

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Can early hemoglobin level and number of blood transfusions predict bronchopulmonary dysplasia Can AKYILDIZ, Funda TÜZÜN, Yağmur Damla AKÇURA, Nuray DUMAN, Pembe KESKİNOĞLU, Hasan ÖZKAN

Hyponatremia: More than just an electrolyte for COVID-19 patients Serpil Müge DEĞER, Emre YAŞAR, Hasan Selçuk ÖZGER, Pınar AYSERT YILDIZ, Ulver BOZTEPE

Hipotiroidizm tanılı hastalarda levotiroksin tedavisinin oküler vasküler sistem üzerine etkilerinin incelenmesi Çağatay Emir ÖNDER, Ali Mert KOÇER, Mesut ÖZDEMİR, Şerife Mehlika KUŞKONMAZ, Merve Temmuz AYDOĞAN, Sevede Nur FIRAT, Pınar KÖŞEKAHYA

Morbidity and mortality in VLBW: A comparison of two 5-year periods with a 15-year interval Yağmur Damla AKÇURA, Çaşkun ARMAĞAN, Can AKYILDIZ, Burak DELİOĞLU, Nuray Duman, Funda ERDOĞAN, Hasan ÖZKAN

Polifarmasinin huzurevinde kalan yaşlı bireylerde düşme riski, kognitif durum, günlük yaşam aktiviteleri ve mobilite üzerine etkisi Bülent ABUT ÖZSEZİKLİ, Gizem ERGEZEN

An evaluation of central sensitization in medical students: A cross sectional study Nihan ERDİNÇ GÜNDÜZ, Yıldırım Hakan BAYAZIT, Rojin BOZASLAN, Orhun Serhat BAŞKAL, Ahmet BORIKIR, İbrahim Emir BAYRAM, Mustafa Samet BAŞDEMİR, Ercan BEYAZTAŞ, Hülya ELLİDOKUZ, Elif AKALIN

Evaluating the efficacy of therapeutic plasma exchange in the management of HELLP syndrome: A single-center experience İbrahim Halil AÇAR, Birol GÜVENÇ

Acil servisten Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'ne kritik hasta yatışlarının değerlendirilmesi Osman ŞAHİN, Murat KÜÇÜK, Semih KÜÇÜKGÜÇLÜ

Siyanotik konjenital kalp hastalarında sistemik-pulmoner şant teknikleri: 24 yıllık klinik deneyimin analizi Burcu BIÇAKHAN İŞKİSUNGUR, Ali Can HATEMİ, Aybala TONGUT, İhan ÖZGÖL

Investigating FLT3 mutations in acute myeloid leukemia: A Single-Center Real-World data study on patient outcomes and treatment strategies İbrahim Halil AÇAR, Hüseyin Derya DİNÇYÜREK, Özge SÖNMEZLER, Şule MENZİLETOĞLU YILDIZ, Atıl BİŞGİN, Birol GÜVENÇ

Tıp öğrencilerinin tütün kullanım durumu ve etkileyen faktörler Fatma SEVEN, Türkan GÜNAY

Sakrokoksigal Teratom: Yenidoğan Olgu Sunumu Büşra ÜNAL, Saim Sündüz UYGUN, Fatma ÖZCAN SIKI, Buket KARA, Murat KONYA, Hanifi SOYLU

Psikiyatri polikliniğine başvuran iskemik enfarkt vakası: Olgu Sunumu Yusuf KANTAR

Spina bifidalı gebede sezaryen doğum için anestezi uygulaması; bir olgu raporu Faruk Furkan BANK, Büşra MANDUZ YAVUZ, Onur YAVUZ, Bahar KUVAKI

Pneumoconiosis accompanied by pulmonary thromboembolism: Case Report

Serhat ÖZGÜN, Gülden SARI, Adem KOYUNCU, Cebrai ŞİMŞEK

Dilde kondroid koristoma: Olgu Sunumu Ali MIZRAK



DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

JOURNAL OF
DOKUZ EYLUL UNIVERSITY MEDICAL FACULTY

Cilt / Volume : 37
Yıl / Year : 2023

Sayı / Number :2

Cilt/Volume: 37

Sayı/Issue:2

Yıl/Year: Ağustos/August 2023



ISSN:1300-6622

EISSN: 2602-3148

**DOKUZ EYLÜL
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ**

**JOURNAL OF
DOKUZ EYLUL UNIVERSITY
MEDICAL FACULTY**

Cilt/Volume: 37

Sayı/Issue:2

Yıl/Year: 2023

Sayfa/Pages:87-239

EISSN:2602-3148

YAYIN KURULU / EDITORIAL BOARD

Baş Editör / Editor in Chief

Erdem Erinç SİLİSTRELİ, DEÜTF Kalp ve Damar Cerrahisi AD / DEUFM, Dept. of Cardiovascular Surgery

Editörler / Editors

Banu LEBE, DEÜTF Tıbbi Patoloji AD / DEUFM, Dept. of Pathology

Caner ÇAVDAR, DEÜTF İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD / DEUFM, Dept. of Internal Medicine, Nephrology

Cenk DEMİRDÖVER, DEÜTF Plastik ve Rekons. Cer. AD/ DEUFM, Dept. of Plastic, Rec. and Aest. Surg.

Ege Nazan TAVMERGEN GÖKER, EÜ Kadın Hast. ve Doğum AD / Ege University, Dept. of Gyn. and Obstet.

Enver AKALIN, AECM Böbrek ve Pank. Nakli Prog. / Albert Einstein Col. of Med. Kidney and Panc. Trans. Prog.

Fatma SAVRAN OĞUZ, İÜİTF Tıbbi Biyoloji AD / Istanbul University Fac. Of Med., Dept. of Medical Biology

Funda TÜZÜN, DEÜTF Çocuk Sağl. ve Hast. AD Neonatoloji BD / DEUFM, Dept. of Pediatrics, Neonatology

Gülden AKDAL, DEÜTF Nöroloji AD / DEUFM, Dept. of Neurology

Murat GÖKDEN, UAMS Patoloji AD / UAMS College of Medicine, Dept. of Pathology
N. Sinem GEZER, DEÜTF Radyoloji AD / DEUFM, Dept. of Radiology
Oğuz ALTUNGÖZ, DEÜTF Tıbbi Biyoloji AD / DEUFM, Dept. of Medical Biology
Serap CİLAKER MIÇILI, DEÜTF Histoloji ve Embriyoloji AD / DEUFM, Dept. of Histology and Embryology
Ali Necati GÖKMEN, DEÜTF Anesteziyoloji ve Rean. AD, Algoloji BD / DEUFM, Dept. of Anaesthesiology and Rean.

İstatistik Editörü/ Statistical Editor

Pembe KESKİNOĞLU, DEÜTF Bitoistatistik ve Tıbbi Bilişim AD / DEUFM, Dept. of Biostatistics

Yayın Koordinatörü/Publishing Coordinator:

Müjde UZHAN

Yönetim Yeri/Managerial Office:

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
35340 İnciraltı/Balçova - İZMİR /TÜRKİYE

Yayının Türü: Yılda en az üç kez elektronik yayınlanan Akademik Hakemli Dergidir. 4 ayda bir (Nisan, Ağustos, Aralık) yayımlanır.

Journal of Dokuz Eylül University Medical Faculty (J DEU Med) is a peer reviewed academic journal, electronically published three-times (April, August, and December) in a year.

Erişim Adresi/ URL:

<http://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesidergisi/>

Tel/Phone: +90 232 4122290

eposta/e-mail: tipdergisi@deu.edu.tr

Yazışma Adresi / Correspondence Address: Dokuz

Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

Yayın Kurulu 35340 İnciraltı/Balçova - İZMİR /TÜRKİYE

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (DEU Tıp Derg)'nde yayımlanan yazıların yayın hakkı Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF)'ne aittir.

Dergide yayınlanan makalelerin bilim, içerik ve dil bakımından sorumluluğu yazarlarına aittir. DEU Tıp Derg, Index Copernicus Master List, TÜBİTAK ULAKBİM Türk Tıp Dizini ve TÜRKİYE ATIF DİZİNİ'nde yer almaktadır.

The copyright of the articles published in the J DEU Med belongs to Dokuz Eylül University Faculty of Medicine (DEUFM).

The responsibility of the articles published in the journal in terms of science, content and language belongs to the authors.

J DEU Med is indexed in Index Copernicus Master List, TÜBİTAK ULAKBİM Türk Tıp Dizini and TÜRKİYE ATIF DİZİNİ.

AMAÇ VE KAPSAM

DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi (DEU Tıp Derg), Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi adına yayımlanan hakemli, multidisipliner, akademik bir dergidir. Türkçe ve İngilizce dillerinde yılda üç sayı olarak Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında elektronik yayımlanır.

DEU Tıp Derg'in amacı, tıbbın her alanında uygun hipotezle, bilimsel yöntemler kullanılarak yapılmış özgün araştırmaları yayınlamaktır. Disiplinler arası işbirliği ile yapılmış temel, çevrimsel ve klinik araştırmalar, toplum temelli araştırmalar dergide öncelikli olarak yer bulur. Yanı sıra, güncel konulardaki derlemeleri, ender rastlanan tıbbi olguları, eğitim amaçlı kısa tıbbi bulmacaları, editör görüşlerini, alanında uzman hekimlerin deneyim ve yorumlarını içeren editöre mektupları yayımlar.

DEU Tıp Derg'in hedef okuyucu kitlesi; tıbbın her alanı ile ilgili hekimler, uzmanlar, araştırmacılar, uzmanlık ve doktora öğrencileri yanı sıra tıp fakültesi öğrencileridir. Sürekli mesleki gelişim ve araştırma kültürünün yaygınlaşmasına katkı sağlamayı hedefler.

DEU Tıp Derg, bilimsel yayınlara açık erişim sağlar. Yazarlardan makale yayımı için herhangi bir ücret talep edilmez.

DEU Tıp Derg Yayın Kurulu, "DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi Yönergesi" uyarınca, uluslararası kuruluşların [International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE) ve European Association of Science Editors (EASE)] etik kurallarını gözeterek çalışmalarını yürütür.

Dergiye makale gönderimi için izlenecek yol ve ilgili kurallar, "Yazarlara Bilgi" bölümünde tanımlanmaktadır.

DEU Tıp Derg, **Index Copernicus Master List**, **TÜBİTAK ULAKBİM TR Tıp Dizini** ve **Türkiye Atıf Dizini**'nde indekslenmektedir.

AIMS AND SCOPE

Journal of Dokuz Eylul University Medical Faculty (J DEU Med), is a multidisciplinary, peer reviewed, academic journal published by Dokuz Eylul University Medical Faculty. It is e-published in April, August and December in Turkish and English.

The aim of J DEU Med is to publish original research in every branch of medicine with relevant hypothesis and highly qualified scientific methods. Basic, translational and clinical multidisciplinary research as well as population based research have priority. Additionally, reviews on recent developments, medical case reports on rare disease, educational material, editorial short notes and letters from specialists in different branches of medicine covering their experience and comments are published.

General practitioners, specialists and fellows in every branch of medicine, as well as the researchers and students of the medical faculty are among our target audience. The journal aims to contribute to continuous medical education and to research culture in medicine.

J DEU Med is an open access, nonprofit journal and no payment is requested from the authors for publishment of their articles. Published volumes since 2005 are available full text free-of-charge online at <http://tip.deu.edu.tr/tr/kapsam/>.

The Editorial Board of J DEU Med adheres to the principles of International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE) and European Association of Science Editors (EASE) in accordance with "Directive of J DEU Med".

The guides and rules for sending manuscript are explained in "Instructions for Authors" online at <http://tip.deu.edu.tr/tr/yazarlara-bilgibasvuru/>. J DEU Med is indexed in Index Copernicus Master List, TÜBİTAK ULAKBİM Turkish Journal Index (TR Index) and Turkiye Atif Dizini.

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dergisi

Cilt 37, Sayı2

2023

Journal of Dokuz Eylul University

Medical Faculty

Volume 37, Issue 2

2023

İçindekiler / Contents

Araştırma Makaleleri / Research Articles

Can early hemoglobin level and number of blood transfusions predict bronchopulmonary dysplasia

Erken hemoglobin değeri ve kan transfüzyon sayısı bronkopulmoner displaziye öngörebilir mi?

Can AKYILDIZ, Funda TÜZÜN, Yağmur Damla AKÇURA, Nuray DUMAN, Pembe KESKİNOĞLU, Hasan ÖZKAN.87-95

Hyponatremia: More than just an electrolyte for COVID-19 patients

Hiponatremi: COVID-19 Hastalarında elektrolitten daha fazlası

Serpil Müge DEĞER, Emre YAŞAR, Hasan Selçuk ÖZGER, Pınar AYSERT YILDIZ, Ulver BOZTEPE97-109

Hipotiroidizm Tanılı Hastalarda Levotiroksin Tedavisinin Oküler Vasküler Sistem Üzerine Etkilerinin İncelenmesi

Evaluation of the effect of levothyroxine on ocular vascular system in patients with hypothyroidism

Çağatay Emir ÖNDER, Ali Mert KOÇER, Mesut ÖZDEMİR, Şerife Mehlika KUŞKONMAZ, Merve Temmuz AYDOĞAN, Sevde Nur FIRAT, Pınar KÖŞEKAHYA.....111-121

Morbidity and mortality in VLBW: A comparison of two 5-year periods with a 15-year interval

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde morbidite ve mortalite sonuçları:15 yıl arayla iki beş yıllık dönemin karşılaştırılması

Yağmur Damla AKÇURA, Coşkun ARMAĞAN, Can AKYILDIZ, Burak DELİOĞLU, Nuray Duman, Funda ERDOĞAN, Hasan ÖZKAN.....123-131

Polifarmasinin huzurevinde kalan yaşlı bireylerde düşme riski, kognitif durum, günlük yaşam aktiviteleri ve mobilite üzerine etkisi

The effect of polypharmacy on fall risk, cognitive status, activities of daily living, and mobility in elderly residents

Bülent ABUT ÖZSEZİKLİ, Gizem ERGEZEN.....133-140

An evaluation of central sensitization in medical students: A cross sectional study

Tıp fakültesi öğrencilerinde santral sensitizasyonun değerlendirilmesi: Kesitsel bir çalışma

Nihan ERDİNÇ GÜNDÜZ, Yıldırım Hakan BAYAZIT, Rojin BOZASLAN, Orhun Serhat BAŞKAL, Ahmet BORIKIR, İbrahim Emir BAYRAM, Mustafa Samet BAŞDEMİR, Ercan BEYAZTAŞ, Hülya ELLİDOKUZ, Elif AKALIN.....141-151

Evaluating the efficacy of therapeutic plasma exchange in the management of HELLP syndrome: A single-center experience

HELLP sendromunun yönetiminde terapötik plazma değişiminin etkinliğinin değerlendirilmesi: Tek merkez deneyimi

İbrahim Halil AÇAR, Birol GÜVENÇ.....153-160

Acil servisten Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'ne kritik hasta yatışlarının değerlendirilmesi

Evaluation of intensive care unit triage from emergency service

Osman ŞAHİN, Murat KÜÇÜK, Semih KÜÇÜKGÜÇLÜ.....161-171

Siyanotik konjenital kalp hastalarında sistemik-pulmoner şant teknikleri: 24 yıllık klinik deneyimin analizi

Systemic to pulmonary shunt techniques in cyanotic congenital heart disease patient: An analysis of 24 years of clinical experience

Burcu BIÇAKHAN IŞIKSUNGUR, Ali Can HATEMİ, Aybala TONGUT, İlhan ÖZGÖL173-189

Investigating FLT3 mutations in acute myeloid leukemia: A Single-Center Real-World data study on patient outcomes and treatment strategies

Akut miyeloid lösemide FLT3 mutasyonlarının araştırılması: Hasta sonuçları ve tedavi stratejileri üzerine tek merkezli gerçek yaşam verisi

İbrahim Halil AÇAR, Hüseyin Derya DİNÇYÜREK, Özge SÖNMEZLER, Şule MENZİLETOĞLU YILDIZ, Atıl BİŞGİN, Birol GÜVENÇ.....191-198

Derlemeler / Review Articles

Tıp öğrencilerinin tütün kullanım durumu ve etkileyen faktörler

Tobacco use status of medical students and related factors

FatmaSEVEN, TürkanGÜNAY.....199-214

Olgu Sunumları/ Case Reports

Sakrokoksigeal Teratom: Yenidoğan Olgu Sunumu

Sacrocoyceal teratoma: A neonatal case report

Büşra ÜNAL, Saim Sündüz UYGUN, Fatma ÖZCAN SIKI, Buket KARA, Murat KONYA, Hanifi

SOYLU.....215-219

Psikiyatri polikliniğine başvuran iskemik enfarkt vakası: Olgu Sunumu

A case of ischemic infraction applying to the psychiatry clinic: Case report

Yusuf KANTAR.....221-224

Spina bifidalı gebede sezaryen doğum için anestezi uygulaması; bir olgu raporu

Anesthesia management for cesarean delivery in pregnant woman with spina bifida; a case report

Faruk Furkan BANK, Büşra MANDUZ YAVUZ, Onur YAVUZ, Bahar KUVAKI.....225-230

Pneumoconiosis accompanied by pulmonary thromboembolism: Case Report

Pulmoner tromboembolinin eşlik ettiği pnömokonyoz olgusu

Serhat ÖZGÜN, Gülden SARI, Adem KOYUNCU, Cebrail ŞİMŞEK.....231-235

Dilde kondroid koristoma: Olgu Sunumu

Chondroid choristoma of the tongue:A case report



Ali MIZRAK.....237-239

Yazarlara BilgiI-IX

Instructions For Authors.....XI-XIX

Can early hemoglobin level and number of blood transfusions predict bronchopulmonary dysplasia

ERKEN HEMOGLOBİN DEĞERİ VE KAN TRANSFÜZYON SAYISI BRONKOPULMONER DİSPLAZİYİ ÖNGÖREBİLİR Mİ?

 Can AKYILDIZ¹,  Funda TÜZÜN¹,  Yağmur Damla AKÇURA²,  Nuray DUMAN¹,  Pembe KESKİNOĞLU³,  Hasan ÖZKAN¹

¹ DEÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

² DEÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

³ DEÜ Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ABSTRACT

Background: Currently, no practical biomarker has been discovered for early recognition of the development of bronchopulmonary dysplasia(BPD). This study aimed to evaluate the predictive value of early complete blood count (CBC) indices along with red blood cell transfusion (RBCT) frequency for the development of moderate/severe BPD, and to identify a promising predictive risk model for BPD.

Methods: In this cross-sectional study, one-hundred-sixty-two neonates born before the 32nd weeks of gestation were retrospectively. Predictive role of CBC parameters in the first three postnatal days(PD) and the number of RBCTs on weekly basis were evaluated by univariate/multivariate analysis as well as multivariate data mining processing.

Results: Despite several factors affected BPD development in univariate analysis, gestational age, PD3 haemoglobin level and frequency of RBCT were found to be the independent predictors of BPD in multivariate analysis. The haemoglobin<155 g/L in the PD3 predicted moderate/severe BPD with 60% sensitivity and 88% specificity (AUC 0.80). Having received at least one RBCT during the first three postnatal weeks had AUC 0.81(sensitivity 0.91, and specificity 0.81). During hospitalisation, more than four RBCT predicted moderate/severe BPD with 0.83 sensitivity and 0.93 specificity (AUC0.96). A model including gestational age, PD3 haemoglobin value, and number of RBCT predicted BPD risk with 87% sensitivity and 86% precision using data mining methods.


Conclusion: Results emphasise that even just one blood transfusion in the first weeks is an independent risk factor for BPD. Even though BPD is multifactorial, initial haemoglobin value and RBCT frequency may serve as non-invasive and practical parameters to estimate BPD development risk.

Key Words: Complete blood count; haemoglobin; red blood cell transfusion; bronchopulmonary dysplasia; very preterm infant.

CAN AKYILDIZ

DEÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: can.akyildiz@deu.edu.tr

 <https://orcid.org/0000-0002-7087-7006>

ÖZ

Giriş: Bronkopulmoner displazi (BPD) gelişiminin erken tanınması için pratik bir biyobelirteç henüz keşfedilmemiştir. Bu çalışma, orta/şiddetli BPD gelişimi için erken tam kan sayımı (CBC) indekslerinin yanı sıra kırmızı kan hücresi transfüzyonu (RBCT) sıklığının hastalığı öngörmedeki değerini ve BPD için umut verici bir öngürücü risk modeli belirlemeyi amaçlamıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu kesitsel çalışmada, 32. gebelik haftasından önce doğan 162 yenidoğan retrospektif olarak incelendi. Doğum sonrası ilk üç gündeki (PD) tam kan sayımı parametrelerinin öngörücü rolü ve haftalık bazda RBCT sayısı, tek değişkenli/çok değişkenli analizin yanı sıra çok değişkenli veri madenciliği işleme ile değerlendirildi.

Bulgular: Tek değişkenli analizde BPD gelişimini etkileyen birkaç faktöre rağmen, çok değişkenli analizde gebelik yaşı, PD3 hemoglobin düzeyi ve RBCT sıklığının BPD'nin bağımsız belirleyicileri olduğu bulundu. PD3'teki hemoglobin <155 g/L, %60 duyarlılık ve %88 özgüllük (EAA 0,80) orta/şiddetli BPD'yi öngördü. Doğum sonrası ilk üç hafta boyunca en az bir RBCT almış olmak, EAA 0,81'e sahipti (duyarlılık 0,91 ve özgüllük 0,81). Hastanede yatış sırasında, dörtten fazla RBCT, 0,83 duyarlılık ve 0,93 özgüllük (AUC0,96) ile orta/şiddetli BPD'yi tahmin etti. Gebelik yaşı, PD3 hemoglobin değeri ve RBCT sayısını içeren bir model, veri madenciliği yöntemlerini kullanarak %87 hassasiyet ve %86 kesinlik ile BPD riskini tahmin etti.

Sonuç: Sonuçlar, ilk haftalarda sadece bir kan transfüzyonunun bile BPD için bağımsız bir risk faktörü olduğunu vurgulamaktadır. BPD çok faktörlü olsa da, başlangıç hemoglobin değeri ve RBCT frekansı, BPD gelişme riskini tahmin etmek için invazif olmayan ve pratik parametreler olarak hizmet edebilir.

Anahtar Kelimeler: Tam kan sayımı, hemoglobin, eritrosit transfüzyonu, bronkopulmoner displazi, çok küçük preterm.

Despite developments in health science and technology, mortality and morbidity rates of premature babies are still high. Although most prematurity-related morbidities are multifactorial, the most important factor is still the prematurity itself. Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is one of the most source-and-effort-required morbidities among other morbidities of premature babies (1)

Because of the complex pathophysiology of BPD, various factors have been accused and bunch of biomarkers have been proposed. Even though there are efforts to develop specified laboratory methods to predict BPD, these methods are expensive, invasive, or unavailable. On the other hand, risk-scoring systems, including main risk factors such as gestational week, gender and mechanical ventilation requirement, do not allow individual risk

analysis (2). Current limitation of specific biomarkers and scoring systems has prompted researchers to determine inexpensive and straightforward tests used frequently in routine clinical practice to foresee BPD.

One of the most common laboratory tests used for preterm infants is complete blood count (CBC), and current data indicate a possible relationship between CBC indices and BPD. Several studies have investigated the relationship between BPD and platelet count as well as indices of platelet functions (3–6). Furthermore, low haemoglobin values in the early neonatal period or/and high transfusion numbers have recently been identified as associated risk factors for BPD development (7). However, the data is inconsistent and inconclusive. In the majority of studies, sample size were insufficient, CBC parameters were

considered alone, and the analysis did not consider confounding factors.

In this study, our objectives were to evaluate the predictive values of CBC indices in the first three postnatal days of life (PD1-3) for BPD development, determine the predictive value of the number of RBCT for BPD development, and create comprehensive risk-scoring systems using data mining methods.

MATERIALS AND METHOD

Study Design

The study evaluated medical records of very preterm infants born between the 24th and 32th of gestational weeks and followed in the tertiary neonatal intensive care unit in the hospital from January 2015 to December 2018. It was approved by the Ethical Committee of Non-invasive Clinical Research of Dokuz Eylul University, Izmir.

Maternal and neonatal data were obtained from patient files and information management system of the hospital. In addition, CBC indices during the first three days of life were recorded. These indices were red-blood-cell count (RBC), haemoglobin (HGB), haematocrit (HTC), mean-corpuscular-volume (MCV), mean-corpuscular-haemoglobin (MCH), mean-corpuscular-haemoglobin-concentration (MCHC), red-blood-cell-distribution-width (RDW), platelet count (PLT), mean-platelet-volume (MPV), plateletcrit (PTC), white-blood-cell count (WBC), absolute-neutrophil count (ANC), lymphocyte count (LYM), monocyte-count (MONO), eosinophil-count (EOS), basophil-count (BASO). If infants had received RBCT treatment before the third day of life, post-transfusion values of the CBC indices were excluded.

BPD was defined as the need for supplemental oxygen or pressure support for at least 28 days of life, and the classification was made at the postmenstrual 36 weeks of age (8,9). Patients resulted with mortality before the 36th postmenstrual week were excluded from the analysis.

21st Intergrowth standards were used to calculate the percentiles and z-scores of body weight, length and head circumference for birth and postnatal growth (10). Extrauterine growth restriction was defined as the z-score

of body weight at discharge lower than the -1 standard deviation from birth (11).

Inclusion and exclusion criteria

Infants born between the 24th and 32nd weeks of gestation at the hospital from January 2015 to December 2018 were enrolled in the study. Patients were excluded if any of the following factors existed: transfer to another hospital, major congenital anomaly, blood product transfusion before the third postnatal day of life (PD).

The primary objective was to evaluate the predictive values of CBC indices in the first three postnatal days of life for moderate/severe BPD development. Secondary and further objectives were to evaluate the predictive value of the RBCT frequency for moderate/severe BPD development and to define a promising predictive risk model including selected CBC indices.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics version 25, and the data-mining process was performed using Orange version 3.18.0. Categorical values were presented as number (n) and percentage (%), while continuous variables were presented as mean (\pm SD) and median (minimum-maximum), depending on their distribution. Skewness and Kurtosis values, normality tests, and histograms were determined according to the normal distribution of continuous variables. The Chi-squared and Fisher exact tests compared categorical variables among groups. Mann-Whitney U test was used to compare nonparametric variables, and Student T-test was used for comparison between variables with normal distribution.

Univariate and multivariate analysis was performed using independent variables, which were demographic features, complete blood counts and indices, erythrocyte transfusion rates, and dependent variable which was moderate/severe BPD. Predictive cut-off values were assessed for each parameter using ROC analysis as the area under the curve is more than 0.70. $P < 0.05$ was determined as statistical significance. Logistic regression analysis was performed to determine the contribution of

each independent variable to the model that was found to be significant in univariate analysis.

In addition, Support Vector Machines, Decision Tree, Random Forest Artificial Neural Network, Naive Bayes, and Logistic Regression algorithms of the datamining process were performed to develop a possible scoring system predicting BPD. Well-known risk factors for each morbidity and aforementioned statistically significant parameters were used in the process.

RESULTS

One hundred seventy-five infants born between the 24th to 32nd weeks of gestation were enrolled. Among these infants, 13 were excluded from the study: 6 infants

required transfusion before the third postnatal day, and seven infants were transferred to another hospital. Finally, 162 infants were included in the study.

Maternal, neonatal features

Thirty-two per cent of the infants had maternal comorbidities, which were preeclampsia, gestational diabetes, hypothyroidism, and ablatio placenta. Babies had a median gestational age of 28.6 weeks (24.1 – 31.9) and a median birth weight of 1130 gr (400–2018). In total, 29 infants resulted in mortality. Among these infants, 22 of them died in the first week of life and seven during the latter period. Characteristics of the infants with and without moderate or severe BPD were compared using univariate analysis have been shown in Table 1.

Table 1. Characteristics of Infants with and without Moderate to Severe BPD

Features	Moderate/Severe BPD		p
	No (n:109)	Yes (n:24)	
Birth weight (g)	1211 (\pm 38)	734 (\pm 34)	< 0.01
Gestational week	28.9 (\pm 0.2)	25.9 (\pm 0.3)	< 0.01
Preeclampsia	40 (%88.9)	5 (%11.1)	0.41
C/s	110 (%84.6)	20 (%15.4)	0.89
Chorioamnionitis	39 (%78)	11 (%22)	0.08
PPROM (>18h)	29 (%82.9)	6 (%17.1)	0.66
Gender (male)	64 (%84.2)	12 (%15.8)	0.45
SGA	28 (%80)	7 (%20)	0.32
Antenatal steroid	91 (%86.7)	14 (%13.3)	0.47
Surfactant therapy	60 (%76.9)	18 (%23.1)	< 0.01
Apgar scores			
1st min	6	4	0.69
5th min	8	8	0.76
Delivery room resuscitation	75 (%76.5)	23 (%23.5)	< 0.01
NIV (days)	4 (0-49)	28.7 (\pm 2.7)	< 0.01
MV (days)	1 (0-63)	37.2 (\pm 2.6)	< 0.01
Early onset sepsis	57 (%81.4)	13 (%18.6)	0.24
Late onset sepsis	46 (%65.7)	24 (%34.3)	< 0.01
HsPDA	27 (%69.2)	12 (%30.8)	< 0.01
IVH2-3	9 (%64.3)	5 (%35.7)	0.056
HGB 1	16.2 (\pm 0.2)	15.1 (\pm 0.4)	0.037
HTC1	50.1 (\pm 0.6)	45.9 (19.8-61)	0.023
RBC1	4.34 (\pm 0.06)	3.83 (1.74-4.97)	0.01
HGB3	15.7 (11.9-20.9)	13.6 (\pm 0.86)	< 0.01
HTC3	49.2(\pm 0.93)	38.3 (\pm 3.6)	< 0.01
RBC3	4.35 (3.07-5.98)	3.43 (\pm 0.17)	< 0.01
Frequency of early (1-3th week) RBCT	0 (0-4)	3 (1-9)	< 0.01
Frequency of total RBCT	1 (0-18)	9 (\pm 1)	< 0.01
Mortality	26 (%85.2)	3 (%10.3)	0.64

BPD: Bronchopulmonary dysplasia; C/S: C section; PPRM: Prolonged premature prelabour rupture of membranes; SGA: Small for gestational age; NIV: Non-invasive ventilation; MV: Mechanical ventilation; HsPDA: Hemodynamic significant patent ductus arteriosus; IVH2-3: Intraventricular hemorrhage grade 2 and 3; HGB1: Hemoglobin of first postnatal day; HTC1: Hematocrit of first postnatal day; RBC1: Red blood cell count of first postnatal day; HGB3: Hemoglobin of third postnatal day; HTC3: Hematocrit of third postnatal day; RBC3: Red blood cell count of third postnatal day; RBCT: Red blood cell transfusion

CBC-indices and outcomes

All 162 infants had CBC records on postnatal days of life (PD) 1-3 . Of those records, 160 belonged to PD1 and 64 belonged to PD3. Since 29 patients were excluded from the analysis because of mortality before the 36th postmenstrual week, only 133 of these infants were included in the analysis. Thirty-five (21.6 %) out of 133 evaluated infants were diagnosed with BPD. Of those infants, 18 (11. 1%), 6 (3.7%), and 11 (6.8%) were classified as severe, moderate and mild BPD, respectively. Therefore, 24 out of 133 babies were diagnosed with moderate/severe BPD.

Analysis, performed to evaluate the relationship between BPD and CBC-indices, pointed out that median HGB, HCT and RBC values on PD3 were significantly lower in patients diagnosed with moderate/severe BPD (Table 1). Median RBC, HGB, HCT, PLT and PCT values were significantly lower in infants with moderate/severe BPD than in infants with mild BPD or without BPD. Median HGB level lower than 155 g/L in PD3 showed 88% sensitivity and 60% specificity, and HCT lower than 39.2% in PD3 showed 94% specificity on ROC analysis. Further, the median MCH was higher in the moderate/severe BPD group. MPV in PD1-3 did not have a relationship with BPD. The predictive values of early CBC-indices for the BPD according to the ROC analysis have been given in Table 2.

Table 2. Predictive Values of CBC-indices and RBCT frequency for moderate/ severe BPD development by ROC Analysis

CBC-indices and RBCT Counts	Cut-off	AUC	P	95% CI	Sensitivity	Specificity
Moderate/Severe BPD						
RBC (10 ¹² cells/L)	4.11	0.913	<.001	0.821 - 1.000	0.60	1
HGB (g/L)	155	0.801	.004	0.634 - 0.968	0.60	0.88
HTC (volume fraction)	39.2	0.805	.004	0.656 - 0.954	0.94	0.55
PLT (× 10 ⁹ /L)	172	0.737	.023	0.596 - 0.879	1	0.52
PTC (volume fraction)	0.16	0.711	.044	0.565 - 0.857	1	0.41
MCV (fl)	38.9	0.751	.017	0.587 - 0.914	0.66	0.78
Total RBCT Counts	4	0.957	<.001	0.924 – 0.990	0.83	0.93
1 - 3 week	1	0.895	<.001	0.845 – 0.946	0.91	0.81
3 - 12 week	2	0.938	<.001	0.897 – 0.978	0.73	0.88

PTC, plateletcrit; RBC, red blood cell’s count; HGB, hemoglobin; HTC, hematocrit; PLT, platelet’s count; MCV, mean corpuscular volume; BPD, bronchopulmonary dysplasia; RBCT, red blood cell transfusion

The frequency of RBCT was assessed on weekly basis. According to the clinical protocol, the decision of RBCT has been taken by the consultant neonatologist in NICU and generally 15 cc/kg of appropriate packed erythrocyte suspension has been transfused based on guidelines. Generally, median transfusion frequency per infant was 1 (0-18). Forty-four infants received erythrocyte transfusion in the first week of life after PD1-3. Eighty-three of them received transfusion in the first three weeks, and 65 babies were transfused between 3 and 12 weeks of life. RBCT rate was significantly higher in the group diagnosed with moderate or severe BPD. ROC analysis of RBCT

frequency for predicting moderate/severe BPD development have been shown in Table 2. Having received at least one RBCT during the first three PN weeks had AUC 0.90 with a sensitivity of 0.91 and a specificity of 0.81. For total RBCT count , a cut-off level “4 “ had AUC 0.96 with a sensitivity and specificity of 0.83 and 0.93 respectively.

Logistic regression analysis was performed to test the effect of gestational age, HsPDA, surfactant replacement treatment, the number of the first three weeks’ RBCT, and HGB level on PD1, on moderate to severe BPD development. Moderate/severe BPD was found to be significantly associated with decreased gestational age

(adjusted OR:0.61, $p<0.01$) and increased number of the first three weeks' RBCT (adjusted OR:2.7, $p<0.01$). HsPDA (adjusted OR:0.47, $p:0.6$), HGB1 (adjusted OR:0.33, $p:0.33$) and surfactant treatment (adjusted OR:1.69, $p:0.5$) were not found to be significant.

The utility of complete blood counts and indices to estimate BPD was also evaluated by the data-mining

process. In the data-mining model of moderate/severe BPD, the Naive-Bayes method had the highest predictive value by using parameters including gestational week, birth weight, invasive mechanically ventilation duration, RBCT during first three weeks, LOS, HB on PD3 (Figure 1).

Figure 1.

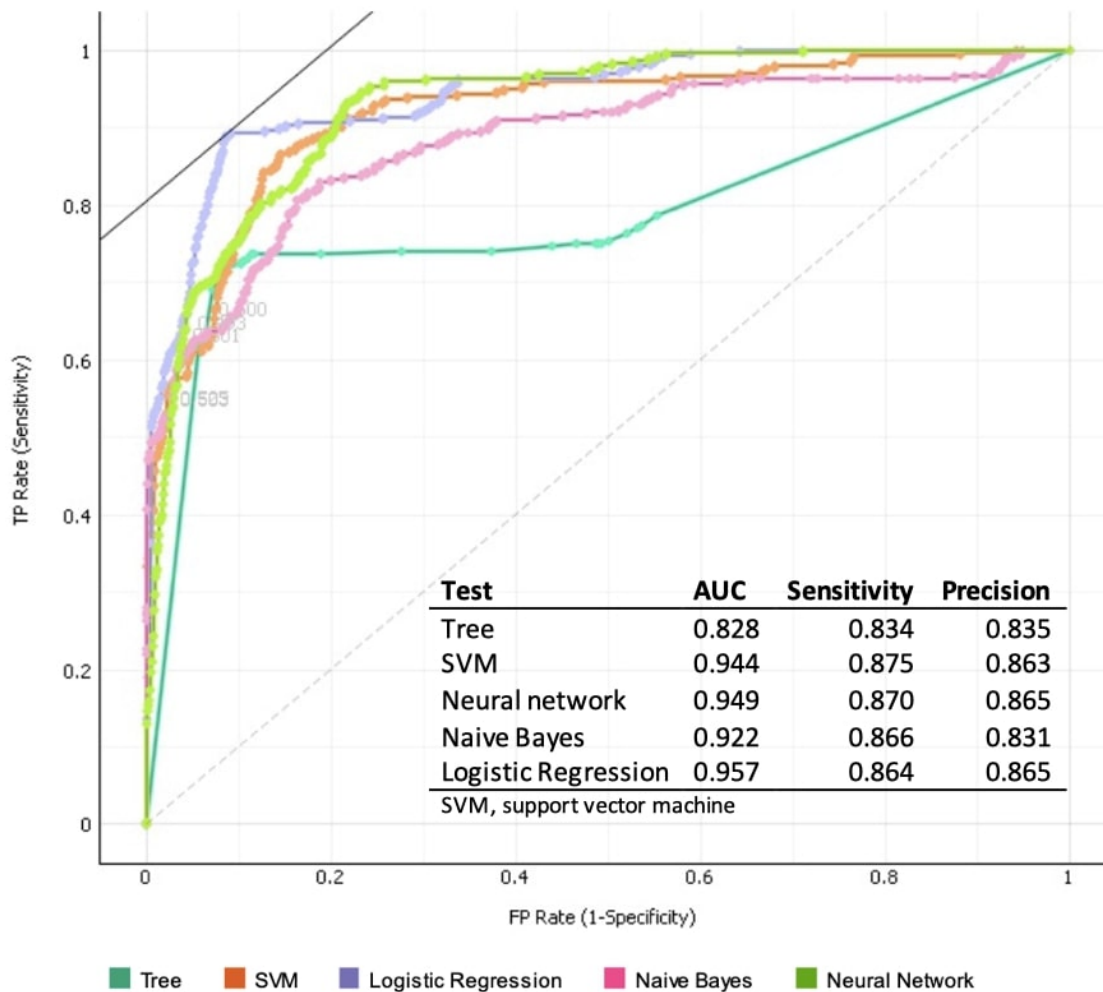


Figure 1. ROC curve (Receiver Operating Characteristic) in datamining processing demonstrating the performance of the prediction model. Model included gestational week, invasive mechanically ventilation duration, RBCT (red blood cell transfusion) during first three weeks, LOS (late onset sepsis), HB on PD3 (haemoglobin on postnatal day 3).

DISCUSSION

Recent evidence suggests a relationship between lower haemoglobin (HGB) levels with BPD. However, this study evaluates the value of CBC indices and the RBCT frequency in predicting BPD from a holistic perspective. The main results suggest a significant relationship between BPD with early haemoglobin levels and RBCT frequency. Even one RBCT in the first three weeks was found to be independently related with increased risk for moderate to severe BPD.

As supported by other studies, the study emphasises that early lower HGB level was mainly related to moderate/severe BPD. Since haemoglobin F (HGBF) is dominant in the early postnatal period, lower haemoglobin means lower HGBF. Hellström W. et al. showed that lower haemoglobin and HGBF were associated with an increase in BPD frequency in the early postnatal period, supporting our study¹². Because HGBF's oxygen-holding capacity is higher than adult haemoglobin A (HGBA1), HGBF is expected to cause less fluctuation in the level of free oxygen radicals in the blood. It is thought that since erythrocyte suspensions used in the treatment include adult HGBA1 instead of HGBF, it causes more fluctuations in free oxygen and increases oxidative damage. Additionally, recurrent rates of RBCT are associated with increasing non-transferrin-bound iron overload, causing an impact on the immune system, nitric oxide-induced vasoregulation, and oxidative stress in vulnerable preterm babies (13).

Even though the accepted anaemia level of HGB is lower than 135 g/L and the generally accepted required transfusion limit level of HGB is lower than 120 g/L, this study reveals that an HGB level lower than 155 g/L in PD3 is related to moderate/severe BPD with high sensitivity and specificity. Duan Jun et al. found the same cut-off level in PD3 for this morbidity (14). It is also known that delayed umbilical cord clamping improves clinical outcomes of preterm infants, at least via increasing blood volume and HGB levels (15).

The median values of CBC-indices of PD1-3 were similar to the previously defined values (16). Studies have investigated the relationship between CBC-indices (RDW

and MPV are the most studied parameters) and morbidities of prematurity. However, PDA, BPD, and ROP were the most common morbidities studied in this manner, and the literature on this issue needs to be more consistent (5,17,18).

The retrospective design and small sample size are the most critical limitations of this study. Delayed cord clamping has been increasingly used at the moment of birth, and the protocol of our obstetric clinic allows 30 seconds before clamping. Although it is used in routine practice, the impact of delayed cord clamping on CBC values and morbidities could not be analysed in the study owing to retrospective design and insufficient data.

The most crucial difference between our study and existing studies is that it comprehensively deals with the effect of many CBC indices on BPD. Additionally, the data-mining method evaluated the relationship between different confounding data and their impact on the BPD. Finally, the results indicated that early haemoglobin level in. The first three PDs and frequency of RBCT in the first weeks are promising parameters that would be a substantial part of the scoring systems predicting the morbidities of prematurity.

Conclusion

The study suggested that the lower erythrocyte mass and the higher RBCT frequency are independent risk factors for BPD development. Even though BPD is multifactorial, and prematurity is still the most critical risk factor, combining the early HGB level with other clinical risk factors, including gestational age, birth weight, prolonged invasive ventilation, and RBCT frequency may serve as a helpful clinical score for predicting it. Further prospective studies, including larger samples, are needed to clarify these results.

Disclosure

Any financial support has received for the study.

Author Contribution

C.A. and F.T. designed the study; C.A., Y.A., N.D. collected data; P.K performed the statistical analysis N.D. and H.O conceptual advice. CA wrote the first draft of the study. F.T. supervised the whole study process. All authors read and approved the final manuscript.

REFERENCES

1. Thébaud, B. et al. Bronchopulmonary dysplasia. *Nature Reviews Disease Primers* vol. 5 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0127-7> (2019).
2. Laughon, M. M. et al. Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants. *Am J Respir Crit Care Med* 183, 1715–1722 (2011).
3. Bolouki Moghaddam, K. et al. The Association of Mean Platelet Volume with Intra Ventricular Hemorrhage and Broncho Pulmonary Dysplasia in Preterm Infants. *Iran J Ped Hematol Oncol* 5, 227–32 (2015).
4. Hussein, N. F., el Helaly, N. S., Abdel Ghany, E. A. & Anis, S. K. Relationship between Mean Platelet Volume and Bronchopulmonary Dysplasia and Intraventricular Hemorrhage in Very Low Birth Weight Neonates. *Journal of American Science* vol.8 <http://www.americanscience.org> <http://www.americanscience.org> editor@americanscience.org 554 <http://www.americanscience.org>. 58 (2012).
5. Cekmez, F. et al. Mean platelet volume in very preterm infants: A predictor of morbidities? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 17, 134–137 (2013).
6. Dani, C., Poggi, C. & Fontanelli, G. Relationship between platelet count and volume and spontaneous and pharmacological closure of ductus arteriosus in preterm infants. *Am J Perinatol* 30, 359–364 (2013).
7. Collard, K. J. Transfusion related morbidity in premature babies: Possible mechanisms and implications for practice. *World J Clin Pediatr* 3, 19 (2014).
8. Arsan, S., Korkmaz, A. & Oğuz, S. Turkish neonatal society guideline on prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Turk Pediatri Ars* 53, S138–S150 (2018).
9. Jobe, A. H. & Bancalari, E. NICHD / NHLBI / ORD Workshop Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 163, 1723–1729 (2001).
10. Villar, J. et al. INTERGROWTH-21st very preterm size at birth reference charts. *The Lancet* 387, 844–845 (2016).
11. Griffin, I. J., Tancredi, D. J., Bertino, E., Lee, H. C. & Profit, J. Postnatal growth failure in very low birthweight infants born between 2005 and 2012. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 101, F50–5 (2016).
12. Hellström, W., Martinsson, T., Hellstrom, A., Morsing, E. & Ley, D. Fetal haemoglobin and bronchopulmonary dysplasia in neonates: An observational study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 106, F88–F92 (2021).
13. Raffaeli, G. et al. Iron homeostasis disruption and oxidative stress in preterm newborns. *Nutrients* 12, 1–21 (2020).
14. Duan, J. et al. Association between Hemoglobin Levels in the First 3 Days of Life and Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants. *Am J Perinatol* 33, 998–1002 (2016).
15. Fogarty, M. et al. Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 218, 1–18 (2018).
16. Devon Chabot, R., Qian-Yun, Z. & Tracy I, G. Automated Hematology. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics* https://www.clinicalkey.com/service/content/pdf/watermarked/3-s2.0-B9780323359214000739.pdf?locale=en_US (2018).
17. Alyamac Dizdar, E. et al. Low platelet count is associated with ductus arteriosus patency in preterm newborns. *Early Hum Dev* 88, 813–816 (2012).
18. Demir, N. et al. Is platelet mass a more significant indicator than platelet count of closure of patent ductus arteriosus? *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 29, 1915–1918 (2016).

Hyponatremia: More than just an electrolyte for COVID-19 patients

HİPONATREMİ: COVID-19 HASTALARINDA ELEKTROLİTTEN DAHA FAZLASI

 Serpil Müge DEĞER¹,  Emre YAŞAR²,  Hasan Selçuk ÖZGER³,  Pınar AYSERT YILDIZ³,
 Ulver BOZTEPE²

¹ DEÜ İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

³ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ABSTRACT

Aim: Hyponatremia is the most common electrolyte disturbance among infections, especially with pneumonia. Here, we aimed to analyze the presence of hyponatremia among COVID-19 patients along with its relation to the in-hospital mortality.

Materials and methods: The patients were divided into two groups COVID-19 negative and positive and also with and without pneumonia. The association between hyponatremia and in-hospital mortality from any cause was evaluated with univariate and multivariate cox regression model.

Results: A total of 636 patients, a mean age of 50±18 years, 48 % of the female with a median duration of hospitalization of 5.5 (IQR, 2,11) days were included. Of those 553 (87%) were detected COVID-19 PCR positive and 298 (47%) of those with pneumonia. The median serum sodium concentration was lower in COVID-19 PCR positive patients [134 (IQR, 130,137) mEq/L] compared to negatives [139 (IQR, 136, 140) mEq/L] ($p<0.001$). The median serum sodium levels were significantly lower in patients with pneumonia [136 (IQR, 133,138) mEq/L] than without pneumonia [139 (IQR, 137, 145) mEq/L] ($p<0.001$). All deaths occurred in patients with pneumonia [(n=40 (13.4%)). Hyponatremia was significantly associated with in-hospital mortality on unadjusted (OR, 3.85, 95%CI: 1.73, 8.53, $P<0.001$) and adjusted [OR, 3.58, 95% CI: 1.58, 8.1, $P=0.002$] Cox models.

Conclusion: Hyponatremia at admission is prevalent and an independent risk factor for in-hospital mortality among COVID-19 patients particularly those with pneumonia. It might be an important laboratory clue for these patients' diagnosis and survivals.

Keywords: COVID-19, hyponatremia, pneumonia, in-hospital mortality
ÖZ

Amaç: Hiponatremi özellikle pnömonisi olan hasta grubunda sık rastlanan bir elektrolit anomalisidir. Biz bu çalışmada, COVID-19 pozitif hasta grubunda hiponatremi sıklığı ile mortalite arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi hedefledik.

Serpil Müge DEĞER

DEÜ İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Nefroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: serpilmuge.deger@deu.edu.tr

 <https://orcid.org/0000-0002-7635-2382>

Metod: Hastalar COVID-19 PCR pozitif, negatif ve COVID-19 PCR pozitif hastalar ise kendi içinde pnömoni olan ve olmayanlar olarak gruplara ayrıldı. Hiponatremi ve mortalite arasındaki ilişki tek değişkenli ve çok değişkenli COX regresyon analizi ile incelendi.

Sonuç: Ortalama yaşı 50 ± 18 yıl olan 636 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların % 48'i kadın ve ortalama hastanede yatış süreleri ise 5,5 (IQR, 2,11) gündü. Hastaların 553 (% 87) 'ünde COVID-19 PCR pozitif, ve pozitif hastaların 298'inde (%47) pnömoni saptandı. Ortanca serum sodyum konsantrasyonu COVID-19 PCR pozitif [134 (IQR, 130,137) mEq/L] hastalarda, negatif [139 (IQR, 136, 140) mEq/L] ($p < 0.001$) olan hastalara göre düşük saptandı. COVID-19 PCR pozitif hasta grubu içinde pnömoni hasta grubunda [136 (IQR, 133,138) mEq/L] serum sodyum konsantrasyonu pnömoni olmayan [139 (IQR, 137, 145) mEq/L] ($p < 0.001$) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı Tüm ölümler pnömoni ile başvuran hasta grubunda izlendi [(n=40 (%13.4)]. Hiponatremi hem tek değişkenli (OR, 3.85, % 95 CI: 1.73, 8.53, $P < 0.001$) hem de çok değişkenli [OR, 3.58, 95%CI: 1.58, 8.1, $P = 0.002$] Cox regresyon modelinde mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu görüldü.

Tartışma: Hastaneye başvuran COVID-19 PCR pozitif hastalarda özellikle pnömoni saptanan grupta hiponatremi sık görülmekte ve mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak izlenmektedir. Bu hasta grubunda prognozun belirlenmesi açısından hiponatremi önemli bir laboratuvar parametresi olarak görev yapabilir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Hiponatremi, pnömoni, mortalite

Hyponatremia, defined as serum sodium concentration below 135 mEq/L, is the most common type of electrolyte imbalance in hospital settings (1). Hyponatremia would extend with various clinical manifestations, such as hypovolemic, euvoletic, and hypervolemic conditions. This imbalance might occur as a result of several conditions including endocrine and nutritional abnormalities, cardiovascular disease, renal or liver pathologies, and common infectious conditions (2).

