-sided and pacemaker lead IE (5,6).

Embolic events may be the first symptom of IE or it may be completely silent. Intracranial mycotic aneurysms (MAs), also known as septic aneurysms, occur in 2%–4% of patients with IE, and in 5%–12% of patients with IE and neurologic complications (1). Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain should be performed to detect ischemic and hemorrhagic lesions in any case where a patient has IE with neurological complications (5). Due to the sparsity of these lesions, there has been no consensus about the issue of standard management protocol. Rupture of an MA usually occurs in the acute phase of IE, and it may sometimes occur during or even after the end of antibiotic therapy. MA-related acute subdural hematoma (ASDH) is a very rare occurrence and to date, and only 13 cases have been reported.

Presented here in was the case of 15-year-old child with a rapidly developing ASDH associated with MA, which led to a fatal evolution.

## CASE PRESENTATION

A 15-year-old child was admitted to the department of Pediatric Neurology Clinic, Konya Training and Research Hospital with an inability to walk, stiff neck, confusion, and left-central facial paralysis. The patient had no history of head trauma, hypertension, or coagulopathy. At 7 days prior to admission to the hospital, headaches, fever, abdominal pain, vomiting, and diarrhea began to occur. On admission, the patient presented with a temperature of 38.8 °C, heart rate of 97 beats/min, respiratory rate of 27 breaths/min, oxygen saturation without oxygen of 91%, and blood pressure of 118/56 mm/Hg.

The physical examination was significant, with the presentation of confusion and a dehydrated appearance. The patient had arthritis in both ankles, Janeway lesions on the base of the thumbs and little fingers, and Osler's nodes on the left thumb and both soles. A grade 2/6 systolic heart murmur was observed, which was loudest in the aortic valve. There was tenderness in the left lower quadrant of the abdomen and hepatosplenomegaly was present. Neurological examination was remarkable with confused consciousness, dysarthric speech, and left central facial paralysis. The pupils of the child were isochoric and reactive to light. The fundus examination revealed grade 1 papilledema with evident optic

disc border. Bilateral Roth spots were observed. The patient could not stand without assistance. Motor power was diminished by 4/5 in both lower extremities and deep tendon reflexes were hypoactive, bilaterally. There was no pathological reflex. Stiff neck and meningeal irritation signs (Kernig and Brudzinski) were positive.

In the laboratory examinations, the white blood cell count was 21,700/mm<sup>3</sup> (80% neutrophils), hemoglobin count was 10.1 g/dL, hematocrit count was 30.2%, platelet count was 146,000/mm<sup>3</sup>, C-reactive protein (CRP) count was 94.1 mg/dL, and erythrocyte sedimentation rate was 38 mm/h. Results of the other laboratory tests were within normal range limits.

Cerebrospinal fluid (CSF) analysis showed a leukocyte count of 455/mm<sup>3</sup> (64% neutrophils, 36% lymphocyte), protein count of 221 mg/dL, glucose count of 62 mg/dL (synchronous measured glucose count of 88 mg/dL), and increased CSF pressure. CSF and sequential blood cultures were positive for methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA).

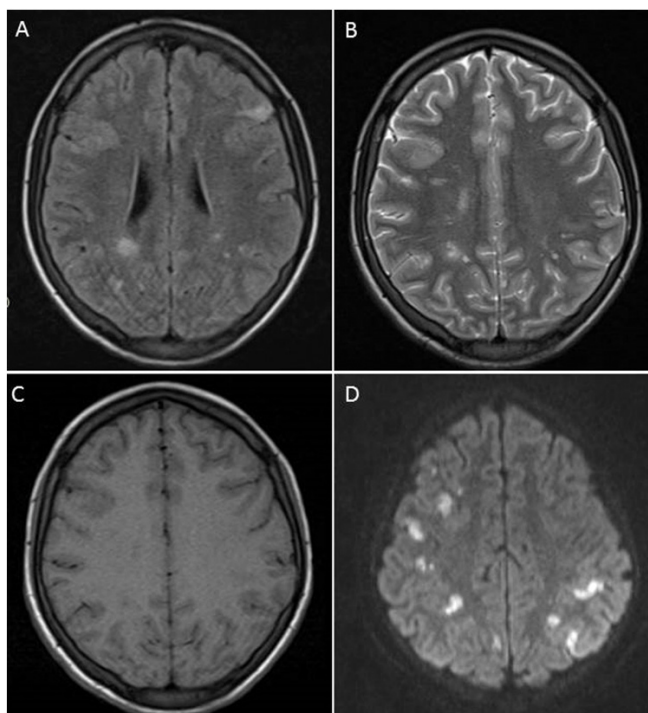
Transthoracic echocardiography (TTE) revealed a severe aortic regurgitation, left ventricle dilatation, and a vegetation of 7 × 5-mm in diameter on the left ventricular surface of the aortic valve. The patient was diagnosed with IE as a result of the current physical examination and TTE findings.