In the general population, community-acquired pneumonia associated with viral infections is the most common condition presented with hyponatremia (3). The main viral pathogens are influenza, parainfluenza viruses, adenovirus, and respiratory syncytial virus. Previous studies have reported that hyponatremia was independently associated with the disease severity, hospital duration, and mortality in viral agent-associated pneumonia (4).

Since late 2019, 298.915.721 confirmed COVID-19 (Coronavirus disease-2019) cases and 5.469.303 deaths

related to SARS-COVID-19 have been reported worldwide. Among those reports, hyponatremia has been detected in patients who had longer in-hospital stays and also patients who presented with pneumonia in different countries but the pathogenetic interrelation is still inconclusive (5).

Here in this retrospective cohort, we aimed to analyze the presence of hyponatremia among COVID-19 patients along with its relation to in-hospital mortality.

MATERIAL AND METHODS

Study Population

We have retrospectively obtained all baseline clinical and laboratory variables from the patients who were admitted and hospitalized to our pandemic clinic with the suspicion of COVID-19 infection, between 24 March to 31 December 2020. The obtained variables as follows: COVID-19 RNA polymerase chain reaction (COVID-19 PCR) test results, age, gender, date of admission, comorbidities such as diabetes, hypertension, chronic kidney disease, cardiovascular disease, medications, serum sodium concentration (mEq/L), serum

creatinine (mg/dL), serum calcium (mg/dL), phosphorus (mg/dL), potassium (mEq/L), albumin (g/dL), total protein (g/dL), fasting glucose (mg/dL), complete blood count, c-reactive protein (mg/L), ferritin (ng/mL) and fibrinogen (mg/dL) levels.

All patients were evaluated, diagnosed, and treated according to the national COVID-19 guidelines reported by the Ministry of Health. All admitted patients were divided into two groups COVID-19 negative and positive and also another group with pneumonia and without pneumonia among covid-19 PCR positive patients. Pneumonia was documented by high-resolution computed chest tomography. Young patients aged less than 18 years old and patients with moderate to advanced chronic kidney disease (stage 3-4-5) were excluded from the analysis. All demographic and laboratory data, hospital stay, and outcomes were recorded from the patient's medical files.

Hyponatremia was defined as serum sodium concentration below 135 mEq/L. Only baseline laboratory results were included in the statistical analyses since the effects of the treatments would conflict with the impact of COVID-19 infection on electrolyte levels.

The study was approved by the Gazi University Clinical Research Ethics Committee and also the Ministry of Health Scientific Research Committee (number:2022-115 date: 07.12.2021)

Statistical Analysis

We performed all analyses using SPSS version 24 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA). A two-sided p-value <0.05 value was considered significant. All values are expressed as mean \pm SD or median with interquartile range (IQR) depending on their distribution and categorical variables as frequencies and proportions. Differences between binary groups were assessed using either parametric (Student t test) or nonparametric (Mann-Whitney U test) tests for quantitative variables and Chi-square tests for categorical variables. Group comparisons were performed in two subgroups. The first was created as COVID-19 PCR negative versus positive patients and the second group as COVID-19 PCR positive patients with and without pneumonia.

The correlation between serum sodium level and duration of hospitalization was assessed with spearman correlation analysis.

The association between hyponatremia and in-hospital mortality from any cause was evaluated using the Kaplan-Meier method with a log-rank test as well as a univariate and multivariate cox regression model. All other admissions clinical and laboratory parameters were included in both univariate and multivariate cox regression analysis. The adjusted variables selected for the multivariate cox model were a priori selected by 10 events per-variable rule to prevent over-fitting, hence multivariate cox regression model was adjusted by age, gender, diabetes mellitus, and coronary heart disease.

RESULTS

The variables of 636 patients with a mean age of 50 ± 18 years, 48 % of female, with a median duration of hospitalization of 5.5 (IQR, 2,11) days were included in the analyses. A total of 40 (6%) death occurred due to sepsis. The demographical and laboratory characteristics were depicted in Table 1.

Table 1: Demographic and laboratory characteristics of the whole study population

	N=636
Age (years, mean±sd)	50±18
Gender (n, %)	
Female	304 (48%)
Male	332 (52%)
Comorbidities (n, %)	
Diabetes Mellitus	153 (24 %)
Hypertension	132 (21 %)
Chronic Kidney Disease	52 (8%)
Coronary Hearth Disease	67 (11%)
Medicine (n, %)	
ACE inh	56 (9%)
ARB	62 (10%)
Calcium Channel Blockers	65 (10%)
Furosemide	26 (4%)
Thiazide	51 (8%)
LABORATORY ANALYSIS	
Glucose (mg/dL)	112 (97,135)
BUN (mg/dL)	14 (11, 19)
Creatinine(mg/dL)	0.8 (0.6, 1)
Sodium (mEq/L)	137±6
Potassium (mEq/L)	4.1±0.5
Calcium (mg/dL)	9.3±0.6
Phosphorus (mg/dL)	3.4±0.8
Albumin (g/dL)	3.9±0.7
Total protein (g/dL)	6.9±0.7
Urine density	1013±64
Haemoglobin (g/dL)	13±2
WBC (uL)	13300 (12000, 14400)
Neutrophil (uL)	4370 (3230,6390)
Lymphocyte (uL)	1400 (920, 2000)
C-reactive protein (mg/L)	17 (3, 80)
Ferritin (ng/mL)	121 (34,331)
Fibrinogen (mg/dL)	399 (291, 524)
COVID PCR (N, %)	
Negative	83 (13%)
Positive	553 (87%)
Covid pneumonia	298 (47%)
Exitus	40 (6 %)
Discharge from hospital	596 (94 %)
Duration of hospitalization (days, median, min-max)	5.5 (1,54)

ACE INH; Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, **ARB;** Angiotensin-II receptor blockers, **BUN;** Blood urea nitrogen, **WBC;** White Blood Cell

Among 636 patients 553 (87%) were detected COVID-19 PCR positive and 298 (47%) of those were diagnosed with viral pneumonia. The mean sodium concentration was 137 ± 6 mEq/L among the whole study population. Diabetes mellitus was the most common comorbidity with a percentage of 24 %, followed by hypertension with a percentage of 21 %. Pneumonia was present in 54% of 553 COVID-19 PCR-positive patients (n=298). There was a statistically significant negative

correlation between serum sodium levels and duration of hospitalization (r spearman $-0,372$, $p<0,001$) among the whole study population. A total of 40 (6%) deaths occurred during follow-up.

The comparison of variables between COVID-19 PCR-positive and negative patients was summarized in Table 2.

Table 2: The comparison of baseline parameters between COVID 19 positive versus negative patients

	COVID 19 Positive (n=553)	COVID 19 Negative (n=83)	P Values
Gender (n, %)			
Female	274 (49,5%)	30 (36,1%)	
Male	279 (50,5%)	53 (63,9%)	0.01
Age (years, mean \pm sd)	50 \pm 18	51 \pm 17	0.63
Diabetes Mellitus (n, %)	140 (25%)	13 (16 %)	0,05
Coronary Heart Disease (n, %)	52 (9.4 %)	15 (18.2%)	0.02
Hypertension (n, %)	108 (20 %)	24 (29 %)	0.05
Chronic Kidney Disease (n, %)	45 (8%)	7 (8%)	0.83
Antihypertensive Medicine (n,%)			
ACE inh	42 (8%)	14 (17%)	0.01
ARB	56 (10%)	6 (7%)	0.55
Thiazide	44 (8%)	7 (8%)	0.83
Furosemide	20 (4%)	6 (7 %)	0.13
Calcium channel blockers	56 (10%)	9 (11%)	0.84
Laboratory			
Glucose (mg/dL)	111 (97,135)	114 (96, 137)	0.79
Bun (mg/dL)	14 (11,19)	14(11,19)	0.78
Creatinine (mg/dL)	0.80 (0.66, 0.99)	0.76 (0.63, 0.93)	0.17
Sodium (mEq/L)	134(130, 137)	139 (136, 140)	<0.01
Potassium (mEq/L)	4.1 (3.8,4.4)	4.0 (3.8, 4.4)	0.61
Calcium (mg/dL)	9.3 (8.9,9.7)	9.4(9.1,9.7)	0.20
Phosphorus (mg/dL)	3.3 (2.9, 3.8)	3.3 (2.8, 4.0)	0.85
Albumin (g/dL)	4.1 (3.6,4.5)	4.0 (3.5,4.4)	0.25
Total protein (g/dL)	7.0 (6.6, 7.4)	6.9(6.5, 7.4)	0.10
Urine density	1019(1009, 1023)	1018 (1010, 1026)	0.75
Haemoglobin (g/dL)	13 (12, 14)	13 (12,14)	0.71
WBC (uL)	6635 (5072, 8685)	9140 (6630, 12160)	<0.01
LYMPHOCYTE (uL)	1375 (920, 1987)	1570 (1050, 2150)	0.24
C-reactive protein (mg/L)	48 (8,132)	15 (3,78)	<0.01
Ferritin (ng/mL)	121 (33,329)	118 (37, 401)	0.67
Fibrinogen (mg/dL)	398 (290, 520)	418 (293, 640)	0.18
Exitus (n, %)	40 (7,2 %)	-	<0.01

ACE INH; Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, **ARB;** Angiotensin-II receptor blockers, **BUN;** Blood urea nitrogen, **WBC;** White Blood Cell

The comorbidities of diabetes mellitus, coronary heart disease, and hypertension were more common in positive patients compared to negatives ($p=0.05$, $p=0.02$, $p=0.05$ respectively). There were no statistically significant differences in serum creatinine, potassium, calcium, phosphorus, albumin, total protein, urine density hemoglobin, ferritin, and fibrinogen concentrations in group comparisons (Table 2). The median WBC account was statistically significantly lower ($p<0.01$) and the median C-reactive protein level was higher ($p<0.01$) in

COVID-19 PCR positive patients compared to the negatives ($p<0.01$). The median serum sodium concentration was statistically significantly lower in COVID-19 PCR positive patients compared to negatives [134 (IQR, 130,137) mEq/L in COVID-PCR positives versus 139 (IQR, 136, 140) mEq/L negatives ($p<0.001$)]

We have created another group of patients with and without pneumonia among COVID-19 PCR-positive patients. All comparison analyses were depicted in Table 3.

Table 3: The comparison of baseline parameters among the Covid 19 patients with pneumonia versus without pneumonia

	Patients with pneumonia (n=298)	Patients without Pneumonia (n=255)	P Values
Gender (n, %)			
Female	128 (43%)	146 (57%)	
Male	170 (57%)	109 (43%)	<0.01
Age (years, mean±sd)	60±16	38±12	<0.01
Diabetes Mellitus (n, %)	127 (42%)	13 (5%)	<0.001
Coronary Heart Disease (n, %)	44 (15%)	8 (3%)	<0.001
Hypertension (n, %)	92 (31%)	16 (6%)	<0.001
Chronic Kidney Disease (n, %)	36 (12%)	9 (4%)	<0.001
Antihypertensive Medicine (n,%)			
ACE inh	34 (11%)	8 (3%)	<0.001
ARB	51 (17%)	5 (2%)	<0.001
Thiazide	39 (13%)	5 (2%)	<0.001
Furosemide	20 (7%)	-	<0.001
Calcium channel blockers	51 (17%)	5(2%)	
Laboratory			
Glucose (mg/dL)	120(104,157)	101 (91,116)	<0.001
BUN (mg/dl)	17(13,23)	12 (10,15)	<0.001
Creatinine (mg/dl)	0.9 (0.7, 1.1)	0.74(0.62,0.87)	<0.001
Sodium (meq/L)	136 (133,138)	139 (137,145)	<0.001
Potassium (meq/L)	4.0 (3.7, 4.3)	4.1 (3.9,4.3)	<0.001
Calcium (mg/dl)	9.0(8.7,9.3)	9.6 (9.4, 9.9)	<0.001
Phosphorus (mg/dl)	3.2 (2.7,3.7)	3.5 (3.1,3.9)	<0.001
Albumin (g/dl)	3.6 (3.3, 4.0)	4.5 (4.2,4.7)	<0.001
Total protein (g/dl)	6.8(6.3,7.9)	7.3 (6.9,7.6)	<0.001
Urine density	1020 (1012, 1028)	1014(1008,1020)	<0.001
Haemoglobin (d/dl)	12.7 (11.3,13.9)	13.7 (12.8, 15.0)	<0.001
WBC (uL)	5790 (4460,8225)	7195 (5785, 8820)	<0.001
Lymphocyte (uL)	1000(690,1372)	1915 (1470,2417)	<0.001
C-reactive protein (mg/L)	64 (20.3,115.7)	2.9 (1.7,5.4)	<0.001
Ferritin (ng/mL)	257 (122,523)	33 (15,90)	<0.001
Fibrinogen (mg/dL)	496 (419,600)	292 (245, 342)	<0.001
Exitus (n, %)	40 (13,4 %)	-	<0.001

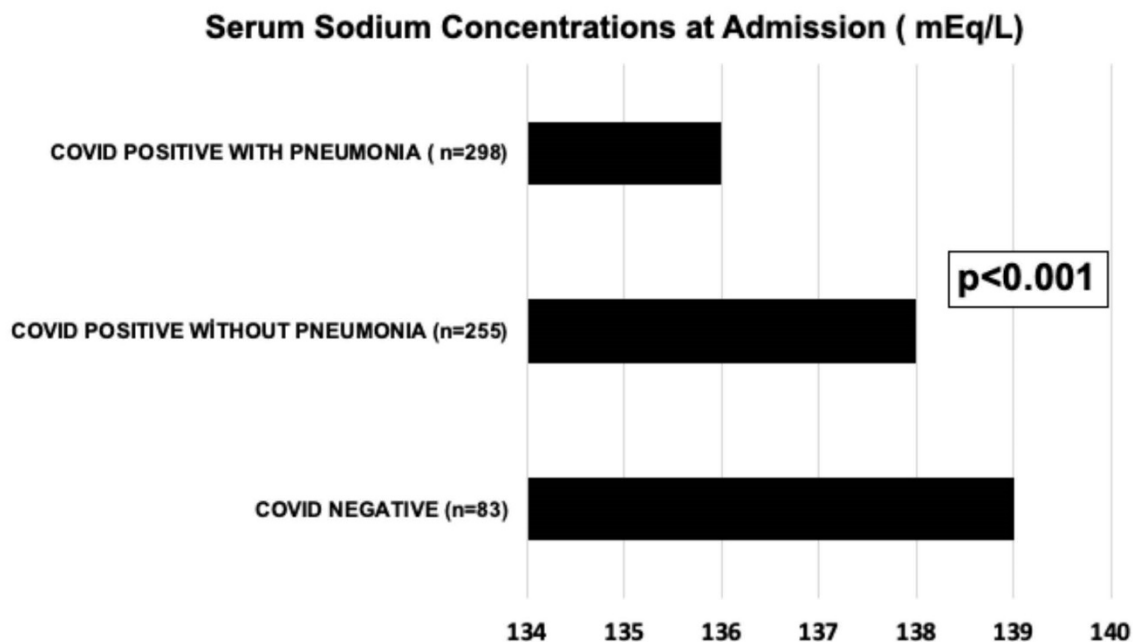
ACE INH; Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, **ARB;** Angiotensin-II receptor blockers, **BUN;** Blood urea nitrogen, **WBC;** White Blood Cell

All comorbidities were more common in patients with pneumonia. The patients with pneumonia were older than those without pneumonia (60 ± 16 vs 38 ± 12 , $p<0.01$). The median creatinine concentration was statistically significantly higher ($p<0.01$) and median serum sodium levels were significantly lower in patients with pneumonia compared to those without pneumonia [136 (IQR, 133.138) mEq/L with pneumonia versus 139 (IQR, 137, 145) mEq/L

without pneumonia ($p<0.001$)]. All deaths occurred among patients with pneumonia [($n=40$ (13.4 %)].

When we analyze the baseline serum sodium concentrations between COVID-19 positive with and without pneumonia and COVID-19 negative patients, a sequential decrease was observed between group comparisons (Figure 1).

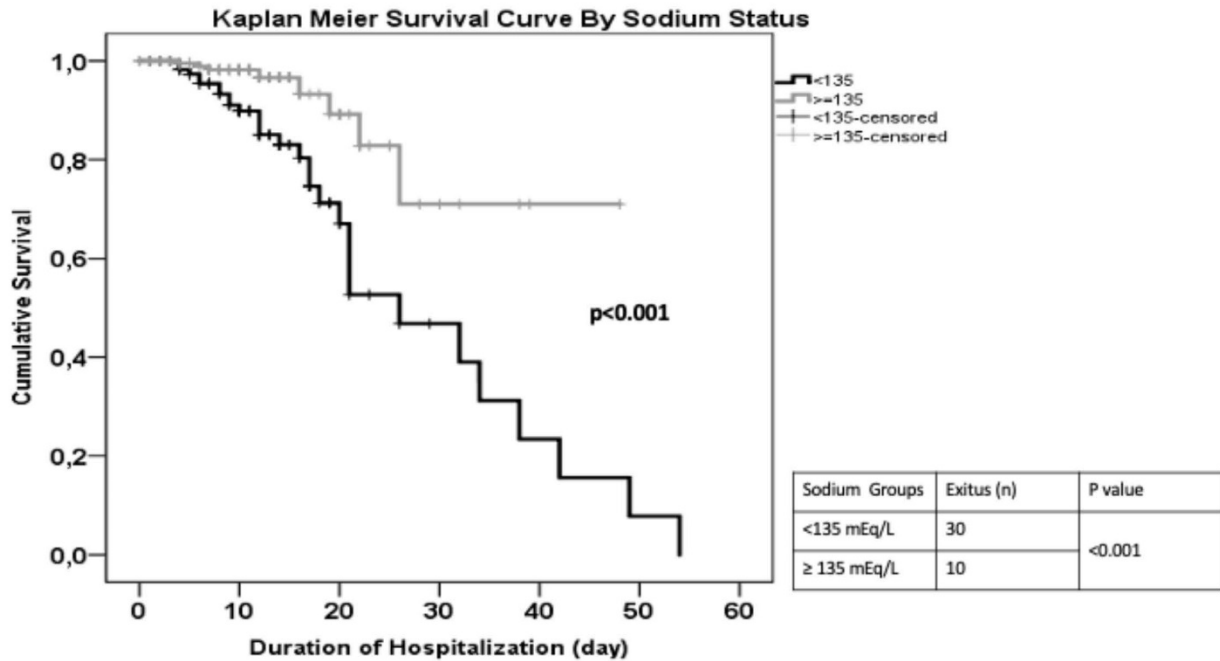
Figure 1: The comparison of serum sodium concentrations of the study population



As shown in Figure 2, there was a statistically significant difference in hospital mortality between the patients with normal serum sodium levels ($Na\geq 135$ mEq/L) and the patients with low serum sodium levels ($Na<135$ mEq/L) ($p<0.001$). At follow-up, a total of 40 (13.4 %) patients died among COVID-PCR positive patients with

pneumonia whereas none without pneumonia group (Table 3).

Figure 2: Kaplan Meier Survival Curve according to the patients' sodium status



The results of univariate cox proportional hazard model showed that having older age [unadjusted odds ratio (OR): 1.03, 95% confidence interval (CI): 1.00, 1.06 , P = 0.01], viral pneumonia [OR, 5.54 , 95%CI: 1.90, 15.5 , P<0.001], higher serum phosphorus levels [OR, 1.42 , 95%CI: 1.05, 1.92 , P=0.02] and having serum sodium levels under 135mEq/L [OR, 3.85 , 95%CI: 1.73, 8.53 , P<0.001] were statistically significantly associated with any cause of in-hospital mortality (Table 4).

Table 4: Factors associated with overall mortality among the whole study population (univariate and multivariate cox regression analyses)

	Univariate		Multivariate*	
	Beta (95 %CI)	P values	Beta (95 %CI)	P values
Gender (n, %, male)	0.77 /0.38, 1.56)	0.48	-	-
Age (years, mean±sd)	1.03 (1.00,1.06)	0.01	-	-
Diabetes Mellitus (n, %)	1.51 (0.77,2.90)	0.22	-	-
Coronary Heart Disease (n, %)	2.03 (0.97, 4.20)	0.06	-	-
Hypertension (n, %)	1.29 (0.65, 2.58)	0.45	1.39 (0.65, 2.97)	0.38
Chronic Kidney Disease (n, %)	1.90(0.88, 4.12)	0.10	1.66 (0.76, 3.63)	0.19
Viral Pneumonia (n,%)	5.54 (1.90, 15.5)	<0.001	5.95 (1.95, 18.1)	0.002
Antihypertensive Medicine (n,%)				
ACE inh	0.74 (0.26, 2.10)	0.57	0.58 (0.20, 1.72)	0.33
ARB	0.71 (0.25,2.04)	0.53	0.60 (0.19, 1.88)	0.38
Thiazide	2.18 (0.82,5.77)	0.11	1.77 (0.63, 5.01)	0.27
Furosemide	0.62 (0.14,2.76)	0.53	0.47 (0.10, 2.07)	0.32
Calcium channel blockers	0.92 (0.41, 2.04)	0.85	0.77 (0.33, 1.79)	0.54
Laboratory				
Glucose (mg/dL)	1.00(0.99,1.01)	0.61	0.99 (0.98, 1.00)	0.70
BUN (mg/dL)	1.01 (0.99,1.02)	0.11	1.0 (0.99, 1.02)	0.38
Creatinine (mg/dL)	1.04 (0.90,1.21)	0.55	1.04 (0.88, 1.23)	0.60
Sodium (mEq/L)	0.89 (0.82, 0.96)	0.004	0.90 (0.84, 0.97)	0.001
Potassium (mEq/L)	1.27 (0.74, 2.18)	0.37	1.41 (0.77, 2.56)	0.25
Calcium (mg/dL)	1.02 (0.61,1.68)	0.93	0.96 (0.57, 1.6)	0.88
Phosphorus (mg/dL)	1.42 (1.05, 1.92)	0.02	1.35 (0.99, 1.84)	0.05
Albumin (g/dL)	0.63 (0.40,1.01)	0.05	0.76 (0.45, 1.26)	0.29
Total protein (g/dL)	0.66 (0.40, 1.08)	0.10	0.73 (0.44, 1.24)	0.25
Urine density	0.99 (0.99, 1.00)	0.08	0.99 (0.99, 1.00)	0.28
Haemoglobin (d/dL)	0.86 (0.73, 1.01)	0.06	0.86 (0.72, 1.02)	0.09
WBC (uL)	1.00 (1.00, 1.00)	0.98	1.00 (1.00, 1.00)	0.28
Lymphocyte (uL)	1.00 (0.99, 1.00)	0.60	1.0 0.99, 1.00)	0.59
C-reactive protein (mg/L)	1.00(0.99,1.00)	0.21	1.00(0.99, 1.00)	0.39
Ferritin (ng/mL)	1.00 (1.00, 1.00)	0.89	1.00 (0.99, 1.00)	0.34
Fibrinogen (mg/dL)	1.00 (0.99, 1.00)	0.68	1.00 (0.99, 1.00)	0.89
Hyponatremia (NA<135 mEq/L)	3.85 (1.73, 8.53)	<0.001	3.58 (1.58, 8.1)	0.002

ACE INH; Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, **ARB;** Angiotensin-II receptor blockers, BUN; Blood urea nitrogen, **WBC;** White Blood Cell

*Adjusted by age, gender, diabetes mellitus, coronary heart disease

Coronary artery disease history was also associated with in-hospital mortality with marginal statistical significance [OR, 1.90, 95%CI: 0.88, 4.12, P=0.06]. Although diabetes mellitus, hypertension, and chronic

kidney disease were found like risk factors for in-hospital mortality, these associations did not reach statistical significance (Table3). Both normal serum sodium levels [OR, 0.89, 95%CI: 0.82, 0.96, P=0.004] and higher serum

albumin levels [OR, 0.63, 95%CI: 0.40 , 1.01 , P=0.05] were protective with marginal statistical significance in unadjusted cox analysis. Multivariable cox model adjusted by age, gender, diabetes mellitus, and coronary heart disease revealed that viral pneumonia [OR, 5.95, 95%CI: 1.95, 18.1, P=0.002] and serum sodium levels lower than 135 mEq/L [OR, 3.58, 95%CI: 1.58, 8.1, P=0.002] were independently associated with in-hospital mortality (Table 4).

DISCUSSION

Our study aimed to evaluate the relationship between hyponatremia and COVID-19 positivity along with the presence of pneumonia and all-cause in-hospital mortality in COVID-19 patients. Our goal was to enhance the literature knowledge about the importance of sodium disturbances regarding the prediction of worse outcomes in this new but wide group of patients. Our results showed that hyponatremia was more prevalent in COVID-19-positive patients, especially with viral pneumonitis and hyponatremia leads to a higher risk of death.

Addressing the electrolyte disturbances, one of the earliest reports from Agarwal et al showed that hyponatremia is a frequent abnormality among COVID-19-positive patients(6). Similar to this article, our study has shown that hyponatremia was more common in patients who had COVID-19 PCR positivity compared to the negatives. This co-occurrence might be explained by simply inadequate dietary intake or loss of fever or diarrhea due to the infection by itself. However, other possible mechanistic relations should be taken into account, such as a possible direct renal tubular epithelial injury due to the viral infection (7) or cytokine-induced impairment of the kidney, which resulted in acute kidney injury and dysfunction of the proximal tubule(8). However, our study is not able to give any information about the cause-effect relationship, since we only analyzed the baseline levels of patients. But with this model, we have excluded the possible effect of treatments for infection on electrolyte levels. Taken all previous reports and our findings together one can suggest that hyponatremia might be an important clue for the diagnosis of COVID-19 infection (9)

Irrespective of the hyponatremia etiology, we have found that it manifests more frequently in patients with viral pneumonia. In one previous report, hyponatremia was significantly associated with viral pneumonia due to the COVID-19 infection (10). In another study from China, it has been documented that among 1254 COVID-19 PCR-positive patients, 9.9% of those had serum sodium levels under 135 mEq/L and the presence of hyponatremia was associated with older age, comorbidities, and pneumonia (11). When we look back on our comparison analyses, all patients with pneumonia were older and have more comorbidities along with medication that might affect electrolyte levels compared to those without pneumonia. Despite all, our cohort is relatively younger than previous reports even patients with viral pneumonitis and diuretic usage is in a lesser degree which might exclude the possible high-level impact of diuretic usage and also a metabolic effect of being elder (12) on serum sodium concentration. Although patients with pneumonia had both moderately increased serum creatinine levels and mildly lower serum albumin levels compared to those without pneumonia, those levels were not predisposing for hypervolemic hyponatremia of nephrotic or hepatic etiology. Another potential explanation of hyponatremia in this group of patients is cardiac dysfunction suggested as an increased expression of angiotensin-converting enzyme-2 that acts as a viral receptor for SARS-Cov-2 and cardiac diseases (11). In one way the upregulation of ACEII leads to hyponatremia and in the other way, it increases the intracellular virus transport which concomitantly results in the progression of the primary disease along with hyponatremia(13). In this present study, we were unable to obtain detailed cardiac evaluation regarding any kind of cardiac failure of the patients at admission which limits us to concluding this possible association between hyponatremia and cardiac hemodynamic disturbance. Another cause of hyponatremia is the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH).

The numerous COVID-19 infection-induced comorbidities such as pneumonia, respiratory failure, and stroke might contribute to SIADH(3). In our cohort, hyponatremia was more profound in the patients with pneumonia, and urine-specific gravity was found higher than in the patients without pneumonia which might be a

clue for SIADH. Since we did not collect the data on urine osmolality or urine sodium excretion level at admission, it restricts the clinical diagnosis of SIADH in our patients to make a clear association.

Another finding in our study is that serum sodium concentration was negatively correlated with in-hospital stay. This finding is not unique, as several previous studies have documented the relationship between hyponatremia and longer duration of hospitalization in different clinical settings (5). Severe pneumonia, need for mechanical ventilation, and need for intensive care unit are more frequent in hyponatremic patients which delays their discharge from the hospital (14, 15).

The most important goal of this current study is to evaluate the possible association between hyponatremia and any cause of in-hospital mortality among COVID-19 patients. In this present study, a multivariable Cox proportional hazards model identified several prognostic markers for 50 -day in-hospital mortality. In univariate analysis, older age, having coronary heart disease, having pneumonia, higher serum phosphorus, lower serum albumin levels, and hyponatremia were significantly associated with any cause of in-hospital mortality. Multivariable analysis adjusted by age, gender, diabetes, and coronary heart disease, only pneumonia and hyponatremia were independently associated with in-hospital mortality. Previously, Carvalho et al reported that hyponatremia was significantly associated with a longer duration of hospitalization, more need for artificial ventilation, and death compared to normo-natremic COVID-19 patients (16). Berni et al have also found a close association between hyponatremia and in-hospital mortality in a small group of patients (17). However, in another prospective study, no significant relationships were found between sodium disturbance and death (18). A different study by Ruiz-Sanchez et al found that hyponatremia was associated with longer hospital stay, but not mortality, contrary, hypernatremia is independently associated with mortality (10). In our study, we excluded the patients who have serum sodium concentration over 145 mEq/L which are few in our cohort. This limits us to conclude another important sodium disturbance in these patients. Those results were similar to another report from

Turkey which assessed sodium disturbances and poor outcomes (19). Similar to our findings another research from Turkey, Emektar et al reported that hyponatremia was more common in pneumonia patients and strongly associated with COVID-19 disease severity. However, this study did not include mortality data (20).

The most significant limitation of our study is the lack of urine output levels and osmolality and urine sodium concentrations which restricts us to evaluate etiology at least in clinical settings. Second, as we depicted previously, we wanted to study only admission levels of sodium to exclude the possible effect on therapies for infection, however final electrolyte changes before discharge or exitus would give us repetitive information about how electrolyte dynamic changes affect poor outcomes in this population. Despite all, to the best of our knowledge, this is the third study from Turkey on this topic, which distinguishes mortality analysis from previous Turkish report by Emektar et al. Our results are also different from another report by Akyil et al by establishing the close association between hyponatremia and early in-hospital mortality (19).

CONCLUSION

The COVID-19 pandemic and its effects on metabolism are still under exploration and any kind of effect of the virus would be served to the medical literature. Hyponatremia seems like a frequent electrolyte abnormality among COVID-19 patients and is more prevalent in those with pneumonia. It might be an important laboratory clue for the diagnosis of these patients. It is very important to establish and treat hyponatremia, since its close association with worse outcomes. Further researches have to be carried out to explore its possible association with response to the treatment, morbidity, in-hospital duration, and mortality.

DISCLOSURES

No conflicts of interest, financial or otherwise, are declared by the authors.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

SMD, EY, UBD conceived and designed the study, EY, HSO, and PAY obtained the study data, SMD analyzed

the data, SMD, UBD interpreted the results of the analysis, SMD and UBD drafted the manuscript and all authors approved the final version of the manuscript.

REFERENCES

1. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med.* 2006;119(7 Suppl 1):S30-5.
2. Dineen R, Thompson CJ, Sherlock M. Hyponatraemia - presentations and management. *Clin Med (Lond).* 2017;17(3):263-9.
3. Krolicka AL, Kruczkowska A, Krajewska M, Kusztal MA. Hyponatremia in Infectious Diseases-A Literature Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(15).
4. Karki L, Thapa B, Sah MK. Hyponatremia in Patients with Community Acquired Pneumonia. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2016;54(202):67-71.
5. Wu Y, Hou B, Liu J, Chen Y, Zhong P. Risk Factors Associated With Long-Term Hospitalization in Patients With COVID-19: A Single-Centered, Retrospective Study. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:315.
6. Aggarwal S, Garcia-Telles N, Aggarwal G, Lavie C, Lippi G, Henry BM. Clinical features, laboratory characteristics, and outcomes of patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Early report from the United States. *Diagnosis (Berl).* 2020;7(2):91-6.
7. Yousaf Z, Al-Shokri SD, Al-Soub H, Mohamed MFH. COVID-19-associated SIADH: a clue in the times of pandemic! *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;318(6):E882-E5.
8. Werion A, Belkhir L, Perrot M, Schmit G, Aydin S, Chen Z, et al. SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule. *Kidney Int.* 2020;98(5):1296-307.
9. Huang D, Lian X, Song F, Ma H, Lian Z, Liang Y, et al. Clinical features of severe patients infected with 2019 novel coronavirus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med.* 2020;8(9):576.
10. Ruiz-Sanchez JG, Nunez-Gil IJ, Cuesta M, Rubio MA, Maroun-Eid C, Arroyo-Espliguero R, et al. Prognostic Impact of Hyponatremia and Hypernatremia in COVID-19 Pneumonia. A HOPE-COVID-19 (Health Outcome Predictive Evaluation for COVID-19) Registry Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:599255.
11. Hu W, Lv X, Li C, Xu Y, Qi Y, Zhang Z, et al. Disorders of sodium balance and its clinical implications in COVID-19 patients: a multicenter retrospective study. *Intern Emerg Med.* 2021;16(4):853-62.
12. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(3):G1-47.
13. Post A, Dullaart RPF, Bakker SJL. Sodium status and kidney involvement during COVID-19 infection. *Virus Res.* 2020;286:198034.
14. Uribarri A, Nunez-Gil IJ, Aparisi A, Becerra-Munoz VM, Feltes G, Trabattoni D, et al. Impact of renal function on admission in COVID-19 patients: an analysis of the international HOPE COVID-19 (Health Outcome Predictive Evaluation for COVID 19) Registry. *J Nephrol.* 2020;33(4):737-45.
15. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA.* 2020;323(24):2493-502.
16. De Carvalho H, Letellier T, Karakachoff M, Desvaux G, Caillon H, Papuchon E, et al. Hyponatremia is associated with poor outcome in COVID-19. *Journal of Nephrology.* 2021;34(4):991-8.
17. Berni A, Malandrino D, Parenti G, Maggi M, Poggesi L, Peri A. Hyponatremia, IL-6, and SARS-CoV-2 (COVID-19) infection: may all fit together? *J Endocrinol Invest.* 2020;43(8):1137-9.
18. Cuesta M, Slattery D, Goulden EL, Gupta S, Tatro E, Sherlock M, et al. Hyponatraemia in patients with community-acquired pneumonia; prevalence and aetiology, and natural history of SIAD. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;90(5):744-52.

19. Tokgoz Akyil F, Akyil M, Coban Agca M, Gungor A, Ozanturk E, Sogut G, et al. Hyponatremia prolongs hospital stay and hypernatremia better predicts mortality than hyponatremia in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Tuberk Toraks*. 2019;67(4):239-47.
20. Emine Emektar FNK, Filiz Koc, Seda Dagar, Huseyin Uzunozmanoglu, Seref Kerem Corbacioglu. Evaluation of Hyponatremia and Predictors of Hyponatremia in Patients Hospitalized with Th COVID-19. *Euroasian J Emerg Med*. 2021;20(3):183-9.

Hipotiroidizm Tanılı Hastalarda Levotiroksin Tedavisinin Oküler Vasküler Sistem Üzerine Etkilerinin İncelenmesi

EVALUATION OF THE EFFECT OF LEVOTHYROXINE TREATMENT ON OCULAR VASCULAR SYSTEM IN PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM

Çağatay Emir ÖNDER¹, Ali Mert KOÇER², Mesut ÖZDEMİR³, Şerife Mehlika KUŞKONMAZ⁴, Merve Temmuz AYDOĞAN³, Sevde Nur FIRAT⁴, Pınar KÖŞEKAHYA⁵

¹ Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Türkiye

² Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları, İstanbul, Türkiye

³ Etilik Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları, Ankara, Türkiye

⁴ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Türkiye

⁵ Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları, AnkaraTürkiye

ÖZ

Amaç: Sistemik vasküler değişikliklerin görülebildiği hipotiroidizm, tiroid hormonlarının yetersiz salgılanması ile karakterize endokrin sistem hastalığıdır. Bu çalışmada primer hipotiroidisi olan hastaların hipotiroid ve ötiroid dönemlerinde retina ve koroid vasküler değişikliklerinin kantitatif olarak optik koherens tomografi anjiografi (OKTA) ile incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Aşık veya tedavi gerektiren subklinik hipotiroidisi olan 20 hastanın 40 gözü çalışmaya dahil edildi. Hastalar hipotiroid ve levotiroksin tedavisi sonrası ötiroid dönemde OKTA ile değerlendirildi. OKTA cihazı ile foveal avasküler zon (FAZ) ve koryokapillaris akım (KA) değerleri ile yüzeysel kapiller pleksus (YKP), derin kapiller pleksus (DKP) ve radyal peripapiller kapiller pleksus (RPKP) vasküler dansite verileri elde edildi.

Bulgular: YKP, DKP ve RPKP vasküler dansite değerlerinde hipotiroid ve ötiroid dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tümü için $p>0,05$). 1,2 ve 3 mm tarama paternleri kullanılarak yapılan KA ölçümlerinde ise ötiroid dönemde hipotiroid döneme göre istatistiksel anlamlı artış görüldü (sırasıyla $p=0,037$; $p=0,035$; $p=0,021$). 1 ve 2 mm KA değerleri ötiroid dönemdeki sT4 düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterirken ($r=0,596$; $p<0,001$ ve $r=0,402$; $p=0,012$); 1 mm KA ölçümleri ile hasta yaşı ve ötiroid dönemdeki TSH düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0,380$; $p=0,016$ ve $r=-0,351$; $p=0,031$).

Sonuç: Bu çalışmada ötiroid dönemde hipotiroid dönemle karşılaştırıldığında artmış KA hızı saptanmıştır. Bu değişikliklerin hipotiroidide görülebilen sistemik vasküler değişiklikler ile ilişkili olabileceği ve hipotiroidi tanılı hastalarda olası vasküler etkilerin saptanmasında OKTA ile oküler akımın değerlendirilmesinin önemli olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Hipotiroidizm, Koroid pleksus, Optik koherens tomografi, Retina damarları.

Çağatay Emir ÖNDER

Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Türkiye
E-posta: drcagatayonder@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-0293-2309>

ABSTRACT

Objective: Hypothyroidism, in which systemic vascular changes can be seen, is an endocrine system disease characterized by insufficient secretion of thyroid hormones. In this study, it was aimed to quantitatively investigate retinal and choroidal vascular changes in patients with primary hypothyroidism during the hypothyroid and euthyroid periods by optical coherence tomography (OCTA).

Materials and Methods: Forty eyes of 20 patients with overt or subclinical hypothyroidism requiring treatment were included in the study. The patients were evaluated with OCTA in the euthyroid period after hypothyroid and levothyroxine treatment. Foveal avascular zone (FAZ) and choriocapillaris flow (CF) values, superficial capillary plexus (SCP), deep capillary plexus (DCP) and radial peripapillary capillary plexus (RPCP) vascular density data were obtained with the OCTA device.

Results: There was no statistically significant difference between hypothyroid and euthyroid periods in the vascular density values of SCP, DCP and RPCP ($p>0,05$ for all). On the other hand, statistically significant increases were observed in the euthyroid period compared to the hypothyroid period in CF measurements made using 1,2 and 3 mm scanning patterns ($p=0.037$; $p=0.035$; $p=0.021$ respectively). While 1 and 2 mm CF values were positively correlated with fT_4 levels in the euthyroid period ($r=0.596$; $p<0.001$ and $r=0.402$; $p=0.012$); A negative correlation was found between 1 mm CF measurements and patient age and TSH levels in the euthyroid period ($r=-0.380$; $p=0.016$ and $r=-0.351$; $p=0.031$).

Conclusion: In this study, increased CF rate was found in the euthyroid period compared to the hypothyroid period. It is thought that these changes may be related to the systemic vascular changes that can be seen in hypothyroidism, and the evaluation of ocular flow with OCTA is important in detecting possible vascular effects in patients with hypothyroidism.

Keywords: Hypothyroidism, Choroid plexus, Optical coherence tomography, Retinal vessels.

İnsan vücudunda birçok sistemin normal fonksiyonu ve metabolizmanın düzenlenmesinde görev alan tiroid hormonlarının yetersiz salgılanmasıyla karakterize olan hipotiroidi dünya çapında yaygın görülen bir hastalıktır. Çoğunluğunu primer hipotiroidizmin oluşturduğu bu klinik tablonun başlıca nedenleri otoimmün tiroidit (Hashimoto hastalığı) ile iyot eksikliğidir ve tedavisinde levotiroksin (LT4) replasmanı uygulanmaktadır (1). Hipotiroidizm hastalık derecesine göre aşikar veya subklinik olarak görülebilir ve bu iki durum için hastalık prevalansları sırasıyla %0,37 ve %3,8 olarak bildirilmiştir (2). Soğuğa tahammülsüzlük, kabızlık, yorgunluk, kilo alımı, saç dökülmesi, kuru cilt ve geri dönüşümlü bilişsel bozukluk gibi klinik belirtiler hipotiroidizmde görülebilmektedir (3). Kardiyak debi ve

kalp hızında azalma ile sistemik vasküler dirençte artma hipotiroidizmin vasküler sistem üzerine etkileri arasındadır (4). Ayrıca, hipotiroidi tanılı hastalarda ateroskleroz ve artmış kardiyovasküler mortalite bildirilmiştir (5).

Retina insan vücudunda vasküler sistemin non-invaziv olarak görüntülenebildiği ve diyabet, hipertansiyon gibi sistemik hastalıkların vasküler etkilerinin saptanabildiği tek dokudur. Eritrosit hareketi kontrastını tespit ederek aynı noktadan yaptığı ölçümler ile kan akım hızını ölçebilen optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA), retina ve koroid vasküler yapısının ve perfüzyonunun ayrıntılı olarak görüntülenmesini sağlayan non-invaziv yeni bir tekniktir (6-8). Bu özelliğinden dolayı sistemik hastalıkların vasküler yapılar üzerine etkisinin saptanmasında ve takibinde önemli bir görüntüleme

cihazıdır (7). Literatürde endokrinolojik hastalıklarda retina ve koroidin OKTA ile görüntülenmesine dayanan çalışmalar daha çok Graves hastalığında (9,10) yapılmış olmakla birlikte hipotiroidi hastalarında oküler perfüzyonun değerlendirilmesi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (11).

Bu çalışmada ise ortada olan veya tedavi gerektiren subklinik hipotiroidi hastalarında oküler vasküler sistem hipotiroid ve ötiroid dönemde OKTA ile incelenerek LT4 replasman tedavisinin vasküler sistem üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Bu çalışma Ulucanlar Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi ile Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2020 ile 2022 tarihleri arasında prospektif olarak yapılmıştır. Çalışma için etik kurulundan onay alındı (Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik kurulu, 93471371-514.10, 10/12/2020) ve Helsinki Bildirgesi ilkelerine uyuldu. Çalışmaya katılan her hastadan aydınlatılmış onam alındı.

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği polikliniğine başvuran aşikar veya tedavi gerektiren subklinik hipotiroidisi olan hastalar çalışmaya alındı. Aşikar hipotiroidizm TSH düzeylerinin referans aralığının üst sınırından fazla olması ($> 4,5$ mIU/L) ve sT4 düzeyinin ise referans aralığının alt sınırının altında olması ile tanımlanırken; tedavi gerektiren subklinik hipotiroidizm ise normal sT4 düzeyi varlığında serum TSH düzeyinin 10 mIU/L ve üzeri olması olarak belirlendi (12).

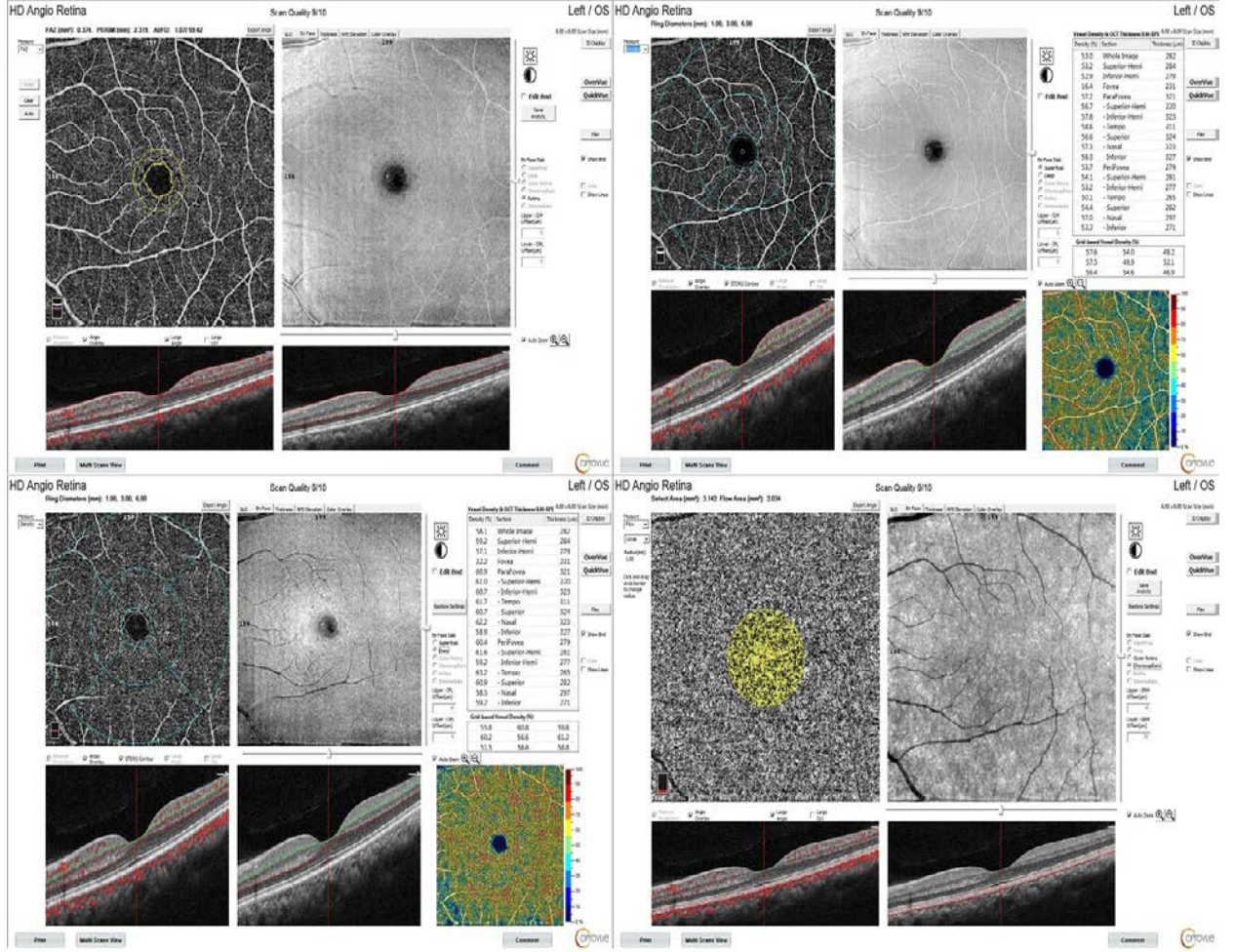
Tüm hastalara OKTA ölçümleri öncesinde Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) testi, göz içi basıncı ölçümü, biyomikroskopi ile ön segment ve fundus muayenesini içeren detaylı bir oftalmolojik muayene yapıldı. Hastaların ayrıca yaş, cinsiyet, hipotiroid ve ötiroid önelemlerdeki serum TSH ve sT4 düzeyleri ile tanı anından ötiroid döneme kadar geçen süreleri kaydedildi.

Çalışma için dışlama kriterleri; oküler cerrahi öyküsü, herhangi bir oküler hastalık varlığı, 1,50 diyoptriden yüksek sferik veya silindirik kırma kusuru, göz aksiyel uzunluğu > 25 mm ile < 20 mm, göz içi basıncı

> 21 mmHg, EİDGK $< 0,9$, hipotiroidi dışında herhangi bir sistemik hastalık varlığı, malignite öyküsü, sistemik TA $> 140/90$ mmHg, hipotiroidizm semptom süresi < 6 ay, gebelik ile sigara ve alkol kullanımı olarak belirlendi.

Çalışma kriterlerine uygun 20 hastanın 40 gözü hipotiroid dönemde ve LT4 replasman tedavisi sonrası ötiroid dönemde ayrı ayrı OKTA ile incelendi. OKTA ölçümleri hasta istirahati sonrası diüurnal varyasyon etkisini en aza indirmek amacı ile aynı saat aralığında (14:00-15:00) yapıldı. OKTA ölçümleri için XR Avanti AngioVue (Optovue, Fremont, California, USA) (Version 2017.1.0.151) cihazı kullanıldı. Makula 6×6 mm görüntüler alınarak değerlendirildi. OKTA cihazının yazılımı yüzeyel kapiller pleksus (YKP) ve derin kapiller pleksus (DKP) vasküler dansitelerini ölçmek için makula üzerine otomatik olarak fovea merkezli 1, 3 ve 6 mm çapında üç daire yerleştirmektedir (Şekil 1).

Şekil 1



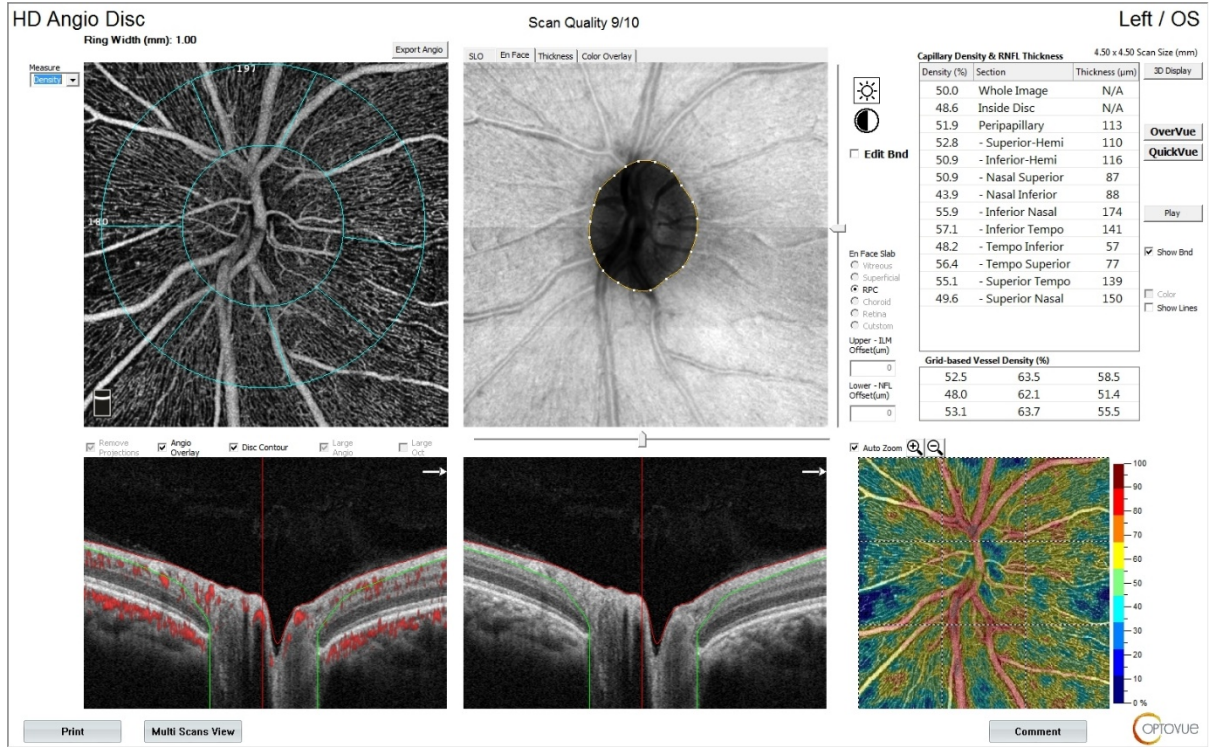
Foveal avasküler zon (sol-üst), yüzeyel kapiller pleksus (sağ-üst), derin kapiller pleksus (sol-alt) ve koryokapillaris (sağ-alt) incelenmesine ait optik koherens tomografi anjiyografi makula analizi görüntüleri.