Ultrasound of the abdomen showed infarction in both kidneys and spleen, in addition to hepatosplenomegaly. The MRI of the abdomen was performed and revealed wedge-shaped heterogenous areas (the largest was 70 × 25 mm), which were suggestive of splenic infarction in the upper pole posterior section of spleen. Moreover, heterogenous areas were observed in both kidneys, and were more prominent on the left side.

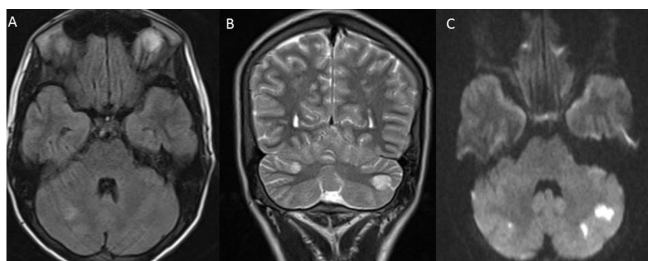
The brain MRI demonstrated numerous millimeter size lesion foci with a hyperintense signal intensity and restricted diffusion on the T2A and FLAIR images in the subcortical location of the fronto-parieto-occipital area on vertical level. This signal change was not seen on the T1A images (**Figures 1A–1D**).

In addition, axial sections through the posterior fossa on the T2A and FLAIR images showed lesions similar to the hyperintense signal intensity on the bilateral cerebellar hemispheres (**Figures 2A–2C**). No evidence of intracranial aneurysm was detected on the magnetic resonance angiography (MRA).

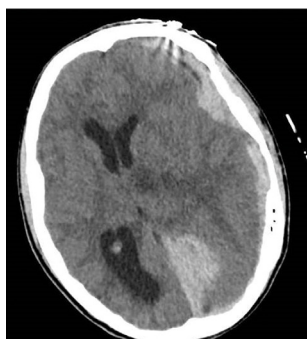
The patient was hospitalized with the diagnosis of IE and multiple septic brain embolisms. Antibiotic treatment using doxycycline, gentamicin, and vancomycin was initiated. Cerebral angiography was planned with an interventional neuroradiologist, but the general condition of the patient did not allow this to be performed. At 8 h after hospitalization, the general condition of the patient deteriorated and he lost consciousness. Sudden right hemiparesis developed. The pupils were unisochoric and unreactive to light. The patient was intubated and connected to the respirator. Brain computed



**Figure 1.** Axial MRI on FLAIR (A) and T2A (B) images demonstrates numerous millimeter size lesion foci with a hyperintense signal intensity. No signal change was on T1A images (C). Diffusion weighted imaging (DWI) (D) shows restricted diffusion with high signal.



**Figure 2.** MRI sections through the posterior fossa on FLAIR (A), T2A (B) and DWI (C) imaging shows similar lesions with hyperintense signal intensity with restricted diffusion on the bilateral cerebellar hemispheres.



**Figure 3.** Preoperative, non-contrast, non-enhanced computerized tomography scan showing acute subdural hematoma localized in supratentorial area and covering the left hemisphere with midline shift, brain edema and also left paramedian occipital hemorrhage. In addition, the hypodense appearance in the posterior part of the internal capsule, thalamus and basal ganglia suggests subacute ischemia.

tomography (CT) was performed after the general condition of the patient worsened. On CT images, an ASDH with a thickness of 1.5 cm was observed that was localized in the supratentorial area and covered the left hemisphere. Additionally, hypodense lesions were observed in the left hemisphere, which caused a shift in the middle line to the right, due to the limited mass effect in the deep gray matter (brain edema) and also left paramedian occipital hemorrhage (**Figure 3**).

Despite aggressive neuro-intensive care and antiedema therapy, the brain edema progressed and resulted in tentorial herniation and midbrain compression. An emergent craniotomy was performed and the subdural hematoma was removed. On the second day postoperatively, the patient died. No autopsy was performed, as the family did not give consent.

## DISCUSSION

MAs, also known as septic aneurysms, account for approximately 2.5%–4.5% of all intracerebral aneurysms and 65% of patients with MAs have underlying IE with consequent septic embolization (4,7–10). Although the MAs may be caused by bacterial, fungal, or viral microorganisms, they most often result from bacterial infections, most commonly *Streptococcus viridans* and *Staphylococcus aureus* (8,9). Ducruet *et al.* (9) reported a comprehensive review of the existing literature on intracranial MAs. They demonstrated that the median age of MAs was 35.1 years and approximately 52% of patients were male and 48% female. Ruptured MAs can manifest as intracerebral (28%), subarachnoid (22%), and ventricular (5%) hemorrhages (9). ASDH is a very rare complication of IE and the incidence of MAs related ASDH ranged between 1.8% and 3.7% in the literature (4,8,9). These aneurysms and the associated neurologic complications may be the first symptom of IE.

Infection of the cerebral artery walls, which leads to the formation of MAs, occurs as a result of the hematogenous spread of the existing cardiac vegetation. Erosion of the arterial wall due to septic emboli results in hemorrhages (6,9). The pathogenesis of MA-related ASDH may clarify 2 main mechanisms. First, the small hemorrhages may result in the formation of adhesions with the arachnoid membrane and blood rapidly streaming from the leaking aneurysm may be directly thrown into the subdural space. The second explanatory mechanism is that the blood rapidly streaming out of the leaking aneurysm may rupture the arachnoid membrane by forcing its way into the subdural space (8,11).

To the best of our knowledge, only 13 cases have been reported in the literature with an ASDH due to IE. While only 3 of these cases were pure ASDH (8,12), the others had additional intracerebral and/or subarachnoid hemorrhages (6,7,11,13–19). Of the 8 cases where a valve lesion was specified, the mitral valve was involved in 7 cases (7,11–14,16,18,19), the aortic valve in 1 case (6,8) and the association of both in 3 cases (8,15,17). Almost all of the reported cases were in adults, with the exception of a 13-year-old with



ASDH and intracerebral hemorrhage, as reported by Kasuya *et al.* (16). Although, Piastra *et al.* (10) reported intracerebral and subdural hematoma related with MAs in a 2-month-old baby; however, they did not observe any signs of IE. The reported case herein was the second child case with ASDH and intracerebral hemorrhage.

The clinical presentations of these cases were very variable, including headaches (30%), fever (28%), nausea/vomiting (9%), hemiparesis (15%), aphasia (3%) seizures (7%), or loss of consciousness (7%) (9). Suspicion of MAs should be sufficient for timely diagnosis in such patients with or without endocarditis. A careful history of trauma, drug addiction, previous valvular heart disease, or prosthetic valve history, and a complete physical examination, are mandatory. Given the lack of population-based studies for rigorous comparison, the clinic of these patients deteriorates very rapidly with the rupture of MAs.

During IE, brain MRI frequently detects whether vegetations as small as 4 mm are related with cerebral embolic lesions, as it gives greater detail regarding parenchymal changes associated with MA (9). However, the identification of MAs is based on the documentation of an intracranial aneurysm by vascular imaging in a patient suspected of having an IE is critical. Thus, a better clinical-radiological correlation can be achieved. Computed tomography angiography (CTA) and MRA can determine aneurysms larger than 5 mm with reliability. The sensitivity of CTA and MRA for the detection of aneurysms larger than 5 mm in diameter was 94% and 86%, respectively, and for the detection of aneurysms smaller than 5 mm in diameter, it was only 57% and 35%, respectively (1). CTA and/or MRA may not detect the presence MAs because of mass effect. In this instance, conventional angiography should be performed to identify smaller aneurysms. Conventional angiography is the gold standard due to their distal location within the cerebral arteries (1,9). In the case discussed herein, MRI showed evidence of acute multiple septic brain embolisms without hemorrhage and MRA did not detect any evidence of intracranial aneurysm. Conventional angiography was planned, but could not be performed, as the condition of the patient deteriorated rapidly within an approximate 8-h period. Therefore, it was not possible to exclude or confirm that the ASDH was due to MAs. This seemed to be the most likely pathogenic mechanism with the current data.