Foveal bölge 1 mm çapındaki dairesel alan, parafoveal bölge 3 mm çapında orta dairesel alan ve perifoveal bölge ise 6 mm çapındaki dış dairesel alan olarak tanımlanmaktadır. Vasküler dansite retina kapillerlerinin izlendiği alanın yüzdesi olarak tanımlanmaktadır. Vasküler dansite verileri tüm alan, superior-yarı alan, inferior-yarı alan, fovea, parafovea ve perifovea olmak üzere otomatik olarak hesaplanmaktadır. Ayrıca, makula analizi ile foveal avasküler zon (FAZ) alanı, FAZ asirkülarite indeksi (Aİ) ve foveal dansite-300 (FD-300) değerleri elde edildi (Şekil 1). Aİ, FAZ çevresinin FAZ ile eşit alana sahip bir dairenin çevresine oranı olarak; FD-300

değeri ise FAZ'ın 300 µm içerisindeki damarsal yoğunluk yüzdesi olarak tanımlanmıştır. Koryokapillaris akım (KA) ölçümleri OKTA cihazının akım analiz aracı ile 1, 2 ve 3 mm yarıçaplı daireler yerleştirilerek elde edildi (Şekil 1).

Makula analizi sonrasında, tüm katılımcılara radyal peripapiller kapiller pleksus (RPKP) vasküler dansite değerini ölçmek için optik sinir başı tarama modu (4,5 x 4,5 mm alan) kullanılarak optik disk ölçümleri yapıldı (Şekil 2).

Şekil 2



Optik koherens tomografi anjiyografi optik disk analiz modu ile elde edilen radyal peripapiller kapiller pleksus görüntüsü.

Bu cihaz, RPKP vasküler yoğunluğunu hesaplamak için 2 ve 4 mm çaplı iki optik disk merkezli daireyi (iç ve dış) otomatik olarak yerleştirerek tüm görüntü, disk içi ve peripapiller alan vasküler dansite ölçümlerini hesaplamaktadır (Şekil 2). Peripapiller damar yoğunluğu bölgesi otomatik olarak iki eşit yarı alana (üst ve alt) bölünebilmektedir. OKTA görüntü kalitesi 8/10'un altında olan veya artefakt saptanan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

İstatiksel analiz

Hastaların tüm verileri SPSS (Statistical Package for Social Science) 22.0 sürümü kullanılarak kaydedilmiş ve analiz edilmiştir. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalaması±standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler ise medyan (minimum-maksimum) olarak sunuldu. Hipotiroid ve ötiroid

dönemde elde edilen ölçümlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. Veriler arasındaki korelasyon Spearman korelasyon testi kullanılarak saptandı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 20 hipotiroid hastanın 40 gözü dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

	Hipotiroid dönem (n=20)	Ötiroid dönem (n=20)	<i>p</i>
TSH (mIU/L)	13,0 (8,8-149,0)	2,0 (0,5-4,2)	<0,001
sT4 (ng/dl)	0,7 (0,2-1,3)	1,3 (1,0-2,0)	<0,001
Yaş (yıl)	33,9±11,2		
Cinsiyet (n)			
Kadın	16 (%80)		
Erkek	4 (%20)		
Ötiroid döneme kadar geçen süre (ay)	7,4±2,5		

TSH: Tiroid stimüle edici hormon, **sT4:** serbest tiroksin, **SS:** Standart sapma.

Normal dağılım gösteren veriler ortalama±SS olarak, normal dağılım göstermeyen veriler medyan (minimum-maksimum) olarak sunuldu. Kategorik değişkenler n (yüzde) olarak verildi. Normal dağılım göstermeyen bağımlı grupların karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı değerler tabloda koyu renkle gösterilmiştir.

Aşıkır veya tedavi gerektiren subklinik hipotiroidisi olan hastaların ilk OKTA ölçümleri yapıldıktan sonra başlanan LT4 replasman tedavisi sonrasında ötiroid durumun sağlanmasına kadar geçen ortalama süre 7,4±2,5 (3,0-13,0) ay olarak hesaplandı. Başlangıçta hastaların TSH düzeyleri 13,0 (8,8-149,0) mIU/L iken ötiroid dönemde ise 2,0 (0,5-4,2) mU/L idi ($p<0,001$).

sT4 düzeyleri ise başlangıçta 0,7 (0,2-1,3) ng/dl, ötiroid dönemde 1,3 (1,0-2,0) ng/dl saptandı ($p<0,001$).

Hastaların hipotiroid ve ötiroid dönemlerde ölçülen RPKP vasküler dansite ölçümlerinin karşılaştırılması Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Hastaların hipotiroid ve ötiroid dönemlerde ölçülen radyal peripapiller kapiller pleksus dansite ölçümlerinin karşılaştırılması.

	Hipotiroid dönem (n = 40)	Ötiroid dönem (n =40)	<i>p</i>
Tüm görüntü (%)	50,4 (46,9-55,6)	50,9 (45,7-54,7)	0,806
Disk içi (%)	51,9 (43,8-60,4)	51,0 (38,9-59,7)	0,874
Peripapiller alan (%)	53,7 (48,8-58,7)	52,9 (48,8-56,8)	0,801
Superior-yarı alan (%)	53,7 (48,6-60,8)	53,5 (47,1-57,9)	0,615
İnferior-yarı alan (%)	53,0 (48,2-57,8)	52,8 (48,8-57,9)	0,461

Normal dağılım göstermeyen veriler medyan (minimum-maksimum) olarak sunuldu. Normal dağılım göstermeyen bağımlı grupların karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

RPKP tüm görüntü, disk içi ve peripapiller alan vasküler dansite değerleri için hipotiroid ve ötiroid dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,806; p=0,874; p=0,801).

Tablo 3'de hastaların hipotiroid ve ötiroid dönemlerde elde edilen FAZ, YKP ve DKP vasküler dansite ile KA ölçümleri verilmiştir.

Tablo 3. Hastaların hipotiroid ve ötiroid dönemlerinde elde edilen foveal avasküler zon, yüzeyel ve derin kapiller pleksus vasküler dansite ile koryokapillaris akım ölçümlerinin karşılaştırılması.

	Hipotiroid dönem (n=40)	Ötiroid dönem (n=40)	p
FAZ			
Alanı (mm ²)	0,24 (0,08-0,57)	0,24 (0,07-0,60)	0,276
Asirkülarite indeksi	1,09 (1,05-1,57)	1,09 (1,06-1,29)	0,465
Foveal dansite-300 (%)	55,7 (47,3-62,4)	54,7 (45,7-64,1)	0,649
YKP vasküler dansite (%)			
Tüm alan	50,8 (44,8-70,7)	51,3 (35,9-58,6)	0,546
Superior-yarı alan	50,4 (42,1-70,7)	51,2 (34,0-58,4)	0,789
İnferior-yarı alan	51,3 (45,1-70,6)	51,5 (37,8-58,8)	0,411
Fovea	21,0 (6,4-51,0)	22,1 (4,9-36,1)	0,969
Parafovea	54,7 (42,1-70,9)	55,1 (38,9-59,7)	0,874
Perifovea	51,1 (44,8-70,8)	52,0 (34,5-58,5)	0,298
DKP vasküler dansite (%)			
Tüm alan	52,4 (23,8-59,4)	54,2 (37,5-59,7)	0,267
Superior-yarı alan	52,8 (22,8-59,1)	54,7 (34,8-60,7)	0,165
İnferior-yarı alan	52,7 (25,2-59,7)	54,0 (38,5-60,8)	0,488
Fovea	42,3 (15,4-55,1)	41,5 (19,5-53,4)	0,185
Parafovea	57,2 (21,0-62,2)	57,9 (48,7-63,9)	0,245
Perifovea	54,5 (25,9-61,6)	56,2 (36,0-62,2)	0,216
Koryokapillaris akımı (mm ²)			
1 mm	2,09 (1,88-2,37)	2,17 (1,96-2,32)	0,037
2 mm	8,71 (7,54-9,51)	8,80 (8,06-9,32)	0,035
3 mm	20,01 (16,65-21,47)	20,23 (18,75-21,29)	0,021

FAZ: Foveal avasküler zon, YKP: Yüzeyel kapiller pleksus, DKP: Derin kapiller pleksus.

Normal dağılım göstermeyen veriler medyan (minimum-maksimum) olarak sunuldu. Normal dağılım göstermeyen bağımlı grupların karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı değerler tabloda koyu renkle gösterilmiştir

FAZ parametrelerinde (FAZ alanı, Aİ, FD-300) hipotiroid ve ötiroid dönemler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (tüm parametreler için $p>0,05$). Benzer şekilde YKP ve DKP tüm görüntü, fovea, parafovea ve perifovea vasküler dansite değerlerinde istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (tüm parametreler için $p>0,05$). 1, 2 ve 3 mm tarama paternleri kullanılarak yapılan KA ölçümlerinde ötiroid dönemde hipotiroid döneme göre istatistiksel anlamlı artış saptandı (sırasıyla $p=0,037$; $p=0,035$; $p=0,021$).

Korelasyon analizinde 1 mm KA ölçümleri ile hastaların ötiroid dönemdeki serum sT4 düzeyleri ile pozitif korelasyon ($r=0,596$; $p<0,001$); serum TSH düzeyi ($r=-0,351$; $p=0,031$) ve hasta yaşı ile negatif korelasyon ($r=-0,380$; $p=0,016$) saptandı. 2 mm KA ölçümleri ise sadece hastaların ötiroid dönemdeki sT4 düzeyleri ile istatistiksel anlamlı olarak pozitif korelasyon gösterdi ($r=0,402$; $p=0,012$). 3 mm KA ölçümleri ile hasta yaşı ve ötiroid dönemdeki serum TSH ve sT4 düzeyleriyle anlamlı korelasyon bulunmadı (sırasıyla $p=0,299$; $p=0,085$; $p=0,294$). Hastaların ötiroid döneme kadar geçen süreleri ile 1, 2 ve 3 mm KA ölçümleri arasında da anlamlı korelasyon saptanmadı (sırasıyla $p=0,877$; $p=0,358$; $p=0,297$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada herhangi bir göz hastalığı olmayan aşikar veya tedavi gerektiren subklinik hipotiroidisi olan hastalarda retinal vasküler sistem ve KA hipotiroid ve ötiroid dönemlerde OKTA ile değerlendirilmiş ve KA'da ötiroid dönemde hipotiroid döneme göre artış izlenmiştir.

Tiroid hormonları kardiyovasküler sisteminin normal fonksiyonunda önemli bir rol aldığından hipotiroidizm bradikardi ve ateroskleroz gibi çeşitli kardiyak ve vasküler problemlere yol açabilmektedir (4). Hipotiroidide endotelial nitrik oksit seviyesinin düşmesiyle kalp debisinde azalma ve bunun sonucu olarak da sistemik vasküler dirençte artış meydana gelebilir. Beta adrenarjik sistemi düzenleyen tiroid hormonlarının seviyesinde azalma ise bradikardi ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca, renin karaciğerde triiyodotironin (T3) uyarısı ile sentezlendiği için hipotiroidizm renin seviyelerinde azalmaya yol açarak diyastolik hipertansiyona sebep olabilmektedir. Bunlara ek olarak tiroid hormonlarının

anjiogenez üzerinde de etkili olduğu bildirilmiştir (4- 5). Hipotiroidi gibi sistemik vasküler etkilenme görülebilen hastalıkların oküler vasküler sistem üzerine etkilerini OKTA yöntemiyle gösteren çalışmalar daha önce literatürde bildirilmiştir. Bu çalışmalarda retinal vasküler değişikliklerin görüntülenmesinin bu hastalıkların sistemik vasküler etkilerinin saptanmasında önemli rol oynayabileceği düşünülmüştür (7, 13, 14).

Literatürde hipotiroid hastaların retina perfüzyonunu inceleyen yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Yıldız ve ark. (11) daha önce tedavi almamış aşikar hipotiroidisi olan 24 hastanın 48 gözü ile 28 sağlıklı kontrolün 56 gözünü OKTA ile incelemişlerdir. Bu çalışmada DKP fovea vasküler dansitesi için anlamlı fark bulunmazken; hipotiroidi grubunda tüm görüntü, parafovea ve perifovea vasküler dansite değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. YKP incelendiğinde ise tüm görüntü, fovea ve perifovea vasküler dansiteleri arasında anlamlı fark saptanmazken; parafovea vasküler dansitesi hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Yazarlar sonuçlarını gözün arka segment dolaşımının hipotiroidizmde görülebilen sistemik vasküler değişikliklerin göstergesi olarak yorumlamışlardır. DKP'deki perfüzyon azalmasının hipotiroidide meydana gelen kalp debisindeki azalma sonucu; YKP'deki perfüzyon artışının ise hipoperfüzyona bir cevap olarak iç retinada vazodilatör mekanizmanın indüklenmesi ile meydana geldiğini savunmuşlardır. Ayrıca tedavi sonrası maküler perfüzyon verilerinin bu çalışmada yer almaması çalışmanın önemli bir limitasyonu olarak bildirilmiştir (11). Çalışmamızda ise aynı hastalarda hipotiroid ve ötiroid dönemde veriler elde edilmiş olup katılımcılardan kaynaklanabilecek yapısal ve sistemik farklılıklar elimine edilmiştir. Çalışmamızda hipotiroid ve ötiroid dönemlerde OKTA ile elde edilen FAZ alanı, Aİ, FD-300 ile YKP ve DKP vasküler dansite ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Fakat, tüm katılımcıların hipotiroidizm semptom süresi altı aydan daha kısa olması ve ötiroid dönem sağlandıktan sonra erken dönemde ölçümlerin yapılması geç dönemde ortaya çıkabilecek makuladaki kronik değişikliklerin saptanamamasına neden olmuş olabilir. Ayrıca, çalışmamızdaki hastaların hipotiroid ve ötiroid

dönemlerindeki makula perfüzyonları arasında fark saptanmaması çalışmamızın hem aşikar hipotiroidi hem de subklinik hipotiroidi hastalarını içermesine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Diyabet ve hipertansiyon gibi sistemik vasküler etkileri olan hastalıkların retinal vasküler sistem üzerine etkilerinin hastalık süresi ile ilişkili olması görüşümüzü destekler niteliktedir (15, 16).

Retinal vasküler değişikliklerin aksine koroid kalınlığında ve akımında sistemik vasküler sistem ile ilişkili olarak akut etkiler görülebilmektedir (17). Ayrıca koroid kan akımının ve kalınlığının kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (18). Çalışmamızda OKTA cihazının 1, 2 ve 3 mm tarama paternleri kullanılarak elde edilen tüm KA ölçümlerinin ötiroid dönemde hipotiroid döneme göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca, 1 ve 2 mm KA ölçümleri ile hastaların ötiroid dönemdeki serum sT4 düzeyleri ile pozitif korelasyon saptanırken; 1 mm KA ölçümleri ile hasta yaşı ve ötiroid dönemdeki serum TSH düzeyleri ile negatif korelasyon görülmüştür. Tedavi sonrası KA değerlerinin artış göstermesinin hipotiroid dönemde kalp debisinde ve kalp hızında azalma ile sistemik vasküler direncin artması sonucu KA azalmaya neden olabileceği düşünülmektedir. Hastaların ötiroid dönemdeki KA ölçümlerinin sT4 düzeyleri ile pozitif, TSH düzeyleri ile negatif korelasyon göstermesi de bu düşüncemizi desteklemektedir. Ayrıca, çalışmamızdaki hasta yaşı ile KA arasında görülen ters korelasyon literatür ile uyumludur (19, 20).

Retinal ve koroidal vasküler akımın azalması birçok retinal hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Diyabet ve hipertansiyonda oküler perfüzyonun azalması ile meydana gelen retinal iskemi sonucu hastaların görme keskinliğinde azalma olabilmektedir. KA'da azalma sonucu gelişen koroid iskemisi yaşa bağlı makula dejenerasyonun gelişmesinde önemli bir rol oynamaktadır (21). Ayrıca, glokom gelişiminde optik disk vaskülarizasyonu kritik bir öneme sahiptir ve azalmış optik disk kan akımı glokom progresyonu ile ilişkilendirilmiştir. Anemi ve diyabet gibi sistemik hastalıklarda optik disk kan akımının azaldığı saptanmış olup bunun glokom progresyonu için bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (7, 22). Çalışmamızda

ise hipotiroid ve ötiroid dönem karşılaştırıldığında YKP, DKP ve RPKP vasküler dansite değerlerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmazken, KA'da ötiroid dönemde artmış değerler elde edilmiştir. Sonuçlarımız hipotiroidizmin akut dönemde retinal kapillerlerde belirgin etkisinin olmayabileceğini fakat KA'nın azalmasının kronik dönemde koroid tabakasından difüzyon ile beslenen dış retinal katmanlarda hasara neden olabileceği ve bazı retinal hastalıklarda serum tiroid hormon düzeylerinin hastalık progresyonunda etkili olabileceği ön görülmektedir (23, 24).

Literatür taraması çalışmamızın hipotiroid hastalarda LT4 replasmanı öncesi ve sonrası retinal ve koroidal vasküler değişiklikleri inceleyen ilk çalışma olduğunu göstermektedir. Çalışmada OKTA cihazı kullanılmış ve tüm veriler cihaz tarafından otomatik ve kantitatif olarak verilmiştir. Ayrıca, tüm sistemik ve oküler hastalıklar dışlandığı için sonuçlarımızın hipotiroidizm tedavisinin etkilerini daha doğru şekilde gösterdiği düşünülmektedir. Bununla birlikte bu dışlama kriterleri çalışmamıza dahil edilebilen katılımcı sayısının sınırlı sayıda kalmasına yol açmıştır. Sonuçlarımız koroid akımı hakkında daha detaylı bilgi verebilen koroid kalınlığı ölçümünü içermemektedir. Ayrıca; yeni tanı almış hastaların çalışmaya dahil edilmesi, LT4 tedavisiyle ötiroid durumun sağlanması sonrasında hastalarda sadece erken dönemde OKTA ölçümlerinin yapılması gibi nedenlerle sonuçlarımızın hipotiroidizmin kronik dönem etkilerini yansıtmakta sınırlı kaldığı düşünülmektedir. Bundan dolayı hipotiroidi hastalarında LT4 replasman tedavisi sonrası daha uzun periyotta ve daha geniş popülasyon kullanılarak yapılacak çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Sonuç olarak; bildiğimiz kadarı ile bu çalışma hipotiroidi hastalarında hipotiroid dönem ile LT4 replasman tedavisi sonrasında ötiroid dönemde retinal vasküler sistemin ve koryokapillarisin OKTA yöntemi ile karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Çalışmamızın sonuçları aşikar ve tedavi gerektiren subklinik hipotiroidi hastalarında hipotiroid ve ötiroid dönemleri arasında retinal vasküler sistemde değişiklik olmadığını fakat KA'da ise ötiroid dönemde hipotiroid döneme göre önemli ölçüde artış olduğunu ve bu artışın serum sT4 ve TSH düzeyleri ile korele olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla,

hipotiroid hastalarda OKTA ile retinal vasküler sistemin görüntülenmesinin hipotiroidinin sistemik vasküler etkilerini saptamada ve takibinde önemli bir yöntem olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Chaker L, Razvi S, Bensenor IM, Azizi F, Pearce EN, Peeters RP. Hypothyroidism. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):30.
2. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):923-931.
3. Wang Y, Sun Y, Yang B, Wang Q, Kuang H. The management and metabolic characterization: hyperthyroidism and hypothyroidism. *Neuropeptides*. 2022;97: 102308.
4. Udovic M, Pena RH, Patham B, Tabatabai L, Kansara A. Hypothyroidism and the Heart. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2017;13(2):55-59.
5. Jabbar A, Pingitore A, Pearce SH, Zaman A, Iervasi G, Razvi S. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(1):39-55.
6. Rocholz R, Corvi F, Weichsel J, Schmidt S, Staurengi G. OCT Angiography (OCTA) in Retinal Diagnostics. In: Bille JF, ed. *High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology: New Frontiers in Biomedical Optics*. Cham (CH): Springer; 2019:135-160.
7. Kocer AM, Kiziltoprak H, Fen T, Goker YS, Acar A. Evaluation of radial peripapillary capillary density in patients with newly diagnosed iron deficiency anemia. *Int Ophthalmol*. 2021;41(2):399-407.
8. Kashani AH, Chen CL, Gahm JK, Zheng F, Richter GM, Rosenfeld PJ, et al. Optical coherence tomography angiography: A comprehensive review of current methods and clinical applications. *Prog Retin Eye Res*. 2017;60:66-100.
9. Mihailovic N, Lahme L, Rosenberger F, Hirscheider M, Termühlen J, Heiduschka P, et al. Altered Retinal Perfusion In Patients With Inactive Graves Ophthalmopathy Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Endocr Pract*. 2020;26(3):312-317.
10. Wu Y, Tu Y, Bao L, Wu C, Zheng J, Wang J, et al. Reduced Retinal Microvascular Density Related to Activity Status and Serum Antibodies in Patients with Graves' Ophthalmopathy. *Curr Eye Res*. 2020;45(5): 576-584.
11. Yıldız AM, Erdal GŞ, Tarakcioglu H, Yıldız AA, Yılmaz S. Evaluation of macular perfusion in patients with treatment-naive overt hypothyroidism using optical coherence tomography angiography. *Journal of Surgery and Medicine*. 2021; 5(9):838-842.
12. Khandelwal D, Tandon N. Overt and subclinical hypothyroidism. Who treat and how. *Drugs* 2012;72(1):17-33.
13. Kılınc Hekimsoy H, Şekeroğlu MA, Koçer AM, Önder ÇE, Kuşkonmaz ŞM. Is there a relationship between hypoparathyroidism and retinal microcirculation? *Int Ophthalmol*. 2020;40(8):2103-2110.
14. Kılınc Hekimsoy H, Şekeroğlu AM, Koçer AM, Hekimsoy V, Akdoğan A. Evaluation of the optic nerve head vessel density in patients with limited scleroderma. *Ther Adv Ophthalmol*. 2021;13:2515841421995387.
15. Lee WH, Park JH, Won Y, Lee MW, Shin YI, Jo YJ, et al. Retinal Microvascular Change in Hypertension as measured by Optical Coherence Tomography Angiography. *Sci Rep*. 2019;9(1):156.
16. Koçer AM, Şekeroğlu MA. Evaluation of the neuronal and microvascular components of the macula in patients with diabetic retinopathy. *Doc Ophthalmol*. 2021;143(2):193-205.
17. Tan KA, Gupta P, Agarwal A, Chhablani J, Cheng CY, Keane PA, et al. State of science: Choroidal thickness and systemic health. *Surv Ophthalmol*. 2016;61:566-581.

18. Yeung SC, You Y, Howe KL, Yan P. Choroidal thickness in patients with cardiovascular disease: A review. *Surv Ophthalmol.* 2020;65(4):473-486.
19. Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, Mulder PG, de Jong PT. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35(6):2857-2864.
20. Zarbin MA. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(4):598-614.
21. Borrelli E, Souied EH, Freund KB, Querques G, Miere A, Gal-Or O, et al. Reduced choriocapillaris flow in eyes with type 3 neovascularization and age-related macular degeneration. *Retina.* 2018;38(10):1968-1976.
22. Li H, Zheng M. Analysis of optic disc and macular vascular density in patients with non-proliferative diabetic retinopathy. *Am J Transl Res.* 2021;13(8):9160-9167.
23. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29(2):144-168.
24. Ng DS, Chan LK, Ng CM, Lai TYY. Visualising the choriocapillaris: Histology, imaging modalities and clinical research-A review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2022;50(1):91-103.

Morbidity and mortality in VLBW: A comparison of two 5-year periods with a 15-year interval

YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE İZLENEN ÇOK DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLIL BEBEKLERDE MORBİDİTE VE MORTALİTE SONUÇLARI: 15 YIL ARAYLA İKİ BEŞ YILLIK DÖNEMİN KARŞILAŞTIRILMASI

Yağmur Damla AKÇURA¹, Coşkun ARMAĞAN¹, Can AKYILDIZ¹, Burak DELİOĞLU²,
Nuray Duman², Funda ERDOĞAN², Hasan ÖZKAN²,

¹ DEÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² DEÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

ABSTRACT

Introduction and methods: Improvements in both perinatal and neonatal healthcare have contributed to increased survivability of premature babies. Depending on the development level of countries and units, some of the morbidity rates may increase, while others may decrease. In this retrospective cross-sectional study, the mortality and morbidity results of very low birth weight (VLBW) infants were evaluated by comparing the outcomes of the babies in our earlier research and the data of developed countries.

Results: A total of 203 newborns were enrolled in the final group. The average weight at birth of these babies was 976±308g, and the average gestational age was 27.8±2.5 weeks. The proportion of babies at or above 28 weeks gestational age was significantly lower than the first group containing 173 infants. Regarding major morbidities, the incidence of bronchopulmonary dysplasia (moderate to severe) and necrotizing enterocolitis (> Stage 2) was greater in the final group. However, the incidence of retinopathy of prematurity (> grade 2), intraventricular hemorrhage (> grade 2), and periventricular leukomalacia were similar among the two groups. While survival rates were found to be similar, the survival rate without major morbidity was significantly lower in the last group.

Conclusion: While the survival rates remained unchanged despite the observation of smaller babies in terms of weight at birth and gestational age in the last period when mortality and morbidity data were compared with developed countries, the study demonstrated a need for improvement in mortality rates, especially in small gestational weeks. However, the major morbidity rates were generally encouraging.

Keywords: morbidity, VLBW, mortality

ÖZ

Gereç ve Yöntem: Perinatal ve neonatal bakımdaki gelişmeler sayesinde prematüre bebeklerin yaşama oranları artmıştır. Ülkelerin ve birimlerin gelişmişlik düzeyine bağlı olarak bazı morbidite oranları artabilir, bazılarında ise azalabilir. Bu retrospektif kesitsel çalışmada; çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerin morbidite ve mortalite sonuçları önceki çalışmamızdaki bebeklerin sonuçları ile gelişmiş ülke verileri karşılaştırılarak değerlendirildi.

Yağmur Damla AKÇURA

DEÜ Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
E-posta: ydakcura@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-8330-3311>

Bulgular: Son gruba 203 bebek dahil edildi. Bu bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları 976 ± 308 gr ve ortalama gebelik haftaları $27,8 \pm 2,5$ hafta idi. Gebelik yaşı 28 hafta ve üzerinde olan bebeklerin oranı, 173 bebek içeren ilk gruba göre anlamlı derecede düşüktü. Majör morbiditelerle ilgili olarak, bronkopulmoner displazi (orta ila şiddetli) ve nekrotizan enterokolit (>evre 2) oranları son grupta anlamlı olarak daha yüksekti; prematüre retinopatisi (>derece 2), intraventriküler kanama (>derece 2) ve periventriküler lökomalazi oranları da iki grup arasında benzerdi. Sağkalım oranları benzer bulunurken, majör morbidite olmaksızın sağkalım oranı son grupta anlamlı olarak daha düşüktü.

Sonuç: Mortalite ve morbidite verileri gelişmiş ülkelerle karşılaştırıldığında son dönemde doğum ağırlığı ve gebelik yaşı açısından daha küçük bebeklerin görülmesine rağmen sağkalım oranları değişmedi. Çalışma, özellikle küçük gebelik haftalarında ölüm oranlarında iyileşmeye ihtiyaç olduğunu gösterirken, majör morbidite oranları genellikle cesaret vericiydi.

Anahtar Kelimeler: Morbidite, mortalite, çok düşük doğum ağırlığı, yenidoğan

Concurrent with the positive developments in the field of perinatal and neonatal healthcare in the world and in our country, the survival rate of high-risk newborns has increased, but the rate of morbidity and chronic diseases in these babies has also increased (1, 2). Perinatal risk factors and problems encountered in the neonatal period pave the way for the formation of neurodevelopmental problems in the future. For this reason, the primary objective of neonatal intensive care units is preventing morbidities that may occur or managing them with minimal sequelae (3).

Continuous monitoring of the mortality and morbidity rates and the factors affecting them, and reviewing clinical practices accordingly by comparing them with the data of developed countries/units, will positively affect the outcomes of very low birth weight (VLBW) infants.

MATERIALS AND METHOD

This retrospective cross-sectional study utilized information from specific records of very low birth weight (VLBW) infants born at Dokuz Eylul University Hospital between 01.01.2014 and 31.12.2018. Following this, we compared the results with our previous study conducted between 01.01.1996-31.12.2000. Data on morbidity, mortality, and potential risk factors of the infants were prospectively recorded and archived using relevant forms in the unit. Infants who were referred to another center

before completing the follow-up for any reason or those with major congenital anomalies were excluded from the study. The research obtained ethics committee approval.

The weight at birth, head circumference, and height percentiles of the patients according to their gestational age were evaluated based on the Intergrowth-21 birth body curve standards routinely used in the clinic⁴. Extra-uterine growth retardation (EUGR) was defined as having a weight below the 10th percentile at the time of discharge (5, 6).

The Turkish Neonatology Society Diagnostic and Treatment Guidelines, aligned with international definitions, were followed for the diagnosis and monitoring of respiratory distress syndrome (RDS), necrotizing enterocolitis (NEC), periventricular leukomalacia (PVL), intraventricular hemorrhage (IVH), bronchopulmonary dysplasia (BPD), early and late neonatal sepsis, and retinopathy of prematurity (ROP), which were considered as morbidities (7-11). The ICROP staging for ROP, Papile staging for IVH, De Vries staging for PVL and Modified Bell Scoring system for NEC were used (7, 12, 13).

Positive pressure ventilation in the delivery room or the application of the next steps were defined as resuscitation.

Data analysis was performed using SPSS 18.0 (SPSS Inc., published in 2009. PASW Statistics for Windows, Version 18.0. Chicago: SPSS Inc.). Categorical variables were presented as frequencies and percentages, and cross-tabulations were used for variable comparisons. Independent groups were compared using Chi-square and Fisher's Exact test methods. Normality analysis was conducted for comparisons, and parametric methods were preferred if appropriate, while non-parametric methods

were preferred if not. In all statistical comparative tests, the significance level was set at α : 0.05, tested in both directions. A difference among groups was considered statistically significant if the "p" value was below 0.05..

RESULTS

In our study, 203 cases were included in the last group, and detailed demographic and clinical features of the cases are summarized in Table 1.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients

Properties	Average \pm SD or n (%)
Gestational age (weeks) ^{α}	27.8 \pm 2.5
Apgar score 1 st / 5 th min ^{α}	5 \pm 2.4 / 7 \pm 1.7
Cesarean delivery	169 (83%)
Gender (girl)	109 (53.6%)
Resuscitation	99 (48.8%)
Intrauterine growth	
- Birth weight (g) ^{α}	976 \pm 308
- Birth weight percentile ^{α}	37.4 \pm 29.3
- Birth weight by gestational week	
o SGA (percentile <10)	51/203 (25.1)
o AGA (percentile 10-90)	144/203 (70.9)
Surfactant therapy	
- Non-recipients	80 (%39.4)
- Those receiving a single dose	40 (%19.7)
- Those receiving multiple doses	69 (%34)
Ventilation support	
- Non-invasive mechanical ventilation	167 (82.3%)
- Invasive mechanical ventilation	142 (70%)
- Not receiving	36 (17.7%)
Duration of ventilation and oxygen treatments (days)	
- Non-invasive ventilation* ^{α}	18.4 \pm 13.3
- Invasive mechanical ventilation* ^{α}	16.7 \pm 15.7
- Total oxygen* ^{α}	30.4 \pm 27.3
Postnatal steroid treatment	25 (12%)
Total parenteral nutrition time (days)* ^{α}	22.7 \pm 15.4
Extrauterine growth retardation	
- Weight at discharge (gr)* ^{α}	2245 \pm 385
- EUGR rate*	60 (38.7%)
Length of hospitalization (days)* ^{α}	53.4 \pm 24.3
RDS (at least one dose of surfactant)	109/203 (53.7)
PDA (hemodynamically significant)	60/195 (30.7)
IVH	47/193 (24.4)
- Grade 1	26/193 (13.4)
- Grade 2	10/193 (5.2)
- Grade 3 & 4	11/193 (5.6)
Early neonatal sepsis	14/203 (6.8)
Late neonatal sepsis	71/179 (39.6)
NEC	32/203 (15.8)
- Stage 1	22/203 (10.8)
- Stage 2	4/203 (1.9)
- Stage 3	6/203 (2.9)
PVL (Cystic)	11/193 (5.6)
BPD	54/155 (34.8)
- Mild	22/155 (14.1)
- Moderate	7/155 (4.5)
- Severe	25/155 (16.1)
ROP	38/162 (23.5)
- Without treatment	33/162 (20.4)
- With treatment	5/162 (3.1)
Mortality	48/203 (26.3)

*Excluding those resulting in mortality, ^{α} average \pm SD value

The data were compared with the data of the published study conducted in our unit between 1996 and 2000, which included 173 VLBW infants (14). The patients in the study conducted between 1996-2000 were defined as the "First Group" and the patients in the current study

conducted between 2014-2018 were defined as the "Last Group".

When demographic and clinical features were compared between the two groups (Table 2).

Table 2. Demographic and clinical characteristics of the two groups

	First group (%)	Last group (%)	p value
22-27 gestational weeks	17.4	46,7	p<0.05
≥ 28 gestational weeks	82,6	53,2	p<0.05
Gestational age (weeks)*	29.8 ± 2.7	27.8 ± 2.5	p<0.05
Birth weight (grams)*	1218 ± 248	976 ± 308	p<0.05
Small for gestational age infants	15	25.1	p<0.05
Antenatal steroid treatment rate	19	69	p<0.05
Multiple births	23	28	p = 0.15
Caesarian section births	77	83	p = 0.12
Intubation in the delivery room	24	44	p<0.05
1 st minute Apgar score <6	45	46.7	p = 0.75
5 th minute Apgar score <6	10	30	p<0.05
Gender (girl)	49	53	p = 0.31
Respiratory distress syndrome	36	53.7	p<0.05
Invasive ventilation support	54	70	p<0.05
Surfaktan treatment	36	53.7	p<0.05
Length of stay on ventilator (days)*	8.5± 16.4	16.7 ± 15.7	p<0.05
Air leakage syndrome	5	11.3	p<0.05
Total parenteral nutrition time (days)*	19.3± 19.2	22.7 ± 15.4	p = 0.05
Growth retardation at discharge	22.5	38.7	p = 0.12
Length of hospital stay (days)*			
- In the deceased cases	18.9± 30.3	9.9 ± 15.5	p = 0.08
- In the survivors	39.9± 20.4	53.4 ± 24.3	p<0.05
Overall survival	82	76.4	p = 0.25
Major morbidity-free survival	91	76.2	p<0.05

*Average ± SD values

The ratio of antenatal steroid administration, average weight at birth, and gestational age, the rate of small for gestational age (SGA) infant births, the ratio of intubated babies in the delivery room, and the rate of babies with Apgar score <6 at the 5th minute were significantly higher in the last group. The ratio of babies younger than 28 weeks was significantly higher in the last group, while the ratio of babies 28 weeks and older was significantly higher in the first group. The rate of multiple births,

cesarean delivery, infants with Apgar score <6 at the 1st minute, and gender distribution were similar between the two groups.

In the last group, the number of patients diagnosed with respiratory distress syndrome (RDS), receiving surfactant and ventilator support, was higher. The duration of ventilator support and hospitalization was longer in living patients, and air leakage was observed more frequently. Total parenteral nutrition time and the

rate of growth retardation at discharge were similar between the two groups. In terms of major morbidities, the rates of bronchopulmonary dysplasia (BPD) (moderate to severe) and necrotizing enterocolitis (NEC) (>stage 2) were significantly higher in the last group, whereas the rates of retinopathy of prematurity (ROP) (>grade 2),

intraventricular hemorrhage (IVH) (>grade 2), and periventricular leukomalacia (PVL) (cystic) were similar between the two groups (Table 3). Although the survival rates were similar, the survival rate without major morbidity was significantly lower in the last group (Table 2).

Table 3. Comparison of mortality and major morbidity data

	First group (%)	Last group (%)	Data of similar studies (%)				p value*
References	(14)		(3)	(15)	(16)	(18)	
Mortality	18	23.6	22	14.1	12.5	18	p = 0.25
Major Morbidities							
BPD (moderate-severe)	2	20.6	23.7	27.7	26.3	41	p<0.05
NEC (≥stage 2)	0	4.8	9.1	4.9	5.3	11	p<0.05
ROP (>grade 2)	0.6	2.4	11.1	10.2	6.8	16	p = 0.2
IVH (>grade 2)	9	5.6	5.4	6.5	6.1	16	p = 0.31
PVL	9	5.6		3	2.7		p = 0.31
Early neonatal sepsis	-	6.8		2.0	1.7	2	-
Late neonatal sepsis	-	39.6	42.4	21	15	36	-

*: First and last group comparison results

DISCUSSION

Advances in antenatal, perinatal and neonatal healthcare over the years have led to significant improvements in the outcomes of VLBW infants. These changes are revealed intermittently through national and international databases with different studies. In addition, it is very important for clinics to periodically monitor their own results locally and to audit and compare them with international standards (15, 16). This data is essential for neonatologists, perinatologists and families when taking quality improvement steps, exchanging information and making important decisions.

In the present study, there was no noteworthy difference in mortality rates among the two groups. This rate was 18% in the first group and 23.6% in the last group. At first glance, this result, which may be interpreted as no significant change or even a decrease in survival despite the recent developments in neonatal intensive care, provides contrary information when the demographic characteristics of the two groups were analyzed in detail. The most important demographic differences between the two groups are average of weight at birth and gestational age,

which are the main predictors of mortality and morbidity. Infants in the last group had significantly lower mean birth weight and gestational age than those in the first group. Mortality reported in the data of the Turkish Neonatology Society in the same year, in the South American Neonatal Study Group (NEOCOSUR) and the American National Institute of Child Health and Human Developmental-Neonatal Network-(NIH) rates were similar to our recent data (Table 3) (3, 17, 18). Vermont Oxford Network (VON) mortality ratio was lower than our results (15, 16).

When the infants among the two groups were compared in respect of additional clinical features in our clinic, it was confirmed that more risky babies were observed in the last group. Although most of these risks were associated with low birth weight and gestational age, the higher SGA rates in the last group might be related to the use of different standards. In the first group, the percentiles of the patients were calculated according to the Lubchenco curve, while in the last group they were evaluated according to the Intergrowth-21 curves. In the study comparing the two methods, 24% of infants who were considered SGA according to Intergrowth-21 standards were evaluated as having a birth weight

appropriate for gestational age (AGA) according to Fenton preterm growth charts¹⁹. Although there is no study comparing Lubchenco and Intergrowth-21 curves in this sense, in general, Lubchenco curves show more similarity to Fenton curves.

In the 2014-2018 period, resuscitation in the delivery room was defined as positive pressure ventilation and the next steps, and it was applied to 48% (99) of infants. The rate of infants to whom intubation and post-intubation steps were applied was 44% in the last group and was significantly higher compared to the first group. This difference could be explained by the smaller infant ratio in the last group. However, when this high rate was compared with the data of developed countries in the recent period, it revealed similar or even a lower ratio. According to 2003-2007 NIH data, 67% of VLBW infants were intubated in the delivery room, 5% received adrenaline, and 8% had chest compressions¹⁸. In the study of the Turkish Neonatology Society, the rate of resuscitation at birth was reported as 52.4% in VLBW infants³.

The rates of multiple births, caesarean section and sex, which may affect mortality and morbidity, were found to be similar between the two groups. Antenatal steroid administration was significantly higher in the last group. The recent increase in our antenatal steroid application rate had an important contribution to providing similar survival and morbidity rates, despite a higher rate of high-risk babies followed. While reported frequency of antenatal steroid administration was over 80-90% in developed countries, this rate was reported as 42.9% in Turkey (3, 20).

When other clinical characteristics of the groups were compared, it was observed that the number of patients receiving surfactant and ventilator support was higher, the duration of ventilator support and hospitalization in living patients was longer, and air leakage was higher in the last group compared to the first group. According to the electronic patient database conducted by the Turkish Neonatology Society in 2016-2017, the incidence of RDS was 69.9% in 3381 premature babies weighing less than 1500 g, while the rate of surfactant use was 58.2%³. According to 2003-2007 NIH data, the rate of RDS in VLBW infants was 93%, and

surfactant was applied to 76% of the infants¹⁸. The high rates of RDS and surfactant use in our country might be associated with the very low rate of antenatal steroid treatment even in third-level perinatal centers. However, in recent years, surfactant usage rates have been declining globally with the earlier and more effective use of noninvasive ventilation support as well as the increasing usage of antenatal steroids. Effective non-invasive ventilation has been applied to VLBW babies from the beginning of the very first breaths in recent years in our clinic. On the other hand, the use of surfactant and the longer duration of ventilation and hospitalization duration in the last period had been associated with the follow-up of younger and babies with more risk factors in this period.

According to 2003-2007 NIH data, extrauterine growth retardation frequency was 80%, twice as high as our incidence of growth retardation in the last group at discharge¹⁸. This rate was considered encouraging for the accuracy of our enteral and parenteral nutrition protocols.

Among the major morbidities, BPD showed a great difference with a rate of 2% in the first group and 20% in the last group. However, it was very clear that the abnormal rate here was 2%. The low survival rates in infants weighing less than 1000 g in the first group and the fact that most of the infants were 28 weeks and above were thought to be the reasons for the low BPD rate. As a result of volume-guaranteed ventilation strategies and noninvasive ventilation practices, the 20% BPD rate in the recent period was quite similar or even lower than the rates of developed countries (Table 3) (15, 16, 18).

Another major morbidity that showed a significant difference between the two groups was NEC, which could be explained by the distribution of birth weight and gestational age. The recently observed 4.8% NEC (\geq stage 2) rate was lower than the NIH rate and similar to VON rates (15, 16, 18).

ROP ($>$ grade 2), IVH ($>$ grade 2) and PVL rates were not statistically different between the two groups and were low compared to similar studies (Table 3) (15, 16, 18). These comparison results were considered encouraging as IVH is an important neurodevelopmental marker.

The definition of major morbidity differs between two studies. Sepsis has been accepted as a major morbidity in recent years. However, since these data were not available in the first group, sepsis was not included in the definition in this study. In the first group, survival without major morbidity was found to be 91%. In the last group, when major morbidities were interpreted according to the same definition, survival without major morbidity was 76.2%, and the difference between the two groups was statistically significant. The reason why the survival without major morbidity was found to be lower in the last group was thought to be the transformation of our university into a center where more risky babies were referred in the second period.

According to VON data, in which early and late neonatal sepsis were included in major morbidities, the rate of survival without major morbidity was 53.6% in 2000, 58.6% in 2009, and according to NIH data, the rate of survival without major morbidity was 37% in 2003 and 36% in 2007 15, 16, 18. In our study, if early and late neonatal sepsis were included in the major morbidities in the last group, the survival rate without major morbidity was 51.8%, which is similar to the data of developed countries.

In conclusion, when the data of the studies conducted at 15-year intervals were compared, it was observed that care was given to increasingly more risky babies in our unit over time, and although smaller infants were followed up in terms of birth weight and gestational age in the last period, the survival rates remained unchanged. Among the major morbidities, the rates of BPD and NEC were higher, while the rates of ROP, IVH and PVL were similar. When mortality and morbidity data were compared with developed countries, it was observed that there was a need for improvement in mortality rates, especially in small gestational weeks, while major morbidity rates were generally satisfactory. In this way, monitoring the course of clinical outcomes by conducting regular internal audits and comparing them with data from developed countries will help to review current practices and improve the quality of the healthcare services in units.

Source of funding

None

Conflict of interest

None

Author contribution:

The authors confirm contribution to the paper as follows: study conception and design: FT, BD, ND, YDA; data collection: YDA, CA; analysis interpretation of results: YDA, CA, BD, FT, HO, ND, draft manuscript preparation: CA, CA YDA, BD, FE,.

REFERENCES

1. Horbar JD, Wright EC, Onstad L. Decreasing mortality associated with the introduction of surfactant therapy: an observational study of neonates weighing 601 to 1300 grams at birth. The Members of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 1993;92(2):191-6.
2. Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *lancet* 2008;371(9607):164-75.
3. Koc E, Demirel N, Bas AY, Ulubas Isik D, Hirfanoglu IM, Tunc T, et al. Early neonatal outcomes of very-low-birth-weight infants in Turkey: A prospective multicenter study of the Turkish Neonatal Society. *PLoS One*. 2019;14(12):e0226679.
4. Villar J, Giuliani F, Fenton TR, Ohuma EO, Ismail LC, Kennedy SH, et al. INTERGROWTH-21st very preterm size at birth reference charts. *lancet* 2016;387(10021):844-5.
5. Giuliani F, Cheikh Ismail L, Bertino E, Bhutta ZA, Ohuma EO, Rovelli I, et al. Monitoring postnatal growth of preterm infants: present and future. *AmJ Clin Nutr*. 2016;103(2):635S-47S.
6. Villar J, Giuliani F, Bhutta ZA, Bertino E, Ohuma EO, Ismail LC, et al. Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-

- up Study of the INTERGROWTH-21(st) Project. *Lancet Globe Health*. 2015;3(11):e681-91.
7. Lee JS, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol*. 2003;8(6):449-59.
 8. Koç E YBA, Özdek S, Ovalı F, Başmak H. Turkish Neonatal and Turkish Ophthalmology Societies consensus guideline on the retinopathy of prematurity. *Turk Pediatrics Ars*. 2018;53(Suppl 1):151-60.
 9. Köksal N AC, Uras N. T Turkish Neonatal Society guideline on the management of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Turk Pediatrics Ars*. 2018:76-87.
 10. Özkan H EÖ, Kanmaz Kutman HG. Turkish Neonatal Society guideline on the management of respiratory distress syndrome and surfactant treatment. *Turk Pediatrics Ars*. 2018;53(Suppl 1)(53(Suppl 1)):45-54.
 11. Satar M EAA, Çelik İH. Turkish Neonatal Society guideline on neonatal infections - diagnosis and treatment. *Turk Pediatrics Ars* 2018; 53(Suppl 1):88-100.
 12. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1978;92(4):529-34.
 13. de Vries LS, Dubowitz LM, Dubowitz V, Kaiser A, Lary S, Silverman M, et al. Predictive value of cranial ultrasound in the newborn baby: a reappraisal. *lancet* 1985;2(8447):137-40.
 14. Duman N, Kumral A, Gulcan H, Ozkan H. Outcome of very-low-birth-weight infants in a developing country: a prospective study from the western region of Turkey. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2003;13(1):54-8.
 15. Horbar JD, Plsek PE, Leahy K, Nic/Q. NIC/Q 2000: establishing habits for improvement in neonatal intensive care units. *Pediatrics*. 2003;111(4 Pt 2):e397-410.
 16. Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, Kenny MJ, Soll RF, Morrow KA, et al. Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009. *Pediatrics*. 2012;129(6):1019-26.
 17. Grandi C, Gonzalez A, Zubizarreta J, Red Neonatal N. Perinatal factors associated with neonatal mortality in very low birth weight infants: a multicenter study. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114(5):426-33.
 18. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443-56.
 19. Tuzun F, Yucesoy E, Baysal B, Kumral A, Duman N, Ozkan H. Comparison of INTERGROWTH-21 and Fenton growth standards to assess size at birth and extrauterine growth in very preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(17):2252-7.
 20. H. William Taeusch SEJ. Care of the extremely low-birth-weight infant. *Avery's diseases of the newborn*. Amsterdam: Elsevier; 2017.

Polifarmasinin huzurevinde kalan yaşlı bireylerde düşme riski, kognitif durum, günlük yaşam aktiviteleri ve mobilite üzerine etkisi

THE EFFECT OF POLYPHARMACY ON FALL RISK, COGNITIVE STATUS, ACTIVITIES OF DAILY LIVING, AND MOBILITY IN ELDERLY RESIDENTS

 **Bülent ABUT ÖZSEZİKLİ**¹,  **Gizem ERGEZEN**²

¹Bahçeşehir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İstanbul, Türkiye

² İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışma, huzurevinde konaklayan yaşlı bireylerin polifarmasi durumunu incelemek ve polifarmasinin düşme riski, kognisyon, günlük yaşam aktiviteleri (GYA), mobilite ve periferik kas kuvvetine olan etkisini araştırmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 65-80 yaş aralığında huzur evinde konaklayan, mini mental test skoru 24'ün üzerinde olan 39 gönüllü birey dâhil edildi. Bireylerin yaş, cinsiyet ve kullandıkları ilaç tipleri not edildikten sonra kognisyon, GYA, düşme riski, mobilite ve periferik kas kuvveti değerlendirildi. Bireylerden 5 ve üzeri ilaç kullananlar polifarmasi grubuna (PFG) (n=21); 0-3 ilaç kullananlar ise non-polifarmasi grubuna (N-PFG) (n=19) alındı.

Bulgular: Gruplar yaş ve cinsiyet açısından benzerdi ($p>0,05$). Polifarmasi grubundaki bireylerde GYA ve mobilite, non-polifarmasi grubundan anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,05$). Kognisyon, düşme riski ve periferik kas kuvveti açısından gruplar arasında farklılık bulunmamaktaydı. ($p>0,05$).

Sonuç: Çoklu ilaç kullananların yalnızca GYA ve mobilite düzeylerinin kullanmayanlara göre daha düşük olduğu görülmüştür. Çoklu ilaç kullanımının kognisyon, düşme riski ve periferik kas kuvveti üzerine gruplar arasında bir etkisi bulunmamıştır. İleriki çalışmalarda ilaç kullanım sürelerine göre analiz yapılması ve denge değerlendirmesinde daha objektif testlerin dâhil edilmesi önerilmektedir.

Anahtar sözcükler: Çoklu İlaç Kullanımı, Düşme Riski, Günlük Yaşam Aktivitesi, Mobilite, Polifarmasi.

Gizem ERGEZEN

İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İstanbul, Türkiye

E-posta: gergezen@medipol.edu.tr

 <https://orcid.org/0000-0002-2851-9774>

ABSTRACT

Objective: This study aims to examine the polypharmacy status of elderly people staying in nursing homes and to investigate the effects of polypharmacy on fall risk, cognition, activities of daily living (ADL), mobility and peripheral muscle strength.

Material and Method: Thirty-nine volunteers, aged 65-80 years, staying in a nursing home and having a mini-mental test score above 24 were included in the study. After the age, gender and drug types of the individuals were noted, cognition, ADL, fall risk, mobility and peripheral muscle strength were evaluated. Individuals using 5 or more drugs were assigned to the polypharmacy group (PFG) (n=21); Those who used 0-3 drugs were included in the non-polypharmacy group (N-PFG) (n=19).

Results: The groups were similar in terms of age and gender ($p>0.05$). Individuals in the polypharmacy group had significantly lower ADL and mobility than the non-polypharmacy group ($p<0.05$). There was no difference between the groups in terms of cognition, fall risk and peripheral muscle strength ($p>0.05$).

Conclusion: It was observed that only ADL and mobility levels of those who used multiple drugs were lower than those who did not use them. There was no effect of multi-drug use on cognition, fall risk, and peripheral muscle strength between the groups. In future studies, it is recommended to analyze according to the duration of drug use and to include more objective tests in the evaluation of balance.

Keywords: Multiple Drug Use, Fall Risk, Activity of Daily Living, Mobility, Polypharmacy

Polifarmasi, bir bireye eş zamanlı olarak beş veya daha fazla ilacın reçete edildiği durumu tanımlar (1). Çoklu ilaç kullanımı, artmış hastalığa özgü ilaçlar nedeniyle yaşlı insanlar arasında son yıllarda daha yaygın hale gelmiştir ve morbiditeye önemli derecede yol açar (2,3). İlaç sayısı kadar, yaşlı erişkinlerde ilaç-ilaç etkileşimi riski ve çeşitli yan etkilere yol açabilen uygunsuz ilaç kullanımı da önemlidir (4). Bununla beraber, genel toplum popülasyonundan daha kırılğan ve çoğu zaman farmakolojik tedaviyi gerektiren, birden fazla tıbbi sorun veya bilişsel bozukluğun görülmesi sebebiyle bakım tesislerinde uzun süreli ikamet eden yaşlı bireyler daha büyük risk altındadır. Bakım alan hastaların %91 kadarının günde en az beş ilaç aldığı bildirilmiştir (5).

Polifarmasinin olumsuz etkileri olarak; yaşam kalitesinde azalma, hareket sorunları ve mortalite, düşme ve kırık riskinde artış, ilaç uyumsuzluğu, ilaç yan etkisi, uzun süreli bakım gerekliliği sayılabilir (6). Yaşlılarda polifarmasi ile ayrıca düşme, depresyon, kuvvet kaybı,

iştahsızlık, istemsiz idrar kaçırma, uyku problemleri, yorgunluk, tremor, baş dönmesi, fonksiyonelliğin azalması ve konfüzyon gibi semptomlar görülmekte ve bunlar fizyolojik yaşlanma ile karıştırılabilmektedir (7, 8).

Düşmeler, çok sayıda risk faktörünün karmaşık etkileşiminin bir sonucu olarak ortaya çıkar: Yaş, cinsiyet, komorbiditeler, yaşla beraber postüral stabilitedeki azalma, önceki düşmeler, fonksiyonel bağımlılık ve ilaç yükü daha önce tanımlanan potansiyel risk faktörleridir (8, 9). Altmış beş yaş üstü hastaların yaklaşık %30'u her yıl en az bir kez düşmüştür (10). Literatürde antihipertansifler, antipsikotikler, narkotik analjezikler, antiparkinsonlar, antikolinergikler ve antidiyabetikler gibi bazı ilaçların ve çoklu ilaç kullanımının geriatrik popülasyonda artmış düşme riski ile (11-13); proton pompası inhibitörleri, kabızlık önleyici ilaçlar, antidislipidemi ilaçları ve antidiyabetik ilaçlar ise GYA yetersizliği ve buna bağlı mobilite eksikliği ile ilişkilendirilmiştir (14). Polifarmasinin bilişsel bozukluk olasılığını artırırken; başlangıç veya sonucuyla bağlantılı olarak artan yaş, komorbiditeler ve

azalmış fiziksel ve bilişsel işlevsellik düzeyi, sosyal statü, eğitim ve yaşam standardı dâhil olmak üzere de sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini etkilediği bildirilmiştir (15-18). Polifarmasi ile çeşitli değişkenlerin ilişkisini araştıran çalışmaların literatürde yer almasına rağmen; huzurevinde konaklayan, benzer şartlardaki yaşlı bireylerde polifarmasinin oluşturduğu farklar incelenmemiştir.

Çalışmamız, huzurevinde konaklayan yaşlı bireylerin polifarmasi durumunu incelemek ve polifarmasinin düşme riski, kognisyon, günlük yaşam aktiviteleri (GYA), mobilite ve periferik kas kuvvetine olan etkisini araştırmayı amaçlamaktadır.

YÖNTEM

Kesitsel tipteki bu prospektif araştırmanın evrenini Baranyurt Huzur Evi ve Yaşlı Bakım Merkezi'nde konaklayan 65-80 yaş aralığındaki yaşlı bireyler oluşturmaktadır. Bu çalışma, İstanbul Medipol Üniversitesi'nin Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (No:E-10840098-772.02-2104). Çalışma sırasında izlenen prosedürler, 2008 Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yapılmıştır.

Altmış beş yaş ve üzerinde olan, bağımsız yürüeyebilen ve sözel iletişim kurabilen bireyler dahil edilirken; Mini Mental Durum Skalası'ndaki skoru <24 olanlar, Alzheimer, geçirilmiş inme gibi şiddetli nörolojik ve psikiyatrik hastalık, dengeyi etkileyecek ciddi görsel veya işitsel kayıp çalışmadan hariç tutma kriterlerindedir.

Bireylerde kognitif durumun belirlenmesi için Mini Mental Durum Skalası kullanılmıştır. Skalanın Türkçe geçerlilik-güvenilirlik çalışması 2002 yılında yapılmıştır. Totalde 19 maddesi bulunan, beş ana başlık altında toplanmış skala 30 puan üzerinden skorlanmaktadır. Test skoru <24 olanlar demans açısından değerlendirilmelidir (19).

Değerlendirme

Huzurevi sakinlerinin kullandığı ilaçlar belirlenerek sınıflandırılmıştır. 5 ve üzeri ilaç kullanan yaşlılar Polifarmasi Grubuna (PFG), 0-3 ilaç kullanan yaşlılar ise Non-polifarmasi Grubuna (N-PFG) dahil edilmiştir. Bireylerin yaş, cinsiyet ve kullandıkları ilaç tipleri not edildikten sonra kognisyon, günlük yaşam

aktivitesi, düşme riski, mobilite ve periferik kas kuvvetine yönelik değerlendirmeler yapılmıştır.

-Kognitif Test: Montreal Cognitive Assessment (MoCA), bilişsel bozuklukları saptamak için tasarlanmış araçlardan biridir. Dil, kısa süreli bellek, görsel-uzamsal yetenekler, dikkat ve çalışma belleğinin yanı sıra yürütücü işlev, dil ve yönelim özelliklerini içeren 30 puanlık bir ölçektir. Frontal lob yürütücü işleviyle ilişkili görevlere odaklanır ve 21'den yüksek puanlar normal kabul edilmektedir (20, 21).

-GYA: Türkçe versiyonu Küçükdeveci ve ark tarafından 2000 yılında düzenlenen bu ölçek beslenme, yıkanma, öz bakım, giyinme, dışkılama ve idrar kontrolü, tuvalete gitme, yataktan tekerlekli sandalyeye transfer, yürüme ya da tekerlekli sandalyeye bağımlı olma gibi mobilizasyon durumunu ve merdiven çıkma işlevlerini derecelendiren toplam 10 maddeden oluşmaktadır. Maksimum puanın 100 olduğu ölçekte, yüksek skor bağımsızlığı temsil ederken, puan düştükçe bağımlılık seviyesi artar (22).

-Düşme riski: Tinetti denge ve yürüme testinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği bulunmaktadır (23). Bu test denge ve yürüyüşü iki ana başlıkta değerlendirilir. Puanın 18 ve altında olması düşme riskinin yüksek, 19-24 arası orta, 24 ve üzeri ise düşme riskinin düşük olduğunu göstermektedir. (24)

-Mobilite: Bireylerin mobilitesini değerlendirmek amacıyla zamanlı kalk yürü testi uygulanmıştır. Bu test için kolçaksız, 43 cm yüksekliğinde standart sandalye kullanılmıştır. Test gerçekleştirirken bireyden sırtı dayalı bir şekilde otururken, sürenin başlaması ile kalkıp 3m'lik mesafeyi yürüyüp tekrar sandalyeye oturması istendi ve total süre kaydedildi. Sürenin 14 saniye üzerinde olması yüksek düşme riskini belirtmekteydi. (25)

-Periferik kas kuvveti: El kavrama gücü, genel kas gücünü ölçmek için bir standart olarak kullanılmaktadır. (26) Katılımcı kolçaksız bir sandalyede ayaklar yere basarken, omuz nötral rotasyon ve adduksiyona alındı; dirsek 90° fleksiyon ve ön kol nötr olacak şekilde pozisyonlandı. JAMAR™ ile dominant ekstremiteden başlayarak her iki tarafta üç kez maksimum tekrar yapıldı ve üç ölçümün ortalaması hesaplanarak kaydedildi. (27)

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın veri analizinde “Statistical Package for Social Sciences” (SPSS) Version 24.0 (SPSS inc., Chicago, IL, ABD) istatistik programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı bulgular kategorik değişkenler sayı ve yüzdelerle, sürekli değişkenler ortalama ve standart sapmaları ile sunulmuştur. Gruplar arası karşılaştırma, parametrik verilerde bağımsız iki grubun karşılaştırılma testi olan Independent Samples Test ile yapılmıştır. Tüm analizlerde $p < 0,05$ değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Çalışmamızın, G-Power örneklem analizi ile yapılan güç hesabına göre orta etki büyüklüğü ile gücü 0,734'e ulaşmıştır ($\alpha = 0,05$, $d = 0,59$).

BULGULAR

İlaç kullanım durumları sorgulanan huzurevi sakinlerinden (N=39), beş ve üzeri ilaç kullanan 21 birey (6K, 15E) polifarmasi grubunu (PFG), 0-3 ilaç kullanan 18

birey (8K, 10E) ise non-polifarmasi grubunu (N-PFG) oluşturmaktaydı. PFG'in yaş ortalaması $72,72 \pm 7,20$ yıl; N-PFG'in yaş ortalaması ise $70,76 \pm 6,74$ yıl olarak belirlendi. Gruplar arasında ortalama yaş ($p = 0,386$) ve cinsiyet ($p = 0,349$) açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

Değerlendirilen bireylerin tanımlayıcı bilgileri incelendiğinde; MoCA skoru 21'in üzerinde olan PFG'de 13 kişi (%62), N-PFG'de 10 kişi (%56); Tinetti denge ve yürüme testi ile değerlendirilen düşme riski skoru 18'in altında olan PFG'de 3 kişi (%14); zamanlı kalk yürü testi ile değerlendirilen mobilite skorlarında 14 saniye üzerinde skoru olan PFG'de 12 kişi (%57), N-PFG'de 4 kişi (%22) bulunmaktadır.

Kognisyon, düşme riski ve periferik kas kuvveti açısından gruplar arasında farklılık bulunmamaktaydı ($p > 0,05$) (Tablo 1). Polifarmasi grubundaki bireylerde GYA ve mobilite non-polifarmasi grubundan anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0,05$) (Tablo 1)

Tablo 1. PFG ve N-PFG gruplarının kognisyon, GYA, düşme riski, mobilite ve periferik kas kuvveti açısından karşılaştırılması.

Değişkenler	PFG (n=21)		N-PFG (n=18)		t	p	%95 CI
	Ort (SS)	Min-Max	Ort (SS)	Min-Max			
Kognisyon	19,57(6,06)	10,00-28,00	17,67(6,45)	7,00-29,00	-0,950	0,349	-5,969-2,160
GYA	88,06(21,77)	30,00-100,00	98,10(6,02)	80,00-100,00	-2,029	0,049*	-20,066(-,013)
Düşme riski	31,67(4,34)	23,00-35,00	28,06(7,08)	15,00-35,00	-1,952	0,059	-7,359-,137
Mobilite	13,78(6,64)	7,32-30,09	19,90(11,03)	7,41-42,00	2,132	0,040*	,303-11,926
Periferik kas kuvveti	22,70(8,90)	8,83-40,00	17,22(9,58)	4,16-31,83	-1,853	0,072	-11,481-,513

GYA: Günlük Yaşam Aktivitesi; N-PFG: Non-polifarmasi grubu; Ort: Ortalama; PFG: Polifarmasi grubu;

SS: Standart Sapma * $p < 0,05$

TARTIŞMA

Huzurevinde konaklayan bireylerde polifarmasi durumunu ve bunun düşme riski, kognisyon, GYA, mobilite ve periferik kas kuvvetine olan etkisini araştırmayı amaçlayan çalışmamızda, pansiyonerlerden çoğunun polifarmasi tanımına uyduğu; polifarmasi grubundaki bireylerde yalnızca GYA ve mobilitenin non-polifarmasi grubundan daha düşük olduğu; diğer parametrelerde herhangi bir fark yaratmadığı bulunmuştur. Polifarmasi ile düşme riski, mobilite ve GYA ilişkisini araştıran farklı çalışmalar (11-18) literatürde sıklıkla yer almasına rağmen; ülkemizde huzurevinde konaklayan, benzer şartlar altında hayatını sürdüren yaşlı bireylerde polifarmasi durumunun oluşturduğu farklar incelenmemiştir.

Arslan ve ark.'nın huzurevinde yaşayan 1944 yaşlı bireyden ilaç kullanımı ile ilgili veri topladığı araştırmasında; yaşlıların %17,3'ünün beş ve daha fazla ilaç kullanımı olduğu raporlanmıştır (28). Çalışmamızın örnekleminde ise bu oran %54'tür ve yalnızca çalışmanın değerlendirmelerine katılmayı kabul eden 39 bireyin dâhil edilmesinin bu farklı oranı doğurmuş olabileceği düşünülmektedir. Ülkemizde yaşlılarda 4 ve üzeri ilaç kullanımının en sık 71-80 yaş arasında olduğu bildirilmiştir (29). Çalışmamızda ise polifarmasi grubunun yaş ortalaması 72,72±7,20 bulunmuş ve literatürdeki sınırlar içerisinde yer aldığı görülmüştür.

Literatürde artan ilaç kullanımı ile denge bozukluklarının ilişkisi tartışılmaktadır (30, 31). Yaşlılarda depresyon, kuvvet kaybı, iştahsızlık, yorgunluk, tremor, baş dönmesi, fonksiyonelliğin azalması ve konfüzyon gibi semptomların düşme ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (7). Çalışmamızda bu değişkenlerin ayrıntılı olarak incelenmemiş olması, düşme risklerinin iki grupta da aynı olmasına sebebiyet vermiş olabilir. Yaş ortalamasının artması ile ilaç kullanımı ve birikim etkisinin daha yüksek olacağı ve sonuçları etkileyebileceği durumu göz önünde bulundurulmalıdır. Katılımcılarımızın polifarmasi varlığının yüksek olduğu yaş sınırının hemen başında olması da bu sonuçları beraberinde getirebilir. Bu nedenle ileriki çalışmalarda denge ve bileşenlerinin objektif olarak ölçülmesinin ilaçla ilişkili düşme riskini saptamada ve çoklu ilaç kullanım sürelerinin sorgulanarak analiz

edilmesinin sonuç açısından daha etkili olacağını düşündürmektedir.

Kognitif fonksiyonlar ve fonksiyonellik arasında pozitif bir korelasyon olduğu bilinmektedir (32, 33). Birçok çalışma ise polifarmasi ile mini mental test skorları arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır (34). Çalışmamızda ise kognitif durum ve polifarmasi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamasının sebebi olarak değerlendirme testlerinin anlaşılmasına engel teşkil eden kognitif bozukluğu olan bireylerin çalışma dışı bırakılmış olması gösterilebilir.

Yaşlı bireylerde beş veya daha fazla ilaç kullanımının mobilite üzerine negatif etkileri olduğu ve bu durumun bireyin günlük yaşam aktivitelerini etkilediği görülmüştür (35, 36). Çalışmamızdaki gruplarda kognitif düzeyin birbirinden farklı olmaması sebebiyle; mobilitenin NPFG'de daha yüksek seviye göstermesi çoklu ilaç kullanımı ile doğrudan ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Blanco ve ark.'larının sürdürdüğü bir çalışmada polifarmasi ve GYA'daki kısıtlılık seviyelerinin ilişkili olduğu bulunmuş ve çoklu ilaç kullanan yaşlı bireylerin günlük aktiviteler sırasında daha çok yardım aldığı gösterilmiştir (37). Araştırmamız sonucunda polifarmasi olmayan grubun GYA düzeyleri ve mobilitesinin yüksek olması literatür ile uyum göstermektedir.

Literatürde kavrama gücü ve polifarmasi ile ilgili çelişkili sonuçlar yer almaktadır. Sganga ve arkadaşlarının çalışmasında polifarmasinin el sıkma gücü ile negatif ilişkili olduğu bulunmuşken (38), Bahşi ve ark. ise çalışmasında polifarmasi olan ve olmayan grupta el kavrama gücü arasında fark bildirmemiştir (39). Çalışmamızda da Bahşi ve ark. Benzer şekilde çoklu ilaç kullanımı olan ve olmayan grupta dominant elin kavrama gücü arasında bir fark saptanmamıştır. Çalışmanın evrenini oluşturan huzurevinde her bireye değerlendirme sonrasında kişiselleştirilmiş uygun fizyoterapi yaklaşımları uygulanmaktadır. Çalışmamızın sonuçlarının kavrama gücü açısından literatürden farklılık göstermesinin sebeplerinden biri de fizyoterapinin getirdiği fiziksel uygunluktaki artışın düşme riski ve periferik kas kuvvetini geliştirmesine bağlı olabileceği de düşünülerek değerlendirmeye alınmalıdır.

SONUÇ

Bu çalışmada huzurevinde yaşayan yaşlı bireylerden çoklu ilaç kullananların kullanmayanlara göre yalnızca GYA ve mobilitelerinin daha düşük olduğu görülmüştür. Çoklu ilaç kullanımının kognisyon, düşme riski ve periferik kas kuvveti üzerine gruplar arasında bir etkisi bulunmamıştır.

Bu sonuçların yalnızca belirli bir grubu temsil ettiği unutulmamalıdır ve ileriki çalışmalarda ilaç kullanım sürelerine göre analiz yapılması ve denge ile ilgili daha objektif değerlendirmelerin dâhil edilmesi önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr* 2017;17:230.
- Melzer D, Tavakoly B, Winder RE, Masoli JA, Henley WE, Ble A, Richards SH. Much more medicine for the oldest old: trends in UK electronic clinical records. *Age Ageing*. 2015;44(1):46-53. doi: 10.1093/ageing/afu113. Epub 2014 Aug 7. PMID: 25103030; PMCID: PMC4255615.
- Zia A, Kamaruzzaman SB, Tan MP. Polypharmacy and falls in older people: balancing evidence-based medicine against falls risk. *Postgrad Med*. 2015;127(3):330-337. <https://doi.org/10.1080/00325481.2014.996112>
- American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63:2227-46.
- Jokanovic N, Tan EC, Dooley MJ, Kirkpatrick CM, Bell JS. Prevalence and factors associated with polypharmacy in long-term care facilities: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(6):535.e1-535.e12.
- Ahmed B, Nanji K, Mujeeb R, Patel MJ. Effects of polypharmacy on adverse drug reactions among geriatric outpatients at a tertiary care hospital in Karachi: a prospective cohort study. *PLoS One*. 2014;9(11):e112133.
- Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13:57-65.
- Kadam UT. Potential health impacts of multiple drug prescribing for older people: a case-control study. *Br J Gen Pract*. 2011; 61: 128-130.
- Zia A, Kamaruzzaman SB, Tan MP. The consumption of two or more fall risk-increasing drugs rather than polypharmacy is associated with falls. *Geriatr Gerontol Int*. 2017;17(3):463-470. doi:10.1111/ggi.12741
- Shumway-Cook A, Woollacott M, Baldwin M. The effects of cognitive demands on postural sway in young versus older adults (fallers and nonfallers). *Neurology Report*. 1995;19:44.
- Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, Patel B, Marin J, Khan KM, Marra CA. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med*. 2009;169(21):1952-60.
- Laflamme L, Monárrez-Espino J, Johnell K, Elling B, Möller J. Type, number or both? A population base matched case – control study on the risk of fall injuries among older people and number of medications beyond fall inducing drugs. *PLoS ONE*. 2015;10:1-12.
- Milos V, Bondesson A, Magnusson M, Jakobsson U, Westerlund T, Midlov P. Fall risk-increasing drugs and falls: a cross-sectional study among elderly patients in primary care. *BMC Geriatrics*. 2014; 14: 40.
- Nakamura T, Itoh T, Yabe A, Imai S, Nakamura Y, Mizokami Y, Okouchi Y, Ikeshita A, Kominato H. Polypharmacy is associated with malnutrition and activities of daily living disability among daycare facility users: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(34):e27073.
- Bloch F, Thibaud M, Tournoux-Facon C, Brèque C, Rigaud AS, Dugué B, Kemoun G. Estimation of the risk factors for falls in the elderly: can meta-analysis provide a valid answer? *Geriatr Gerontol Int*. 2013;13(2):250-63.

16. Morin L, Johnell K, Laroche ML, Fastbom J, Wastesson JW. The epidemiology of polypharmacy in older adults: Register-based prospective cohort study. *Clinical epidemiology*. 2018;10:289–298.
17. Rawle MJ, Richards M, Davis D, Kuh D. The prevalence and determinants of polypharmacy at age 69: A British birth cohort study. *BMC Geriatrics*. 2018;18(1):118.
18. Rasu RS, Shrestha N, Karpes Matusevich AR, Zalmai R, Large S, Johnson L, O'Bryant SE. Polypharmacy and Cognition Function Among Rural Adults. *J Alzheimers Dis*. 2021;82(2):607-619.
19. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize Mini Mental Test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2002;13:273-281.
20. Luis CA, Keegan AP, Mullan M. Cross validation of the Montreal Cognitive Assessment in community dwelling older adults residing in the Southeastern US. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2009;24:197-201.
21. Selekler K, Cangoz B, Uluç S. Power of discrimination of montreal cognitive assessment (MOCA) scale in Turkish patients with mild cognitive impairment and alzheimer's disease. *Turkish Journal of Geriatrics*. 2010;13:166-71.
22. Küçükdeveci AA, Yavuzer G, Tennant A, Süldür N, Sonel B, Arasil T. Adaptation of the Modified Barthel Index for Use in Physical Medicine and Rehabilitation in Turkey. *Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine*, 2000, 32(2):87-92.
23. Ekşi Uymaz P, Nahcivan N. Yaşlılar İçin Düşme Davranışları Ölçeği'nin Geçerlik ve Güvenirliği. *Florence Nightingale Journal of Nursing*. 2013;21(1):22-32. Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/fnjn/issue/9009/112293>.
24. Raîche M, Hébert R, Prince F, Corriveau H. Screening older adults at risk of falling with the Tinetti balance scale. *Lancet*. 2000; 356(9234):1001-2.
25. Scott Bennie, Kathryn Bruner, Allan Dizon, Holly Fritz, Bob Goodman, Sandra Peterson. Measurements of Balance: Comparison of the Timed "Up and Go" Test and Functional Reach Test with the Berg Balance Scale 2003;15(2):93-97.
26. Bohannon RW. Grip strength: an indispensable biomarker for older adults. *Clin Interv Aging*. 2019;14:1681-91.
27. Peolsson A, Hedlund R, Oberg B. Intra- and inter-tester reliability and reference values for hand strength. *J Rehab Med*. 2001;33(1):36-41.
28. Arslan S, Atalay A, Gökçe Kutsal Y. Yaşlılarda ilaç tüketimi. *Turk J Geriatrics* 2000;3:56-60.
29. Şahin G, Baydar T. Use of drugs among older persons. In: Troisi J, Gökçe Kutsal Y (Eds) *Aging in Turkey: International Institute on Ageing and Hacettepe University Research Center of Geriatrics Sciences GEBAM, Vertas Pres*. pp:55-84, 2006
30. Bareis N, Sando TA, Mezuk B, Cohen SA. Association between psychotropic medication polypharmacy and an objective measure of balance impairment among middle-aged adults: results from the US national health and nutrition examination survey. *CNS Drugs*. 2018;32(9):863-871.
31. Hawk C, Hyland JK, Rupert R, Colonvega M, Hall S. Assessment of balance and risk for falls in a sample of community-dwelling adults aged 65 and older. *Chiropr Osteopat*. 2006;14(1):1-8.
32. Niikawa H, Okamura T, Ito K, Ura C, Miyamae F, Sakuma N, Awata S. Association between polypharmacy and cognitive impairment in an elderly Japanese population residing in an urban community. *Geriatrics & gerontology international*. 2017; 17(9):1286-1293.
33. Esengen S, Seçkin Ü, Borman P, Bodur H, Gökçe Kutsal Y, Yücel M. Huzur evinde yaşayan bir grup yaşlıda fonksiyonel-kognitif değerlendirme ve ilaç kullanımı. *Turkish Journal of Geriatrics*. 2000; 3: 6-10.
34. Hosseini SY, Zabihi A, Amiri SYJ, Bijani A. Polypharmacy among the elderly. *J Mid-life Health*. 9:97-103, 2018., Jyrkkä J, Enlund H,

- Lavikainen P, Sulkava R, Hartikainen S. Association of polypharmacy with nutritional status, functional ability and cognitive capacity over a three-year period in an elderly population. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2011; 20(5):514-522.
35. Herr M, Robine JM, Pinot J, Arvieu JJ, Ankri J. Polypharmacy and frailty: prevalence, relationship, and impact on mortality in a French sample of 2350 old people. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2015;24(6):637-646.
36. Pugh MJV, Palmer RF, Parchman ML, Mortensen E, Markides K, Espino DV. Association of suboptimal prescribing and change in lower extremity physical function over time. *Gerontology*. 2007;53:445-453.
37. Blanco-Reina E, Ariza-Zafra G, Ocaña-Riola R, León-Ortíz M, Bellido- Estévez I. Optimizing elderly pharmacotherapy: polypharmacy vs. undertreatment. Are thesis two concepts related?. *European journal of clinical pharmacology*. 2015; 71(2):199-207.
38. Sganga F, Vetrano DL, Volpato S, Cherubini A, Ruggiero C, Corsonello A, Fabbietti P, Lattanzio F, Bernabei R, Onder G. Physical performance measures and polypharmacy among hospitalized older adults: results from the CRIME study. *J Nutr Health Aging*. 2014;18(6):616-21.
39. Bahşi R, Öztörün HS, Turgut T, Sürmeli DM, Coşardereioğlu Ç, Atmış V, Aras S, Varlı M. Hastane

An evaluation of central sensitization in medical students: A cross sectional study

TIP FAKÜLTESİ ÖĞRENCİLERİNDE SANTRAL SENSİTİZASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ: KESİTSEL BİR ÇALIŞMA

 Nihan ERDİNÇ GÜNDÜZ¹,  Yıldırım Hakan BAYAZIT²,  Rojin BOZASLAN²,  Orhun Serhat BAŞKAL²,  Ahmet BORIKIR²,  İbrahim Emir BAYRAM²,  Mustafa Samet BAŞDEMİR²,  Ercan BEYAZTAŞ²,  Hülya ELLİDOKUZ³,  Elif AKALIN¹

¹ DEÜ Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² DEÜ Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye

³ DEÜ Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ABSTRACT

The objective of this study is to evaluate central sensitization and associated factors in medical students.

Materials and methods: This cross-sectional study included medical students from all grades, aged 18–25 years. Central sensitization was determined based on the Central Sensitization Inventory, based on a Central Sensitization Inventory Part A score of 40 or higher. As associated factors, students were questioned about age, sex, body mass index, education grade, presence of diagnosed chronic disease, regular drug use and the presence of any central sensitization syndrome in first-degree relatives.

Results: 332 students were included with a median age of 21 (range: 18–25) years. A prevalence of central sensitization of 25.9% was identified and was significantly more common in the female respondents than the males ($P=0.008$). The findings of the Central Sensitization Inventory Part B revealed the most common central sensitization syndrome to be depression, with a rate of 9.0%. There was no significant difference between those with and without central sensitization in terms of age or body mass index ($P>0.05$). Central sensitization was statistically significantly higher in students who used drugs continuously than those who did not ($P=0.021$), and was statistically significantly higher in students with a family history of chronic fatigue syndrome, migraine and restless leg syndrome than those without ($P=0.001$, $P<0.001$ and $P<0.001$, respectively). Finally, central sensitization syndrome was statistically significantly more common in those with a family history of the condition.

Conclusion: The prevalence of central sensitization was found to be high in medical students and was associated with sex, family history and continuous drug use.

Keywords: Central sensitization, Central Sensitization Inventory, Medical students

Nihan ERDİNÇ GÜNDÜZ

DEÜ Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: nihan.erdincgunduz@deu.edu.tr

 <https://orcid.org/0000-0002-0371-328X>

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, tıp öğrencilerinde santral sensitizasyon ve ilişkili faktörleri değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu kesitsel çalışma, 18-25 yaşları arasındaki tüm sınıflardan tıp öğrencilerini içermektedir. Santral sensitizasyon, Santral Sensitizasyon Envanteri'ne göre, Bölüm A'dan 40 veya daha yüksek puan alınmasına göre belirlendi. İlişkili faktörler olarak öğrencilere yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, eğitim durumu, tanı almış kronik hastalık varlığı, düzenli ilaç kullanımı ve birinci derece akrabalarda herhangi bir santral sensitizasyon sendromu varlığı sorgulandı.

Bulgular: Ortanca yaşı 21 (aralık: 18-25) olan 332 öğrenci dahil edildi. Santral sensitizasyon prevalansı %25,9 olarak saptandı ve kadın katılımcılarda erkeklerden önemli ölçüde daha yaygındı ($P=0,008$). Santral Sensitizasyon Envanteri Bölüm B bulguları, en sık görülen santral sensitizasyonu sendromunun %9,0 oranıyla depresyon olduğunu ortaya koydu. Santral sensitizasyonu olan ve olmayanlar arasında yaş ve vücut kitle indeksi açısından anlamlı fark yoktu ($P>0,05$). Santral sensitizasyon, sürekli ilaç kullanan öğrencilerde kullanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($P=0,021$) ve ailesinde kronik yorgunluk sendromu, migren ve huzursuz bacak sendromu öyküsü olan öğrencilerde olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (sırasıyla 0,001, $P<0,001$ ve $P<0,001$). Son olarak, santral sensitizasyon sendromu, aile öyküsü olanlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yaygındı.

Sonuç: Santral sensitizasyon prevalansının tıp öğrencilerinde yüksek olduğu ve cinsiyet, aile öyküsü ve sürekli ilaç kullanımı ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Santral Sensitizasyon, Santral Sensitizasyon Envanteri, Tıp Fakültesi Öğrencileri

Central sensitization (CS) is a condition caused by neuronal dysregulation and over stimulation of neurons, leading to hypersensitivity to noxious and non-noxious stimuli (1-3). The CS process has been associated with alterations in sensory processing, impaired activity of anti-pain pathways (2), and increased activity in pain-promoting pathways (4). According to the International Association for the Study of Pain, CS is defined as the increased responsiveness of nociceptors to normal or subthreshold afferent inputs that result in pain occurring as a consequence of injury to the somatosensory system or as a direct consequence of injury (5,6).

Central sensitization syndromes (CSSs) are an overlapping group of clinical syndromes without an organic medical cause, with CS being the fundamental characteristic (7,8). In this model, various forms of CSSs can

be seen, the root cause of which is CS, although they may have been previously labeled as psychosomatic, functional, individual somatoform disorders and disorders that cannot be explained medically (9,10). CSSs include clinical conditions such as fibromyalgia syndrome (FMS), chronic fatigue syndrome (CFS), temporomandibular joint (TMJ) disorders, migraine/tension headaches, irritable bowel syndrome (IBS) and restless leg syndrome (RLS). These disorders share common clinical characteristics such as fatigue, sleep disorder, paresthesia, increased sensitivity to painful and painless stimuli, anxiety, panic disorder and depression, but pain being the most prominent feature. All of these characteristics indicate the presence of CS (11-13). Other non-CS biological mechanisms, such as dysfunction in the stress system, have been associated with CSSs (14). Due to the interaction between psychological and

biological systems, it has been suggested that CSS should be addressed with biopsychosocial models (15).

Medical students are a special group in which stress is often encountered due to the prolonged intense education program and the associated physical and mental exertion (16-18). Psychological constraints (19,20) related to anxiety and depression and sleep disorders (21) have been reported in medical students, and a bidirectional relationship has been found between depression, mental stress, anxiety and fibromyalgia and widespread pain (15). The present study investigates the presence of CS and related factors in medical students.

MATERIALS AND METHOD

This cross-sectional study was granted approval by the local ethics committee of university prior to the initiation of the study, and the trial was registered with the Clinical Trials Network (NCT05495594). A specified number of students, determined based on a power analysis of all grades attending the faculty of medicine in the 2021–2022 academic year, were included in the study. Included in the study were those aged 18–25 years who attended terms 1, 2, 3, 4, 5 and 6 in the medial faculty, while those with a neurological disease, rheumatic disease, uncontrolled hypothyroidism, hyperparathyroidism, diabetes mellitus, infectious disease and malignancy, and those who declined to participate, were excluded from the study. The participants were requested to complete a short form “Central Sensitization Inventory (CSI)” and to provide demographic data and other related information.

The demographic and clinical data included age, sex, body mass index (BMI), educational status, marital status, parental educational status, number of siblings, previous diagnoses of chronic disease, continuous medications, and the presence of one of the CSSs in a first-degree family member. The presence of CS in the participants was evaluated using the CSI – a 25-item index evaluating the key symptoms and determining their grades in those with CS. The CSI is a self-administered questionnaire dealing with the symptoms associated with CS and screening various conditions related to CS. The scale was developed by Mayer et al. (22) in 2012, and the validity and reliability study of the Turkish version of the

index was conducted by Düzce Keleş et al. in 2021 (23). The inventory is used to differentiate different types of patients with chronic painful conditions of different degrees, and allows clinicians to identify whether pain is caused by organic causes or CS (22). The CSI contains two parts, A and B. Part A evaluates symptoms that are considered to be related with CS syndromes, while part B reveals any previous specific diagnoses in the respondent. Part A of the CSI covers all symptoms of CSS and helps clinicians identify patients with CSS. It contains 25 items that are rated by the respondent on a scale of 0–100 inquiring the frequency of symptoms observed in CS syndromes. Each symptom is graded as “never” (0 points), “rarely” (1 points), “sometimes” (2 points), “frequently” (3 points) or “always” (4 points) if the patient experienced the given symptom never, rarely, sometimes or all the time, respectively. CS is considered as having developed if the patient scores higher than 40 points on the scale. An increasing CSE score suggests the presence of more symptoms associated with CS. Part B (no scoring), on the other hand, comprises items covering seven different CSSs, inquiring whether the patient has been previously diagnosed with one or more CSSs or related conditions. These CSSs include restless leg syndrome, chronic fatigue syndrome, fibromyalgia syndrome, temporomandibular joint disorder, migraine/tension-type headache, irritable bowel syndrome, multiple chemical sensitivity, whiplash, anxiety/panic attack and/or depression. The scale aids clinicians in better evaluating the symptoms that are considered to be related with CS, and in minimizing or avoiding, where possible, unnecessary diagnostic and therapeutic procedures (22).

A participant is considered to have developed CS if their CSI score is higher than 40 points. Part A of the CSI was divided into five categories according to severity, being subclinical (0–29), mild (30–39), moderate (40–49), severe (50–59) and extreme (60–100) (24).

Clinical and demographic data related to CS was also analyzed, and the CSI scores of students at different grades were compared with each other.

The statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics (Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.). A

Kolmogorov-Smirnov test was used to determine the normality of data distribution. Parameters without normal distribution were summarized using median and minimum–maximum values. The study data were compared with a t-test or a Mann-Whitney U test, depending on the normality of the distribution of the data. Numerical data were analyzed with a Chi-square test or a Fisher’s Exact test. A logistic regression model was created un multivariate analysis. The level of significance was set at a P value of less than 0.05.

A power analysis was carried out using OpenEpi software. From the total 2,038 students, it was planned to reach participation of at least 324 students, with a power of 80% and a confidence interval of 95%, considering a 50% frequency rate for conditions with an unknown frequency

and a worst margin of error of 5%. Using a stratified sampling technique, the participants were classified according to the academic terms. The minimum number of students was 59 for term 1, 51 for term 2, 55 for term 3, 54 for term 4, 47 for term 5, and 59 for term 6.

RESULTS

A total of 332 students who met the inclusion criteria completed the survey. The demographic and descriptive data of the students included in this study are summarized in Table 1. The median age of students was 21 (18-25). Of the participants, 59 (17.8%) were term 1 students, 56 (16.9%) were term 2 students, 57 (17.2%) were term 3 students, 55 (16.6%) were term 4 students, 46 (13.9%) were term 5 students and 59 (17.8%) were term 6 students.

Table 1. Demographic and descriptive data of patients

Age (years) mean \pm SD [med (min-max)]	21.48 \pm 2.01 21 (18-25)	
Gender (%) Female Male	51.3 48.7	
BMI mean \pm SD [med (min-max)]	22.49 \pm 3.69 21.83 (9.91-34.87)	
Students’ terms [n (%)] 1st year 2nd year 3rd year 4th year 5th year 6th year	59 (17.8) 56 (16.9) 57 (17.2) 55 (16.6) 46 (13.9) 60 (17.8)	
Marital status (%) Married Single	0 100	
Diagnosis of a chronic disease (%) Yes No	13.9 86.1	
Using a medicine regularly (%) Yes No	12.7 87.3	
Family history for diagnosis of fibromyalgia (%) Yes No	2.7 97.3	

Family history for diagnosis of chronic fatigue syndrome (%)		
Yes	2.1	
No	97.9	
Family history for diagnosis of Temporomandibular joint disorder (%)		
Yes	2.1	
No	97.9	
Family history for diagnosis of Migraine (%)		
Yes	23.8	
No	76.2	
Family history for diagnosis of irritable bowel syndrome (%)		
Yes	5.7	
No	94.3	
Family history for diagnosis of Restless legs syndrome		
Yes	6.0	
No	94.0	

Of the students, 25.9% scored 40 points and above in part A of the CSI, suggesting the presence of CS. When the CSI Part A score was divided into groups according to the degree of severity, 48.5% of the students had subclinical, 25.6% had mild, 18.4% had moderate, 5.7% had severe and 1.8% had extreme CS.

There was no statistically significant difference when the rates of CS was analyzed according to the terms of the students ($P>0.05$) (Table 2). Although the rate of CS did not differ according to the terms of the students, the highest rate of CS was observed among the term 4 students (36.4%) (Table 2).

Table 2. Central sensitization rates according to the terms of the students

Students' terms	Central sensitization absent (CSI Part A score<40) %	Central sensitization present (CSI Part A score≥40)%
1st year	78.0%	22.0%
2nd year	69.6%	30.4%
3rd year	84.2%	15.8%
4th year	63.6%	36.4%
5th year	73.9%	26.1%
6th year	74.6%	25.4%

Chi-square table, Pearson's Chi Square $p=0.2$

The mean total CSI part A scores of the students was 29.97 ± 13.77 . According to part B of the CSI, 0.3% of the students had restless leg syndrome, 0.6% had chronic fatigue syndrome, 0.3% had fibromyalgia, 0.6% had temporomandibular joint disorder, 2.1% had irritable bowel syndrome, 6.3% had migraine, 0.3% had whiplash syndrome, 5.7% had anxiety/panic disorder and 9.0% had depression. No student had multiple chemical sensitivity. Accordingly, the most common CSS was depression with a rate of 9.0%.

Age and BMI did not significantly differ between the participants with and without CS ($P>0.05$). CS was significantly more common in females than in males ($P=0.008$), and also more common in students on continuous medication than in students who did not use regular medications ($P=0.021$). CS was significantly higher in those with a family history of chronic fatigue syndrome, migraine or restless leg syndrome than those without such a family history ($P=0.001$, $P<0.001$ and $P<0.001$, respectively). (Table 3)

Table 3. Factors Related with Central Sensitization

	Central sensitization absent (CSI Part A score<40)	Central sensitization present (CSI Part A score≥40)	P
Gender			
Female	94 (67.1%)	46 (32.9%)	0.008
Male	108 (81.2%)	25 (18.8%)	
Regular Drug Use			
No	221 (76.2%)	69 (23.8%)	0.021
Yes	25 (59.5%)	17 (40.5%)	
Family History of Chronic Fatigue Syndrome			
No	244 (75.3%)	80 (24.7%)	0.001
Present	1 (14.3%)	6 (85.7%)	
Family History of Migraine			
No	200 (79.1%)	53 (20.9%)	$p<0.001$
Present	46 (58.2%)	33 (41.8%)	
Family History of Restless Leg Syndrome			
No	239 (76.6%)	73 (23.4%)	$p<0.001$
Present	7 (35.0%)	13 (65.0%)	

Chi-square table, $p<0.05$

The rate of CS was not significantly affected by the presence of a chronic disease and parental educational level ($P>0.05$). The rate of participants with a diagnosis of migraine, anxiety and depression was significantly higher among those diagnosed with a chronic disease than those without a chronic disease ($P=0.004$, $P=0.009$ and $P=0.022$, respectively). Diagnoses of migraine, anxiety and depression were significantly more common among students on continuous medication than those without regular medication use ($P=0.036$, $P=0.022$ and $P<0.001$, respectively).

Diagnoses of fibromyalgia, irritable bowel syndrome and whiplash syndrome were significantly more common among those with a family history of fibromyalgia than those without a family history ($P=0.027$, $P=0.013$ and $P=0.027$, respectively).

Diagnoses of chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, temporomandibular joint disorder, whiplash syndrome and depression were significantly more common among those with a family history of chronic fatigue syndrome than in those without a family history ($P<0.001$, $P=0.021$, $P=0.042$, $P=0.021$ and $P=0.018$, respectively).

Diagnoses of temporomandibular joint disorder were significantly more common among those with a family history of temporomandibular joint disorder than those without a family history ($P=0.042$).

Diagnoses of migraine were significantly more common among those with a family history of migraine than those without a family history ($P<0.001$).

Diagnoses of migraine, irritable bowel syndrome and depression were significantly more common among those with a family history of irritable bowel syndrome than those without a family history ($P=0.025$, $P=0.001$ and $P=0.020$, respectively).

DISCUSSION

The present study investigating the presence of CS and related factors revealed a high rate of CS among

medical students. Among the CS syndromes, the most common diagnosis was depression. The rate of CS was significantly higher in female students, in students on regular medication, and in those with a family history of chronic fatigue syndrome, migraine and restless leg syndrome. Diagnoses of migraine, anxiety and depression were significantly more common among students diagnosed with a chronic disease and those on continuous medication. Family history was revealed to be an important determinant for the presence of CSSs.

In a large-scale Japanese study evaluating the prevalence of central sensitization syndrome, the presence of CS was investigated through the application of the CSI on 21,665 participants, and a prevalence rate of 4.2% was reported for CS (25).

A multicenter case-control study evaluating the presence of CS in neurological, psychiatric and pain disorders, reported CS in 20.7% of those with neurological, psychiatric and pain disorders and in 4.7% of the healthy controls (26). In the present study, CS was determined in 25.9% of the medical students based on their CSI scores, which is higher than those reported for the healthy controls. A previous study reported a CSS prevalence of 24.8% in healthy individuals, although the study was limited by its small sample size (24).

A cross-sectional study evaluating the presence of CS, adult hyperactivity and attention deficit disorder in medical students with chronic lumbar pain found a higher rate of CS than in the present study. Chronic lumbar pain was identified in 90 of the 227 student respondents, and CS was determined based on the CSI scores in 78.8% of those without lumbar pain and 97.8% of those with lumbar pain (27).

An analysis of the diagnoses of CSSs in part B of the CSI revealed that 0.3% of the students had restless leg syndrome, 0.6% had chronic fatigue syndrome, 0.3% had fibromyalgia, 0.6% had temporomandibular joint disorder, 2.1% had irritable bowel syndrome, 6.3% had migraine, 0.3% had whiplash syndrome, 5.7% had anxiety/panic

disorder and 9.0% had depression. In an epidemiological Japanese study evaluating the prevalence of CSSs, these rates were reported as 0.01% for restless leg syndrome, chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and whiplash syndrome, 0.08% for migraine, 0.06% for irritable bowel syndrome, 0.24% for anxiety/panic disorder and 0.78% for depression (25). In this regard, it can be suggested based on the findings of the present study that the rates of anxiety/panic disorder, and depression in particular, are higher in medical students. In a review, the rate of depression was reported to be higher in medical students from the Middle East than in those from other countries, and was more prevalent in females than in males [28]. Other studies have reported an overall prevalence of depression and associated symptoms in medical students of 1.4% and 73.5% (29,30).

It has been well established that psychosocial factors are common in those with CSSs, and that these factors contribute to pain, fatigue and poor sleep quality (31). When compared to the students of other faculties, medical students undergo a challenging process and encounter unique difficulties related to the long education period, the intensity of the courses, and the exam stress and anxiety associated with the examinations for specializations in medicine. It has been stated that the psychosocial health status of medical students is affected negatively by the various stress factors they face (32). In a study evaluating the distress experienced by medical students during the six years of medical education, there was no difference between junior medical students and other university students, while medical students in the second and third terms of education recorded higher stress levels, lower life satisfaction and higher rates of depression (33). Although the rates of CS did not differ significantly in the present study, the highest rate was observed in fourth-year students, which can be attributed to the fact that this period coincides with the transition of education to a hospital environment and encounters with real patients.

In the present study, the rate of CS was significantly higher in the female students than in the male students, concurring with the findings of previous studies reporting a difference in CS levels between sexes (25). In a cross-sectional study evaluating the presence of CS in chronic

musculoskeletal pain disorders in different populations, the distribution of the patients showed a significant difference between sexes, and consistent with the present findings, the rate of CS was higher in females (34). These differences may be attributed to females are more likely than men to suffer from fibromyalgia, migraine, chronic widespread pain and persistent postoperative pain (35–37).

In the present study, CS was significantly more common in students on continuous medications than in students not on regular medications, which may be related to the significantly higher rate of migraine, anxiety and depression in those on continuous medications than in those without regular drug use. There was no significant difference in the age or BMI values of the participants with and without CS, which can be attributed to the young study population (18–25 years), the mean BMI being within normal ranges, and the low number of obese students with a BMI range of 9.91–34.87.

One of the main findings of the present study is that, concurring with previous studies, family history is an important determinant of CS and central sensitization syndrome in medical students. Patients with a history of pain throughout their lives are known to have a strong familial history. The first-degree relatives of patients with fibromyalgia are more likely to have fibromyalgia than the family members of healthy controls, and high rates of other chronic and painful conditions have been reported in this subpopulation (38). Furthermore, the family members of patients with fibromyalgia have been reported to be more susceptible to the condition than those of control subjects, regardless of whether or not they have chronic pain (39).

The strong susceptibility to fibromyalgia and other painful conditions in families has led researchers to investigate specific genetic polymorphisms. It has been reported that individuals with CS have been previously exposed to stressors and have a strong personal and familial history of pain, and these findings have been confirmed by genetic studies (40). In the present study, the ratio of students diagnosed with fibromyalgia, irritable bowel syndrome and whiplash syndrome was significantly higher in those with a family history of fibromyalgia than those without; the ratio of students diagnosed with chronic

fatigue syndrome, fibromyalgia, temporomandibular joint disorder, whiplash syndrome and depression was significantly higher in those with a family history of chronic fatigue syndrome than those without; the ratio of participants diagnosed with temporomandibular joint disorder was significantly higher among those with a family history of temporomandibular joint disorder than those without; the ratio of participants diagnosed with migraine was significantly higher among those with a family history of migraine than those without; and the ratio of students diagnosed with migraine, irritable bowel syndrome and depression was significantly higher in those with a family history of irritable bowel syndrome than those without. Numerous studies to date have provided strong evidence that these disorders share common comorbidities, including sleep disorders, fatigue and cognitive slowing, all of which are associated with the objective determinants of CS (15, 40–43).

One limitation of the present study is the lack of previous epidemiological studies evaluating the prevalence of CSSs in Turkey for comparison, and so the present data could not be compared with normal population data. As a further limitation, additional factors such as smoking, alcohol use, caffeine consumption, exercise habits, sleep duration and perceived stress were disregarded.

In conclusion, the present study identified a high prevalence rate of CS in medical students, with sex, family history and regular drug use being identified as related factors. Keeping in mind the likely development of central sensitization syndrome in medical students, the consideration of the stress they endure associated with the long and physically and mentally demanding education program is important for early diagnosis and treatment.