In addition to imaging, positive cultures from cerebrospinal fluid and/or blood can confirm the diagnosis of MAs and help in deciding which antibiotic therapy to initiate. However, only 35.6% of the patients screened in the literature had positive culture (9). In the current case, MSSA was positive in the CSF and blood cultures.

Based on the results of the literature, the management of MA remains controversial. Treatment approaches involve a combination of antibiotic therapy, surgical, and/or endovascular approaches. Antibiotic therapy is the only treatment option that has proven itself, and may reduce embolic in-

cidence. Antibiotic therapy should be started immediately empirical, and then modified according to culture results (1,9,17). In combination with prompt antibiotic therapy, resolution requires confirmation by a serial angiography beginning at 1–2 weeks following the initiation of therapy (9). If the size of the MA has decreased or resolved, then a surgical or endovascular approach is usually redundant. Given the high rate of rupture of MAs, if the aneurysm size increases or remains unvaried, aneurysms with favorable morphology and location may be treated with surgical or endovascular treatment (9,20). Barami *et al.* (17) suggested that the treatment of patients with MA-related ASDH consists of the discharge of the hematoma and then excision of the aneurysm. Afterwards, at least 6 weeks of intravenous antibiotic therapy and appropriate angiographic follow-up should be performed (17). There is no certain evidence on the routine use of antiplatelet or anticoagulant drugs in patients with potential neurological complications of IE (1,3,9).

Given the infrequency of MA-related ASDH in a child, the most considerable lesson to be learned is that early diagnosis and rigorous individualized treatment is crucial to the accomplished management. Conventional angiography is considered the gold standard imaging modality for the evaluation of MAs. The baseline therapy should be an antibiotic therapy.

#### **Consent:**

Written informed consent was obtained from the family for publication of this case report and any concomitant images.

#### **Declaration of conflicting interests:**

The authors declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

#### **Funding:**

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

## REFERENCES

1. Silver B, Behrouz R, Silliman S. Bacterial Endocarditis and Cerebrovascular Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016; 16:104.
2. Novy E, Sonnevile R, Mazighi M, Klein IF, Mariotte E, Mourvillier B, *et al.* Neurological complications of infective endocarditis: new breakthroughs in diagnosis and management. *Med Mal Infect* 2013; 43: 443-450.
3. Pruitt AA. Neurologic complications of infective endocarditis. *Curr Treat Options Neurol* 2013; 15: 465-476.
4. Duval X, Iung B, Klein I, Brochet E, Thabut G, Arnoult F, *et al.* Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. *Ann Intern Med* 2010; 152: 497-504.
5. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, *et al.* Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society

- of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESC-MID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer.
6. Geisenberger D, Huppertz LM, Büchsel M, Kramer L, Pollak S, GroßePerdekamp M. Non-traumatic subdural hematoma secondary to septic brain embolism: A rare cause of unexpected death in a drug addict suffering from undiagnosed bacterial endocarditis. *Forensic Sci Int* 2015; 257: 1-5.
  7. Yamakawa H, Hattori T, Tanigawara T, Enomoto Y, Ohkuma A. Ruptured infectious aneurysm of the distal middle cerebral artery manifesting as intracerebral hemorrhage and acute subdural hematoma--case report. *Neurol Med Chir* 2003; 43: 541-545.
  8. Boukobza M, Duval X, Laissy JP. Mycotic intracranial aneurysms rupture presenting as pure acute subdural hematoma in infectious endocarditis. Report of 2 cases and review of the literature. *J Clin Neurosci* 2019; 62: 222-225.
  9. Ducruet AF, Hickman ZL, Zacharia BE, Narula R, Grobelny BT, Gorski J, et al. Intracranial infectious aneurysms: a comprehensive review. *Neurosurg Rev* 2010; 33: 37-46.
  10. Piastra M, Chiaretti A, Tortorolo L. Ruptured intracranial mycotic aneurysm presenting as cerebral haemorrhage in an infant: case report and review of the literature. *Childs Nerv Syst* 2000; 16: 190-193.
  11. Bandoh K, Sugimura J, Hosaka Y, Takagi S. Ruptured intracranial mycotic aneurysm associated with acute subdural hematoma--case report. *Neurol Med Chir* 1987; 27: 56-59.
  12. King AB. Successful surgical treatment of an intracranial mycotic aneurysm complicated by a subdural hematoma. *J Neurosurg* 1960; 17: 788-791.
  13. Matsuda T, Kiyosue H, Yamashita M, Tanoue S, Okahara M, Nagatomi H, et al. A case of multiple mycotic intracranial aneurysms presenting with subdural hematoma. *Neurological surgery* 2002; 30: 73-78.
  14. Yanagihara C, Wada Y, Nishimura Y. Infectious endocarditis associated with subarachnoid hemorrhage, subdural hematoma and multiple brain abscesses. *Intern Med* 2003; 42: 1244-1247.
  15. Rasmussen M, Björk Werner J, Dolk M, Christensson B. *Lactococcus garvieae* endocarditis presenting with subdural haematoma. *BMC Cardiovasc Disord* 2014; 14: 13.
  16. Kasuya H, Shimizu T, Tajika T, Kitamura K, Okada N, Sugama M, et al. A case of septic aneurysm complicated with simultaneous subdural and intracerebral hematoma. *Neurological surgery* 1985; 13: 1109-1113.
  17. Barami K, Ko K. Ruptured mycotic aneurysm presenting as an intraparenchymal hemorrhage and nonadjacent acute subdural hematoma: case report and review of the literature. *Surg Neurol* 1994; 41: 290-293.
  18. Bamford J, Hodges J, Warlow C. Late rupture of a mycotic aneurysm after "cure" of bacterial endocarditis. *J Neurol* 1986; 233: 51-53.
  19. Sugino T, Yamamoto K, Kidooka M, Otsuka S. A ruptured mycotic aneurysm, simultaneously associated with acute subdural hematoma and intracerebral hemorrhage: case report and review of the literature. *Neurological surgery* 2002; 30: 1211-1215.
  20. Bartakke S, Kabde U, Muranjan MN, Bavdekar SB. Mycotic aneurysm: an uncommon cause for intra-cranial hemorrhage. *Indian J Pediatr* 2002; 69: 905-907.

# ***Myroides Odoratus/Odoratumimus*'a Bağlı İdrar Yolu Enfeksiyonu: Olgu Sunumu**

## ***Urinary Tract Infection due to Myroides Odoratus/Odoratumimus: Case Report***

Burak KÜÇÜK<sup>1</sup>, Buket TUĞAN YILDIZ<sup>2</sup>, Hacer UĞURLU<sup>1</sup>, Murat ARAL<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Kahramanmaraş, Türkiye

<sup>2</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

### **Özet**

*Myroides odoratus/odoratumimus* geçmişte *Flavobacterium odoratus/odoratumimus* olarak bilinen, aerobik, non-fermentatif, hareketsiz Gram negatif basildir. Genellikle toprak ve suda bulunmakla beraber altta yatan hastalığı bulunanlarda, immunsuprese hastalarda patojen olabilir. Bu çalışmada altta yatan hastalıkları bulunan ve idrar kültüründe *M.odoratus/odoratumimus* üreyen 56 yaşındaki kadın hasta anlatılmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Altta yatan hastalık, Antibiyotik direnci, İdrar yolu enfeksiyonu, *Myroides*.

### **Abstract**

*Myroides odoratus/odoratumimus* is an aerobic, non-fermentative, non-motile, Gram negative bacillus and formerly known as *Flavobacterium odoratus/odoratumimus*. It is generally found in soil and water but may be pathogen in patients with underlying disease and immunosuppressed patients. In this study, we describe a 56 year old female patient with underlying diseases who isolated *M.odoratus/odoratumimus* in urine culture.

**Keywords:** Antibiotic resistance, *Myroides*, Underlying disease, Urinary tract infection.

**Yazışma Adresi:** Burak KÜÇÜK, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: +0535 303 28 08 Mail: dr.burakkucuk@gmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0001-5596-3347, 0000-0001-6783-2336, 0000-0001-6126-5502, 0000-0002-3576-4380