REFERENCES

1. Neblett R, Cohen H, Choi Y, Hartzell MM, Williams M, Mayer TG, et al. The Central Sensitization Inventory (CSI): establishing clinically significant values for identifying central sensitivity syndromes in an outpatient chronic pain sample. *J Pain* 2013;14(5):438-45
2. Nijs J, Apeldoorn A, Hallegraeff H, Clark J, Smeets R, Malfliet A et al. Low back pain: guidelines for the clinical classification of predominant neuropathic, nociceptive, or central sensitization pain. *Pain Phys* 2015; 18(3):E333–E346
3. Nijs J, Van Houdenhove B, Oostendorp RA. Recognition of central sensitization in patients with musculoskeletal pain: application of pain neurophysiology in manual therapy practice. *Man Ther* 2010;15(2):135–141
4. Staud R, Craggs JG, Robinson ME, Perlstein WM, Price DD. Brain activity related to temporal summation of C-fiber evoked pain. *Pain* 2007;129(1-2):130–142
5. L. Arendt-Nielsen, B. Morlion, S. Perrot et al., "Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions," *European Journal of Pain*, vol. 22, no. 2, pp. 216–241, 2018
6. Nijs J, Leysen L, Vanlauwe J, et al. Treatment of central sensitization in patients with chronic pain: time for change? *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(16):1961-1970.
7. Yunus M. Central sensitivity syndromes: a unified concept for fibromyalgia and other similar maladies. *J Indian Rheum Assoc* 2000;8(1):27-33.
8. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;36(6):339-356.
9. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011 Mar; 152(3 Suppl): S2-15. PubMed PMID: 20961685. Pubmed Central PMCID: 3268359.
10. Ravindran M, Zheng Y, Timbol C, Merck S, Baraniuk J. Migraine headaches in chronic fatigue syndrom (CFS): comparison of two prospective cross-sectional studies. *BMC Neurol*. 2011; 11:30.
11. Ang D, Chakr R, France C, et al. Association of nociceptive responsivity with clinical and the moderating effect of depression. *J Pain*. 2011; 12:384–389.
12. Fernandez-de-Las-Penas C, Ortega-Santiago R, Cuadrado M, Lopez-de-Silanes C, Pareja A.

- Bilateral widespread mechanical pain hypersensitivity as sign of central sensitization in patients with cluster headache. *Headache*. 2011;51: 384–391.
13. Bezov D, Ashina S, Jensen R, Bendtsen L. Pain perception studies in tension-type headache. *Headache*. 2011; 51:262–271.
 14. Van Houdenhove B, Luyten P. Central sensitivity syndromes: stress system failure may explain the whole picture. *Semin Arthritis Rheum*. 2009; 39:218–219.
 15. Yunus MB. Role of central sensitization in symptoms beyond muscle pain, and the evaluation of a patient with widespread pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21: 481–491.
 16. Sohail N. Stress and academic performance among medical students. *J Coll Physicians Surg Pak* 2013;23:67-71
 17. Sharifirad G, Marjani A, Abdolrahman C, Mostafa Q, Hossein S. Stress among Isfahan medical sciences students. *J Res Med Sci* 2012;17:402-6
 18. Yusoff MS, Yaacob MJ, Naing NN, Esa AR. Psychometric properties of the Medical Student Well-Being Index among medical students in a Malaysian medical school. *Asian J Psychiatr* 2013;6:60-5.
 19. Rosal MC, Ockene IS, Ockene JK, et al. A longitudinal study of students' depression at one medical school. *Academic Medicine : Journal of the Association of American Medical Colleges*. 1997 Jun;72(6):542-546. DOI: 10.1097/00001888-199706000-00022. PMID: 9200590.
 20. Shapiro, Shauna L. MA; Shapiro, Daniel E. PhD; Schwartz, Gary E. R. PhD. Stress Management in Medical Education Table 1. A Review of the Literature on Stress Management in Medical Education, 1969 to 1998 Table 1. Continued. Table 1. Continued. Table 1. Continued. Table 1. Continued.: A Review of the Literature. *Academic Medicine*: July 2000 - Volume 75 - Issue 7 - p 748-759
 21. Professor P.M. Niemi & P.T. Vainiomäki. Medical students' distress – quality, continuity and gender differences during a six-year medical programme, *Medical Teacher*, 2006; 28:2, 136-141, DOI: 10.1080/01421590600607088
 22. Mayer, T.G., Neblett, R., Cohen, H., Howard, K.J., Choi, Y.H., Williams, M.J., Perez, Y. and Gatchel, R.J. The Development and Psychometric Validation of the Central Sensitization Inventory. *Pain Practice*, 2012; 12: 276-285. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2011.00493.x24>.
 23. Düzce Keleş E, Birtane M, Ekuklu G, Kılınçer C, Çalıyurt O, Taştekin N, et al. Validity and reliability of the Turkish version of the central sensitization inventory. *Arch Rheumatol* 2021;36(4):518-526.
 24. Neblett R, Hartzell MM, Mayer TG, Cohen H, Gatchel RJ. Establishing clinically relevant severity levels for the central sensitization inventory. *Pain Pract*. 2017;17(2):166–75.
 25. Haruyama, Y., Sairenchi, T., Uchiyama, K. et al. A large-scale population-based epidemiological study on the prevalence of central sensitization syndromes in Japan. *Sci Rep* 11, 23299 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02678-1>
 26. Wang XJ, Ebbert JO, Gilman EA, Rosedahl JK, Ramar P, Philpot LM. Central Sensitization Symptom Severity and Patient-Provider Relationships in a Community Setting. *Journal of Primary Care & Community Health*. 2021;12. doi:10.1177/21501327211031767
 27. Ibrahim ME, Hefny MA. Central sensitization and adult attention deficit hyperactivity disorder in medical students with chronic back pain: a cross-sectional study. *Egypt Rheumatol Rehabil*. (2022) 49:24. 10.1186/s43166-022-00124-2
 28. Mirza AA, Baig M, Beyari GM, Halawani MA, Mirza AA. Depression and Anxiety Among Medical Students: A Brief Overview. *Adv Med Educ Pract*. 2021 Apr 21;12:393-398. doi: 10.2147/AMEP.S302897. PMID: 33911913; PMCID: PMC8071692.
 29. Rotenstein LS, Ramos MA, Torre M, et al. Prevalence of depression, depressive symptoms, and suicidal ideation among medical students a systematic review and meta-analysis. *JAMA*.

- 2016;316(21):2214–2236. Doi:10.1001/jama.2016.17324.
30. Prinz P, Hertrich K, Hirschfelder U, de Zwaan M. Burnout, depression and depersonalisation–psychological factors and coping strategies in dental and medical students. *GMS Z Med Ausbild.* 2012;29(1). doi:10.3205/zma000780
 31. Smart KM, Blake C, Staines A, Doody C. The Discriminative validity of “nociceptive,” “peripheral neuropathic,” and “central sensitization” as mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain. *The Clinical Journal of Pain.* 2011 Oct; 27(8): 655-63. PubMed PMID: 21471812.
 32. Kötter T, Pohontsch NJ, Iltmer E. Stressors and starting points for health-promoting interventions in medical school from the students’ perspective: a qualitative study. *Perspect Med Educ.* 2015; 4(3):128-35.
 33. Niemi PM, Ainioma K, PT. Medical students’ distress: quality, continuity and gender differences during a six-year medical programme. *Med Teach.* 2006; 28:136-141.
 34. Cristina Roldán-Jiménez, PhD, David Pérez-Cruzado, PhD, Randy Neblett, MA, LPC, BCB, Robert Gatchel, PhD, Antonio Cuesta-Vargas, PhD, Central Sensitization in Chronic Musculoskeletal Pain Disorders in Different Populations: A Cross-Sectional Study, *Pain Medicine*, Volume 21, Issue 11, November 2020, Pages 2958–2963, <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa069>.
 35. Racine M, Tousignant-Laflamme Y, Kloda LA, Dion D, Dupuis G, Choinière M. A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and pain perception - part 2: Do biopsychosocial factors alter pain sensitivity differently in women and men? *Pain* 2012;153(3):619–35.
 36. Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: A brief review of clinical and experimental findings. *Br J Anaesth* 2013;111 (1):52–8
 37. Schug SA, Bruce J. Risk stratification for the development of chronic postsurgical pain. *Pain Rep* 2017;2(6): e 627.
 38. Arnold, L. M., Hudson, J. I., Hess, E. V., Ware, A. E., Fritz, D. A., Auchenbach, M. B., Keck Jr, P. E. (2004). Family study of fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 50(3), 944–952. <https://doi.org/10.1002/art.20042>
 39. Kato, K., Sullivan, P. F., Evengard, B., & Pedersen, N. L. (2009). A population-based twin study of functional somatic syndromes. *Psychological Medicine*, 39(3), 497–505. <https://doi.org/10.1017/S0033291708003784>.
 40. Harte, S., Harris, R., & Clauw, D. (2018). The neurobiology of central sensitization. *Journal of Applied Biobehavioral Research*, 23(2), e12137.
 41. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Semin Arthritis Rheum.* 2008; 37:339–352.
 42. Phillips, K., & Clauw, D. J. (2011). Central pain mechanisms in chronic pain states – Maybe it is all in their head. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 25(2), 141–154. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2011.02.005>
 43. Kindler, L. L., Bennett, R. M., & Jones, K. D. (2011). Central sensitivity syndromes: Mounting pathophysiologic evidence to link fibromyalgia with other common chronic pain disorders. *Pain Management Nursing*, 12(1), 15–24. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2009.10.003>

Evaluating the efficacy of therapeutic plasma exchange in the management of HELLP syndrome: A single-center experience

HELLP SENDROMUNUN YÖNETİMİNDE TERAPÖTİK PLAZMA DEĞİŞİMİNİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

İbrahim Halil AÇAR¹, Birol GÜVENÇ¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bölümü, Adana, Türkiye

ABSTRACT

Introduction and Objectives: HELLP syndrome is a severe pregnancy-related complication characterized by hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. Complement dysregulation contributes to the etiopathogenesis of HELLP syndrome. Therapeutic plasma exchange (TPE) removes abnormal complement pathway components and replaces them with normal physiological components. This study aimed to evaluate the impact of TPE on disease progression in HELLP syndrome patients unresponsive to supportive therapy and corticosteroids.

Materials and Methods: This retrospective study involved 13 patients diagnosed with Class 1 HELLP syndrome based on the Mississippi system. These patients underwent TPE in the postpartum period between 2012 and 2015.

Results: Of the thirteen patients, three succumbed to multiorgan failure. After TPE, hemoglobin and platelet counts increased, while AST, ALT, and LDH levels decreased. These changes were statistically significant ($p<0.05$). In patients who died after TPE, the duration between hospital admission and TPE initiation was longer.

Conclusion: TPE is an effective treatment strategy that improves clinical outcomes in patients with complex postpartum HELLP syndrome who do not respond to conservative management. Early diagnosis and the role of TPE in disease management are increasingly important in such cases.

Keywords: HELLP syndrome, Therapeutic plasma exchange (TPE), Pregnancy-related complication, Complement dysregulation, Disease management

İbrahim Halil AÇAR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Adana, Türkiye

E-posta: halil_acar_63@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-8657-1407>

ÖZ

HELLP sendromu, hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri ve düşük trombosit sayısı ile karakterize, gebelikle ilişkili ciddi bir komplikasyondur. Kompleman düzensizliği, HELLP sendromunun etiopatogenezine katkıda bulunur. Terapötik plazma değişimi (TPE), anormal kompleman yolu bileşenlerini ortadan kaldırır ve bunları normal fizyolojik bileşenlerle değiştirir. Bu çalışma, destekleyici tedavi ve kortikosteroidlere yanıt vermeyen HELLP sendromlu hastalarda TPE'nin hastalığın ilerlemesi üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçladı.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışma, Mississippi sistemine göre Sınıf 1 HELLP sendromu teşhisi konan 13 hastayı içermektedir. Bu hastalara 2012-2015 yılları arasında doğum sonrası dönemde TPE uygulandı. On üç hastadan üçü çoklu organ yetmezliğinden öldü. TPE sonrası hemoglobin ve trombosit sayıları artarken AST, ALT ve LDH seviyeleri azaldı. Bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). TPE sonrası ölen hastalarda hastaneye yatış ile TPE uygulanması arasındaki süre daha uzundu.

Sonuç: TPE, konservatif tedaviye yanıt vermeyen kompleks doğum sonrası HELLP sendromlu hastalarda klinik sonuçları iyileştiren etkili bir tedavi stratejisidir. Bu tür vakalarda erken tanı ve TPE'nin hastalık yönetimindeki rolü giderek önem kazanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: HELLP sendromu, terapötik plazma değişimi, klinik sonuçlar

HELLP syndrome, an obstetric complication, is characterized by hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet counts. It affects 0.5 to 0.9% of all pregnancies and 10-20% of severe preeclampsia cases (1). Regarded as an extreme form of preeclampsia, HELLP syndrome presents symptoms such as headache, blurred vision, nausea, fatigue, edema, right upper abdominal pain, epistaxis, and seizures. It can lead to fatal consequences, including disseminated intravascular coagulation (DIC), postpartum hemorrhage, acute renal failure, and multiorgan failure (2).

Therapeutic plasma exchange (TPE) is employed in the treatment of various microangiopathies, including postpartum hemolytic uremic syndrome (HUS) and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Systemic inflammation and complement cascade dysregulation are known to be crucial in the etiopathogenesis of HELLP syndrome (3). Following the discovery that women with mutations in complement regulatory proteins may develop severe preeclampsia (4), TPE has been utilized in treating HELLP syndrome. TPE in HELLP syndrome has been

successfully tested and is recommended by the American Society of Apheresis (ASFA) guidelines (5).

This study aims to evaluate the effects of TPE on the progression of HELLP syndrome in patients unresponsive to supportive therapy and corticosteroids.

MATERIALS AND METHODS

Thirteen patients, diagnosed with Class 1 HELLP syndrome as per the Mississippi system, underwent TPE in the postpartum period between 2012 and 2015 at Çukurova University Faculty of Medicine and were included in the study.

All postnatal patients received magnesium sulfate to prevent or treat convulsions. Antihypertensive drugs were administered to patients with blood pressure $>140/90$ mmHg. All patients were given dexamethasone 10 mg IV every 12 hours to increase platelet count. No patients responded to corticosteroid and supportive treatment during the postnatal period. Consequently, therapeutic plasma exchange was carried out using fresh frozen plasma in single or multiple numbers and a 1:1 volume, based on

clinical and laboratory status. Complications encountered during plasma exchange were documented.

HELLP syndrome diagnostic criteria included hemolysis (abnormal peripheral blood smear, bilirubin level > 1.2 mg/dl, lactate dehydrogenase level > 600 IU/L), elevated liver enzyme levels (SGOT level \geq 70 IU/L), and a platelet count below 100,000 (6).

Patients' ages were recorded. A complete blood count was conducted to determine hemoglobin and platelet count. Additionally, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), activated partial thromboplastin time (APTT), international normalized ratio (INR), fibrinogen level, D-dimer level, albumin level, LDH, total bilirubin, conjugated bilirubin, uric acid, blood urea nitrogen (BUN), creatinine, and procalcitonin (PCT) levels were assessed. These parameters were recorded in the case report forms. Hemoglobin, platelet, AST, ALT, and LDH values were compared at the time of TPE decision and 24 hours after the completion of TPE.

Statistical Analysis

Categorical measurements were summarized as number and percentage, and numerical measurements were summarized as mean and standard deviation (median and minimum-maximum where necessary). To compare two dependent groups, Wilcoxon signed-rank test was used to determine that the groups were different from each other by looking at the differences between the rankings in the two groups. IBM SPSS Statistics Version 20.0 package programme was used for statistical analysis of the data. Statistical significance level was taken as 0.05 in all tests. SPSS reference: IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.

RESULTS

A total of 13 patients were included in the study. All patients were class 1 patients according to Mississippi classification. After TPE, platelet count, liver enzyme levels and hemolysis findings rapidly improved in 10 of 13 patients. The mean age and number of TPE performed were higher in the group of patients who deceased after TPE. In the group of patients who deceased after TPE, the time

elapsed from the day of admission to the hospital to the day of TPE was longer. The mean hemoglobin and platelet levels were higher in the patient group who recovered after TPE. The mean ALT, AST, total bilirubin, direct bilirubin, LDH, INR, D-dimer, creatinine and procalcitonin levels of the patient group who deceased after TPE were higher than those of the patient group who recovered after TPE. Hemoglobin, platelet count and albumin levels were lower in the patient group who deceased after TPE (Table 1).

Table 1: Characteristics of patients who recovered after TPE and patients who deceased after TPE

	Patients recovering after TPE (n=10)	Patients who have died after TPE (n=3)
Age (years)	29.5± 4.3	35.7±4.7
Time from hospital admission to apheresis (days)	3.3±1.1	5.6±0.6
Number of TPE sessions	3.4±1.7	6.0±4.6
Hemoglobin (g/dL)(12-16)	7.9±1.7	6.6±0.5
Platelet (µL)(150-400)	30300±11804	21333±8447
ALT (U/L) (0-55)	489±274	623±241
AST (U/L) (5-35)	1212±478	1428±586
Total bilirubin (mg/dL)(0.2-1.2)	6.4±1.9	8.7±3.2
Direct bilirubin (mg/dL) (0- 0.5)	2.4±1.7	3.2±2.1
LDH (U/L) (120-250)	869±235	1036±452
INR (0.8-1.2)	1.6±0.4	2.2±0.8
D-dimer (mg/L)(0-0.5)	19.0±14.0	25.4±13.1
Creatinine (mg/dL)(0.7-1.2)	2.9±2.4	4.2±1.7
Procalcitonin (ng/mL) (0-0.5)	4.4±3.6	13.5±9.6
Albumin (g/dL) (3.4 -5.4)	2.3±0.9	2±0.3

Hemoglobin, platelet, AST, ALT and LDH levels before TPE and hemoglobin, platelet, AST, ALT and LDH values after TPE treatment were compared. Hemoglobin

and platelet counts were found to be higher and AST, ALT, total bilirubin, direct bilirubin and LDH levels were found to be lower after TPE treatment (Table 2).

Table 2: Comparison of laboratory values before and after TPE

	Before TPE	After TPE
Hemoglobin (g/dL) (12-16)	7.6 ±1.6	9.6 ±1.62
Platelet (µL) (150-400)	30538±11730	56615±14268
ALT(U/L) (0-55)	582±216	108±75
AST(U/L) (5-35)	1329± 459	172±103
Total bilirubin (mg/dL)(0.2-1.2)	6.9±2,4	3.1±2.5
Direct bilirubin (mg/dL) (0- 0.5)	2.7±1.9	0.9±0.5
LDH (U/L) (120-250)	1520±829	183±72

Since the number of cases was small, the Wilcoxon signed-rank test was applied by looking at the differences between hemoglobin, platelet, AST, ALT and LDH levels before and after TPE (Table 3). A significant difference was

found between the levels after TPE and the levels before treatment. ($p < 0.05$)

Table 3: Results of Wilcoxon signed-rank test analysis based on hemoglobin, platelet, AST, ALT and LDH values before and after TPE.

	Hemoglobin	Platelet	AST	ALT	LDH
Z	-3.185 ^a	-3.188 ^a	-3.180 ^b	-3.180 ^b	-3.180 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001

a. Based on negative ranks.

b. Based on positive ranks.

DISCUSSION

HELLP syndrome is a life-threatening complication of pregnancy, with a mortality rate of 1.1% (7). The majority of cases occur before labor, with a very small number of HELLP cases occurring within 48 hours postnatal. HELLP syndrome is considered a complication of hypertensive pregnancy disorders. Early diagnosis and treatment are crucial, as the risk of mortality is high in cases that are recognized late (7). There are two main classification systems for the diagnosis of HELLP syndrome. Sibai proposed strict criteria for the first-used Tennessee classification system (8). For the diagnosis of HELLP syndrome in the Tennessee classification system, intravascular hemolysis, peripheral smear findings including evidence of microangiopathy, elevated serum bilirubin ($\geq 20.5 \mu\text{mol/L}$ or $\geq 1.2 \text{ mg}/100 \text{ mL}$) and elevated LDH levels ($> 600 \text{ IU/L}$) are required (7). The second classification system, the Mississippi system, categorizes patients into three classes according to platelet count, AST or ALT levels, and LDH levels. In this classification system, the lowest platelet count at any time during the course of the disease is important (9). Class 1 is consistent with a platelet count $\leq 50,000/\mu\text{L}$, class 2 with a platelet count of $50,000\text{-}100,000/\mu\text{L}$, and class 3 with a platelet count of $100,000\text{-}150,000/\mu\text{L}$. Class 1 HELLP is associated with the highest maternal morbidity and mortality rates and the longest recovery time. The more severe the disease, the longer the postnatal recovery time (10).

Microangiopathic hemolytic anemias (MAHA) describe a group of diseases characterized by the destruction of erythrocytes passing through the platelet-fibrin network in microthrombi in small vascular structures

such as capillaries and arterioles. Thrombotic microangiopathies (TMAs) are a group of diseases characterized by platelet-rich fibrin deposition, especially in small vessels. TTP is one of the more common thrombotic microangiopathies. Clinical and laboratory findings in TTP improve rapidly with the application of TPE. Due to the significant reduction in patient mortality, this treatment has been applied to other TMAs. A subset of HELLP syndrome may be associated with thrombotic microangiopathy caused by complement dysregulation and can be treated without the need for rapid delivery of the fetus (11).

The etiopathogenesis of HELLP is still not fully clarified (12). Increased inflammatory response due to complement activation is thought to have an important role in the etiopathogenesis of HELLP syndrome (13). When C5b-9, a membrane attack complex, is used as a marker in serum and urine, upregulation of the alternative complement pathway has been suggested (14). Gene mutations affecting the regulatory factors of the complement system have also been reported to have an important role in the etiopathogenesis of HELLP syndrome (15). TPE removes abnormal complement pathway components and replaces them with normal complement components. In HELLP syndrome, TPE is performed to correct the defect in the complement system.

The ASFA categories of evidence provide guidance to clinicians for apheresis therapies, including TPE, in the treatment of various diseases. In HELLP syndrome, TPE may be used if there is no improvement within 72 hours postnatal. ASFA recognizes postpartum HELLP syndrome as a condition for which the optimal role of TPE has not been determined (16). Therefore, it is classified as category III. TPE in the antepartum period has

no role as delayed labor is associated with maternal and fetal loss. Antepartum use of TPE is considered category IV, as evidence suggests that TPE is ineffective or harmful due to the increased risk of mortality associated with delayed labor (16). HELLP syndrome can be misdiagnosed as viral hepatitis, cholangitis, and other acute diseases that make pregnancy difficult (17). Less common diseases in the differential diagnosis of HELLP, but which may be associated with high maternal mortality in pregnancy, include idiopathic thrombocytopenic purpura, acute fatty liver of pregnancy, HUS, TTP, antiphospholipid antibody syndrome, and systemic lupus erythematosus (18).

HELLP syndrome is a potentially life-threatening disease for both mother and fetus. Maternofetal complications are common in HELLP syndrome, and the disease causes 7.0-70.0% perinatal death and 1.0-24.0% maternal death (19). It is known that patients fulfilling Mississippi class 1 diagnostic criteria have the highest perinatal morbidity and mortality rate. Patients with class 1 disease have an incidence of hemorrhage of approximately 13%. The most common autopsy finding is cerebral hemorrhage, with sixty percent of mortality occurring in patients with class 1 disease (20). In this potentially fatal disease, hospitalization is recommended for close follow-up of clinical findings and laboratory parameters. Since HELLP syndrome is known as a severe form of pre-eclampsia, pre-eclampsia should be treated carefully, and effective blood pressure control should be provided with safe drugs such as hydralazine, nifedipine, and labetalol together with magnesium sulfate for seizure prophylaxis. Blood pressure should be kept below 155/105 mmHg (21).

Most of the clinical trials for the management of HELLP syndrome are experimental. Reaching 34 weeks of gestation plays an important role in the treatment decision. Labor is indicated if the disease occurs after 34 weeks of gestation or if fetal and/or maternal conditions worsen. Vaginal birth is preferred (22). If the cervix is not suitable in this patient group, it is recommended to deliver after cervical maturation is achieved. If the mother's condition deteriorates or signs of intrauterine fetal stress are observed before 34 weeks of gestation, labor should be performed without waiting. For fetal lung maturation before the 34th

week of gestation, a single course of corticosteroid treatment as 12 mg betamethasone at 24-hour intervals or 6 mg dexamethasone at 12-hour intervals is recommended before labor. High-dose treatment and repeated doses should be avoided for fear of long-term adverse effects on the fetal brain (23). The clinical value of standard corticosteroid therapy in maternal HELLP syndrome is uncertain.

In our study, all postpartum patients with HELLP syndrome were classified as Class 1 according to the Mississippi system. Despite prior treatment with corticosteroids, maternal stabilization, and pregnancy termination, clinical findings did not improve. TPE was conducted in all patients. Two patients experienced tetany due to citrate used for anticoagulation, and one patient had hypotension. A total of three patients died from multiorgan failure. We calculated a 23% mortality rate in this patient group with an unfavorable prognosis. Ten patients whose laboratory parameters and clinical findings improved rapidly after plasma exchange were discharged after full clinical and laboratory recovery.

In HELLP syndrome, albumin levels decrease in response to an increased inflammatory response. In our study, serum albumin levels were low in all patients (Table 2). The albumin level was lower in patients who died after TPE compared to those who survived. Although not statistically significant, this may suggest a connection between lower albumin levels and worse prognosis in patients with HELLP syndrome. Further studies with larger patient populations are required to confirm this relationship.

HELLP syndrome remains a major cause of maternal and fetal morbidity and mortality. Early detection and prompt management are essential to minimize complications. The primary treatment involves delivering the baby and providing supportive care. TPE may be considered in cases of postpartum HELLP syndrome, particularly for patients not showing improvement within 72 hours after delivery. In our study, we found that TPE could be beneficial for a select group of postpartum HELLP patients, with a reduction in mortality compared to the expected rate. However, it is crucial to emphasize that TPE

should be reserved for select cases where conventional treatments have failed, and the risk-benefit ratio should be carefully assessed.

Conclusion

In conclusion, HELLP syndrome is a complex and potentially life-threatening condition with significant maternal and fetal risks. Early detection and appropriate management, including delivery and supportive care, are vital for improving outcomes. In some cases, TPE may be a beneficial adjunct therapy for postpartum HELLP syndrome. Further studies are needed to better understand the role of TPE in managing HELLP syndrome and to establish guidelines for its use.

Author Contributions:

İbrahim Halil Açar designed and performed the experiments and wrote and revised the manuscript; Birol Güvenç provided materials, designed and analyzed the data, and wrote and revised the manuscript.

Funding:

This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement:

The study protocol was approved by the Institutional Review Board (IRB) of Çukurova University Faculty of Medicine.

Informed Consent Statement:

Written informed consent was waived in light of the urgent need to collect and report the data.

Data Availability Statement:

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Conflicts of Interest:

The authors declare no conflict of interest

REFERENCES

1. Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175:460–464. doi: 10.1016/S0002-9378(96)70162-X
2. Lieshout V, Koek GH, Spaanderman MA, Heimeel R. Placenta derived factors involved in the pathogenesis of the liver in the syndrome of haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP): A review. *Pregnancy Hypertens*. 2019 Oct;18:42-48
3. Vaught AJ, Gavriilaki E, Hueppchen N, et al. Direct evidence of complement activation in HELLP syndrome: A link to atypical hemolytic uremic syndrome. *Exp Hematol*. 2016 May;44(5):390-8.
4. Regal JF, Burwick RM, Fleming SD. The Complement System and Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep*. 2017 Oct 18; 19(11): 87.
5. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169:1000–1006.
6. Abildgaard U, Heimdal K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Feb;166(2):117-23
7. Jiang R, Wang T, Li B, He J. Clinical characteristics and pregnancy outcomes of atypical hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome: A case series. *Medicine (Baltimore)*. 2020 May;99(18):e19798.
8. Sibai BM: The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol* 1990, 162:311-316.
9. Sibai BM: Imitators of severe pre-eclampsia/eclampsia. *Clin Perinatol* 2004, 31:835-852.

10. Martin JN Jr, Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG: The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol* 1999, 180:1373-1384.
11. Haeger M, Unander M, Norder-Hansson B, Tylman M, Bengtsson A. Complement, neutrophil, and macrophage activation in women with severe preeclampsia and the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol.* 1992;79(1):19-26.
12. Mihiu D, Costin N, Mihiu CM, Seicean A, Ciortea R. HELLP syndrome - a multisystemic disorder. *J Gastrointestin Liver Dis* 2007; 16: 419- 24.
13. Fang CJ, Richards A, Liszewski MK, Kavanagh D, Atkinson JP. Advances in understanding of pathogenesis of aHUS and HELLP. *British journal of haematology.* 2008;143:336-348.
14. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Childbirth* . 2009 Feb 26;9:8.
15. Haeger M, Unander M, Norder-Hansson B, Tylman M, Bengtsson A. Complement, neutrophil, and macrophage activation in women with severe preeclampsia and the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol.* 1992;79(1):19-26.
16. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the Seventh Special Issue. *J Clin Apher.* 2016;31(3):149-162.
17. Baxter JK, Weinstein L: HELLP syndrome: the state of the art. *Obstet Gynecol Surv.* 2004, 59: 838-845.
18. Goodlin RC: Severe pre-eclampsia: another great imitator. *Am J Obstet Gynecol* 1976, 125:747-753.
19. Pokharel SM, Chattopadhyay SK, Jaiswal R, Shakya P. HELLP syndrome--a pregnancy disorder with poor prognosis. *Nepal Med Coll J* . 2008 Dec;10(4):260-263.
20. Zeidman LA, Videnovic A, Bernstein LP, Pellar CA. Lethal pontine hemorrhage in postpartum syndrome of hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count. *Arch Neurol* . 2005 Jul;62(7):1150-1153.
21. Fitzpatrick KE, Hinshaw K, Kurinczuk JJ, Knight M. Risk factors, management, and outcomes of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome and elevated liver enzymes, low platelets syndrome. *Obstet Gynecol.* 2014 Mar;123(3):618-627.
22. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol.* 2004 May;103(5 Pt 1):981-991
23. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion, Committee on Obstetric Practice. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation (number 273). *Obstet Gynecol* 2002;99:871-873.
24. Schroder W, Heyl W. HELLP-syndrome. Difficulties in diagnosis and therapy of a severe form of preeclampsia. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1993;20:88-94

Acil Servisten Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'ne Kritik Hasta Yatışlarının Değerlendirilmesi

CHARACTERISTICS OF CRITICALLY ILL PATIENTS ADMITTED TO INTENSIVE CARE UNIT FROM EMERGENCY DEPARTMENT

 Osman ŞAHİN¹,  Murat KÜÇÜK²,  Semih KÜÇÜKGÜÇLÜ¹

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Giriş: Acil serviste değerlendirilen kritik hastaların, üçüncü basamak yoğun bakım ünitesine yatış kriterlerini tanımlayarak, alt basamak yoğun bakım ve palyatif bakım kapasite yetersizliğinin son basamak yoğun bakımlara olan etkisini anlatmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde 2016-2019 tarihleri arasında erişkin acil servisten anestezi yoğun bakım ünitesine yatışı yapılan 18 yaş üstü kritik hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların arşiv dosyalarından ve hastane bilgi sisteminden edinilen demografik özellikleri, yoğun bakım yatışı boyunca verilen destek tedaviler, yoğun bakım ve hastane mortaliteleri kaydedilmiş, yoğun bakım yatış öncelik modelleri ile palyatif bakım endikasyonları belirlenerek uygunsuz yatışlar tespit edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan 300 hastanın 182'si (%60,7) erkek, 118'i (%39,3) kadın olduğu saptanmıştır. Hastalarda en sık komorbidler sırasıyla KOAH (87/300, (%29), Alzheimer-Demens (54/300, (%18), Koroner Arter Hastalığı (46/300, (%15,3) olduğu bulundu. 197(%65) hasta IMV, 66 hasta (%22) NIV, 10 hasta (%3,5) HFNO desteği almaktadır. Hastaların bakanlık yatış modeline göre 110 (%36), öncelik yatış modeline göre 79 (%26), palyatif yatış modeline göre 37 (%12) uygunsuz yatış olduğu bulunmuştur. Bakanlık modeli ve öncelik modelinin ortak olarak tespit ettiği uygunsuz yatış sayısı ise 60 (%20) olduğu saptanmıştır. Her iki modelin ortak tespit ettiği 60 hastada palyatif bakım yatış açısından değerlendirildiğinde, palyatif bakım endikasyonu olan hasta sayısı 18 saptanmıştır. Tüm hastalarda YBÜ mortalitesi %30 hastane mortalitesi %38,7 bulunmuştur. Bu oranlar; sağlık bakanlığı kriterlerinin uygunsuz yatış olarak değerlendirdiği grupta YBÜ mortalitesi %24, hastane mortalitesi %30, öncelik modeli kriterlerinin uygunsuz yatış kabul ettiği grupta ise YBÜ mortalitesi %30, hastane mortalitesi %35 bulunmuştur. İki grubun ortak tespit ettiği uygunsuz yatışlarda ise YBÜ mortalitesi %30 hastane mortalitesi %31 tespit edilmiştir. Palyatif bakım endikasyonu olan grupta ise YBÜ mortalitesi %43, hastane mortalitesi %51 bulunmuştur.

Sonuç: Kritik hasta popülasyonunun artması ve yatak sayısının sınırlı olması nedeniyle hastane yönetimleri kritik bakım ve palyatif bakım ünitelerinin kapasitelerini artırmaya yönelik önlemleri almalıdır. Ayrıca evde ve sağlık merkezlerinde palyatif bakım ve hospis desteği verebilecek kuruluşların oluşturulması, acil servis başvurularının azalmasına yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Kritik hasta, yoğun bakım, palyatif bakım, kabul modeli, hospis

Osman ŞAHİN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim
Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: drsahin35@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0003-0878-4543>

ABSTRACT

We aimed to describe the effects of level 1-2 intensive care and palliative care capacity inadequacy on tertiary intensive care units by defining the criteria for hospitalization in the tertiary intensive care unit of critically ill patients evaluated in the emergency department.

Materials and Methods: Critical patients over the age of 18 who were admitted to the anesthesia intensive care unit from the adult emergency department at Dokuz Eylül University Hospital between 2016-2019 were included in the study. Demographic characteristics of patients obtained from archive files and hospital information system, supportive treatments given during intensive care hospitalization, intensive care and hospital mortality were recorded, and inappropriate hospitalizations were determined by determining intensive care hospitalization priority models and palliative care indications.

Results: Of the 300 patients included in the study, 182 (60.7%) were male and 118 (39.3%) were female. The most common comorbidities in patients were found to be COPD (87/300, (29%), Alzheimer-Dementia (54/300, (18%), Coronary Artery Disease (46/300, (15.3%), respectively. (65%) patients receive IMV, 66 (22%) NIV, 10 (3.5%) HFNO support. Patients were found to be inappropriately hospitalized according to the ministry hospitalization model, 110 (36%), according to the priority hospitalization model, 79 (26%), and 37 (12%) according to the palliative hospitalization model. The number of inappropriate hospitalizations determined jointly by the ministry model and priority model was found to be 60 (20%). When palliative care was evaluated in terms of hospitalization in 60 patients, which were determined by both models, the number of patients with palliative care indication was 18. In all patients, ICU mortality was 30% and hospital mortality was 38.7%. These rates were found to be 24%, hospital mortality, and 30% in the group in which the criteria of the Ministry of Health evaluated as inappropriate hospitalization, and 30% and 35% in the hospital, in the group in which priority model criteria considered inappropriate hospitalization. ICU mortality was 30% and hospital mortality was 31% in inappropriate hospitalizations jointly determined by the two groups. In the group with palliative care indication, ICU mortality was 43% and hospital mortality was 51%.

Conclusion: Due to the increase in the critically ill population and the limited number of beds, hospital administrations should take measures to increase the capacities of critical care and palliative care units. In addition, the establishment of institutions that can provide palliative care and hospice support at home and health centers can help reduce emergency service applications.

Keywords: Intensive care, palliative care, admission model, hospice

Kronik hastalıklar, dünyadaki yaşlanan nüfus ve septisemi insidansında artış ile birlikte kritik bakım ünitelerinde tedavi görmesi gereken hasta insidansını da arttırmaktadır (1). Yoğun bakım talebi olan kritik hastaların acil serviste kalış süresinin uzamaması ve hastaların surveyi açısından önemlidir (4-5). Ortak bir fikir olarak

YBÜ (Yoğun Bakım Ünitesi) yataklarının sayısı açısından da uygun hasta kabulü önemlidir.

YBÜ'ne hasta triaji strateji ve planlama gerektiren sistematik bir durumdur. Kritik bakım kaynaklarının maliyetli olması, imkânların ve yatak sayısının sınırlı olması ve bu grup hasta popülasyonunun artması nedeniyle "Yoğun Bakım Kabul Kriterleri" oluşturulmuş

ve “Yoğun Bakımdan daha fazla fayda görecektir hasta” kavramı ortaya atılmıştır. Yoğun bakıma hasta alınması kararı; 3 farklı modellemeye göre (tanı, öncelik ve objektif parametre) dayandırılıp yapılmaktadır. Bu modeller kurumlara yol gösterici olmasıyla beraber, sağlık kuruluşlarının kendi iç gereksinimlerine göre kılavuzlarını oluşturması gerekmektedir.

Öncelik modelinde kabul sistemi, yoğun bakımdan en fazla faydalanacak hastalar (1.derece) ile en az fayda görebilecek hastaları (5. derece) tanımlamıştır

Ülkemiz Sağlık Bakanlığı tarafından 2011 yılında yayınlanan, ‘Yataklı Servis Hizmetleri Yönetmeliği’ne göre yoğun bakım basamakları endikasyonları ve palyatif bakım ünitelerine hasta kabul endikasyonları belirtilmiştir (4).

Palyatif bakım ilerleyici ve küratif olmayan, mortal hastalıklarda konforlu yaşam kalitesi hedefleyen bir bakım sistemidir. . Palyatif bakıma yönlendirme/konsültasyon isteme kriterleri 2008 yılında ulusal sağlık forumunda belirlenmiştir (5).

Hospis bakım hastane dışında özelleşmiş bir destek mekanı olarak tanımlanmıştır. Küratif tedavilerin fayda sağlamadığı, yaşamın son altı ayında verilebilen desteklerin tamamı olarak kabul edilmektedir. Yaşlanan nüfusa oranla bu birimlerin yatak kapasitesi yeterli gelmediğinden palyatif bakım gereken hastalar son basamak yoğun bakıma yatırılmakta ve sınırlı sayıdaki yoğun bakım yataklarının verimli ve akılcı kullanımı aksamaktadır.

Bu çalışma ile yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların, acil servis üzerinden son basamak yoğun bakım ünitesine yatışları değerlendirilerek, yoğun bakım kabul kriterleri ile birlikte uygunsuz hasta kabullerini inceleyip sebeplerini ve sonuçlarını göstermeyi planladık.

YÖNTEM

Hastanemiz girişimsel olmayan etik kurulundan 2019/23-36 numaralı onay kararı alınarak çalışmaya başlandı. 2016-2019 tarihlerinde çeşitli nedenlerle erişkin acil servis üzerinden Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi (AYBÜ)’ne 18 yaş üstü yatışı yapılan hastalar çalışma grubuna alınmıştır.

Her hasta için; sosyodemografik özellikleri ,yandaş hastalıkları, yoğun bakım ünitesi kabul modeli kriterlerine göre yatış uygunluğu, palyatif bakım ünitesine yatış uygunluğu, yoğun bakım ünitesi skorlamaları APACHE-II (AcutePhysiologyandChronicHealth Evaluation Score II),SAPS-2 (Simplified Acute Physiology Score), GKS (Glasgow Coma Scale), SOFA (Sequential Organ Failure Assessment Score), YBÜ kabulü sırasında verilen medikasyonlar, yatış sırasındaki organ yetmezlikleri ve yoğun bakım kalış süreleri daha önceden hazırlanan hasta veri tarama formu üzerine kayıt edildi. Hastaların yatış uygunlukları kabul modellerine göre değerlendirildi. Öncelik modeli kabul kriterleri ve sağlık bakanlığının belirlediği kabul kriterleri baz alınarak birbirlerine denk gelen uygunsuz hasta yatışları bulunarak değerlendirildi.

Kabul sistemlerinin birbirlerine gelen karşılıkları;

1.Öncelik → 3.Basamak

2.Öncelik → 3.Basamak

3.Öncelik → 2.Basamak

4.Öncelik → 1.Basamak veya Palyatif Bakım

5.Öncelik → Palyatif Bakım veya Hospis Bakım

olarak belirlendi.

Palyatif bakıma yönlendirme/konsültasyon isteme kriterleri 2008 yılında ulusal sağlık forumunda belirlenen durumlar doğrultusunda karar verilmiştir.

<i>Genel Kriterler</i>
➤ Ciddi hastalık ve aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının varlığında;
➤ Yeni tanı almış yaşamı tehdit eden bir hastalık için semptom kontrolü, hastaya/aileye destek
➤ Günlük yaşam aktivitelerini sürdürme yeteneğinde azalma
➤ Kilo kaybı
➤ Progresif metastatik kanser
➤ Uzun süreli bakım veren sağlık tesislerinden hastaneye yatış
➤ Aynı hastalıktan son üç ayda üç veya daha fazla hastane yatışı
➤ Kontrolü güç psikolojik ve emosyonel semptomlar
➤ Hasta/aile veya doktorda prognozla ilgili kararsızlık
➤ Hasta/aile veya doktorda tedavi seçeneklerinin uygunluğu ile ilgili kararsızlık
➤ Yararsız tedaviler için hasta veya ailesinin istekleri
➤ DNR onamında kararsızlık veya çatışmalar
➤ Ciddi hasta veya ölüme yakın hastada, oral yol dışında beslenme/hidrasyon yapılması ile ilgili kararsızlık
➤ Ciddi hastalık sürecinde sınırlı sosyal destek (aile desteği olmaması, yalnız yaşam, evsiz, kronik mental hastalık vb.)
➤ Hasta/aile veya doktorun hospis uygunluğu ile ilgili bilgilendirme istemi
➤ Hasta veya ailede psikolojik veya manevi sıkıntı
<i>Kanser Kriterleri</i>
➤ Sistemik tedavilere rağmen lokal ileri veya metastatik kanser progresyonu
➤ Karnofsky <50 veya ECOG > 3
➤ Beyin metastazı, spinal kord kompresyonu veya neoplastik menenjit
➤ Malign hiperkalsemi
➤ Progresif plevral/peritoneal veya perikardiyal efüzyon
<i>Nörolojik Kriterler</i>
➤ Folstein Mini Mental Score < 20
➤ Herhangi bir nörolojik durum için feeding tüp düşünülmesi
➤ Status epileptikus > 24 saat
➤ Mekanik ventilasyon düşünülen ALS veya diğer nörolojik hastalıklar
➤ Herhangi tekrarlayan bir beyin tümörü
➤ Kötü fonksiyonel durum veya demansla birlikte Parkinson hastalığı
➤ Kötü fonksiyonel durum ve son altı ay içinde bir veya daha fazla enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatış yapılan ileri Alzheimer veya demans
• İki haftadan daha uzun süren koma veya PSV (Preserved Speech Variant)

Hastaların yoğun bakım ünitesi yatış kararı nöbetçi klinisyenin değerlendirmesi sonucu verilmiştir. Acil servisten istenen yatış konsültasyonu üzerine hastayı değerlendirip anlık yatak sayısına ve acil servis doluluk oranına uygun yatış kabulü yapıldığı bilinmektedir.

Uyumsuz yatış olarak değerlendirilen (öncelik modeli 3-4-5 veya seviye 1-2 veya palyatif -hospis bakım

grubuna dahil edilen) hastalar ile YBÜ mortalite skorları arasındaki ilişki incelendi.

Analizlerde SPSS 24.0 istatistik programı kullanılmıştır. Numerik parametreler medyan ile interquartile range (IQR-çeyrekler açıklığı), kategorik parametreler ise n (%) (yüzde) ile gösterilmiştir.

BULGULAR

Ocak2016-2019 çalışmaya alınacak tarihler arasında, 16 yataklı AYBÜ'ne, acil servisten 315 hasta kabul edilmiştir. 15 hasta 18 yaş altında olmasından dolayı çalışmaya alınmamıştır. 300 hasta çalışmaya alınıp geriye yönelik değerlendirilmiştir.

Hastaların %60,7 erkek, %39,3 kadın olup, medyan yaş 70 (Çeyrekler Açıklığı, (52,25-80,75) bulunmuştur.

Yoğun Bakım Yatış Modellerine Göre Hasta Dağılımı

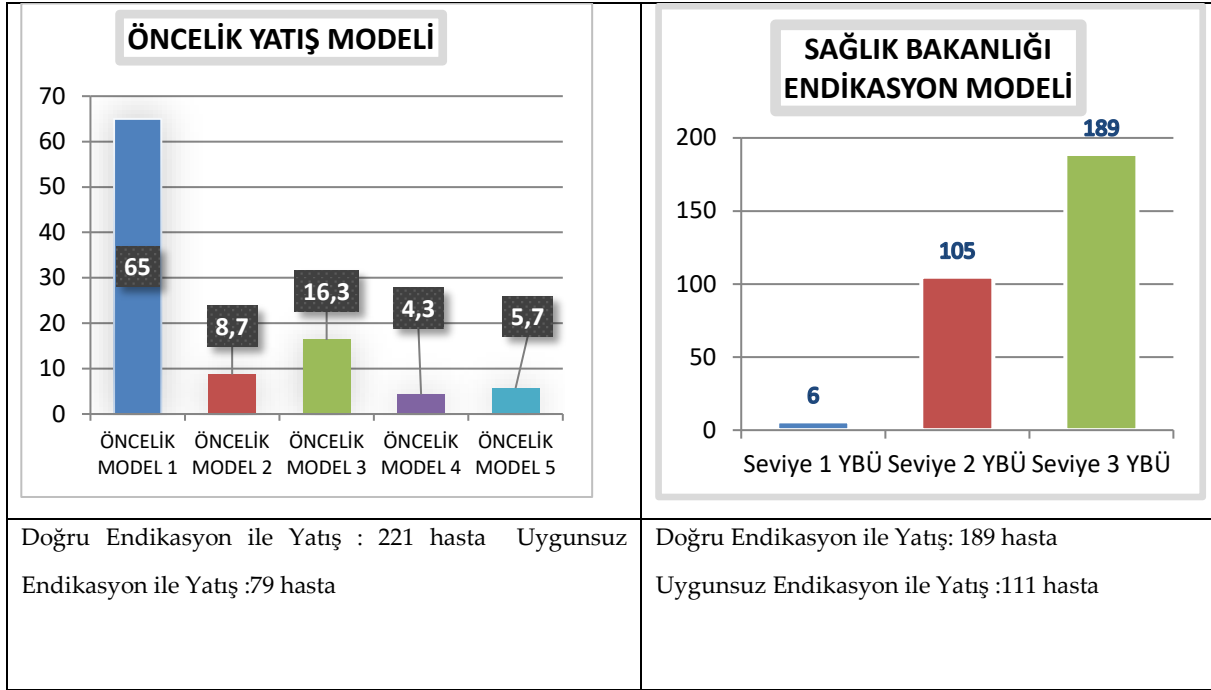
Öncelik modeli yatış kriterlerine uygun olarak bakıldığında 221 hasta doğru endikasyon (1-2. Grup) ile

79 hasta uygunsuz endikasyon(3-4-5. Grup) ile AYBÜ'ne kabul edilmiştir. %65 hasta öncelik 1. Grup, %8,7 hasta öncelik 2. Grup, %16,3 hasta öncelik 3. Grup, %4,3 hasta öncelik 4. Grup, %5,7 hasta öncelik 5. Grup kriterlerini karşıladığı ve yoğun bakıma kabul edildiği saptanmıştır.

Sağlık bakanlığının yoğun bakım kabul kriterlerine göre %63 hasta 3.basamak YBÜ, %35 hasta 2.basamak YBÜ, %2 hasta 1.basamak YBÜ kriterlerini karşıladığı bulunmuştur.

Bakanlık yatış kabul modeline göre, hastaların %37'sinin 3.basamak YBÜ yatış kriterlerini karşılamadığı saptanmıştır (Şekil 1).

Şekil 1: Yoğun Bakım Yatış Modellerine Göre Hasta Dağılımı



Yoğun Bakım Yatışlarının Modeller Üzerinden Karşılaştırılması

Öncelik kabul modeli ve sağlık bakanlığı yatış kabul modeli kıyaslandığında; modellerin ortak olarak tespit ettiği hasta sayısı 60 bulunmuştur. Bakanlık yatış modeline göre öncelik kabul modelinin son basamak yoğun bakıma alınan hastaların üzerindeki sensitivitesi %90, spesifitesi %54,5 bulunmuştur. İki modelin birlikte tespit ettikleri 60

hasta palyatif bakım kriterleri ile değerlendirildiğinde, palyatif bakım yatış gerekli olan hasta sayısı da 18 (%30) saptanmıştır.(Tablo 1)

Tablo 1: Yoğun Bakım Yatış Modellerinin Karşılaştırılması

Hasta Sayısı		SAĞLIK BAKANLIĞI KABUL MODELİ		Toplam
		BASAMAK1	BASAMAK2	
ÖNCELİK KABUL MODELİ	3	1	42	43
	4	0	7	7
	5	2	8	10
		3	57	60

Yatış Modellerine Göre Uygunsuz Yatışların Genel Özellikleri

Bakanlık kabul modeline göre uygunsuz tespit edilen grup (111 hasta) incelendiğinde ;

Hastaların medyan yaş 73 (Çeyrekler Açıklığı [63-82]) olup %54,5 erkek olduğu, APACHE-II skor medyan 25 (Çeyrekler Açıklığı [15-40]), SAPS-II medyan değeri 17 (Çeyrekler Açıklığı [9-32]),SOFA skor medyan değeri 6 (Çeyrekler Açıklığı [1-7]), GKS medyan değeri 9 (Çeyrekler Açıklığı [9-10]) bulunmuştur. Bu gruba en çok KOAH (%24) ve kabul sırasında en çok hastalara (%88) solunum yetmezliği eşlik etmiştir. Aynı zamanda hastalar yaşamsal destek tedavileri bakımından irdelendiğinde %27'i invaziv MV desteği, %51'i non-invaziv MV desteği, %7'si HFNO desteği aldıkları bulunmuştur.

YBÜ yatış günü medyan değeri 10 (Çeyrekler Açıklığı [4-17]), hastane yatış günü medyan değeri 11 (Çeyrekler Açıklığı [5-18]) belirlenmiştir.