**Geliş Tarihi:** 05.12.2019

**Kabul Tarihi:** 17.02.2020

**DOI:** 10.17517/ksutfd.655652

## GİRİŞ

*Myroides odoratus/odoratimimus* geçmişte *Flavobacterium odoratus/odoratimimus* olarak bilinen, Gram negatif, basil morfolojisinde, aerobik, non-fermentatif, hareketsiz bakteri türüdür. 1996 yılında *Flavobacterium* cinsinden ayrılarak yeni bir cins olarak adlandırılan *Myroides spp.*, insan patojeni olarak *Myroides odoratus* ve *Myroides odoratimimus* olmak üzere iki tür içermektedir(1). Genellikle toprak ve suda yaygın olarak bulunan *Myroides* türleri, insanda normal flora elemanı olarak bulunmamakla birlikte klinik örneklerden nadiren izole edilmektedir. Fırsatçı patojen olarak altta yatan hastalığı bulunan hastalarda hayati tehdit oluşturabilecek enfeksiyonlara neden olabilmektedir (2-12). Ürettiği flexirubin sayesinde koyun kanlı besiyerinde sarı renkli koloni morfolojisinde karakteristik çilek benzeri koku oluşturmaktadır (13,14). İnsanlarda düşük patojeniteye sahip olmasına rağmen birden çok ilaca dirençli olması nedeniyle tedavisi zor enfeksiyonlara neden olabilmektedir (8, 14).

## OLGU SUNUMU

56 yaşında kadın hasta bulantı kusma ve bilinç değişikliği şikayetleriyle acil servise başvurdu. Söylenen sözcükleri anlamadığı, ara ara ayağa kalkmak isteyip kalkamadığı, konuşmadığı görüldü. Hastanın bilincinin uykuya meyilli, dezoriente ve kooperasyon bozukluğu olduğu saptandı. Yapılan beyin bilgisayarlı tomografi sonucu akut patoloji saptanmadı. Daha sonra yapılan beyin manyetik rezonans görüntüleme sonucu bilateral sınır zonlarında laküner tarzda saçılmış akut enfarktüs alanları saptanması üzerine hasta akut iskemik serebrovasküler hastalık tanısıyla nöroloji yoğun bakıma alındı.

Hastanın özgeçmişinde hipertansiyon, romatoid artrit, diyabetes mellitus, koroner arter hastalıkları tanısı aldığı öğrenildi. Mekanik ventilasyon desteği gereken hasta entübe edilip hastaya insülin, asetilsalisilik asit, domperidon, levatirasetam, sitalopram, meropenem tedavisi başlandı. Kan şekeri, böbrek fonksiyon testleri ve arteriyel kan gazı takipleri yapılarak hastadan kan ve idrar kültürü istendi. Hastadan alınan ilk kan ve idrar kültürlerinde üreme olmadı. İki hafta sonra alınan kan ve idrar kültüründe üreme olmazken, trakeal aspirat kültüründe *Acinetobacter baumannii* üremesi üzerine kolistin tedavisi başlandı. Hastanın böbrek fonksiyon testlerinde bozulmalar görülünce kolistin kesilip, teikoplanin ve meropenem tedavisi başlandı. İki hafta sonrasında alınan kan ve idrar kültüründe *Candida parapsilosis* üremesi üzerine flukonazol tedavisine başlandı. Bir hafta sonrasında alınan kontrol idrar kültüründe üreme olmadı. On gün sonrasında alınan kan kültüründe ise *Acinetobacter baumannii* üremesi üzerine hastanın kolistin tedavisine başlandı. Hastanın yoğun bakımda geçen ikinci ay sonunda alınan idrar kültüründe *M.odoratus/odoratimimus* süredi. Yapılan BD Phoenix otomatize sistem antibiyogram sonucu mevcut tüm antibiyotiklere dirençli olarak raporlandı (**Tablo 1**). Hastanın mevcut olan kolistin ve meropenem tedavisine devam edilip bir hafta sonunda alınan idrar kültüründe yine *M.odoratus/odo-*

*ratimimus* ve tüm antibiyotiklere dirençli olarak sonuçlandı. Septik şokla mücadele edilip hastaya sıvı ve inotrop desteği sağlandı. Hasta acil servise başvurduktan 79 gün sonra septik şok nedeniyle hayatını kaybetmiştir.

## TARTIŞMA

*M.odoratus/odoratimimus*, özellikle toprak ve suda bulunan gram negatif basildir. İnsanlarda yaygın olarak patojen değildir ve fırsatçı patojen olarak altta yatan hastalığı bulunan, immunsuprese hastalarda enfeksiyona neden olmaktadır (2-7, 8-12). Bu olguda 56 yaşında altta yatan hastalıkları bulunan ve ardışık idrar kültürlerinde *M.odoratus/odoratimimus* üreyen hasta anlatılmaktadır.

*Myroides* türleri beta-laktamlar, monobaktamlar, karbapenemler aminoglikozidleri içeren birden çok ilaç türüne dirençli olabilmektedir. Bazı antibiyotik direnç mekanizmaları tam olarak anlaşılammış olsa da beta-laktamlara olan direnç kromozom kodlu metallo-beta-laktamaz olarak tanımlanan *M.odoratus* için TUS-1, *M.odoratimimus* için MUS-1 genlerinden kaynaklanmaktadır (8, 13, 14).

Yapılan çalışmalara bakıldığında Ahamed ve ark. 74 yaşında idrar kültüründe *M.odoratimimus* üreyen erkek hastayı bildirmişlerdir(2). Hastanın hiperkalemisinin ve böbrek yetmezliğinin olduğu, geçirilmiş romatolojik hastalığa bağlı mitral stenozu bulunduğunu bildirmişlerdir. Üreyen mikroorganizmanın ise bizim çalışmamızda olduğu gibi tüm ilaçlara dirençli (pan-rezistan) olduğu bildirilmiştir.

Licker ve ark. yaptığı çalışmada *M.odoratimimus*'a bağlı idrar yolu enfeksiyonu bulunan 4 hastadan bahsedilmektedir(10). Hastaların birinin böbrek transplantasyonu geçirdiğini, birinin diyabeti bulunduğunu, birinin yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinoma bağlı radikal sistektomi geçirdiğini ve sonuncunun benign prostat hiperplazisine bağlı transüretal rezeksiyon operasyonu geçirdiğini bildirmişlerdir. Antimikrobiyal duyarlılık testlerine bakıldığında ise organizmanın 4 hastada da sadece minosikline duyarlı olduğu görülmüştür.

Ktari ve ark.bir Tunus hastanesinde görülen *M.odoratimimus*'a bağlı 7 hastadan oluşan idrar yolu enfeksiyonu olgularını yayınlamışlardır (9). Hastaların biri hariç hepsinin altta yatan hastalığının olduğu ve tedavi olarak rifampisin-siprofloksasin kombinasyonunun faydalı olduğunu bildirmişlerdir. Lorenzin ve ark. ise makroskopik hematürisi bulunan, oküler end organ disfonksiyonlu diyabetik hastanın idrar kültüründe üreyen *M.odoratimimus* tedavisinde trimetoprim-sulfametaksozol kullanmışlardır(11).

*Myroides spp.* türlerinin yaptığı hastalıklar idrar yolu enfeksiyonu ile sınırlı değildir. Green ve ark. hipertansiyonu ve geçirilmiş anjioplasti öyküsü bulunan bir hastada *M.odoratus*'a bağlı selülit ve bakteriyemiden bahsetmişlerdir (7). Endikott-Yazdani ve ark. diyabetik bir hastada *M.odoratimimus*'a bağlı bakteriyemi olgusunu, Beharrysingh ve ark. Merkel hücreli karsinoma bağlı kemoterapi alan hastada *Myroides spp.*'e bağlı bakteriyemi olgusunu raporladır (6,3). Crum-Cianflone ve ark. sirozu ve açık yarası bulunan



Tablo 1. Antimikrobiyal duyarlılık testi sonucu

İlaç adı	MİK düzeyi	Rapor
Amikasin	MİK > 32 µg/ml	R (dirençli)
Amoksisilin/klavulonat	MİK > 32/2 µg/ml	R (dirençli)
Ampicilin	MİK > 16 µg/ml	R (dirençli)
Sefazolin	MİK > 32 µg/ml	R (dirençli)
Sefiksım	MİK > 4 µg/ml	R (dirençli)
Seftazidim	MİK > 16 µg/ml	R (dirençli)
Seftriakson	MİK > 4 µg/ml	R (dirençli)
Siprofloksasin	MİK > 1 µg/ml	R (dirençli)
Ertapenem	MİK > 2 µg/ml	R (dirençli)
Fosfomisin	MİK > 64 µg/ml	R (dirençli)
Gentamisin	MİK > 8 µg/ml	R (dirençli)
İmipenem	MİK > 8 µg/ml	R (dirençli)
Levofloksasin	MİK > 4 µg/ml	R (dirençli)
Meropenem	MİK > 8 µg/ml	R (dirençli)
Nitrofurantoin	MİK > 128 µg/ml	R (dirençli)
Piperasilin/tazobaktam	MİK > 32/4 µg/ml	R (dirençli)
Tigesiklin	MİK > 4 µg/ml	R (dirençli)
Tobramisin	MİK > 8 µg/ml	R (dirençli)
Trimetoprim/sülfametoksazol	MİK > 8/152 µg/ml	R (dirençli)