Öncelik yatış modeline göre uygunsuz tespit edilen grup (79 hasta) incelendiğinde ;

Hastaların medyan yaş 71 (Çeyrekler Açıklığı [61-81]) olup %50,6 erkek olduğu, APACHE-II skor medyan 18 (Çeyrekler Açıklığı [13-24]),SAPS-II skor medyan 21 (Çeyrekler Açıklığı [11-37]),SOFA skor medyan değeri 6 (Çeyrekler Açıklığı [2-20]), GKS medyan değeri 10

(Çeyrekler Açıklığı [7-10]) bulunmuştur. Aynı şekilde bu gruba da KOAH (26 hasta -%31) ve 67 hasta da (%84) solunumsal yetmezlik eşlik etmiştir. Hastalar yaşamsal destek tedavileri bakımından irdelendiğinde %38'i invaziv MV desteği, %40'ı CPAP non-invaziv MV desteği, %7,5'i HFNO desteği aldıkları bulunmuştur.

YBÜ yatış günü medyan değeri 10 (Çeyrekler Açıklığı [4-16]), hastane yatış günü medyan değeri 11 (Çeyrekler Açıklığı [5-18]) belirlenmiştir.

Palyatif yatış kriterlerine uyumlu olan hastalar (37 hasta) incelendiğinde ;

Hastaların medyan yaş medyan değeri 71 (Çeyrekler Açıklığı [61-81]) olup %56 erkek olduğu, APACHE-II skor medyan 21 (Çeyrekler Açıklığı [15-28]),SAPS-II skor medyan değeri 39 Çeyrekler Açıklığı [21-72]),SOFA skor medyan değeri 6 (Çeyrekler Açıklığı [6-20]), GKS medyan değeri 9 (Çeyrekler Açıklığı [5-10]) bulunmuştur. Komorbiditelerden en çok Alzheimer-Demans (%46) bulunmuştur. Hastaların %94,6'sında solunum yetmezliği varken yatış sırasında yaşamsal destek tedavileri bakımından irdelendiğinde %67'si invaziv MV desteğinde, %29'u non-invaziv MV desteği almakta oldukları bulunmuştur.

YBÜ yatış günü medyan değeri 15 (Çeyrekler Açıklığı [7-23]), hastane yatış günü medyan değeri 13 (Çeyrekler Açıklığı [6-22]) bulunmuştur.

İki modelin birlikte uygunsuz tespit ettiği uygunsuz yatışlar incelendiğinde (60 hasta);

Hastaların medyan yaş 71 (Çeyrekler Açıklığı [49-80]) olup %51 erkek olduğu ,APACHE-II skor medyan 25 (Çeyrekler Açıklığı [15-40]), SAPS-II skor medyan 16,7 (Çeyrekler Açıklığı [10-32]),SOFA mortalite skor medyan değeri 6 (Çeyrekler Açıklığı [1-7]), GKS medyan değeri 10 (Çeyrekler Açıklığı [9-10]) bulunmuştur.

Komorbiditelerden en çok her iki gruba uyumlu olarak KOAH (%11,4) bulunmuştur. Hastaların kabul sırasında %90'ı solunum yetmezliği varken yaşamsal destek tedavileri irdelendiğinde %21'i invazif MV desteği, %53'ü non-invazif MV desteği, %10'u HFNO desteği aldıkları bulunmuştur. YBÜ yatış günü medyan değeri 7 (Çeyrekler Açıklığı [4-14]), hastane yatış günü medyan değeri 10 (Çeyrekler Açıklığı [5-15]) bulunmuştur.

Tablo 2 : Yatış Modellerine Göre Uygunsuz Yatışların Genel Özellikleri

Klinik Özellikler	UYGUNSUZ YATIŞLAR			
	Bakanlık Model Uygunsuz Yatış N:111	Öncelik Model Uygunsuz Yatış N:79	İki Model Ortak Uygunsuz Yatış N:60	Palyatif Yatış Kriterleri N:37
Yaş	73 (63-82)	71 (61-81)	71 (49-80)	71 (61-81)
Cinsiyet				
Erkek	60 (%54,5)	40 (%50,6)	31 (%51)	21 (%56)
Kadın	51 (%45,5)	39 (%49,4)	29 (%49)	16 (%44)
APACHE Skoru	25(15-40)	18 (13-24)	25 (15-40)	21 (15-28)
SAPS Skoru	17 (9-32)	21 (11-37)	16 (10-32)	39 (21-72)
SOFA Skoru	6 (2-7)	6 (2-20)	6 (1-7)	6 (6-20)
GKS	9(9-10)	10 (7-10)	10 (9-10)	9 (5-10)
Yandaş Hastalıklar				
Serebrovasküler Hastalık	3 (%2,7)	4 (%5)	1 (%1)	6 (%16)
Hipertansiyon	4 (%3,6)	7 (%8,4)	8 (%4,8)	5 (13,5)
Diyabetes Mellitus	7 (%6,3)	11 (%13)	2 (%2)	13 (%35)
Koroner Arter Hastalığı	24 (%21)	19 (%23)	11 (%6,6)	11 (%29,7)
Kronik Böbrek Hastalığı	22 (%19)	11 (%13)	12 (%7,2)	7 (%19)
Alzheimer ve Demans	20 (%18)	13 (%15)	8 (%4,8)	17 (%46)
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	27 (%24)	26 (%31)	19 (%11,4)	9 (%24)
Malignensi	15 (%13)	7 (%8,4)	6 (%3,6)	14 (%38)
Kalp Yetmezliği	13 (%11)	13(%15)	2(%2)	9 (%24)

<u>KABULDE ORGAN YETMEZLİKLERİ</u>				
Santral Sinir Sistemi	46 (%41)	43 (%54)	26 (%43)	27 (%73)
Solunum Sistemi	97 (%88)	67 (%84)	54 (%90)	35 (%94,6)
Dolaşım Sistemi	12 (%10)	6 (%7,5)	4 (%6)	4 (%10,8)
Hepatobilier Sistem	2 (%2)	3 (%3)	0	0
Renal Sistem	15 (%13)	9 (%11)	8 (%13)	3 (%8,1)
<u>HASTA KABULÜNDE DESTEK ve TEDAVİ</u>				
Solunumsal				
İnvaziv Mekanik Ventilasyon	30 (%27)	30 (%38)	13 (%21)	25 (%67,6)
Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon	56 (%51)	32 (%40)	32 (%53)	11 (%29,7)
High-Flow Nasal Oksijen	8 (%7)	6 (%7,5)	6 (%10)	0
Vasopressör İlaç	10 (%9)	7 (%9)	4 (%6,7)	5 (%13,5)
Renal Replasman Tedavisi	12 (%11)	11 (%13)	9 (%15)	5 (%13,5)
<u>SONUÇLAR</u>				
YBÜ Yatış Günü	10 (4-17)	10 (4-16)	7 (4-14)	15 (7-23)
Hastane Yatış Günü	11 (5-18)	11 (5-18)	10 (5-15)	13 (6-22)
YBÜ Mortalite	27 (%24)	24 (%30)	18 (%30)	16 (%43)
Hastane Mortalite	33 (%30)	28 (%35)	19 (%31)	19 (%51)
Tüm değerler median ve yüzdeler olarak verilmiştir.				
Parantez içindeki değerler çeyrekler açıklığı olarak verilmiştir.				

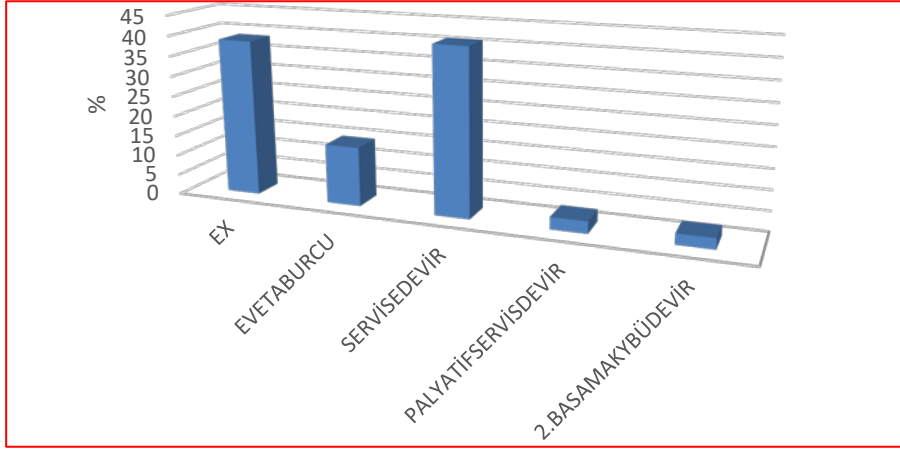
Hastaların Yoğun Bakım Sonuçları

AYBÜ'e alınan 300 hasta %38,7 ölümle sonuçlanmıştır. Taburcu edilen 184 hastanın 44'ü eve taburcu, 123'ü servise devir , 9'u palyatif bakım ünitesine ve 8'i ise 1. ve 2. basamak yoğun bakıma externe edilmiştir. YBÜ mortalitesi %30, hastane mortalitesi ise %38,7 bulunmuştur.

Bakanlık yatış modeline göre yoğun bakım mortalitesi %24, hastane mortalitesi %30 bulunmuştur. Öncelik yatış modeline göre yoğun bakım mortalite oranı %30, hastane mortalite oranı %35 saptanmıştır. Her iki yatış modeli kesişimine göre YBÜ mortalite oranı %30,

hastane mortalite oranı %31 bulunmuştur. Palyatif bakım ünitesi yatış endikasyonlarını içeren grupta ise yoğun bakım mortalite oranı %43, hastane mortalite oranı %51 bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 3: Hastaların Yoğun Bakım Sonuçları



TARTIŞMA

Son basamak AYBÜ'ne kabul edilen hastaları incelediğimiz bu çalışmada, öncelik yatış modeline göre %26, bakanlık yatış modeline göre %36, palyatif bakım kabul kriterlerine göre %12 uygunsuz yatış yapıldığı tespit edilmiştir. Öncelik modeli ve bakanlık yatış modelinin birlikte tespit ettikleri uygunsuz yatan hasta sayısı ise %20 bulunmuştur.

Yoğun bakım üniteleri farklı etyolojilerden oluşan hasta popülasyonuna sahip ve hasta mortalitesi yüksek birimlerdir (6). Çalışmamızda genel gerçekleşen mortalite oranı %38,7'dir. Genel olarak %17 ile %36 arasında değiştiği belirtilen mortalite oranlarından yüksektir (7-8). 300 hastanın gerçekleşen mortalite oranından daha düşük olmasının nedeni uygunsuz endikasyonla kabul edilen hastaların mortalite oranlarının ya çok düşük ya da çok yüksek olması olabilir. Çalışmamızdaki sağlık bakanlığı endikasyonlarına göre Seviye -2 olarak tespit edilen hastaların APACHE ve SAPS skorlamaları ve mortalite yüzdeleri genel skor ortalaması ve mortalite yüzdelerinden de düşük olması uygunsuz yatışı destekler niteliktedir.

Hemodinamik olarak yakın izlenmesi gereken surveyi düşük hasta grubunun kabulünün yapılacağı uygun bakım servilerinin bulunmaması ya da kapasitenin yeterli olmaması da, bu hastaların acil servis yataklarında uzun süre kalmasına ya da uygunsuz yatış olarak 3. basamak yoğun bakımda takip edilmesine neden

olmaktadır. Böylelikle yoğun bakım yatışı için fazladan yatış için konsültasyon istenen bir ortam oluşmaktadır. Kapasite yetersizliği olan durumlarda bağlantılı olarak acil servis yoğunluğu artmakta, acil serviste hasta değerlendirme ve tedavi süreci zorlaşmaktadır. Kliniği kötü olan hastaların acil serviste uzun süre izlenmesi, acil serviste hasta bakımının kalitesini de olumsuz yönde etkilemektedir (8-10). Sonuç olarak, yoğun bakım tedavisi hastanın yaşamına ekstra bir faydası olmayacak kadar klinik olarak kötü hastalar için uygun tedavi verebilecek ünitelerin olmaması, bu klinikteki hastaların acil servise getirilmesine ve yoğun bakım yatışı için danışılmasına sebep olmaktadır. Dünyada olduğu gibi ülkemiz içinde geçerli bir durum ifade edilmiştir; kronik, onkolojik problemler ve bakıma muhtaç hastalar için hizmet verecek palyatif bakım ve hospis merkezlerinin kurulup geliştirilmesi, acil servis kritik hasta başvurularını da önemli oranda azaltacaktır (9-11). Öte yandan son basamak yoğun bakım birimleri ile birlikte ara bakım birimlerinin sayısının fazlaştırılması da kritik hastanın acil serviste kritik hasta bekleme süresinin kısaltılmasına katkıda bulunacaktır.

Hastalar öncelik yatış modeli parametrelerine göre gruplara ayrıldığında hastaların %73,7'si doğru endikasyon ile yatışı yapılmış fakat hastaların %26,3'ü ise diğer bakım ünitelerine yatması gerekirken üst basamak yoğun bakıma yatış yapılmıştır. Hastaların %16'sı 3. öncelik model grup hastalardan oluşmaktadır. Genel

olarak son basamak yoğun bakım ünitesine kabul için konsulte edilen hastalar arasında yapılan çalışmada öncelik modeline göre 3.öncelik grubu hasta oranı %18,6 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda bir tek acil servis tarafından konsültasyon yapılan hastaları içermesi sebebiyle yapılan çalışmada öncelik modeli 3 grubu hasta sayısının daha yüksek bulunmasına neden olmuş olabilir. Çalışmamızın ek olarak öncelik modeli 3-4-5 olan gruplarda yaş ortalaması daha yüksek bulunmuştur. Vanessa ve ark.(12) yaptığı çalışmada de benzer şekilde önceliği olmayan gruplarda yaş ve mortalite oranları daha yüksektir.

Ülkemizde yoğun basamak yatış endikasyonları Sağlık bakanlığı tarafından belirlenmiş olsa da multi faktöryel sebeplere bağlı keskin bir ayrışma yapılamamaktadır. Uygunsuz yatışlar yapılabilmektedir. Çalışmamızda bakanlık endikasyonlarına göre %63 hasta endikasyonu doğru bir şekilde anestezi yoğun bakıma kabul edilmiştir. Fakat %37 hasta endikasyonu uygun olmadan kabul edilmiştir. Kritik bakım ihtiyacı gösteren onkolojik hastaların son yıllarda sayısında artış olması ve palyatif bakım ünitelerin sayısının yeterli olmaması hastaların doğru olmayan endikasyon ile 3.basamak yoğun bakımda yatak işgal etmesine neden olmaktadır.Yoğun bakım ve palyatif bakım ünitesi ülkemiz ve hastanemizde yeterli sayıda değildir (13).

Çalışmamızda hem bakanlık endikasyonlarına göre kabul edilen ara basamak yoğun bakım hem de öncelik modeline göre hastaların başka bir anlatımla iki kabul modelinin ortak olarak bulunduğu uygunsuz hasta yatışı sayısı 60 (%20) bulunmuştur. Böylelikle son basamak yoğun bakıma alınan 300 hastanın %20'si uygunsuz olduğunu göstermektedir. Bu oranın fazla olmasının nedeni alınan hastalarda en sık yandaş hastalık, KOAH olması olabilir. Solunum sıkıntısı nedeniyle kabul edilen alınan 35 hasta öncelik modeline göre ve 38 hasta ise bakanlık kabul modeline göre uygunsuz kabul yapılmıştır. Hastanemizde alt basamak yoğun bakım yatak sayısı kapasitesi düşüktür. Basit bir örneği izole solunum sıkıntısıyla başvuran hastaların NIV gereksinimi nedeniyle 3.basamak yoğun bakıma kabul edilmek durumunda kalmıştır. Bakanlık ve öncelik model grubunda tespit edilen uygunsuz yatışlardaki mortalite oranlarının daha

düşük bulunmasının sebebi aslında bu hastaların performanları son basamak yoğun bakım monitorizasyonu gerekmediğini kanıtlar niteliktedir.

Çalışmamızdaki palyatif bakıma yatış kriterlerine uyan 37 hastanın 21'inde onkolojik tanı mevcuttu. Bu hastaların da yarısından fazlası son dönem malignite hastası olmasına rağmen uygun birimde yer olmamasından dolayı anestezi yoğun bakım tarafından yatışı yapılmıştır. Bu hasta grubu yoğun bakımlarda klinisyenler tarafından 'fayda görmeyecek yatış' olarak değerlendirilmektedir. Çalışmamızda görülen palyatif yatış endikasyonlarına uygun grupta, hastane ve yoğun bakım mortalite oranlarının yüksek olması bu sebepten kaynaklıdır. Literatürde son basamak yoğun bakım içinde takip edilen palyatif bakım hastaların araştırılmasıyla alakalı benzer yüksek mortalite oranları görülmüştür (14).

Uygunsuz yatışlar yoğun bakım yatış süreleri açısından kıyaslandığında bakanlık ve öncelik modelinin uygunsuz tespit ettiği gruptaki hastalar ve ikisinin ortak tespit ettiği hastalar benzer yatış sürelerine sahipken, palyatif yatış açısından uygun değerlendirilen hastalarda yoğun bakım yatış süresi daha uzundur. Aynı zamanda mortalite açısından da daha düşük bir yüzdeliğe sahip olan palyatif yatışa uygun hasta grubu yoğun bakım ünitesinde en uzun süre uygunsuz yatışa sebep olup yatak dolduran grup olarak bulunmuştur. Başka bir çalışmada da benzer şekilde umutsuz ve son dönem hasta grubunun yoğun bakımda yatış süreleri diğer hastalardan fazla 30,69 bulunmuştur. (15)

Çalışmamızın bazı limitasyonları vardır. Birincisi retrospektif çalışma olması, ikincisi hasta tıbbi özgeçmiş dosyalarının tam olmaması, üçüncüsü endikasyon koyulup yoğun bakım yatışı yapılan hastaların nöbetçi uzmanın üzerindeki subjektif etkileri sayılabilir.Uygunsuz olarak değerlendirilip yatış yapılan hastaların bir bölümü aynı zamanda yoğun bakım yatış kriterlerini sağlayıp ve düşükün klinik durumda olması veya olabileceği öngörülmesi de sayılabilir. Çalışmamızın güçlü tarafları da mevcuttur. Hastaları 3 farklı hasta kabul skalasına göre değerlendirme şansımız olmuştur. Bundan dolayı yoğun bakım kabul sistemleri arasındaki farklılıklar daha net belirlenmiştir. Diğer önemli husus ise palyatif bakım ve

hospis kapasitelerinin sorgulanması ve sayılarının artırılması hususunda bir bakış açısı kazandırmasıdır.

Sistemsel aksaklıkları iyi analiz edebilmek için daha detaylı ve büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Angus DC, Kelley MA, Schmitz RJ, White A, Popovich J. Current and projected workforce requirements for care of the critically ill and patients with pulmonary disease: Can we meet the requirements of an aging population? J Am Med Assoc. 2000;
2. Sprung CL, Baras M, Iapichino G, Kesecioglu J, Lippert A, Hargreaves C, et al. The Eldicus prospective, observational study of triage decision making in European intensive care units: Part I- European Intensive Care Admission Triage Scores. Crit Care Med. 2012;
3. Sprung CL, Artigas A, Kesecioglu J, Pezzi A, Wiis J, Pirracchio R, et al. The Eldicus prospective, observational study of triage decision making in European intensive care units. Part II: Intensive care benefit for the elderly. Crit Care Med. 2012;
4. Sağlık Bakanlığı. Yataklı Sağlık Tesislerinde Yoğun Bakım Hizmetlerinin Uygulama Usul ve Esasları Hakkında Tebliğ-28208, Sağlık Bakanlığı. 18.2.2012. In.
5. Barnard D, Weissman DE, Meier DE, Spragens LH. Policies and tools for hospital palliative care programs: A crosswalk of National Quality Forum preferred practices. J Palliat Med. 2004;
6. Balci C, Sungurtekin H, Gürses E, Sungurtekin U. Septik ve nonseptik hastalarda APACHE II, APACHE III, SOFA skorlama sistemleri, trombosit düzeyleri ve mortalite. Ulus Travma ve Acil Cerrahi Derg. 2005;
7. Chiavone PA, dos Santos Sens YA. Evaluation of APACHE II system among intensive care patients at a teaching hospital. Sao Paulo Med J. 2003;
8. Derlet RW. Overcrowding in emergency departments: Increased demand and decreased capacity. Ann Emerg Med. 2002;
9. Mahony SO, Blank A, Simpson J, Persaud J, Huvane B, McAllen S, et al. Preliminary report of a palliative care and case management project in an emergency department for chronically ill elderly patients. J Urban Heal. 2008;
10. Beynon T, Gomes B, Murtagh FEM, Glucksman E, Parfitt A, Burman R, et al. How common are palliative care needs among older people who die in the emergency department? Emerg Med J. 2011;
11. Grudzen CR, Richardson LD, Morrison M, Cho E, Sean Morrison R. Palliative care needs of seriously ill, older adults presenting to the emergency department. Acad Emerg Med. 2010;
12. Caldeira VMH, Silva Júnior JM, Oliveira AMRR de, Rezende S, Araújo LAG de, Santana MR de O, et al. Critérios para admissão de pacientes na unidade de terapia intensiva e mortalidade TT - Criteria for patient admission in the intensive care unit and mortality rate. Rev Assoc Med Bras. 2010;
13. S.Bakanlığı. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2011, Sağlık Bakanlığı.
14. Kepekci AB, Erdoğan E, Zivali M. Frequency of Palliative Care Patients in a Second Level Intensive Care Unit: Retrospective Study. Anestezi Derg. 2019;27(3):193-7.
15. Sungurtekin H, Yalçın S. Evaluation of the End Stage Patients in Intensive Care. Turkish J Intensive Care. 2022 Dec 29;0(0):0-0.

Siyanotik konjenital kalp hastalarında sistemik-pulmoner şant teknikleri: 24 yıllık klinik deneyimin analizi

SYSTEMIC TO PULMONARY SHUNT TECHNIQUES IN CYANOTIC CONGENITAL HEART DISEASE PATIENT: AN ANALYSIS OF 24 YEARS OF CLINICAL EXPERIENCE

Burcu BIÇAKHAN IŞIKSUNGUR¹, Ali Can HATEMİ², Aybala TONGUT³, İlhan ÖZGÖL⁴

¹ İstanbul Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul Türkiye

² İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul Türkiye

³ Children's National Heart Institute, Division of Cardiac Surgery, Washington DC

⁴ İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

* Bu çalışma Dr. Burcu (Bıçakhan) Işıksungur'un uzmanlık tezinin verilerini içermektedir.

ÖZ

Amaç: Aortopulmoner şant operasyonları, kompleks siyanotik kalp hastalıklarında pulmoner kan akımının artırılması ve pulmoner arterlerin gelişmesi, dolayısı ile sistemik oksijen saturasyonunun iyileştirilmesini amaçlayan palyatif prosedürlerdir. Çalışmadaki amaç, palyatif aortopulmoner şant operasyonu uygulanan hastalarda preoperatif durum, operatif teknik ve yaklaşımlar ile postoperatif seyir arasındaki ilişkileri tespit etmek, mortalite ve morbiditeye etki eden risk faktörlerini araştırmak ve değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Kasım 1985-Ağustos 2009 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Modifiye Blalock-Taussig şant (MBTS) operasyonu uygulanan 587 olgu dahil edildi. Retrospektif olarak preoperatif ve operatif veriler kaydedilerek, hastalar patofizyolojinin tek ya da çift ventrikül tamirine uygunluğu temel alınarak (univentrikül/biventrikül) iki grupta sınıflandırıldı. Birincil sonuç olarak hastane ölümü veya iyi hal ile taburcu olma kabul edildi. Yaş grupları (neonatal, 1 ay-1 yaş ve 1 yaş üzeri) ve cerrahi yaklaşım (torakotomi, sternotomi) temel alınarak, yaklaşımlar arasındaki farkların birincil sonuç üzerine etkisi değerlendirildi. Mortalite ve morbidite üzerine etki eden risk faktörleri istatistiksel olarak araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya katılan 364'ü erkek (%62), 223'ü kız (%38), ortalama yaşı 21,6±31,2 ay (0-240) ve ortalama kilosu 10,7±7,2 kg (2,7-54) olan 587 hastanın, 66'sı 1 aylık (%11,2), 236'sı 1 ay-1 yaş (%40,2) ve 285'i 1 yaş üzeri (%48,6) grupta değerlendirilmiştir. 191 hastada univentriküler (%32,5) ve 396 hastada biventriküler (%67,5) tamir planlanmış, 141 hastada median sternotomi (%24), 446 hastada torakotomi (%76) uygulanmıştır. Erken dönem mortalite oranı %11,6'dır. Şant yetmezliği açısından; yaş, tanı, ekstrakorporeal dolaşım (ECC) kullanım ihtiyacı, cerrahi yaklaşım, şant çapı anlamlı bulunmuş ve çoklu değişken lojistik regresyon analizi sonucunda cerrahi yaklaşım bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (p=0,002). Mortalite açısından anlamlı bulunan yaş, şant çapı ve cerrahi yaklaşım arasında lojistik regresyon analizi ile sternotomi (p=0,0001) ve 1 ay-1 yaş arası grup (p=0,008) bağımsız risk faktörü olarak izlenmiştir.

Sonuç: Halen özellikle kompleks konjenital kalp hastalıklarında palyatif cerrahinin alternatif yaklaşımlarının azlığı sebebi ile kalp cerrahisindeki yerini koruyacağı görülmektedir. Günümüzde MBTS prosedürü için cerrahi yaklaşımlar ve yoğun bakım takip protokollerinde geniş bir bilgi birikimi ve deneyim edinilmiş olsa bile, bu hasta grubunda mortalite ve morbiditeye etkili risk faktörlerini uzun dönem sonuçları ile araştıran prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Burcu BIÇAKHAN
IŞIKSUNGUR**

İstanbul Gaziosmanpaşa Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar
Cerrahisi Kliniği, Türkiye
E-posta: isiksungur@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-5798-6750>

Anahtar Kelimeler: Konjenital kalp hastalığı; Siyanotik; Palyatif işlem; Şant.

* This study constitutes the data of the residency thesis of Burcu (Bicakhan) Isiksungur, MD.

ABSTRACT

Purpose: Aortopulmonary shunt operations are palliative interventions that are used in complex cyanotic cardiac conditions to improve systemic oxygen saturation and maturing pulmonary arteries by increasing pulmonary blood flow. In this study, we aimed to investigate and evaluate the association between preoperative conditions, operative techniques, and postoperative outcomes; as well as to determine the risk factors that are related to morbidity, and mortality in patients receiving palliative aortopulmonary shunt procedures.

Material And Methods: Five hundred eighty-seven patients who underwent MBTS operation in Istanbul University, Institute of Cardiology, Department of Cardiovascular Surgery between November 1985 – August 2009 were included in the study. Preoperative and postoperative data were examined, and patients were retrospectively grouped into two, regarding their pathology for either univentricular, or biventricular repair. Primary outcome was investigated as means of in-hospital death, or being discharged in good health. Three age groups (neonatal, 1 month-1 year, older than 1 year), and two surgical technique groups (thoracotomy, sternotomy) were established to determine their effects on primary outcomes. Risk factors for mortality and morbidity were statistically analyzed.

Results: Among the 587 patients enrolled, 364 were male (62%), and 223 were female (38%). Average age and body weights were 21.6 ± 31.2 months (0-240 months), and 10.7 ± 7.2 kg (2.7-54 kg), respectively. Age groups were as follows: 66 were under 1 month (11.2%), 236 were between 1 month and 1 year (40.2%), 285 were over 1 year (48.6%). One hundred ninety-one cases (32.5%) underwent univentricular repair, and biventricular repair procedure was planned for the remaining 396 patients (67.5%). Median sternotomy was the approach preferred for 141 patients (24%) and thoracotomy for the other 446 (76%). Early mortality rates were calculated as 11.6%. Age, diagnosis, use of ECC, surgical approach and shunt diameter were found to be important risk factors for shunt failure. Among those, only surgical approach was found to be an independent risk factor according to multi-variate logistic regression analysis ($p=0.002$). Among mortality factors found to be statistically significant such as age, shunt diameter, and surgical technique, only sternotomy ($p=0.0001$) and being between 1month – 1 year of age ($p=0.008$) were considered to be independent risk factors.

Conclusion: In complex congenital heart defects, palliative surgical treatment seems to be the primary approach due to lack of alternatives. Today, there is an extensive experience on MBTS procedure and on its intensive care follow up protocols but there is still a need for long term prospective trials to establish the risk factors affecting mortality, and morbidity.

Key Words: Congenital heart disease; Cyanotic; Palliative procedure; Shunt.

Siyanotik kalp hastalıkları konjenital kalp hastalıkları (KKH) içinde önemli bir grubu oluşturur. Bu hasta grubunda yetersiz pulmoner kan akımı klinik olarak siyanozu ve buna sekonder diğer semptomları ortaya çıkarır. Pulmoner kan akımını artırıcı sistemik-pulmoner şantlar, pulmoner kan akımı yetersiz olan çocuklarda bu akımı arttırmak amaçlı ilk olarak Alfred Blalock ve Helen Taussig tarafından 1944 yılında geliştirilmiştir (1-12).

Günümüzde, son 4 dekad boyunca en sık kullanımda olan, bir polytetrafluoroetilen (PTFE) tüp greft yardımıyla gerçekleştirilen modifiye B-T şant, klasik B-T

Shunt temelinde geliştirilmiş en efektif palyatif prosedürdür ve en çok komplike konjenital kalp defekti olan neonatal ve infantlarda pulmoner kan akımını sağlamak amacı ile uygulanmaktadır (2).

Modifiye B-T şant prosedüründe subklaviyan arter ile pulmoner arter arasında PTFE tüp grefti kullanılmaktadır (13). Operasyon sağ veya sol torakotomi ile (4. interkostal aralıktan) veya median sternotomi ile uygulanabilir (14,15). Cerrahi yaklaşım subklaviyan arter veya pulmoner arter anatomisi, duktus arteriozus varlığı, büyük damar ilişkisi ve cerrahın tercihinine göre değişmekle

beraber, 1990 yılından bu yana median sternotominin birçok açıdan daha avantajlı olduğu belirten çalışmalar yayımlanmaya başlamıştır (14).

Sistemik-pulmoner şant operasyonları, özellikle yenidoğan ve çocuk hasta grubunda hayat kurtarıcı yaklaşımlar olmaları sebebi ile, KKH cerrahisinde önemli bir yere sahiptir (16). Bu çalışmadaki amacımız, palyatif aortopulmoner şant operasyonu uygulanan hastalarda preoperatif durum, operatif teknik ve yaklaşımlar ile postoperatif seyir arasında ilişkileri, mortalite ve morbiditeye etki eden risk faktörlerini tespit etmektir.

YÖNTEM

Çalışmaya 01.11.1985-25.08.2009 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda aorta-pulmoner şant operasyonu uygulanan 614 siyanotik konjenital kalp hastası dahil edildi. Çalışmamıza İstanbul 1. No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 22.12.2009 tarih D-018 sayılı karar ile tez çalışması olarak onay alındı. Retrospektif olarak hasta dosyaları ve ameliyat notları tarandı ve kimlik bilgileri gizli tutulmak kaydıyla, yaş, cinsiyet, tanı, geçirdikleri operasyonlar, cerrahi yaklaşım (sternotomi/torakotomi), şant çapı, gelişen komplikasyonlar kaydedildi. Dosyaları taranan 614 hastanın 1 tanesinde ek olarak kardiyomiyopati olduğu, 2 tanesine palyatif Brock (pulmoner valvotomi) prosedürü, 1 tanesine Potts şant, 17 tanesine Santral şant, 2 tanesine Waterston şant uygulandığı tespit edilerek çalışma dışı bırakıldı. Modifiye Blalock-taussig şant uygulanan 587 hasta kapsamında çalışma sürdürüldü.

Aorto-pulmoner şant endikasyonu oluşturan mevcut siyanotik konjenital kalp hastalığı tanularına sahip hastalar incelenerek operasyonunun palyatif (hemodinamik) ya da korrektif plan dahilinde bir basamak tedavisi olarak uygulanmasına göre hastalar temel olarak iki grupta sınıflandırdı. Bu sınıflandırmada hemodinamik olarak patofizyolojinin tek ventrikül tamiri ya da çift ventrikül tamirine uygunluğu temel alındı.

Tek bir atrioventriküler kapağı atrezik olan hastalar (Triküspit atrezisi veya mitral atrezisi), bir adet iyi gelişmiş ventrikülü (Unbalanced common atrioventriküler kanal defekti) veya bir adet ventrikülün fonksiyonel olduğu ya

da çift girişli ventriküle sahip olan (Çift girişli sol ventrikül, çift girişli sağ ventrikül) hastalar hemodinamik olarak tek ventrikül tamiri planlanan hasta grubuna dahil edildi. Hipoplastik sol kalp sendromu tanılı hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Anatomik korreksiyona uygun ya da iki fonksiyonel ventriküle sahip hastalar (Fallot tetralojisi (TOF), pulmoner stenoz ile birlikte ventriküler septal defekt (VSD+PS) vb.) ise çift ventrikül tamiri planlanan hasta grubunda sınıflandırıldı. Hastalar insizyon şekline göre cerrahi yaklaşım temel alınarak iki ayrı grupta değerlendirildi (Torakotomi (sağ/sol) ve median sternotomi grupları).

Birincil sonuç olarak hastanede ölüm veya iyi hal ile taburcu olma kabul edildi. Hastalar neonatal (0-28 gün), 1 ay-1 yaş arası ve 1 yaş üzeri olarak üç grupta incelendi. Yıllar içinde değişen ve gelişen cerrahi yaklaşımın ve temel olarak torakotomi ve median sternotomi yaklaşımlarının arasındaki farkların birincil sonuç üzerine etkisinin değerlendirilmesi yapıldı.

İncelenen komplikasyonlar sepsis, solunumsal komplikasyonlar (pnömoni, atelektazi, uzun entübasyon, pnömotoraks), yara yeri enfeksiyonları, kanama, şant oklüzyonu ve yetersizliği, artmış pulmoner akım (overflow), düşük kardiyak debi, kardiyak arrest, şilotoraks (şilomediastinum, şiloasit, perikard efüzyonu), peroperatif kardiyak arrest olarak sınıflandırıldı. Tromboz, şant malfonksiyonu, overflow ve kardiyak arrest gibi genel durum bozulması sebepleri ile acil veya erken revizyon ihtiyacı, şant ilişkili revizyon ihtiyacı, yara yeri revizyonu ihtiyacı durumları ayrıca sınıflandırıldı.

Cerrahi Teknik

Operasyonların hepsi intravenöz anestezi uygulanarak genel anestezi altında deneyimli kalp damar cerrahları tarafından yapıldı. Hastalar operasyon sonrası İstanbul Üniversitesi, Kardiyoloji Enstitüsü, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Kalp Cerrahisi Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip edildi.

Cerrahi yaklaşım olarak hastaların 141'ine (%24) median sternotomi, 446'sına (%76) torakotomi uygulandı. Torakotomi uygulanan hastaların 374'üne (%63,7) Sol

posterolateral torakotomi, 72'sine (%12,3) sağ posterolateral torakotomi uygulandı.

Median sternotomi yaklaşımında hastaya supin pozisyon verildi ve sternotomi ile toraks açıldı. Frenik siniri koruyacak şekilde total timektomi yapıldı. Perikard üst 1/3'ü vertikal olarak açıldı ve asıldı. Asendan aort, brakiosefalik arter, subklavyan arter, innominate ven, ana pulmoner arter ve dalları ile duktus arteriozus prepare edildi. Şant anastomozu öncesi şant yapılacak pulmoner arter klempe edildi. Hemodinamik instabilite oluşan hastalarda klempe kaldırıldı ve normotermik kardiyopulmoner bypass desteği altında şant ameliyatı gerçekleştirildi. 100 U/kg Heparin intravenöz olarak verildi. Subklavyan arterin C-klempe (side klempe) ile klempe sonrası vertikal insizyon yapıldı ve oblik olarak kesilmiş Gore-tex PTFE (Gore-Tex vascular graft, W.L. Gore assoc. Inc, Elkton, MD) tüp greft 7/0 polypropylene sütür kullanılarak devamlı dikiş tekniği ile uç-yan anastomoz edildi. Greftin boyu pulmoner arterde çekilmeye neden olmayacak ve greftte torsiyon ve köşelenme oluşturmayacak şekilde ayarlandı. 2,5-3,5 kg arası yenidoğan ve infant hasta grubuna 3 ve 3,5 mm greft, daha büyük çocuk hasta grubuna ise 4 mm ve üzeri greft kullanıldı. Hastalara kullanılan median şant çapı ise 5 mm (3,0—6,0 mm aralığında) olarak saptandı. 59 hastada (%10,1) ringli PTFE tüp greft kullanıldı. Proksimal anastomoz sonrası greft boyunu ayarlamak için subklavyan arter klempe kaldırılarak greft kanla dolduruldu ve klempe tekrar konuldu. Distal anastomoz için kullanılacak olan pulmoner arter üst sınırına side klempe yerleştirildi ve longitudinal insizyon yapıldı. Gore-tex PTFE tüp greftin (Gore-Tex vascular graft, W.L. Gore assoc. Inc, Elkton, MD) distal ucu 7/0 polipropilen sütür ile devamlı dikiş tekniği ile uç-yan anastomoz edildi.

Subklavyan arter vasküler klempe kaldırılmadan önce distal anastomozdan hava tahliyesi yapıldı. Bütün hastalarda vasküler klemplerin uzaklaştırılması sonrası duktusa yerleştirilen naylon teyp üzerine konan ligaklip ile kapatıldı. Böylelikle desatürasyon durumunda tekrar duktusu açılma imkanı sağlandı. Fraksiyone oksijen (FiO2) oranı akciğere fazla kan akımını önlemek ve desaturasyonu oda havasında tespit etmek amacı ile %30'a

düşürüldü. Kanama kontrolünü takiben perikard kapatıldı. Drenaj tüpleri mediastene yerleştirildikten sonra sternotomi kapatıldı.

Torakotomi yaklaşımında patolojinin durumuna göre sol ya da sağ lateral pozisyon verildi ve 4. interkostal aralıktan insizyon yapıldı. Akciğer yüzeysel askı dikişleri ile sabitlendi. Pulmoner arter üzerindeki mediastinal plevra açıldı ve pulmoner arter idantifiye edilerek çevre doku ve kollaterallerden ayrılarak serbestleştirildi. Pulmoner arter üst ve alt dalları kalın ipekle dönülerek gerektiğinde kanama kontrolü sağlamak için hazırlandı. Mediastinal plevra arkus üzerinde açıldı ve SCA üzerine ilerlendi ve SCA etraf dokulardan serbestlendi ve naylon bir teyp ile dönüldü. Her iki arterin serbestleştirilmesi tamamlandıktan sonra hastaya heparin verilerek prosedür median sternotomide anlatıldığı gibi tamamlandı.

Yirmi altı hastaya (%4,4) kardiyopulmoner bypass desteği ile şant ameliyatı uygulandı. Bu hastaların 12'sine ek olarak atriyal septektomi, 21'ine pulmoner rekonstruksiyon, 4'üne pulmoner valvotomi, 7'sine unifokalizasyon ve 1'ine de pulmoner arter içinden verrü temizliği yapıldı.

Postoperatif dönemde bütün hastalara mekanik ventilatör altında 18-24 saat solunum desteği aldı. Hemodinamisi stabil ve arter kan gazı değerleri ekstübasyona uygun olan hastalar solunum desteğinden ayrıldı. Hastalara şant akımının devamı için yeterli sistolik basıncı sağlayacak şekilde 5 µg/kg/dk'dan Dopamin perfüzyonu açıldı. Pulmoner arter çapı veya kullanılan greft çapı küçük olan, hematokriti yüksek olan hastalarda hemostazın sağlanmasından sonra ACT (activated clotting time) 150-160 sn. aralığında olacak şekilde düşük doz heparin infüzyonu (5-10 U/kg/saat) başlandı. Kardiyopulmoner bypass desteği uygulanan hastalarda ise intraoperatif dönemde verilen heparin nötralize edilmedi. Postoperatif 1. günde aspirin (6mg/kg) başlandı. Postoperatif dönemde şant akımı, şant üfürümü ve arteriyel kan gazı değerleri ile takip edildi. Şüpheli hastalarda eko ile erken dönemde Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi'nde değerlendirme yapıldı.

İstatiksel Analizler

İstatistiksel analizler SPSS 20.0 for Windows (IBM, Armonk, New York, United States) yazılımı aracılığıyla gerçekleştirildi. Mortalite, morbidite sıklığı, demografik değişkenler ve torakotomi ve median sternotomi uygulanmış gruplar arasındaki demografik değişkenler açısından istatistiksel bir fark olup olmadığını incelemek için Ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile normal dağılıma uygunluk bakıldı.

Normal dağılıma uygun değişkenler Student-t testi ile uymayanlar Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 587 olgunun 364'ü (%62) erkek, 223'ü (%38) kadın olup ortalama yaş $21,6 \pm 31,2$ ay (min-max:0-240 ay, ortanca değer:11 ay) ve ortalama kilo $10,7 \pm 7,2$ kg (min-max:2,7-54 kg, ortanca değer:9,5 kg) idi. Bulgularımıza ait bulgular Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1: Taranan hastaların demografik özellikleri ve oranları

Hastaların özellikleri (n=587)	N	%	± SS
Yaş (ay)	21.6(0-240)		± 32,1
0-28 gün	66	11,2	
1 ay-1 yaş	236	40,2	
1 yaş üzeri	285	48,6	
Cinsiyet			
Erkek	364	62	
Kadın	223	38	
Kilo (kg)	10,7(2,7-54)		±7,2
Tanı			
Univentriküler tamire uygun	191	32,5	
Biventriküler tamire uygun	396	67,5	
Ek Patoloji			
Yok	484	82,5	
Var:			
Situs inversus totalis	3	0,5	
İzole Mezokardi/Dextrokardi	23	3,9	
Heterotaksi	63	10,7	
Anormal Pulmoner venöz dönüş	4	0,7	
Koroner Anomali	3	0,5	
Nonkonfluent pulmoner arter	7	1,2	

Çalışmaya katılan hastalarımızın 66'sı (%11,2) 0-28 günlük, 236'sı (%40,2) 1 ay-1 yaş ve 285'i (%48,6) 1 yaş üzeri grupta değerlendirilmiştir. Hastalarımızın preoperatif tanularına göre univentriküler veya biventriküler tamire uygun olmak üzere 2 grupta ele alınmış ve 191 (%32,5) hastada univentrikül ve 396 (%67,5) hastada biventriküler tamire uygunluk görülmüştür. 484 hastada (%82,5) preoperatif değerlendirmede ek patoloji saptanmamış

olmakla beraber, 103 hastada (%17,5) ek patoloji olduğu tespit edilmiştir. Ek patolojisi dağılımına baktığımızda; hastaların 3'ünde situs inversus totalis, 23'ünde izole mezokardi/dextrokardi, 63'ünde heterotaksi, 4'ünde anormal pulmoner venöz dönüş, 3'ünde koroner anomali, 7'sinde nonkonfluent pulmoner arter olduğu saptanmıştır. Hastalara ait operatif veriler Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2: Operatif veriler

	N	%
Şant yerleşimi		
Sol	390	66,4
Sağ	197	33,6
İnsizyon		
Median sternotomi	141	24
Torakotomi	446	76
Sağ	72	12,3
Sol	374	63,7
Şant Çapı		
3 mm	9	1,5
3,5 mm	11	1,9
4 mm	74	12,6
5 mm	308	52,5
6 mm	185	31,5
Ring		
Var	59	10,1
Yok	528	89,9
KPB		
Var	26	4,4
Yok	561	95,6
Ek girişim	65	11,1
Pulmoner rekonstrüksiyon	21	3,6
Pulmoner banding	17	2,9
Pulmoner Valvotomi	4	0,7
Atriyal septektomi	12	2
MAPCA'nın bağlanması	2	0,3
Kalıcı pacemaker implantasyonu	1	0,2
Unifokalizasyon	7	1,2
Pulmoner arterden verrü temizliği	1	0,2

Modifiye Blalock-Taussig şant operasyonunun 390'ı (%66,4) sol pulmoner artere, 197'si (%33,6) sağ pulmoner artere uygulandığı saptandı. İnsizyon tekniğinin

141 hastada (%24) median sternotomi, 446 hastada (%76) torakotomi yaklaşımı olduğu bulunmuştur. Torakotomi yaklaşımında hastaların 72'sine (%12,3) sağ torakotomi,

374'üne (%63,7) sol torakotomi uygulanmıştır. Modifiye B-T şant operasyonunda kullanılan PTFE greft çapı mean $5,1 \pm 0,7$ mm (3-6 mm) olarak saptanmıştır. Şant çaplarının dağılımına baktığımızda 9 hastada (%1,5) 3mm, 11 hastada (%1,9) 3,5 mm, 74 hastada (%12,6) 4 mm, 308 hastada (%52,5) 5 mm, 185 hastada ise (%31,5) 6 mm greft kullanıldığı görülmüştür. Kullanılan greftin 59'unun (%10,1) ringli, 528'inin (%89,9) ringsiz olduğu saptanmıştır. Hastaların 26'sında (%4,4) kardiyopulmoner bypass eşliğinde MBTS operasyonu uygulanmıştır. Modifiye B-T şant operasyonun 65'ine (%11,1) ek girişimin eşlik ettiği bulunmuştur. Ek girişimin 21 hastada pulmoner

rekonstruksiyon, 17 hastada pulmoner banding, 4 hastada pulmoner valvotomi, 12 hastada atriyal septektomi, 2 hastada MAPCA'nin bağlanması, 1 hastada kalıcı pace implantasyonu, 7 hastada unifokalizasyon, 1 hastada pulmoner arter içinden verrü temizliği olduğu tespit edilmiştir.

Modifiye B-T şant uygulanan hastalara ait postoperatif komplikasyonlar ve mortalite oranları Tablo 3'de görülmektedir. Toplamda 126 hastada (%21,5) komplikasyon gelişmiştir. 66 hasta (%52,4) eksitus ile sonuçlanmıştır.

Tablo 3: Postoperatif komplikasyonlar

	N	%	Mortalite
Sepsis	6	1	3
Solunum komplikasyonları*	18	3,1	1
Yara yeri enfeksiyonu	5	0,9	1
Kanama (hemorajik Akciğer)	3	0,5	1
Şant oklüzyonu/yetmezliği	30	5,1	14
Artmış pulmoner akım	16	2,7	9
LCO (periton diyalizi?)	19	3,2	16
Kardiyak arrest	19	3,2	12
Şilotorax*	2	0,3	2
Perop arrest	8	1,4	7
TOTAL	126	21,5	66(%52,4)
*Solunum komplikasyonları: Pnömoni, Pnömotoraks, atelektazi, uzun entübasyon			
*Şilotoraks: Şiloasit perikard efüzyonu bu gruba dahil edilmiştir.			

Komplikasyon gelişen hastaların 6'sında (%1) sepsis gelişmiş ve 3'ü ex olmuştur. 18'inde (%3,1) solunum komplikasyonu görülmüş ve bunların 1'i kaybedilmiştir. 5'inde yara yerinde enfeksiyon gelişmiş olup 4'ü yara yeri revizyonuna alınmıştır. Yara yeri enfeksiyonu gelişen hastaların 1'i kaybedilmiştir. 3 hastada (%0,5) kanama meydana gelmiştir ve 1'i kanama revizyonuna alınmıştır, 1'i de kaybedilmiştir. Toplamda 30 hastada (%5,1) şant oklüzyonu/yetmezliği gelişmiştir. Bunların 28'ine tekrar şant operasyonu uygulanmıştır. 1'ine perikard patch ile pulmoner rekonstruksiyon yapılmıştır. 1'i ise revizyona alınmadan postop 4. saatte kaybedilmiştir. Şant oklüzyonu/yetmezliği gelişen toplamda 14 hasta eksitus ile

sonuçlanmıştır. 16 hastada (%2,7) pulmoner akım artışı gelişmiş, 11'ine şant revizyonu uygulanmış, 1'inin şantı kliplenerek pulmoner rekonstruksiyon yapılmıştır. Bu hastaların 9'u kaybedilmiştir. Postop dönemde 19 hastada LCO (%3,2) gelişmiş olup bunlardan 2 hastaya şant revizyonu, 2 hastaya pulmoner debanding, 2 hastaya da pulmoner rekonstruksiyon uygulanmıştır. Düşük kardiyak debi gelişen hastaların 16'sı ex olmuştur. 19 hastada (%3,2) postoperatif kardiyak arrest gelişmiş, 3'üne şant revizyonu, 1'ine ise pulmoner debanding uygulanmıştır. Postoperatif kardiyak arrest sonrası 12 hasta kaybedilmiştir. Şilotoraks gelişen 2 hasta (%0,3) görülmüştür ve her ikisi de eksitus ile

sonuçlanmıştır. Perop arrest gelişen 8 hastanın (%1,4) 7'si kaybedilmiştir.

Özetle komplikasyon gelişen toplam 126 hastanın 56'sı revizyona alınmıştır ve bu hastaların 26'sı kaybedilmiş, 30'u taburcu edilmiştir. Komplikasyon

gelişen hastaların 70'i ise revizyona alınmamış ve 40'ı kaybedilmiş, 30'u taburcu edilmiştir.

Komplikasyon gelişen hastaların komplikasyon görülmeyen hastalar ile karşılaştırması Tablo 4'te görülmektedir.

Tablo 4: Komplikasyon olan hastaların komplikasyon olmayan hastalarla karşılaştırması

	Var (n=126)	Yok (n=461)	P değeri
	N(%)	N(%)	
Yaş			0,0001
0-28 gün	37(29,4)	44(9,3)	
1 ay-1 yaş	54(42,9)	168(36,4)	
1 yaş üzeri	35(27,8)	249(54,2)	
Tanı			0,0001
Univentriküler tamire uygun	58(46)	133(28,9)	
Biventriküler tamire uygun	68(54)	328(71,1)	
İnsizyon			0,0001
Median Sternotomi	61(48,4)	80(17,4)	
Torakotomi	65(51,6)	381(82,6)	
KPB			0,0001
Var	15(11,9)	11(2,4)	
Yok	111(88,1)	450(97,6)	
Şant Yerleşimi			0,0001
Sağ	67(53,2)	133(28,9)	
Sol	59(46,8)	328(71,1)	
Ek patoloji			0,0001
Var	36(28,6)	67(14,5)	
Yok	90(71,4)	394(85,5)	

Çalışmamızda şant yetmezliği ve mortalitede etkili risk faktörleri istatistiksel olarak değerlendirmeye alındı. Şant yetmezliği açısından anlamlı bulunan yaş, univentrikül-biventriküler fizyoloji, kardiyopulmoner bypass varlığı, cerrahi yaklaşım, şant çapı arasında lojistik regresyon analizi yapıldı. Analiz sonucunda sternotomi (odds ratio 3,95; %95 Confidence Interval; 1,65-9,42 p=0,002) bağımsız risk faktörü olarak saptandı ve sternotomi yapılan hastalarda şant yetmezliği gelişme olasılığının, torakotomi yapılan hastalara kıyasla ileri derecede anlamlılık gösterecek düzeyde yüksek olduğu bulundu (p=0,0001).

Mortalite açısından univariate risk analizi yapıldığında ise yaş, şant çapı ve cerrahi yaklaşım değişkenlerinin anlamlı olduğu bulundu. Bu değişkenlerin multivariate analizlerden lojistik regresyon ile değerlendirmesinde de asıl anlamlılığı yaratan değişkenlerin sternotomi (odds ratio 3,56; %95 Confidence Interval; 1,94-6,53 p=0,0001) ve 1 ay-1 yaş arası yaş grubu (odds ratio 3,45; %95 Confidence Interval; 1,38-8,87 p=0,008) olduğu saptandı.

TARTIŞMA

İlk sistemik-pulmoner şantın 1945 yılında Blalock tarafından başarı ile uygulanmasından itibaren, siyanotik KKH'si olan çocuklarda MBTS şant tercih edilen palyatif prosedür olmuştur (18,19). Günümüzde biventriküler tamire uygun yenidoğan ve infantların tedavisinde primer tamir tercih edilmektedir. Tek fonksiyonel ventrikül veya pulmoner kan akımının azaldığı hastalarda ise başlangıçta sistemik-pulmoner şant ameliyatı ile palyasyon fikri ağır basmaktadır (14). Sistemik ve pulmoner sirkülasyon arasında bağlantıyı sağlayacak birçok seçenek arasında ideal kriterleri kapsayan girişim subklavyan arter ile pulmoner arter arasına PTFE tüp greft yerleştirilmesi ile oluşturulan modifiye şant ameliyatıdır (11, 12, 40, 21).

Geçmişte Blalock-Taussig şantın öncelikle ileri yaş çocukluk döneminde efektif palyasyon sağladığının gösterilmesi ile birlikte, yıllar içerisinde küçük infant ve yenidoğan yaş grubuna BT şant uygulanmasına ilgi artmıştır. Son 30 yıl içerisinde siyanotik kalp hastağı olan yenidoğan ve infantların şant ile palyasyonunda mükemmel sonuçlar elde edilmiş olup sadece yenidoğan ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde(<3 kg) operatif mortalitede artış görülmüştür (4).

Tartışma çalışma kapsamında edinilen veriler doğrultusunda mortalite ve morbidite ana başlıkları altında, yaş, şant çapı, cerrahi yaklaşım, kardiyak patoloji gibi değişkenler ele alınarak planlanmıştır.

Mortalite

Pulmoner kan akımı şant bağımlı olan hastalar erken postoperatif dönemden tam düzeltme ameliyatına kadar geçen sürede mortalite açısından belirgin risk taşımaktadırlar (22). Geçmişten günümüze çok sayıda tek merkezli çalışma MBTS prosedürünün sonuçlarını incelemiş ve elde edilen sonuçlar MBTS prosedürünün mortalite oranının %3,7 ile %14 aralığında değişmekte olduğunu göstermiştir (4, 5, 16, 22-26). Gold ve arkadaşlarının yaptığı 112 vakalık bir çalışma ile en düşük mortalite oranı (%3,7) bildirilmiştir. Fakat bu çalışmada ortalama yaşın 3 ay olması ve hastaların %50'sinde kardiyak patolojinin Fallot tetralojisi olması dikkat çekicidir (26). Buna rağmen, William ve arkadaşları en yüksek sayıda Blalock-Taussig vaka serisine sahip

çalışmalarında (2000 vaka ve 6 dekad süre ile) %14 mortalite oranı bildirmişlerdir. Ancak araştırmacılar yüksek mortalite oranının ilk Blalock-Taussig prosedürü için geçerli olduğunu ve vakaların ortalama yaşının 8,3 yıl, ortalama kilonun 18,9 kg olduğunu belirtmişlerdir (4). Literatürdeki değişken verilerin yanında, geniş bir yaş grubu ve oldukça geniş bir vaka çeşitliliğini kapsayan popülasyona ait çalışmamızda mortalite oranımız %11,6 olup diğer çalışmalarla benzerlik gösterdiği görülmektedir.

Mortalite açısından univariate risk analizi yapıldığında yaş, şant çapı, torakotomi-sternotomi yaklaşımı ve kardiyak patoloji değişkenlerinin anlamlılığı araştırılmıştır.

Yaş İle Mortalite İlişkisi

Modifiye Blalock-Taussig şant operasyonları sonrası morbidite ve mortalitenin, özellikle kardiyak anatomiye de içeren birçok faktör ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Bu risk faktörlerinden en önemlilerinden biri olduğu düşünülen parametrenin yaş olduğu bilinmektedir (11, 21). Geçmişten günümüze yapılan çok sayıda çalışmada operasyon sırasındaki yaş, şant yetmezliği ve postop mortalitede ciddi bir risk faktörü olarak ortaya çıkmaktadır (8, 11, 27, 28). Yaş küçüldükçe hasta kilosunun düşmesi, doku olgunluğunun azalması, prostoglandin kullanımına bağlı gelişen doku ödemi ve özellikle yenidoğan dönemi görülen pulmoner hipertansiyon sebebi ile prognozun kötüleşmekte olduğu belirtilmektedir (29). Küçük yaş ve düşük kilolu hastalarda mortalitede özellikle pulmoner arterlerin boyutlarındaki gelişme geriliği (16, 35) ve subklavyan arter boyutlarının küçük oluşu, yüksek pulmoner vasküler rezistans varlığı ve hipoksi, asidoz, kardiyojenik şok, enfeksiyon gibi preoperatif ağır klinik kondisyonların (31) risk artışında etkili olduğu düşünülmektedir.

Literatürlerde umut verici sonuçlar olmasına rağmen, yenidoğan dönemi sistemik pulmoner şant ameliyatları birçok merkezde halen yüksek mortalite oranlarına sahiptir (31). Tamisier ve arkadaşlarının yaş ortalaması 3 ayın altında olan 62 vakalık çalışmada erken mortalite oranı %21 olarak bildirilmiş ve tartışmalarında popülasyonlarının çoğunluğunun kompleks konjenital kardiyak anomalisi olan

yenidoğanlardan oluşmasının mortalitede artışa sebebiyet vermiş olabileceği belirtilmiştir (21). Ere ve arkadaşlarının 25 kişilik yenidoğan hasta grubu ile yaptıkları çalışmasında yenidoğan hasta grubunun mortalite oranı %24 iken aynı dönemde opere ettikleri 1 aydan büyük hastaların mortalite oranı %1,2 olarak bulunmuştur (31). EACTS (European Association for Cardio-Thoracic Surgery) konjenital veritabanı kayıtlarında ise yenidoğan dönemi sistemik-pulmoner şant ameliyatlarının kümülatif hastane mortalitesi %8,8 olarak bildirilmekte ve çok sayıda çalışmada yenidoğan dönemi MBTS ameliyatının erken dönem mortalitesinin %3,3 ile %29 arasında geniş bir dağılım gösterdiği farkedilmektedir (16, 35-34).

Bizim çalışmamızda da MBTS ameliyatı uygulanan hastalarımızın mortalite oranı yenidoğan döneminde %27,5 iken 1 aydan büyük hastalarda %9,1 olarak saptanmıştır. Diğer yaş gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseklik göstermesi, yenidoğan döneminin mortalite için artmış bir risk faktörü olduğu yönündeki literatür bilgileriyle örtüşmektedir.

Ayrıca yenidoğan döneminde komplikasyon oranı %46,3 iken, 1 ay-1 yaş arası %24,3 ve 1 yaş üzeri hasta grubumuzda %12,3 olarak tespit edilmiştir. Yenidoğan dönemi hastalarımızın komplikasyon oranı diğer yaş gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık göstermesi, yaşın bir risk faktörü olarak düşünülmesi gerektiğini kanıtlamaktadır.

Şant Çapı İle Mortalite İlişkisi

Uygulanacak şantın çapı geçmişten günümüze süregelen bir tartışma konusu olmuştur (24, 30, 35). Literatürde kullanılan şant greftinin çapı ile yeterli pulmoner akım sağlanıp sağlanmadığı üzerine tartışmalar mevcuttur. Küçük şant çapının sağ kalımı menfi olarak etkilediği ve şant yetmezliği ile trombozunun riskini arttırdığı belirtilmektedir (24, 28, 36, 37). Bunun yanı sıra son yıllarda, pulmoner kan akımı artışına bağlı perioperatif mortalitede azalma görülmesi ile küçük şant çapının kullanılmasına olan ilginin arttığı da gözlemlenmektedir (38). Özellikle 4 mm greftin uzun dönem palyasyonda yetersiz kaldığı yönünde yayınlar mevcut olup (12, 21, 35) bir ya da 2 yıl gibi kısa bir süre içerisinde tam düzeltme

ameliyatı gerekli görülen hastalara kullanılması önerilmektedir (39).

Bu konuda, çalışmamız dahilinde şant çapı için yapılan istatistiksel analizde mortalite görülen hastalarda ortalama şant çapı 4,66±/0,84 iken mortalite görülmeyen hastalarda ortalama şant çapının 5,19±/0,68(3-6) olduğu görülmüştür ve şant çapı ile mortalite arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,0001). Bu sonucun Tamissier ve arkadaşlarının 5 mm'den küçük çapa sahip greftlerin yeterli palyasyon sağlamadığını gösteren çalışmasını desteklediği düşünülebilir. Benzer şekilde, Roxane ve arkadaşlarının MBTS sonrası anjiyografi ile incelediği hastaların ameliyat başarısının, yenidoğan grubunda dahi, özellikle 5mm ve üzeri greft kullanılanlarında arttığı yönünde değerlendirmeleri çalışmamızın sonuçları ile örtüşmektedir.

Median Sternotomi-Torakotomi İle Mortalite İlişkisi

Modifiye Blalock-Taussig şant prosedüründe cerrahi yaklaşım birçok merkezde özellikle yenidoğan yaş grubundaki hastalarda farklılık göstermektedir. En sık tercih edilen cerrahi yaklaşım torakotomi olmasına karşın median sternotominin torakotomiye kıyasla birçok avantajının olduğu literatürde yapılan çalışmalarda belirtilmektedir (16, 40). Torakotomi yaklaşımının en önemli avantajı adhezyon riskinin olmayışı, potansiyel dezavantajları ise Horner sendromu, şilotorax, pulmoner arter distorsiyonu, akciğerlere eşit olmayan kan dağılımı ve toraksta ek skar dokusudur. Median sternotominin torakotomiye üstünlüğü, bu dezavantajların görülmemesi, teknik olarak kolay uygulanabilir olması, toraksta total korreksiyon sonrası tek bir skar varlığı ile kozmetik üstünlüğüdür (41). Median sternotomi yaklaşımının sağ pulmoner arter disseksiyonunu kısıtladığı ve böylelikle pulmoner distorsiyonun daha az görüldüğü, distal pulmoner arterde oluşabilecek pulmoner distorsiyonunda kolaylıkla bidirectional glenn veya Fontan tipi prosedüre dönülerek onarılabileceği de açıklanmıştır (14). Yine Amato ve arkadaşlarının çalışmasında median sternotominin özellikle küçük infantlarda pulmoner distorsiyonu önleyerek oldukça efektif bir cerrahi yaklaşım olduğu belirtilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada, median sternotomi yaklaşımının şantın pulmoner bifurkasyona

yakın anastomozuna fırsat tanınarak kanın her iki akciğere yeterli düzeyde ulaşmasını sağladığını, torakotomide ise kan akımının bir akciğere diğerinden daha fazla dağılmasına ve pulmoner arterlerin eşit olmayan büyümesine sebebiyet verdiği açıklanmıştır (42). Birçok araştırmacı median sternotomi ile ameliyat sırasında büyük damarlara verilebilecek zararın daha az oluşu, akciğerlere bası riskinin olmayışı ile postoperatif dönemde solunum komplikasyonlarının düşük oluşu (40) ve gerekli ek girişimlerin ihtiyaç duyulduğunda kardiyopulmoner baypas desteği kullanarak rahatlıkla yapılabileceğini belirtmektedir (31, 41). Median sternotominin önemli dezavantajı ise ileri dönemde total korreksiyonda oluşan adhezyonların disseksiyon gerektirmesidir (14, 41). Ancak Odim ve arkadaşlarının yaptığı çalışma median sternotomi ve torakotomi uygulanan hastaların ileri dönemde total korreksiyon sonrası morbidite ve mortalite açısından kıyaslandığında anlamlı bir farklılık saptanmadığını göstermiştir (14). Kandakure ve arkadaşların yaptığı çalışma ile de bu sonuç farklı çıkmamıştır (40). Çalışmamızda hastaların orta ve uzun dönem takiplerinin olmayışı diğer çalışmalarda bahsedilen pulmoner distorsiyon ve akciğerlerin gelişimini değerlendirmeyi kısıtlamıştır. Shauq ve arkadaşlarının çalışmasında, median sternotominin torakotomiye kıyasla uzun mekanik ventilasyon, yüksek inotrop destek gereksinimi, uzun yoğun bakım ve hastane kalış süreleri açısından yüksek morbidite oranına sahip olduğu tespit edilmiştir. Shauq ve ark. multivariante analizler ile yaş ve düşük kilonun morbiditeye etkisinin olmadığını göstermiş ise de, bunun teorik olarak hastaların küçük yaş grubuna bağlı olabileceğini belirtmişlerdir. Erken mortalite oranları da (<30 gün) sternotomi uygulanan hastalarda daha yüksek (%10 vs %4) görülmüş fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda morbidite ve mortalite oranlarının daha geniş vaka sayısı ve daha uzun dönem takip ile yapılacak çalışmalarla ele alınması gerektiği belirtilmiştir (41). Kandakure ve arkadaşlarının 20 hastalık çalışması ise median sternotominin komplikasyon oranının düşük olduğunu göstermiştir ve bu sonucu sternotominin teknik olarak cerrahi alana kolay ulaşabilirlik sağlamasından kaynakladığını belirtmiştir. Mortalitenin kabul edilebilir düzeyde olduğu açıklanmıştır (40). Bu çalışmada pulmoner atrezisi olan ve beraberinde

ek girişim yapılan hastaların çalışma dışı bırakılmasının sternotomi uygulanan hastalarda komplikasyon ve mortalite oranlarını olumlu yönde etkilediğini düşündürmektedir. Odim ve arkadaşları da torakotominin komplikasyon oranının daha yüksek olmasının yanı sıra, cerrahi yaklaşımın operatif mortalitede belirleyici bir risk faktörü olmadığını belirtmiştir (14). Ancak vaka grubunun geniş yaş ve kilo aralığı ile düşük homojenitede bir grup oluşturması bu çalışma için bir dezavantaj sayılabilir.

Bizim çalışmamızda ise median sternotomi uygulanan hastalarımızın mortalite oranları torakotomi uygulanan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (%27 vs %6,7; p=0,0001). Yine median sternotomi uygulanan hastalarda komplikasyon oranı %43,4 iken torakotomi grubunun komplikasyon oranının %14,6 olduğu görülmüştür. Median sternotomi uygulanan hasta grubunda yaş ortalamasının daha küçük oluşunun, kardiyak patolojisi gereği çok daha yüksek oranlarda ek girişim varlığının (%39,6 vs %2; p=0,0001) ve bu ek girişimlerin çoğunluğunu (%14,9) özellikle pulmoner arter rekonstrüksiyonunun oluşturmasının, ameliyat sırasında kardiyopulmoner baypas destek gereksiniminin torakotomi uygulanan hastalara kıyasla çok daha fazla oluşunun (%14,9 vs %1,1; p=0,0001) mortalite ve morbiditedeki artışın ana sebepleri olduğu düşünülebilir.

Literatürde çeşitli çalışmalarda şant yetmezliği ile cerrahi yaklaşım arasındaki ilişki araştırılmıştır. Odim ve arkadaşları çalışmalarında torakotomi uygulanan hastalarda şant yetmezliğinin median sternotomi uygulanan hastalara kıyasla 4 kat daha fazla görüldüğünü belirtmektedir. Median sternotomi uyguladıkları hastalarda düşük komplikasyon oranlarını, cerrahi tekniğin sternotomi yolu ile kolaylıkla uygulanabilir olmasına dayandığını düşünmektedir (14). Mohammedi ve arkadaşları ise çalışmalarında cerrahi yaklaşım ile erken dönem şant trombozu veya stenozu arasında anlamlı bir ilişki saptamadıklarını, fakat uzun dönem takiplerinde torakotomi uygulanan hastalarda mortalite oranlarının daha yüksek olduğunu göstermektedir (43). Shauq ve arkadaşları ise diğer araştırmacılardan farklı olarak, median sternotomi uyguladıkları hastaların küçük yaş grubunda olması ve 3,5 mm greft kullanımının şant

yetmezliğinde artışa sebebiyet verebileceğini düşünmektedirler (41). Bizim çalışmamızda median sternotomi grubundaki erken dönem şant yetmezliği, torakotomi grubuna kıyasla 4 kat daha fazla görülmektedir (%12,1,%2,9; $p=0,0001$). Şauq ve arkadaşlarının çalışmasında belirttiği gibi, bizim median sternotomi uygulanan hastalarımızda kullanılan ortalama şant çapının torakotomi uygulananlara kıyasla küçük oluşması ile ($4,5\pm 0,72$ mm vs $5,3\pm 0,62$ mm; $p=0,0001$) bu sonuç açıklanabilir.

Tanı İle Mortalite İlişkisi

Sistemik-pulmoner şantların en çok uygulandığı kardiyak malformasyonlar Fallot tetralojisi, triküspit atrezisi ve pulmoner atrezi-intakt ventriküler septum olarak belirtilse de (24) genel olarak kompleks siyanotik kalp hastalıklarında uygulandığını görüyoruz (4, 44, 45). Geniş bir kardiyak patoloji yelpazesine sahip çalışmamızda, literatürde son yıllarda nadiren karşılaştığımız (46, 47) bir fonksiyonel patoloji sınıflaması ile hastalar değerlendirilmiştir. Buna göre, hastalar palyasyon sonrası univentriküler ya da biventriküler tamire uygunluk durumları göze alınarak gruplandırılmış ve değerlendirilmiştir.

Petrucci ve arkadaşlarının yaptığı 1273 vakalık bir çalışmada hastalar tanı açısından biventriküler tamire uygun, fonksiyonel tek ventrikül, PA/İVS ve diğerleri olmak üzere sınıflandırılmış olup erken dönem mortalite oranları PA/İVS tanılı hastalarda %15,6, fonksiyonel tek ventriküllü hastalarda %7,2 ve biventriküler tamire uygun olan hastalarda ise %5,1 olarak belirtmektedir (46). Bu çalışmada PA/İVS ve fonksiyonel tek ventrikül tanılı mortalitede risk faktörü olarak gösterilmektedir. Çalışmamızda univentriküler tamire gidecek hastalarda mortalite oranının biventriküler tamire gidecek hastalar ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olması (%17,8 - %8,6; $p=0,001$) literatür bilgilerini desteklemektedir.

Morbidite

Cerrahi yaklaşım ve kardiyopulmoner bypass ihtiyacı ile morbidite ilişkisi

Kuşkusuz anatomik olarak hangi sistemik arter ile hangi pulmoner arter arasında şant yapılabileceğini yahut hangi yaklaşımın daha uygun olduğunu kardiyak ve büyük damar morfolojisi belirlemektedir. Yine de, çalışmamızda sol pulmoner artere yapılan şant operasyonlarının sağ pulmoner artere yapılanlara göre anlamlı olarak düşük komplikasyon oranı (%15,2; %33,5; p değeri=0,0001) ve düşük mortalite oranına (%7,8 vs %19; p değeri=0,0001) sahip olduğu bulunmuştur. Odim ve arkadaşlarının çalışmasında şant yetmezliği açısından sol-MBTS ve sağ-MBTS karşılaştırıldığında, sol-MBTS'lerde 4 kat daha fazla şant yetmezliği görüldüğü saptanmıştır (14). Kardiyak patolojinin kompleksitesinin sol pulmoner yaklaşıma karar verdirdiğini ve sol-MBTS prosedürünün daha az sıklıkta uygulanması sebebi ile teknik deneyimin az oluşunun bu sonuçlarda etkili olabileceği düşünülebilir. Fakat literatürde bu taraf bulgusu ile ilgili yeterli risk analizleri ve değerlendirme bulunmamaktadır.

Çocuk kalp cerrahları sıklıkla KPB kullanmadan sistemik pulmoner şant operasyonunu başarı ile gerçekleştirebilirler. Bu operasyonun tolerasyonunun sınırları ise hastanın pre ve peroperatif klinik durumu ile belirlenir. Bu pencereden bakıldığında Petrucci ve ark.'ında belirttiği gibi, peroperatif KPB ihtiyacının ortaya çıkması morbidite (%57,7; %19,8; p değeri=0,0001) açısından anlamlıdır (138). Petrucci ve arkadaşlarının çalışmasında KPB ihtiyacı intraoperatif ve postoperatif risk faktörü olarak bulunmuş olsa da, pulmoner arterioplasti hastaları çalışma dışında bırakılmıştır ve bu sebeple çalışmada KPB ihtiyacı, kompleks kardiyak patolojiyi yansıtmamaktadır. Oysaki bizim çalışmamızda pulmoner rekonstrüksiyon yapılan hastalar çalışma dışı bırakılmadığından, benzer bir yorum sonuçlarımız için yapılamayabilir.

Şant Yetmezliği İle Morbidite İlişkisi

Sistemik pulmoner arter şant ameliyatı sonrası şant tıkanıklığı acil müdahale gerektiren en önemli komplikasyonlardan biri olarak bilinmektedir. Uzun vadede veya erken dönemde akut bir şekilde gelişip

pulmoner arter kan akımında dramatik bir azalma, ciddi hipoksi, siyanoz ve asidoz ile hayatı tehdit eden bir durum olduğu belirtilmektedir (8, 32, 48). Çalışmamızda parsiyel oksijen basıncında progresif düşme, siyanozun belirginleşmesi ile ortaya çıkan hemodinamik instabilite veya ekokardiyografik olarak şant akımının gösterilememesi şant yetmezliği (ya da oklüzyon) olarak değerlendirilmiştir. Erken postoperatif dönemde şant tıkanıklığı insidansı %4-%10 aralığında değişmektedir (30, 32). Swain ve arkadaşları 19 yenidoğan hasta ile yaptıkları çalışmalarında akut şant tıkanıklığını %5 oranında saptamış ve titizlikle uygulanan cerrahi teknik ile intraoperatif ve erken postoperatif dönemde heparin kullanımının erken şant tıkanıklık insidansını azalttığını belirtmektedir (29). Bizim çalışmamızda erken dönem şant yetmezliği oranımız %5,1 (587 hastada 30 hasta) olup, bu sonuç literatürdeki benzer diğer çalışmalar ile örtüşmektedir.

Akut şant yetmezliği genellikle şant trombozu sonucu gelişmektedir (35, 49, 50). Trombüs oluşumuna bağlı şant tıkanıklığı insidansının ise %5,5 (38) ile %12 (143) aralığında değişmekte olduğu bildirilmektedir. Fenton ve arkadaşları 90'ı tek ventrikül tanılı 146 hastadan oluşan çalışmalarında tek ventrikül anatomisi olan hastalarda şant tromboz insidansını %5,5 olarak belirtmektedir (38).

Literatürde çok sayıda araştırmacı tarafından şant yetmezliği ve tıkanıklığı ile ilişkili olabilecek risk faktörleri incelenmiştir. Çeşitli yayınlarda özellikle küçük şant çapının şant tıkanıklığı ile ilişkisi yüksek derecede anlamlı bulunmuştur. Bu sonuçlar doğrultusunda bazı yayınlarda mümkün olan en büyük şant çapının kullanılması önerilmiştir (21, 51, 52). Yine de büyük şant çapının, olası volüm yükü ve düşük sistemik diastolik basınç gibi problemlere yol açabileceğini göz ardı etmemek gerekebilir. Bunun yanında, bir grup araştırmacı ise çalışmalarında şant çapı ile şant trombozu arasında anlamlı bir risk ilişkisi saptamadıklarını belirtmektedir (16, 32, 38, 53). Al Jubair ve arkadaşlarının 478 vakalık geniş serisinde erken dönem şant yetmezliğinde şant çapının etkili olmadığını, özellikle pulmoner arter çapının belirleyici faktör olduğu belirtilmiştir (8). Rao ve arkadaşlarının 46 yenidoğan hasta ile yaptıkları çalışmalarında ise 13 hastada 3,5 mm greft kullanılmış ve 1'inde şant tıkanıklığı

görülmüş olup şant çapının şant tıkanıklığında tek başına belirleyici bir faktör olmadığı vurgulanmıştır. Teknik faktörlerin ve hastalarının hepsinde PDA varlığının yarattığı kompetitif akım etkisinin de şant tıkanıklığında yardımcı rol oynadığı belirtilmiştir (30).

Literatürde küçük yaş, düşük kilo, pulmoner arter anatomisi ve tek ventrikül fizyolojisinin de erken ve orta dönem şant yetmezliğinde belirleyici faktörler olduğu açıklayan risk faktörleri analizi çalışmaları mevcuttur (46, 21, 28). Gedicke ve arkadaşlarının çalışmasında kilonun <3kg olması, yüksek preoperatif hemoglobin düzeyleri (>18g/dl) ve postoperatif PDA varlığının şant tıkanıklığında belirleyici faktörler olduğu bulunmuştur (55). Wells ve arkadaşlarının çalışmasında diğer çalışmalardan farklı olarak kardiyopulmoner bypass desteği altında şant uygulanmış hastalarda >%50 şant tıkanıklığı görüldüğü belirtilmiştir (52). Çalışmamızda şant yetmezliğine etki eden faktörler univariate risk analizi ile incelendiğinde yaş, şant çapı ve sternotomi yaklaşımının istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Bu faktörlerin multivariate analizi sonucu şant yetmezliğinde asıl anlamlılığı yaratan değişkenin sternotomi yaklaşımı olduğu saptandı. Sternotomi uygulanan hastalarda yaş ortalamasının küçük ve kullanılan ortalama şant çapının <5mm oluşunun şant yetmezliğini arttırdığı benzer literatür bilgileriyle örtüşmektedir. Aynı zamanda yandaş olarak, sternotomi uygulanan hastaların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ek patolojilerinin fazla oluşu, yapılan ek girişimlerin ve bu sebeple daha fazla kardiyopulmoner destek kullanılmış olmasının, şant yetmezliğinde artışa sebebiyet verdiği düşünülebilir.

Çalışmamızda antikoagülasyon rejimi ile şant trombozu arasındaki ilişki açısından herhangi bir analiz yapılmamasına rağmen, özellikle yüksek riskli hastalarda postoperatif antikoagülasyonun önemli rolünü belirtmemiz gerekmektedir. Trombüs oluşumunun önlenmesi halen tartışma konusu olarak gündemini korumaktadır. Motz ve arkadaşları 37 hastadan oluşan çalışmalarında aspirin kullanımının aortopulmoner şantlarda tıkanma oranını düşürdüğünü belirtirken (56), Al Jubair ve arkadaşlarının 478 hastadan oluşan geniş popülasyonlu çalışmalarında ise bu etki doğrulanmamıştır (8). Li ve arkadaşları çok merkezli, geniş vaka sayılı

prospektif çalışmalarında aspirinin şant trombozu ve şant trombozuna bağlı morbidite ve mortalite oranlarını azalttığını belirtmelerine rağmen (51), günümüzde halen bu konu ile ilgili yapılmış randomize kontrol çalışması bulunmamaktadır. Postoperatif heparin kullanımı da tartışma konusu olarak devam etmektedir. Bazı araştırmacılar gereksiz olduğunu ve seroma oluşumuna sebebiyet verebileceğine inanmaktadır (33, 57). Swain ve arkadaşları 19 yenidoğan hasta ile yaptıkları çalışmalarında akut şant tıkanıklığını %5 oranında saptamış ve titizlikle uygulanan cerrahi teknik ile intraoperatif ve erken postoperatif dönemde heparin kullanımının erken şant tıkanıklık insidansını azalttığını belirtmektedirler (29). Enstitümüz klinik protokolü olarak uygulanmasının yanı sıra, çalışma kapsamındaki bütün hastalara da heparin ve sonrasında aspirin tedavisi düzenlenmiştir. Antikoagülasyon açısından kontrol grubunun olmaması ve uzun dönem takiplerinin yokluğu şant trombozuna bağlı morbidite ve mortalite oranlarını değerlendirmemizi engellemiştir.

Sınırlayıcı Faktörler

Çalışmamızın retrospektif oluşu ve uzun dönem takipleri içermemesi çalışmanın zayıf noktalarıdır.

SONUÇ

Günümüzde konjenital kalp hastalıklarının tedavisinde, düşük doğum ağırlıklı prematürede bile, öncelikle tam düzeltme ameliyatları tercih edilmektedir. Ancak, hastanın yaşının ve mevcut patolojisinin tam düzeltme için yüksek risk taşıdığı pulmoner kan akım yetersizliği durumunda halen palyasyona ihtiyaç duyulabilmektedir. Yenidoğandan itibaren yaşamın ilerleyen yıllarında mortalitede düşme kaydedilmesi ve sonradan yapılan tam düzeltme sırasında cerrahinin daha kolay uygulanabilir olması nedeniyle özellikle yüksek riskli kompleks konjenital kalp hastalıklarında palyatif cerrahinin yerini daha uzun süre koruyacağı görülmektedir. Son 4 dekadda modifiye B-T şant en sık uygulanan ve etkinliği kanıtlanmış olan bir palyatif prosedürdür.

Geniş bir yaş grubu ve oldukça geniş bir vaka çeşitliliğini kapsayan popülasyona ait çalışmamızda mortalite oranımız %11,6 olarak saptanmıştır. Mortaliteye

etki eden risk faktörleri olarak; yaş, şant çapı ve cerrahi yaklaşım (torakotomi-sternotomi) anlamlı bulunmuştur. Sternotomi ve 1 ay-1 yaş arası yaş grubu bağımsız risk faktörü olarak ortaya çıkmıştır. Çalışmamızda morbidite açısından özellikle şant yetmezliği ele alınmış olup şant yetmezliği açısından anlamlı bulunan yaş, univentriküler-biventriküler fizyoloji, KPB varlığı, cerrahi yaklaşım (torakotomi-sternotomi) ve şant çapı arasında sternotomi bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır.

Elde ettiğimiz verileri incelediğimizde; median sternotomi uygulanan hasta grubunda yaş ortalamasının daha küçük oluşunun, kardiyak patolojisi gereği çok daha yüksek oranlarda ek girişim ihtiyacının ve bu ek girişimlerin çoğunluğunu özellikle pulmoner arter rekonstrüksiyonlarının oluşturmasının, ameliyat sırasında KPB destek gereksiniminin torakotomi uygulanan hastalara kıyasla çok daha fazla oluşunun, mortalite ve morbiditedeki artışın ana sebepleri olabileceğini düşünmekteyiz.

Modifiye Blalock-Taussig şant prosedüründe morbidite ve mortalite açısından etkili risk faktörlerinin çok daha geniş vaka sayısı, homojen hasta popülasyonu ve uzun dönem takip sonuçları ile yapılacak çalışmalarda ele alınması bu konudaki tartışmalara katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ugurlucan M, Sayin OA, Nisli K, Aydoğan U, Dayıoğlu E, Tireli E. Modified central aortopulmonary shunt with end-to-end anastomosis of the shunt to the pulmonary trunk: Early results of a novel shunt procedure for first-stage palliation of infants with pulmonary atresia and hypoplastic pulmonary arteries. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2009 Mar;57(2):85-90.
2. Yuan SM, Shinfeld A, Raanani E. 7. The Blalock-Taussig shunt. *Card Surg* 2009; 24: 101-8.
3. Evans WN. The Blalock-Taussig shunt: the social history of an eponym. *Cardiol Young* 2009; 19: 119-28.
4. Williams JA, Bansal AK, Kim BJ, Nwakanma LU, Patel ND, Seth AK ve ark. Two Thousand Blalock-

- Taussig Shunts: A Six-Decade Experience. *Ann Thorac Surg* 2007; 84(6): 2070-5.
5. Gladman G, McCrindle BW, Williams WG, Freedom RM, Benson LN. The modified Blalock-Taussig shunt: Clinical impact and morbidity in Fallo't's tetralogy in the current era. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 25-30.
 6. Rana JS, Ahmad KA, Shamim AS, Hassan SB, Ahmed MA. Blalock-Taussig shunt: experience from the developing world. *Heart Lung Circ* 2002; 11(3):152-6.
 7. Fermanis GG, Ekgankaki AK, Salmon AP ve ark. Twelve year experience with the modified Blalock-Taussig shunt in neonates. *Eur J Cardiothorac Surg* 1992; 6: 586-9.
 8. Al Jubair KA, Al Fagih MR, Al Jarallah AS, Al Yousef S, Ali Khan MA, Ashmeg A ve ark. Results of 546 Blalock-Taussig shunts performed in 478 patients. *Cardiol Young* 1998 Oct; 8(4): 486-90.
 9. Norwood WI, Lang P, Hansen DD. Physiologic repair of aortic atresia-hypoplastic left heart syndrome. *N Engl J Med* 1983; 308: 23.
 10. Glenn WWL. Circulatory bypass of the right side of the heart. IV. Shunt between superior vena cava and distal right pulmonary artery, report of a clinical application. *N Engl J Med* 1958; 259: 117.
 11. Moulton AL, Brenner JI, Ringel R, Nordenberg A, Berman MA, Ali S ve ark. Classic versus modified Blalock-Taussig's shunts in neonates and infants. *Circulation* 1985; 72: II35-44.
 12. De Leval MR, McKay R, Jones M, Stark J, Macartney FJ. Modified Blalock-Taussig shunt. Use of subclavian artery orifice as flow regulator in prosthetic systemic-pulmonary artery shunts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 81: 112-9.
 13. Corno AF, Hurni M, Payot M ve ark. Modified Blalock-Taussig shunt with compensatory properties. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 269-70.
 14. Odim J, Portzky M, Zurakowski D, Wernovsky G, Burke RP, Mayer JE ve ark. Sternotomy approach for the modified Blalock-Taussig shunt. *Circulation* 1995; 92: 256-61.
 15. Mittal PK. Transaxillary minithoracotomy for modified Blalock-Taussig shunt. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 269-70.
 16. Alkhulaifi AM, Lacour-Gayet F, Serraf A, Belli E, Planché C. Systemic pulmonary shunts in neonates: early clinical outcome and choice of surgical approach. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1499-504.
 17. Horiguchi Y, Hiraishi S, Misawa H ve ark. Cross sectional and Doppler echocardiographic evaluation of aortopulmonary shunts. *Br Heart J* 1992; 67: 312-5.
 18. Ugurlucan M, Surmen B, Sayin OA, Tireli E. Systemic to pulmonary artery shunt in single ventricle. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006 May;29(5):864.
 19. Ullom RL, Sade RM, Crawford FA Jr, Ross BA, Spinale F. The Blalock-Taussig shunt in infants: standard versus modified. *Ann Thorac Surg* 1987; 44(5): 539-43.
 20. Kandakure PR, Dharmapuram AK, Ramadoss N, Babu V, Rao IM, Murthy KS. Sternotomy approach for modified Blalock-Taussig shunt: is it a safe option? *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2010; 18(4): 368-72.
 21. Tamisier D, Vouhe PR, Vernant F, Leca F, Massot C, Neveux J-Y. Modified Blalock-Taussig shunts: results in infants less than 3 months of age. *Ann Thorac Surg*. 1990; 49: 797-801.
 22. Chang RK, Rodriguez S, Lee M, Klitzner TS. Risk factors for deaths occurring within 30 days and 1 year after hospital discharge for cardiac surgery among pediatric patients. *Am Heart J* 2006; 152(2): 386-93.
 23. Lamberti JJ, Carlisle J, Waldman JD, Lodge FA, Kirkpatrick SE, George L ve ark. Systemic-pulmonary shunts in infants and children. Early and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 88(1): 76-81.
 24. Ahmad U, Fatimi SH, Naqvi I, Atiq M, Moizuddin SS, Sheikh KB ve ark. Modified Blalock-Taussig shunt: immediate and short-term follow-up results in neonates. *Heart Lung Circ* 2008; 17: 54-8.

25. Rao MS, Bhan A, Talwar S, Sharma R, Choudhary SK, Airan B ve ark. Modified Blalock-Taussig shunt in neonates: determinants of immediate outcome. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2000; 8: 339-43.
26. Gold JP, Violaris K, Engle MA, Klein AA, Ehlers KH, Lang SJ ve ark. A five-year clinical experience with 112 Blalock-Taussig shunts. *J Card Surg* 1993; 8: 9-17.
27. Arciniegas E, Farooki ZQ, Hakimi M, Perry BL, Green EW. Classic shunting operations for congenital cyanotic heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84(1): 88-96.
28. Tsai KT, Chang CH, Lin PJ. Modified Blalock-Taussig shunt: statistical analysis of potential factors influencing shunt outcome. *J Cardiovasc Surg* 1996; 37: 149-52.
29. Swain SK, Dharmapuram AK, Reddy P, Ramdoss N, Raghavan SS, Kona SM. Neonatal Blalock-Taussig shunt: technical aspects and postoperative management. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2008; 16: 7-10.
30. Ibawi MN, Grieco J, DeLeon SY, Idriss FS, Muster AJ, Berry TE ve ark. Modified Blalock-Taussig shunt in newborn infants. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1984; 88: 770-5.
31. Ereğ E, Yalçınbaş YK, Mamur Y, Salihoğlu E, Turan T, Çolakoğlu A. ve ark. Systemic-to-pulmonary shunt operation in neonates with ductus-dependent pulmonary blood flow. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer. Derg.* 2007; 15(1): 29-35.
32. Sivakumar K, Shivaprakasha K, Rao SG, Kumar RK. Operative outcome and intermediate term follow-up of neonatal Blalock-Taussig shunts. *Indian Heart J* 2001; 53: 66-70.
33. Mullen JC, Lernermeier G, Bentley MJ. Modified Blalock-Taussig shunts: to heparinize or not to heparinize? *Can J Cardiol* 1996; 12: 645-7.
34. Chantepie A, Cheliakine-Chamboux C, Aupart M, Bry P, Vaillant MC, Marchand M. Systemic pulmonary shunts in the neonatal period. Short and medium-term results. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1995; 88: 693-8.
35. Godart F, Qureshi SA, Simha A, Deverall PB, Anderson DR, Baker EJ ve ark. Effects of modified and classic Blalock-Taussig shunts on the pulmonary arterial tree. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 512-18.
36. Kutsal A, Günay İ, Paşaoğlu İ, Hatipoğlu A, Demircin MN, Bozer AY. Klasik ve Modifiye Blalock-Taussig Şant Ameliyatları ve Sonuçları. *Türkiye Klinikleri J Cardiol* 1991; 4(3): 206-10.
37. Erer D, Banach M, Ugurlucan M. Neonatal shunt operations. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2008 Aug;16(4):349-50.
38. Fenton KN, Siewers RD, Rebovich B, Pigula FA. Interim mortality in infants with systemic-to-pulmonary artery shunts. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 152-7.
39. Karpawich PP, Bush CP, Antillon JR, Amato JJ, Marbey ML, Agarwal KC. Modified Blalock-Taussig shunt in infants and young children. Clinical and catheterization assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89: 275-9.
40. Kandakure PR, Dharmapuram AK, Ramadoss N, Babu V, Rao IM, Murthy KS. Sternotomy approach for modified Blalock-Taussig shunt: is it a safe option? *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2010; 18(4): 368-72.
41. Shauq A, Agarwal V, Karunaratne A, Gladman G, Pozzi M, Kaarne M ve ark. Surgical approaches to the blalock shunt: does the approach matter? *Heart Lung Circ* 2010; 19(8): 460-64.
42. Amato JJ, Marbey ML, Bush C, Galdieri RJ, Cotroneo JV, Bushong J. Systemic-pulmonary polytetrafluoroethylene shunts in palliative operations for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95: 62-9.
43. Mohammadi S, Benhameid O, Campbell A, Potts J, Joza J, Al-Habib H ve ark. Could we still improve early and interim outcome after prosthetic systemic-pulmonary shunt? A risk factors analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008; 34(3): 545-9.
44. Chetpaophon A, Rergkhang C, Chittitavorn V, Vasinanukorn P. Early outcome of palliative shunt surgery for cyanotic congenital heart disease in

- Songklanagarind Hospital. *Songkla Med J* 2005; 23(3): 137-43.
45. Januszewska K, Kolcz J, Mroczek T, Procelewska M, Malec E. Right ventricle-to-pulmonary artery shunt and modified Blalock-Taussig shunt in preparation to hemi-Fontan procedure in children with hypoplastic left heart syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 956-61.
 46. Petrucci O, O'Brien SM, Jacobs ML, Jacobs JP, Manning PB, Eghtesady P. Risk factors for mortality and morbidity after the neonatal Blalock-Taussig shunt procedure. *Ann Thorac Surg* 2011; 92(2): 642-51.
 47. Dirks V, Prêtre R, Knirsch W, Valsangiacomo Buechel ER, Seifert B, Schweiger M ve ark. Modified Blalock Taussig shunt: a not-so-simple palliative procedure. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 44(6): 1096-102
 48. Moszura T, Zubrzycka M, Michalak KW, Rewers B, Dryzek P, Moll JJ ve ark. Acute and late obstruction of a modified Blalock-Taussig shunt: a two-center experience in different catheter-based methods of treatment. *Int J Cardiovasc Thorac Surg* 2010; 10(5): 727-31.
 49. Ugurlucan M, Tireli E. Aorto-GoreTex central shunt with side-to-side aortic anastomosis. *Ann Thorac Surg*. 2012 Apr;93(4):1400-1.
 50. Calder AL, Chan NS, Clarkson PA, Alan RK, John MN. Progress of patients with pulmonary atresia after systemic to pulmonary arterial shunts. *Ann Thorac Surg* 1991; 51(3): 401-7.
 51. Li JS, Yow E, Berezny KY, Rodes JF, Bokesch PM, Charpie JR ve ark. Clinical outcomes of palliative surgery including a systemic-to-pulmonary artery shunt in infants with cyanotic congenital heart disease: Does aspirin make a difference?. *Circulation* 2007; 116: 293-7.
 52. Wells WJ, Yu RJ, Batra AS, Monforte H, Sintek C, Starnes VA. Obstruction in modified Blalock shunts: a quantitative analysis with clinical correlation. *Ann Thorac Surg* 2005; 79(6): 2072-6.
 53. Fenton KN, Pigula FA, Gandhi SK, Russo L, Duncan KF. Interim mortality in pulmonary atresia with intact ventricular septum. *Ann Thorac Surg* 2004; 78(6): 1994-8
 54. Rao PS. Diagnosis and management of cyanotic congenital heart disease: part I. *Indian J Pediatr*. 2009; 76(1): 57-70.
 55. Geddicke M, Morgan G, Parry A, Martin R, Tulloh R. Risk factors for acute shunt blockage in children after modified Blalock-Taussig shunt operations. *Heart Vessels* 2010; 25: 405-9.
 56. Motz R, Wessel A, Ruschewski W, Bursch J. Reduced frequency of occlusion of aorto-pulmonary shunts in infants receiving aspirin. *Cardiol Young* 1999; 9: 474-7
 57. Monagle P, Chalmers E, Chan A, DeVeber G, Kirkham F, Massicotte P ve ark. Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(6): 887-968.

Investigating FLT3 mutations in acute myeloid leukemia: A Single-Center Real-World data study on patient outcomes and treatment strategies

AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE FLT3 MUTASYONLARININ ARAŞTIRILMASI: HASTA SONUÇLARI VE TEDAVİ STRATEJİLERİ ÜZERİNE TEK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM VERİSİ

İbrahim Halil AÇAR¹, Hüseyin Derya DİNÇYÜREK², Özge SÖNMEZLER³, Şule MENZİLETOĞLU YILDIZ⁴, Atıl BIŞGIN³, Birol GÜVENÇ¹

¹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Birimi, Adana, Türkiye

² Mersin Şehir Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Mersin, Türkiye

³ Çukurova Üniversitesi AGENTEM (Adana Genetik Araştırmalar Merkezi) ve Tıp Fakültesi, Adana, Türkiye

⁴ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sağlık Bilimleri, Adana, Türkiye

ABSTRACT

Acute Myeloid Leukemia (AML) is a complex hematological malignancy with considerable genetic heterogeneity. Fms-like tyrosine kinase 3 (FLT3) mutations are associated with poor prognosis and occur in nearly 30% of AML cases. This study delves into the prevalence of FLT3 mutations, their impact on clinical outcomes, and the efficacy of various treatment approaches in a cohort of AML patients.

Materials and Methods: We examined 157 de novo AML patients aged 20-95 years, screening for FLT3-ITD and FLT3-TKD mutations. We tailored chemotherapy based on age, ECOG performance status, and FLT3 mutation presence. IBM SPSS Statistics for Windows 26.0 was used for statistical analyses.

Results: Our research revealed that 27.3% of patients harbored FLT3 mutations, with 65% FLT3-ITD and 35% FLT3-TKD mutations. Those with FLT3 mutations exhibited higher mortality rates compared to patients without mutations. Age, FLT3 mutation status, and relapsed/refractory disease emerged as independent risk factors for mortality. Patients treated with midostaurin faced a lower mortality risk than those administered sorafenib.

Conclusion: This study underscores the significance of FLT3 mutations in AML, their influence on clinical outcomes, and the advantages of targeted therapies. Our findings stress the urgency for further investigation aimed at enhancing the prognosis for AML patients with FLT3 mutations.

Keywords: Flt3 mutations, acut myeloid leukemia, real world data.

ÖZ

Amaç: Akut Miyeloid Lösemi (AML), önemli ölçüde genetik heterojeniteye sahip karmaşık bir hematolojik malignitedir.

İbrahim Halil AÇAR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Hematoloji Birimi, Adana, Türkiye

E-posta: halil_acar_63@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-8657-1407>

Fms benzeri tirozin kinaz 3 (FLT3) mutasyonları, kötü prognoz ile ilişkilidir ve AML vakalarının yaklaşık %30'unda görülür. Bu çalışma, bir AML hasta kohortunda FLT3 mutasyonlarının prevalansını, bunların klinik sonuçlar üzerindeki etkilerini ve çeşitli tedavi yaklaşımlarının etkinliğini araştırmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Yaşları 20-95 arası 157 akut promiyelositik lösemi dışı de novo AML tanılı hasta FLT3-ITD ve FLT3-TKD mutasyonları açısından taranarak incelendi. Kemoterapiyi yaşa, ECOG performans durumuna ve FLT3 mutasyon varlığına göre uyarlandı. Araştırmamız hastaların %27,3'ünde FLT3 mutasyonu, %65'inde FLT3-ITD ve %35'inde FLT3-TKD mutasyonu olduğunu ortaya koydu. FLT3 mutasyonları olanlar, mutasyonları olmayan hastalara kıyasla daha yüksek ölüm oranları sergiledi. Yaş, FLT3 mutasyon durumu ve tekrarlayan/dirençli hastalık, mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak ortaya çıktı. Midostaurin ile tedavi edilen hastalar, sorafenib uygulananlara göre daha düşük bir ölüm riskine sahipti.

Sonuç: Bu çalışma, AML'deki FLT3 mutasyonlarının önemini, bunların klinik sonuçlar üzerindeki etkilerini ve hedefe yönelik tedavilerin avantajlarını vurgulamaktadır. Bulgularımız, FLT3 mutasyonları olan AML hastalarının prognozunu güçlendirmeyi amaçlayan daha ileri araştırmaların aciliyetini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Flt3 mutasyonları, akut myeloid lösemi, gerçek yaşam verisi

Acute Myeloid Leukemia (AML) is a hematological malignancy marked by the clonal expansion of aberrantly differentiated myeloid progenitor cells in the bone marrow (1). AML exhibits considerable heterogeneity, with multiple genetic alterations driving its pathogenesis and contributing to a wide range of clinical outcomes (2). Fms-like tyrosine kinase 3 (FLT3) is a receptor tyrosine kinase expressed on hematopoietic stem cells, playing a pivotal role in cell proliferation, differentiation, and survival (3). FLT3 mutations, among the most prevalent genetic abnormalities in AML, occur in approximately 30% of cases and correlate with poor prognosis (4,5). The two primary FLT3 mutations include internal tandem duplications (FLT3-ITD) and tyrosine kinase domain (FLT3-TKD) mutations (6). FLT3-ITD mutations are more frequent, accounting for 20-25% of AML cases, while FLT3-TKD mutations occur in 5-10% of cases. AML patients with FLT3 mutations face higher relapse rates and lower overall survival compared to those without FLT3 mutations. FLT3-ITD mutations, in particular, are linked to poor prognosis due to their high allelic burden and frequent co-occurrence with other high-risk genetic abnormalities (6). The

prognostic impact of FLT3-TKD mutations remains less clear, with conflicting results reported in the literature. However, recent studies suggest that they may also be associated with adverse outcomes (7). The poor prognosis linked to FLT3 mutations has spurred the development of targeted therapies, such as tyrosine kinase inhibitors (TKIs) like midostaurin and sorafenib, which have shown potential in improving clinical outcomes for AML patients with FLT3 mutations (8).

The FDA approved midostaurin, in combination with chemotherapy, for the treatment of newly diagnosed adult FLT3-mutated AML patients based on the RATIFY trial's results (5). Other novel FLT3 inhibitors, such as quizartinib and gilteritinib, have also been evaluated in clinical trials and demonstrated potential efficacy in treating FLT3-mutated AML patients (9,10).

This study investigates the prevalence of FLT3 mutations in AML patients, their impact on clinical outcomes, and the efficacy of first-generation FLT3 inhibitors.

MATERIALS AND METHOD

A total of 157 patients with de novo non-acute promyelocytic leukemia (APL) AML, aged between 20 and 95, without severe organ dysfunction, and with an ECOG score of <2, were screened for FLT3-ITD and FLT3-TKD mutations. Written informed consent was obtained from the patients before chemotherapy and FLT3 inhibitor treatment.