MİK: Minimum İnhibitör Konsantrasyon

bir hastada *M.odoratus*'a bağlı ölümcül nekrotizan fasiit olgusundan bahsetmişlerdir (5). Paek ve ark. ise bir hastanın idrar kültüründen *M.injenensis* izole etmişlerdir (12).

Sonuç olarak, klinisyenler altta yatan hastalığı bulunan hastalarda *Myroides spp.* gibi atipik patojenlerin farkında olmalı, bu tür patojenlerin ilaç dirençlerinin önlenmesi için rasyonel olmayan antibiyotik kullanımından kaçınmalıdır. Bu tür patojenler ile enfekte olan hastaların tedavilerinin alınmış tedaviden daha zor olabileceği bilinmelidir.

## KAYNAKLAR

- Vancanneyt M, Segers P, Torck U, et al. Reclassification of *Flavobacterium odoratum* (Stutzer 1929) Strains to a New Genus, *Myroides*, as *Myroides odoratus* comb. nov. and *Myroides odoratimimus* sp. nov. *International Journal of Systematic Bacteriology*. 1996;46(4):926-32.
- Ahamed I, Annapandian VM, Muralidhara KD. *Myroides odoratimimus* urinary tract infection. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2018;29(5):1220.
- Beharrysingh R. *Myroides* bacteremia: A case report and concise review. *IDCases*. 2017;8:34-6.
- Benedetti P, Rasso M, Pavan G, Sefton A, Pellizzer G. Septic shock, pneumonia, and soft tissue infection due to *Myroides odoratimimus*: report of a case and review of *Myroides* infections. *Infection*. 2011;39(2):161-5.
- Crum-Cianflone NF, Matson RW, Ballon-Landa G. Fatal case of necrotizing fasciitis due to *Myroides odoratus*. *Infection*. 2014;42(5):931-5.
- Endicott-Yazdani TR, Dhiman N, Benavides R, Spak CW. *Myroides odoratimimus* bacteremia in a diabetic patient. *Proceedings*. 2015;28(3):342-3.
- Green BT, Green K, Nolan PE. *Myroides odoratus* cellulitis and bacteremia: case report and review. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2001;33(12):932-4.
- Hu SH, Yuan SX, Qu H, et al. Antibiotic resistance mechanisms of *Myroides* sp. *Journal of Zhejiang University Science B*. 2016;17(3):188-99.
- Ktari S, Mnif B, Koubaa M, et al. Nosocomial outbreak of *Myroides odoratimimus* urinary tract infection in a Tunisian hospital. *The Journal of hospital infection*. 2012;80(1):77-81.
- Licker M, Sorescu T, Rus M, et al. Extensively drug-resistant *Myroides odoratimimus* - a case series of urinary tract infections in immunocompromised patients. *Infect Drug Resist*. 2018;11:743-9.
- Lorenzin G, Piccinelli G, Carlassara L, et al. *Myroides odoratimimus* urinary tract infection in an immunocompromised patient: an emerging multidrug-resistant micro-organism. *Antimicrobial resistance and infection control*. 2018;7:96.
- Paek J, Shin JH, Shin Y, et al. *Myroides injenensis* sp. nov., a new member isolated from human urine. *Antonie van Leeuwenhoek*. 2015;107(1):201-7.
- Holmes B, Snell J, Lapage S. Revised description, from clinical isolates, of *Flavobacterium odoratum* Stutzer and Kwaschnina 1929, and designation of the neotype strain. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 1977;27(4):330-6.
- Mammeri H, Bellais S, Nordmann P. Chromosome-encoded  $\beta$ -lactamases TUS-1 and MUS-1 from *Myroides odoratus* and *Myroides odoratimimus* (formerly *Flavobacterium odoratum*), new members of the lineage of molecular subclass B1 metalloenzymes. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2002;46(11):3561-7.