Genomic DNA (gDNA) isolation from samples was performed using the Qiagen "QIAamp DNA Blood" kit. Cell lysis was carried out using 200 µl of the sample with proteinase K and lysis buffer solution. Following a series of washing steps, genomic DNA materials were collected by elution through spin columns provided in the

kit. The quality control of isolated genomic DNAs was performed by spectrophotometric measurement using a Nanodrop device (Thermo Fisher Scientific, USA). FLT3 gene exons were amplified from samples with sufficient concentration and purity by PCR method (polymerase chain reaction) using primer pairs specifically designed for exon-intron junctions.

The PCR reaction included 5 µl reaction buffer, 1 µl dNTP, 2 µl forward primer, 2 µl reverse primer, 25 ng sample gDNA, 0.5 µl Phire Hot Start II DNA Polymerase, and distilled water to reach a final volume of 25 µl. Amplification was performed in a thermal cycler (Thermo Fisher Scientific, USA) using the program outlined in Table 1.

Table 1. A sample PCR protocol for Phire II enzyme system.

Temperature	Duration	Cycle
98 °C	1 min	1
98 °C	20 sec	
60 °C	20 sec	35
72 °C	20 sec	
72 °C	1 min	1
4 °C	indefinite	-

Size and quality controls of PCR products were performed by electrophoresis on a prepared 2% agarose gel containing EtBr. The PCR step was repeated for samples with insufficient quality for the sequence. Samples with adequate quality and quantity were purified using magnetic beads. Concentrations of purified amplicons were measured on a fluorometric measurement instrument (Qubit 2, Thermo Fisher Scientific, USA).

Oligonucleotides containing sample-specific adapter and index sequences were added to the ends of amplicons by ligation using the Nextera XT DNA Library Preparation Kit (Illumina, USA). Next-generation sequencing was performed using the MiSeq system (Illumina, USA) with 150 base pairs and paired-end reads.

Raw data obtained in FASTq format as a result of the sequence were aligned to the Human Genome 19 (hg19) using the "BWA" algorithm and analyzed with the

Integrated Genomics Viewer (IGV, version 2.8.9, Broad Institute). The effects of the detected variants were investigated by searching the "Ensemble" and "gnomAD" databases.

Statistical Analysis

Statistical analyses of the collected data were performed using IBM SPSS Statistics for Windows 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). The normality of the data distribution was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test. Numerical variables with a normal distribution were expressed as mean ± standard deviation, while those with a non-normal distribution were expressed as median (min-max). Categorical variables were reported as numbers and percentages.

For comparisons between the two groups, the Student's t-test or the Mann-Whitney U test were utilized

based on the normality of the data distribution. The chi-square and Fisher's exact chi-square tests were employed for comparing categorical variables. To identify potential independent predictors of mortality, multivariable Cox logistic regression analyses were conducted. Kaplan-Meier analysis was used to create survival plots. A p-value of <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

The study population consisted of 157 patients, 63 females and 94 males (mean age: 52.9±16.4 years). FLT3 mutation was detected in 27.3% (n: 43) of the patients.

Demographic and clinical characteristics of the patients are shown in Table 2. Age and sex distribution was similar in patients with and without FLT3 mutation. Mortality was higher in patients with FLT3 mutation compared to non-mutated patients (p<0.05). Relapsed refractory disease was present in 86.6% of the patients. Allogeneic bone marrow transplantation was performed in 44% of the patients.

Table 2. Demographic and clinical characteristics have been shown in Table 1.

Table 2. Demographic and clinical characteristics

Variables	Total n=157	FLT3 mutation		p
		No n=114	Yes n=43	
Age, year	52.9±16.4	53±16.9	52.6±15.4	0.72
Sex, n(%)				
Female	63(40.1)	43(37.7)	20(47.4)	0.341
Male	94(59.9)	71(62.3)	23(52.6)	
FLT3 Mutation, n(%)				
No	114(72.7)	114(100.0)	-	
Yes	43(27.3)	-	43(100.0)	
CNS Involvement				
No	148(94.2)	111(97.4)	37(86)	0.62
Yes	9(5.8)	3(2.6)	6(14)	
Mortality, n(%)				
Alive	52(33.6)	43(36.9)	9(23.7)	0.005*
Exitus	105(66.4)	71(63.1)	34(76.3)	
Treatment, n(%)				
Chemo	114(72.6)	114(100.0)	0(0)	<0.001*
Midostaurin+ Chemo	32(20.3)	-	32(74.4)	
Sorafenib+ Chemo	11(7.1)	-	11(25.6)	
Relapsed-Refractory Disease, n(%)				
No	21(13.4)	18(15.8)	3(7.5)	0.04*
Yes	136(86.6)	96(84.2)	40(92.5)	
Allogeneic-HSCT, n(%)				
No	88(56)	59(51.7)	29(67.4)	0.11
Yes	69(44)	55(48.3)	14(32.6)	

Categorical variables were shown as numbers (%). Numerical variables showing normal distribution were shown as mean±SD, and numerical variables with non-normal distribution were shown as median (min-max).

*p< 0. 05 indicates statistical significance.

Of the FLT3 mutated patients, 65% (n: 28) had FLT3-ITD mutation and 35% (n: 15) had FLT3-TKD mutation (Table 3). Mortality rate was higher in patients with FLT3-TKD mutation (86.7%) than in patients with FLT-ITD mutation (75%) (p<0. 05).

Table 3. Correlation between FLT3 mutation and survival

FLT3 mutation subtype, n(%)	Total n=43	Alive n=9	Exitus n=34	p
FLT-ITD	28	7(25%)	21(75%)	
FLT3-TKD	15	2(13.3%)	13(86.7%)	<0.002*

Increasing age (HR: 1. 01; p<0.001), FLT3 mutation (HR: 1.86; p=0.006), and having r/r disease (HR: 19.4; p=0.001) were associated with higher mortality risk. Patients receiving midostaurin had a lower risk of mortality

than patients receiving sorafenib(HR: 0.69; p=0.01). The mortality risk was low in those who had allogeneic-HSCT (HR:0.2; p<0.001) (Table 4).

Table 4. Multivariate analysis for overall survival.

Variables	Survival		Univariable Cox Regression		
	Alive n=52	Exitus n=105	HR	95% CI	p
Age, year	44.8±14.1	57.6±15.2	1.01	1-1.03	<0.001*
Sex, n(%)					
Female	24(48.0)	39(37.1)	ref		
Male	28(56.0)	66(62.9)	1.2	0.8-1.83	0.2
FLT3 Mutation, n(%)					
No	43(82.6)	71(67.6)	ref		
Yes	9(17.4)	34(32.4)	1.86	1.2-2.8	0.006*
CNS Involvement, n(%)					
No	50(96.2)	98(92.8)	ref		
Yes	2(3.8)	7(7.2)	1.9	0.9-2.2	0.8
Treatment, n(%)					
Sorafenib+ Chemo	2(4.0)	9(5.1)	ref		
Midostaurin+ Chemo	7(14.0)	25(24.2)	0.69	0.7-0.96	0.01*
Relapsed-Refractory Disease, n(%)					
No	18(34.6)	3(2.8)	ref		
Yes	34(65.4)	102(97.2)	19.4	3.29-169.95	0.001*
Allogeneic-HSCT, n(%)					
No	7(10.0)	81(75.8)	ref		
Yes	45(90.0)	24(24.2)	0.2	0.12-0.32	<0.001*

Abbreviations: HR: Hazard ratio, CI: Confidence interval

Potential risk factors associated with mortality risk were included in the regression model and it was found that presence of r/r disease (HR: 13.2; $p=0.005$), bone marrow blast level (HR: 1.2; $p<0.001$) and LDH level (HR: 1.1; $p<0.001$) were independent risk factors for mortality

(Table 5). Mortality risk was lower in those with allogeneic-HSCT (HR: 0.2; $p<0.001$).

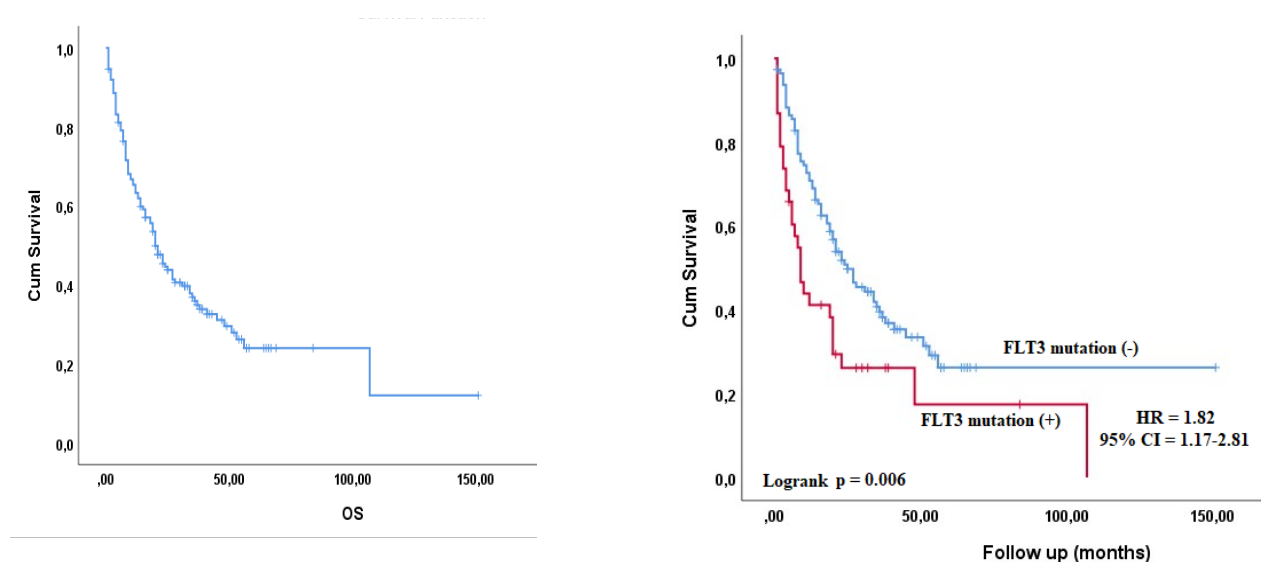
Table 5. Risk factors which are strong predictors of mortality

Variables	Multivariable Cox regression		
	HR	95% CI	p
Relapsed-Refractory Disease	13.2	2.2-108	0.005*
Allogeneic-HSCT	0.2	0.13-0.3	<0.001*
Bone Marrow Blast Level	1.2	1.03-1.26	<0.001*
LDH Level	1.1	1.06-1.14	<0.001*

Survival of the patients was analyzed according to total survival and mutation status. Median follow-up and overall survival were lower in patients with FLT mutations. The cumulative mortality rate in all patients was 66.9%,

median follow-up of 35 (range, 0.7-67.9) months and the median overall survival (OS) was 19.1 months (Figure 1). Presence of FLT3 mutation (HR:1.82; $p=0.007$) increased the risk of mortality.

Figure 1. Total survival rates and survival by mutation status



DISCUSSION

In our single-center study, we scrutinized the characteristics and outcomes of 157 AML patients, delving into the incidence of FLT3 mutations, mutation types, and their influence on clinical outcomes. Our findings revealed that 27.3% of patients had FLT3 mutations, a figure in line with the previously documented incidence in AML patients [4]. Interestingly, this percentage is somewhat lower than the incidence noted in Western countries and more akin to that observed in Asian countries (11,12). Such a difference could stem from variations in study populations and geographic distribution.

Examining our cohort, we found that 65% of FLT3-mutated patients presented with FLT3-ITD mutations, while 35% exhibited FLT3-TKD mutations. These proportions correspond with reported frequencies in existing literature, where FLT3-ITD mutations occur in approximately 20-25% of AML cases and FLT3-TKD mutations in around 5-10% of cases (6). In our investigation, we discovered that FLT3 mutations correlated with elevated mortality rates, echoing prior studies that show AML patients with FLT3 mutations experience higher relapse rates and diminished overall survival compared to those without FLT3 mutations (4). Moreover, our findings revealed that patients with FLT3-TKD mutations faced a heightened mortality rate (86.7%) compared to those with FLT3-ITD mutations (75%). This outcome aligns with recent studies proposing that FLT3-TKD mutations could also be linked to adverse consequences (6).

In light of the significant impact FLT3 mutations have on AML patients and the emergence of targeted therapies, this study aims to investigate the incidence of FLT3 mutations, clinical outcomes, and treatment strategies in a cohort of AML patients. Through this investigation, we hope to contribute to the current understanding of the role of FLT3 mutations in AML and explore the potential benefits of targeted therapies for this patient population.

Conclusion

The increased mortality risk factors identified in our research, such as; advancing age, FLT3 mutation, and the presence of relapsed/refractory (r/r) disease,

correspond with recognized risk factors in existing literature (4). Additionally, our study uncovered that patients treated with midostaurin faced a reduced mortality risk compared to those receiving sorafenib, highlighting the potential advantages of targeted therapies for FLT3-mutated AML patients (5,8).

To conclude, our single-center investigation offers insightful real-world data concerning the prevalence, attributes, and consequences of FLT3 mutations in AML patients within our geographic area. Our findings reveal that FLT3 mutations correlate with increased mortality rates, with FLT3-TKD mutations exhibiting a higher mortality rate compared to FLT3-ITD mutations. These results underscore the potential advantages of targeted treatments, such as midostaurin, and the significant impact allogeneic HSCT has on enhancing the prognosis of AML patients with FLT3 mutations.

It is crucial to recognize our study's limitations, which encompass its single-center design that may not be applicable to other populations or geographic regions. Additionally, our research concentrated on a select number of clinical aspects and did not explore the extensive genetic landscape of AML, known for its high heterogeneity and potential to influence FLT3-mutated patient outcomes. Moreover, the sample size in our study may restrict the ability to discern smaller outcome differences among various patient subgroups.

Despite these limitations; our study contributes to the growing body of literature on FLT3 mutations in AML, particularly in the context of real-world data and geographic differences. Further multi-center, large-scale studies across diverse populations and regions are needed to better understand the factors that influence the incidence and outcomes of FLT3 mutations in AML patients. Continued research in this area, along with the development of novel targeted therapies and combination treatment strategies, is crucial to improving the prognosis and management of patients with FLT3-mutated AML.

Conflict of Interest

All authors have no conflicts of interest to disclose

REFERENCES

1. Döhner, H., Weisdorf, D. J., & Bloomfield, C. D. (2015). Acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*, 373(12), 1136-1152.
2. Papaemmanuil, E., Gerstung, M., Bullinger, L., Gaidzik, V. I., Paschka, P., Roberts, N. D., ... & Campbell, P. J. (2016). Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*, 374(23), 2209-2221.
3. Stirewalt, D. L., & Radich, J. P. (2003). The role of FLT3 in haematopoietic malignancies. *Nature Reviews Cancer*, 3(9), 650-665.
4. Döhner, H., Estey, E., Grimwade, D., Amadori, S., Appelbaum, F. R., Büchner, T., ... & Larson, R. A. (2017). Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*, 129(4), 424-447.
5. Stone, R. M., Mandrekar, S. J., Sanford, B. L., Laumann, K., Geyer, S., Bloomfield, C. D., ... & Döhner, K. (2017). Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *New England Journal of Medicine*, 377(5), 454-464.
6. Daver, N., Schlenk, R. F., Russell, N. H., & Levis, M. J. (2019). Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence. *Leukemia*, 33(2), 299-312.
7. Alvarado, Y., Kantarjian, H. M., Luthra, R., Ravandi, F., Borthakur, G., Garcia-Manero, G., ... & Cortes, J. E. (2018). Treatment with FLT3 inhibitor in patients with FLT3-mutated acute myeloid leukemia is associated with development of secondary FLT3-tyrosine kinase domain mutations. *Cancer*, 120(14), 2142-2149.
8. Burchert, A., Bug, G., Fritz, L. V., Finke, J., Stelljes, M., Röllig, C., ... & Wagner, E. M. (2019). Sorafenib Maintenance After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia With FLT3-Internal Tandem Duplication Mutation (SORMAIN). *Journal of Clinical Oncology*, 37(26), 2329-2339.
9. Cortes, J. E., Khaled, S., Martinelli, G., Perl, A. E., Ganguly, S., Russell, N., ... & Bixby, D. (2019). Quizartinib versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory FLT3-ITD acute myeloid leukaemia (QuANTUM-R): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 20(7), 984-997.
10. Perl, A. E., Martinelli, G., Cortes, J. E., Neubauer, A., Berman, E., Paolini, S., ... & Levis, M. J. (2019). Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated AML. *Blood*, 134(6), 981-988.
11. Chen, W., Xie, H., Wang, H., Chen, L., Sun, Y., Chen, Z., ... & Huang, X. (2015). Prognostic significance of KIT mutations in core-binding factor acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 10(3), e0121218.
12. Yalniz, F. F., Abou Dalle, I., Kantarjian, H., Borthakur, G., Kadia, T., Patel, K., ... & Ravandi, F. (2018). Prognostic significance of baseline FLT3-ITD mutant allele level in acute myeloid leukemia treated with intensive chemotherapy with/without sorafenib. *American Journal of Hematology*, 93(2), 164-171.

Tıp Öğrencilerinin Tütün Kullanım Durumu ve Etkileyen Faktörler

TOBACCO USE STATUS OF MEDICAL STUDENTS AND RELATED FACTORS

 **Fatma SEVEN**¹,  **Türkan GÜNAY**¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Geleceğin hekim adayları olan tıp öğrencilerinin tütün kullanım durumunun bilinmesi önlenebilir bir halk sağlığı sorunu olan tütün kullanımı ile mücadele için önemlidir. Tütün ürünü kullanmayan tıp öğrencilerinin bu konuda danışmanlık yapma ve kendisini sorumlu olarak görme durumunun kullananlara göre daha fazla olduğu görülmüştür. Bu derlemede tıp öğrencilerinin tütün kullanım durumu ve bunu etkileyen faktörleri belirlemek için yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçların sunulması amaçlanmaktadır. Türkiye'de ve yurtdışında yapılmış ve 1991-2022 arasında yayınlanmış olan çalışmalar değerlendirilmiştir. Son 10 yılda Türkiye'de tıp öğrencilerinde yapılan çalışmalarda tütün ürünü kullanım sıklığı %9,3-33,0 arasında, yurtdışında yapılan çalışmalarda ise %2,2-36,7 arasında değişmektedir. Araştırmaların öne çıkan sonuçları değerlendirildiğinde tıp öğrencilerinde kullanım sıklığının yüksek olduğu ve cinsiyet, sınıf, yaş, üniversite eğitimi sırasında kaldığı yer, yaşadığı bölgenin özelliği, gelir durumu, ebeveyn öğrenim durumu, alkol kullanımı ve çevrede tütün kullanan kişi varlığının tütün kullanımını etkileyen faktörler olduğu görülmüştür. Bu bağlamda tıp fakültesinin başlangıcından itibaren UÇEP (Ulusal Çekirdek Eğitim Programı)'te belirlenmiş olan yetkinlikler (sağlık hizmet sunucusu, sağlık savunucusu, lider, iletişimci) ve yeterliliklere dayalı olarak yapılandırılmış müfredat ile temel ve klinik tıp eğitimi dönemlerine uygun modüllerin geliştirilmesiyle sistematik ve basamaklı bir eğitim verilmelidir. Tütün Kontrolü Strateji Belgesi ve Eylem Planı'ndaki amaçlar göz önünde bulundurularak öğrencileri tütünden korumaya yönelik eğitsel, kültürel, sosyal ve sportif faaliyetlerin gerçekleştirilmesi, tütün kullanımının olumlanmadığı bir çevrenin yaratılması, eğitim ortamlarının (hastane ve kampüs) tütünsüz hale getirilmesi ve tütün kullanılabilir alanların belirlenmesi, pasif içicilik konusunda savunuculuk oluşturulmasına yönelik çalışmalar yapılması, gençlere yönelik özelleşmiş birimlerde tütün kullanımını önleme ve bırakma danışmanlığı hizmetinin verilmesi ve akran eğitim modellerinin uygulanması sağlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Tütün kullanımı, sigara, tıp öğrencileri, etkileyen faktörler

Fatma SEVEN

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Dahili Tıp Bilimleri Halk Sağlığı Anabilim
Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: sevenfatma@gmail.com

 [orcid.org/ 0000-0003-2622-4910](https://orcid.org/0000-0003-2622-4910)

ABSTRACT

Knowing the tobacco use status of medical students, who are future physician candidates, is important for combating tobacco use, which is a preventable public health problem. It has been observed that medical students who do not use tobacco products are more likely to consult on this issue and see themselves as responsible. In this review, it is aimed to present the results obtained from the studies conducted to determine the tobacco use status of medical students and the factors affecting it. Studies conducted in Turkey and abroad and published between 1991-2022 were evaluated. In the last 10 years, the frequency of use of tobacco products varies between 9.3-33.0% in studies conducted with medical students in Turkey, and between 2.2-36.7% in studies conducted abroad. When the prominent results of the studies are evaluated, it has been seen that the frequency of use is high in medical students and the factors affecting tobacco use are gender, class, age, place of residence during university education, characteristics of the region where they live, income status, parental education level, alcohol use and the presence of tobacco users in the environment. In this context, since the beginning of the medical school, a systematic and cascading curriculum has been developed by developing modules suitable for basic and clinical medical education periods, with a curriculum structured based on the competencies (health service provider, health advocate, leader, communicator) and competencies determined in the NCEP (National Core Education Program). education is not provided. Considering the objectives in the Tobacco Control Strategy Document and Action Plan, carrying out educational, cultural, social and sports activities to protect students from tobacco, creating an environment where tobacco use is not positive, making educational environments (hospital and campus) tobacco-free and determining areas where tobacco can be used, Efforts should be made to create advocacy on passive smoking, tobacco prevention and cessation counseling services should be provided in specialized units for youth, and peer education models should be implemented.

Anahtar Kelimeler: Tobacco use, cigarette, medical students, related factors

Tütün salgını en büyük halk sağlığı tehditlerinden biridir (1). Tütün küresel olarak erken ölümler için önde gelen risk faktörlerindedir ve kullanan kişilerin yaklaşık yarısı tütün kullanımı ile ilişkili hastalıklar nedeniyle ölmektedir (1, 2). Dünyada yılda 8 milyondan fazla insanın 7 milyonu doğrudan tütün kullanımına bağlı; 65 bini çocuklar olmak üzere 1,2 milyonu pasif maruziyete bağlı olarak hayatını kaybetmektedir (1). Tütün ürünleri kullanımı dünyada en fazla ölüme neden olan risk faktörleri arasında hipertansiyonun ardından ikinci sırada yer almaktadır (3). Dünyadaki 1,3 milyar tütün kullanıcısının %80'inden fazlası tütüne bağlı hastalık yükü ve ölümün fazla olduğu düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır (1). Küresel yetişkin nüfusun (15 yaş ve üzeri) 2000 yılında %33,3 olan tütün kullanım sıklığının 2018'de %23,6'ya, 2020'de %22,3'e düştüğü görülmekte ve

2025'e kadar %20,9'a düşeceği tahmin edilmektedir (2, 4). Tütün kullanım sıklığı 2000-2020 yılları arasında kadınlarda %16,2'den %7,8'e; erkeklerde %49,3'ten %36,7'ye düşmüştür. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bölgelerinde tütün kullanım sıklığı %10-29 arasında değişmektedir (4). Sıklık erkeklerde %22-48, kadınlarda %2-19 arasındadır (5). COVID-19 (Yeni Koronavirüs) pandemisi döneminde gerçekleştirilen küçük ölçekli araştırmaların bazılarında tütün kullanım sıklığının arttığı, bazılarında azaldığı görülmektedir (4). Dünyadaki çoğu ülkede erkeklerde tütün kullanım sıklığı kadınlardan fazladır. Birçok Asya ve Afrika ülkesinde kadınlarda sıklık çok düşüktür ve cinsiyetler arası fark fazladır. Diğer ülkelerden farklı olarak Pasifik ada ülkesi Nauru'da kadınlarda sıklık erkeklere göre fazladır, Danimarka ve İsveç'te sıklık açısından cinsiyet farkı belirgin değildir (6).

Düşük ve orta gelirli 49 ülkede 2010-2019 yıllarında yürütülen Nüfus ve Sağlık Araştırmalarından elde edilen veriler 15-49 yaş arasındaki erkekler arasında tütün kullanım sıklığının en yoksul ve en az eğitilmiş alt gruplarda daha fazla olma eğiliminde olduğunu göstermiştir (4). Küresel Yetişkin Tütün Araştırması 2016 verilerine göre Türkiye’de 15 yaş ve üzeri yetişkinlerde tütün kullanım sıklığı %31,6’dır ve erkeklerde (%44,1) kadınlara göre (%19,2) daha yüksektir. 15-24 yaş grubunda tütün kullanım sıklığı %31,9’dur ve erkeklerde sıklık (%40,9) kadınların (%22,4) neredeyse iki katıdır (7). Tütün ürünü kullanımına başlama genellikle ergenlik ya da genç erişkinlik döneminde olmakta ve üniversite yaşamı bu döneme denk gelmektedir (8). Evden ve aileden ayrılma, yeni bir çevreyle karşılaşma ve uyum, öğrenim hayatıyla ilgili problemler, bir mesleğe aday olma gibi olumsuz durumlar nedeniyle üniversite yıllarının tütün kullanımı için riskli bir dönem olduğu belirtilmiştir (9). Ülkemizde yapılmış olan çalışmalarda üniversite öğrencilerinde sigara kullanım sıklığının %20 ile %48 arasında değiştiği ve her gün sigara kullananların önemli bir bölümünün 15-17 yaş döneminde sigaraya başladığı görülmüştür (10). Tıp öğrencilerinde de sigara kullanımının yaygın olduğu görülmektedir ve bu konuda yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Literatürde kişisel sağlık davranışları daha iyi olan hekimlerin sigara bırakma için daha başarılı ve etkili danışmanlık yaptığı ortaya konmuştur (11). Sigara kullanım yaygınlığının azaltılmasında daha başarılı olan ülkelerin hekimler arasında kullanım sıklığının daha düşük olduğu ülkeler olduğu görülmektedir. Bu nedenle geleceğin hekim adayları olan tıp öğrencilerinin tütün kullanım durumunun bilinmesi önlenabilir bir halk sağlığı sorunu olan tütün kullanımı ile mücadele için önemlidir (12). Tütün ürünü kullanmayan tıp öğrencilerinin bu konuda danışmanlık yapma ve kendisini sorumlu olarak görme durumunun kullananlara göre daha fazla olduğu görülmüştür (13).

Bu derlemede tıp öğrencilerinin tütün kullanım durumu ve bunu etkileyen faktörleri belirlemek için yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçların sunulması amaçlanmaktadır. Türkiye’de ve yurtdışında yapılmış ve 1991-2022 arasında yayınlanmış olan çalışmalar değerlendirilmiştir. Son 10 yılda Türkiye’de tıp

fakültesinde yapılan çalışmalarda tütün ürünü kullanım sıklığı %9,3-33,0 arasında, yurtdışında yapılan çalışmalarda ise %2,2-36,7 arasında değişmektedir (14, 15, 16, 17). Ülkemizde tıp fakültesinde erkek öğrencilerde tütün ürünü kullanım sıklığı %17,7 ile %42,0 arasında, kız öğrencilerde %3,9 ile %28,8 arasında iken; yurtdışında ise erkek öğrencilerde tütün ürünü kullanım sıklığı %3,2 ile %58,6 arasında, kız öğrencilerde %0,0 ile %28,1 arasındadır (18, 19, 15, 16, 20, 21, 22). Çalışmalardaki tütün kullanım sıklıklarının bu kadar değişken olmasının çalışmanın yapıldığı topluma, araştırmalardaki tütün kullanım tanımındaki ve araştırma tipindeki farklılıklara bağlı olduğu düşünülmektedir. Tüm dünyada ve Türkiye’de en yaygın kullanılan tütün ürünü sigaradır. Sigaranın ardından tüketimi en yaygın olan diğer tütün ürünleri nargilelik tütün mamulü, pipo, puro, sarmalık kıyılmış tütün mamulü, enfiye ve çiğnemelik tütündür (23). Sigara dışındaki tütün ürünlerinin kullanımı giderek yaygınlaştığından yapılan çalışmalarda tütün kullanım durumu değerlendirilirken nargile, e-sigara, puro gibi diğer tütün ürünlerinin de sorgulanması önemlidir (24).

Tıp Öğrencilerinin Sigara Kullanım Durumu

Son yıllarda yurtdışında yapılmış araştırmaların verilerine bakıldığında 2016’da Kanada’daki 17 tıp fakültesinde yapılmış çalışmada sigara kullanım sıklığı %6,8 (16); 2018-2019 eğitim döneminde Kuzey Kıbrıs’ta yapılmış çalışmada sigara kullanım sıklığı %33,7 (25); 2019’da Pakistan’da tıp, diş ve eczacılık fakültelerinde yapılmış çalışmada sigara kullanım sıklığı %15 (en düşük sıklık %10,7 ile tıp öğrencilerinde) ve nargile kullanım sıklığı %15 (26); 2019-2020 eğitim döneminde Batı Balkan ülkelerindeki tıp ve sağlıkla ilgili 14 fakültede yapılmış çalışmada tüm öğrencilerdeki sigara kullanım sıklığı %22,1, tıp öğrencilerindeki sıklık %21,7 (27); 2020-2021 yıllarında Polonya’da 1320 tıp öğrencisi ile yapılmış çalışmada sigara kullanım sıklığı Mart 2020’de %6,2, Mart 2021’de %12,8 olarak görülmektedir (28). Brezilya’da 2008-2015 arasında yapılmış izlem çalışmasında 3.sınıftaki sigara kullanım sıklığı %5,4 iken izleme devam eden tıp öğrencilerinin 6.sınıftaki kullanım sıklığı %6,7 olarak bulunmuştur (29). Ülkemizde yapılan araştırmaların verilerine bakıldığında 2018’de Ege Üniversitesi’nde 1., 2., 3. ve 6.sınıf tıp öğrencilerinde yapılmış çalışmada sigara kullanım sıklığı

%18,1 (30); 2018-2019 eğitim döneminde Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi'nde 1., 2., 3. ve 6.sınıf tıp öğrencilerinde yapılmış çalışmada tütün kullanım sıklığı %22,9, sigara kullanım sıklığı %17,1 (31); Balıkesir Üniversitesi'nde ilk üç sınıftaki tıp öğrencilerinde yapılmış çalışmada sigara kullanım sıklığı %13,8 (32); 2019'da Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde

yapılmış çalışmada sigara kullanım sıklığı %28,3 olarak görülmektedir (33). Son yıllarda ülkemizde ve yurtdışındaki çeşitli fakültelerde yapılmış çalışmalar içinden sigara kullanım sıklığının cinsiyete göre ayrı ayrı belirtildiği ve tüm sınıf düzeylerinin yer aldığı çalışmalar Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Türkiye'de ve Yurtdışında Çeşitli Fakültelerdeki Tıp Fakültesi (TF) Öğrencilerinin Sigara Kullanım Sıklığı

Çalışma yeri	Yayın yılı	Örnek büyüklüğü	Sigara kullanım sıklığı (%)	Kız öğrencilerin sigara kullanım sıklığı (%)	Erkek öğrencilerin sigara kullanım sıklığı (%)
Ankara Üni TF	2014	975	10,4	3,9	17,7
Necmettin Erbakan Üni Meram TF	2019	337	11,5	3,9	23,8
Afyonkarahisar SB Üni TF	2019	516	17,1	7,9	19,2
Eskişehir Üni TF	2020	1002	25,9	28,3	33,6
Düzce Üni TF	2022	659	23,5	16,9	31,7
Chennai (Hindistan)	2017	400	4,8	0,0	11,5
Lefkoşa (Kuzey Kıbrıs)	2019	698	35,0	28,1	43,5
Jazan (Suudi Arabistan)	2021	354	12,4	5,9	18,6
Katowice (Polonya)	2021	1344	11,0	10,6	11,8
Batı Balkan Ülkelerindeki 6 TF (Slovenya, Hırvatistan, Bosna Hersek, Kuzey Makedonya, Sırbistan)	2022	1246	21,7	20,2	28,0

Tıp öğrencilerinde sigara kullanım sıklığı ve etkileyen faktörleri değerlendiren bir sistematik derleme ve metaanalizde 1990-2016 arasında yayınlanmış 79 çalışma değerlendirilmiştir. Çinli tıp öğrencilerinde sigara kullanım sıklığının %0,8-%50,4 arasında değiştiği, tüm grup için sıklığın %10,9 olduğu belirtilmiştir. Sıklığın 1988-1999 arasında %17,2, 2000-2009 arasında %12,3, 2010-2014 arasında %7,6 olduğu görülmektedir. Metaanaliz sonuçlarına göre erkek öğrencilerde sıklık (%24,1) kız öğrencilere (%1,7) göre anlamlı olarak yüksektir ve sigara kullanım sıklığı fakülte yılları içinde anlamlı olarak artmaktadır (1.sınıf: %8,9, 2.sınıf: %12,3, 3.sınıf: %16,5, 4.sınıf: %18,8, 5.sınıf: %22,1) (34). Üniversite öğrencilerinde sigara kullanım sıklığı ve etkileyen faktörleri değerlendiren, 2020 yılında yayınlanmış bir sistematik derleme ve metaanalizde ise Etiyopyalı üniversite öğrencilerinde sigara kullanım sıklığının %12,6 olduğu

belirtilmiştir. Erkek cinsiyet (OR: 2,05, %95 GA:1,52-2,75), akran etkisi/baskısı (OR: 2,79, %95 GA:1,62-4,82), tütün çiğneme öyküsü (OR: 6,55, %95 GA: 2,81-15,26), alkol kullanım öyküsü (OR: 11,16, %95 GA: 7,46-16,71) sigara kullanımı ile anlamlı olarak ilişkili faktörler olarak bulunmuştur. Ergenlik ve erken yetişkinlik yıllarında bireylerin akran gruplarında gözlemlediklerini taklit etme ve uygulama eğiliminin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (35).

Tıp Öğrencilerinin Sigara Dışı Tütün Ürünleri Kullanım Durumu

Sigara dışı tütün ürünleri kullanımının yıllar içinde yaygınlaştığı görülmektedir. Türkiye'deki 12 üniversitedeki tıp, diş hekimliği, hemşirelik ve eczacılık fakültesi üçüncü sınıf öğrencileri ile yapılmış çalışmada sigara kullanım sıklığı %19,3 iken tütün kullanım sıklığının %28,5 olduğu görülmüştür. Sigara dışı tütün ürünlerinin

kullanım sıklığı %17,9'dur ve sigara kullanımına benzer şekilde erkeklerde daha yaygın olduğu görülmektedir. Erkek öğrencilerde sıklık %23,8 iken kız öğrencilerde %12,9'dur (24). Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde kullanım sıklıklarının sigara için %17,2, nargile için %20,5, e-sigara için %3,7, puro için %7,5 ve pipo için %12,6 olduğu bulunmuştur (36). Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde öğrencilerin %29,9'unun, sigara kullananların ise %77,7'sinin sigara dışında tütün ürünleri kullandığı görülmüştür (37). Suudi Arabistan'da her gün sigara kullanan öğrencilerin oranı %4,6 iken; e-sigara kullananların oranı %7,1'dir (38). Ürdün'de öğrencilerin sigara kullanım sıklığı %16,6 iken; nargile kullanım sıklığı %40,5'tir (39). Literatürde sigara kullanımı ile nargile kullanımı arasında anlamlı ilişki olduğunu gösteren de birçok çalışma mevcuttur. Bir tütün ürününün kullanımı başka bir tütün ürünü kullanma olasılığını artırmaktadır. Lübnan'daki 6 tıp fakültesinde sigara kullanan öğrencilerin nargile kullanma olasılığı sigara kullanmayanlara göre 13,4 kat; nargile kullanan öğrencilerin kullanmayanlara göre sigara kullanma olasılığı 12,9 kat daha fazla bulunmuştur (40). İngiltere'de 1., 3. ve 5.sınıf öğrencilerinde sigara kullanım sıklığı %6,3 iken nargile kullanım sıklığı %11'dir ve öğrencilerin %45,2'si nargilenin sigaradan daha az zararlı olduğunu düşünmektedir (41). Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılmış çalışmada da nargile kullanımının sigara deneme için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve nargile kullananlarda sigara deneme olasılığının 12,4 kat daha fazla olduğu görülmüştür (30). Sindh'te tıp öğrencilerinde tütün kullanım sıklığının %38,8, sigara kullanım sıklığının %16,8, e-sigara kullanım sıklığının %6,2 olduğu ve sigara veya nargile kullanan öğrencilerde e-sigara kullanımının kullanmayanlara göre daha fazla olduğu görülmüştür (20). Bu durum sigara dışı tütün ürünlerinin de tütün kontrolü çalışmalarında dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. Nargilenin özellikle üniversite öğrencileri arasında popüler olması ve kullanımının yaygınlaşması gençlerin gittiği kafelerde arkadaş ortamında ve sosyal faaliyetlerde içilebilmesi, aromatik özellikleri ile çekici hale getirilmeleri, yapılan reklam çalışmaları ve öğrencilerin nargileyi sigaradan daha az zararlı görmeleri ile ilişkili olabilir (42). Birçok çalışmada öğrencilerin diğer tütün ürünlerini sigaradan daha az zararlı bulduğu görülmektedir. Medine'de yapılmış

çalışmada e-sigara kullanan öğrenciler (%57) kullanmayanlara (%23,2) göre e-sigaranın anlamlı olarak daha az zararlı olduğunu düşünmektedir (43). Polonya'da tıp fakültesinde yapılmış bir çalışmada da e-sigara kullanan öğrencilerin %43,5'i sağlığa daha az zararlı olduğunu düşündüğü için başladığını belirtmiştir. Diğer başlama nedenleri ise %58,7 sigarayı bırakmak, %28,3 lezzet, %10,9 şıklık ve modern dizayndır (44). 2022 yılında yayınlanmış bir sistematik derlemede Suudi Arabistan'da tıp öğrencilerinde e-sigara kullanım sıklığının %10,6-%27,7 arasında değiştiği belirtilmiştir (45). Sigara dışındaki ürünlerin tütün endüstrisi tarafından zararsız ya da daha az zararlı şeklinde tanıtılması hatta sigara bırakma amacıyla kullanılabileceğinin ifade edilmesi bu ürünlerin kullanımının yaygınlaşmasında etkili olabilir (46).

Tıp Öğrencilerinin Tütün Kullanım Durumunu Etkileyen Faktörler

Tütünlü mücadelede önemli hedef gruplarından biri üniversite öğrencileridir. Örneklemde tıp fakültesi ve farklı üniversite bölümleri yer alan çalışmaların bazılarında eğitim alınan bölüme göre tütün kullanım sıklığının anlamlı olarak farklılık gösterdiği ve tıp öğrencilerinde sıklığın diğer fakülte öğrencilerine göre daha düşük olduğu görülmüştür (47, 48, 49). Kolkata (Hindistan)'da yapılmış bir çalışmada tıp dışı fakülte öğrencilerinde tütün kullanım sıklığı %43,3 iken; tıp öğrencilerinde %18,3'tür (49). Tıp öğrencilerinde diğer fakülte öğrencilerine göre sigara kullanım sıklığının daha düşük olması üniversite eğitimi sırasında sigaranın zararları ve ilişkili olduğu hastalıklar ile ilgili verilen eğitim ile ilişkili olabilir (47). Suudi Arabistan'da yapılan çalışmada ise diğer çalışmaların aksine nargile kullanımının tıp öğrencilerinde diğer fakülte öğrencilerine göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (50). Tıp öğrencilerinde tütün kullanımı ile ilgili araştırmaların öne çıkan sonuçları değerlendirildiğinde kullanım sıklığının yüksek olduğu ve cinsiyet, sınıf, yaş, üniversite eğitimi sırasında kaldığı yer, yaşadığı bölgenin özelliği, gelir durumu, ebeveyn öğrenim durumu, alkol kullanımı ve çevrede tütün kullanan kişi varlığının tütün kullanımını etkileyen faktörler olduğu görülmüştür.

a) Tütün Kullanım Durumunun Cinsiyet, Sınıf ve Yaş ile İlişkisi

Sigara ile cinsiyet arasındaki ilişki ülkelere göre farklılık göstermekle birlikte genellikle gelişmekte olan ülkelerde erkek öğrenciler kız öğrencilere göre daha yüksek oranda sigara kullanmaktadır; gelişmiş ülkelerde ise cinsiyetler arasında fark azdır. Birçok çalışmada sigara kullanım sıklığının erkek öğrencilerde kız öğrencilere göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek olduğu görülmektedir. Meram Tıp Fakültesi'nde erkek öğrencilerin kız öğrencilerden 5,4 kat daha fazla sigara kullandığı görülmüştür; erkeklerde sigara kullanım sıklığı %22,5, kızlarda %5,1'dir (51). Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde sıklık erkek öğrencilerde %33,6, kız öğrencilerde %23,2 olup erkeklerde anlamlı olarak yüksektir. Türk toplumunda kadınlarda tüketimin sosyal olarak kabul görmemesinin bu durumda etkili olduğu şeklinde yorumlanmıştır (33). Belçika'da tıp fakültesinde tütün kullanım sıklığı erkek öğrencilerde %34,7, kız öğrencilerde %3,9 olup; tütün kullanımı erkeklerde kızlara göre 19,04 kat daha fazladır (52). Medine'de e-sigara kullanım sıklığının erkek tıp öğrencilerinde kızlara göre 6,9 kat fazla olduğu görülmüştür (43). Bu çalışmaların aksine Avrupa'daki dört ülkedeki 12 tıp fakültesinde yapılmış olan çalışmada Polonya'daki kız öğrencilerde sıklık erkek öğrencilere göre anlamlı olarak yüksektir; çalışmanın yapıldığı diğer ülkeler olan Almanya, İtalya ve İspanya'da ise erkeklerde sıklık daha fazladır (53). Celal Bayar Üniversitesi'nde yapılmış izlem çalışmasında erkek öğrencilerde sigara kullanım sıklığının kız öğrencilerden yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmada dikkat çeken bulgu kız öğrencilerde sigara kullanımının izlemde anlamlı olarak artış göstermesidir. Halen sigara kullanım oranı 2007'de %5,6 iken; 2010'da %19,1'e yükselmiştir (54).

Tıp öğrencilerinde yapılan çalışmalar tütün kullanımının sınıf ilerledikçe yaygınlaştığını göstermektedir. Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde sigara kullanım sıklığı 1.sınıf öğrencilerinde %22,4 iken; 6.sınıf öğrencilerinde %43,3 olarak bulunmuştur. Son sınıf öğrencilerinde sıklığın yüksek olmasının nedeninin hastane servislerinde sık ve yoğun tutulan nöbetler gibi faktörlere bağlı olabileceği ve 6.sınıfta

sıklığın 1.sınıfın iki katı olmasının tıp eğitimi süresince tütün kontrolüne önem verilmesi gerektiğinin göstergesi olduğu belirtilmiştir (15). Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde sigara kullanım sıklığı %17,2'dir. Diğer çalışma ile benzer şekilde sıklık sınıflar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermektedir ancak en yüksek sıklık klinik eğitimin başladığı yıl olan 4.sınıfta görülmektedir (%31,3); sınıflar arasında en yüksek ikinci sıklık ise 1.sınıftadır (%22) (36). Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde sigara kullanım sıklığının 1.sınıfta %9,4 iken 6.sınıfta %51,7'ye yükseldiği ve fakültenin son sınıf öğrencileri arasında iki kişiden birinin sigara kullandığı görülmektedir (55). Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde sigara kullanım sıklığı %17,3 bulunmuştur. Sıklık prelinik sınıflarda %13,2, klinik sınıflarda %21,8'dir; prelinik ve klinik sınıflar arasında anlamlı fark mevcuttur (56). Hindistan'da 1.sınıf öğrencilerinde %7,9 olan sigara kullanım sıklığının 6.sınıfta %32'ye yükseldiği ve sınıflar arasında anlamlı fark olduğu görülmektedir. Tıp fakültesinde kalış süresinin sigara kullanım sıklığını etkileyen faktörlerden biri olduğu belirtilmiştir (57). Tıp fakültesinde sınıf ilerledikçe kullanım sıklığının artması değişen sosyal çevre, eğitim sürecinde yaşanan stres/kaygı ve fakültede tütün ile ilgili eğitimin yetersizliğine bağlı olabilir. Mustafa Kemal Üniversitesi'nde kullanım sıklığının eğitim süresince iki katına çıkması tıp eğitimi ve klinik pratiklerin tütün kullanmaya başlamayı önleme ve bırakmayı sağlama için yeterli olmadığını göstergesi olarak yorumlanmıştır (58). Sınıf ilerledikçe yaygınlığın artması nedeniyle fakültenin başlangıcından itibaren tütün kontrolü, sigaranın zararları ve sigara bırakma hakkında öğrenciler yeterince bilgilendirilmeli ve fakültenin sonuna kadar kapsamlı eğitimler verilmelidir.

Literatürde yaş ile birlikte sigara kullanım oranının arttığı görülmektedir. Yunanistan'da yapılmış çalışmada yaş artışı öğrencilerin sigara kullanımı için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (59). Belçika'da yapılmış olan çalışmada da tütün kullanım sıklığının yaşı 23 ve üzeri olanlarda altında olanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür; risk 23-24 yaşta 4,98 kat, ≥25 yaşta 6,36 kat daha fazladır (52). Bu çalışmaların aksine Almanya ve Macaristan'da yapılan çalışmada nargile kullananların yaş ortalamasının

(21,5±2,9) kullanmayanlara göre (22,6±3,2) anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür (60).

b) Tütün Kullanım Durumunun Üniversite Eğitimi Sırasında Kalınan Yer, Yaşanılan Bölgenin Özelliği ve Gelir Durumu ile İlişkisi

Üniversite eğitimi sırasında aile yanında kalmama sigara kullanımıyla ilişkili faktörler arasında yer almaktadır. Birçok çalışmada ailenin koruyucu ya da baskılayıcı tutumu kaynaklı olarak üniversite eğitimi sırasında ailesiyle kalanlarda sigara kullanım sıklığının daha düşük olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmaların aksine Maltepe Üniversitesi'nde yapılmış çalışmada yurttan kalanlarda kullanım sıklığı ailesiyle ya da öğrenci evinde kalanlara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur; yurt ortamı ve yurttan kalan öğrencilerin sigaraya ilişkin tutumlarının bu sonuçlar üzerinde etkin olmuş olabileceği belirtilmiştir (61). Yalnız kalan öğrencilerde sigara kullanım sıklığının fazla olması stresle başa çıkmada daha çok sigarayı tercih ediyor olma (51); arkadaş ile kalanlarda sıklığın fazla olması öğrencilerin birbirlerini teşvik etmesi ve etkilemesinin göstergesi olabilir. Aynı evde yaşayan ya da aynı ortamda uzun zaman geçiren öğrencilerin birbirlerinden sigara temin ederek sürekli olarak sigaraya ulaşabilir olması düzenli içiciliğin artması ve bırakmanın zorlaşmasına neden olabilir (62). Türkiye'deki dokuz üniversitede yapılmış olan çalışmada 1.sınıf öğrencilerinde sigara kullanım sıklığının en fazla yalnız yaşayanlarda olmasının üniversiteye geçişle birlikte aileden uzaklaşmanın yanı sıra sigara kullanan arkadaşlarla beraber olmaktan kaynaklanmış olabileceği; 4.sınıf öğrencilerinde ise arkadaşla kalanlarda sıklığın daha fazla olmasının akran etkisinin kullanımı artıran önemli bir faktör olmasıyla açıklanabileceği belirtilmiştir (48). Pakistan'da tıp öğrencilerinde yapılmış bir çalışmada yurttan kalanların sigara kullanma olasılığının (%21,1) evde kalanlardan (%6,8) 3,6 kat daha fazla olduğu (63); Belçika'da yapılmış çalışmada da evde yaşayanların kullanma olasılığının yurttan kalanlara göre %85 daha düşük olduğu görülmüştür (52). Mısır'da yapılmış çalışmada yalnız yaşayanlarda sigara kullanımı (%20,3) diğerlerine göre (aileyle yaşayanlarda %4,9, yurttan kalanlarda %2,3, akraba/arkadaş ile yaşayanlarda %9,1) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (64). Düzce

Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde de yalnız (%38,6) ve arkadaşlarıyla (%36,2) yaşayan öğrencilerin tütün kullanım sıklığı ailesiyle yaşayan (%16,2) ve yurttan kalan (%17,1) öğrencilere göre anlamlı olarak yüksektir (19). Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılmış çalışmada evde yalnız yaşayan öğrencilerin sigara deneme sıklığının diğerlerine göre 3,4 kat daha fazla olduğu görülmüştür (30). Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde bekar evinde yaşayanlarda yurttan veya ailesinin yanında yaşayanlara göre günlük içicilik anlamlı olarak yüksek; hiç içmemiş olma anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ve bekar evinde yaşayanlarda sigara kullanma olasılığı 3,3 kat fazladır. Bekar evinde yaşamının akran baskısı ve daha özgür davranabilme nedeniyle yurttan veya aile yanında kalmaya göre daha riskli olabileceği belirtilmiştir (65). Yapılan bazı çalışmalarda yaşanılan bölgenin özelliği ile tütün kullanımı arasında anlamlı ilişki olduğu ve kentsel bölgede yaşayanlarda kullanım sıklığının daha yüksek olduğu görülmüştür. Mısır'da yapılmış bir çalışmaya göre kentsel bölgede yaşayan öğrencilerde (%6,9) kırsal bölgede yaşayanlara (%4,1) göre sigara kullanımı anlamlı olarak yüksektir (64). Bosna Hersek'te yapılan çalışmada sigara kullanma olasılığının kırsal bölgeden gelenlerde %67 daha düşük olduğu görülmüştür (66).

Literatürde yer alan farklı çalışmalarda ekonomik durum algısı, ailenin geliri ya da kişisel gelirin değerlendirildiği görülmektedir. Çalışmalara bakıldığında yüksek gelir seviyesine sahip olanların diğerlerine göre daha yüksek oranda sigara kullandıkları görülmektedir. Uluslararası Çocuk Merkezi'nin yürütmüş olduğu çalışmada kendi algısına göre ailesinin ekonomik durumu iyi olan 1.sınıflarda nargile kullanım sıklığının anlamlı olarak yüksek olduğu; 4.sınıflarda ekonomik durum ile ilişki bulunmadığı görülmüştür (42). Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde kişisel geliri 1500 TL'nin üstü olan tıp öğrencilerinin 1500 TL ve altında olanlara göre 3,2 kat daha fazla sigara kullandığı görülmüştür (67). Mısır'da dört tıp fakültesinin ikinci ve son sınıf öğrencilerinde yapılmış çalışmada aylık harçlığı yüksek olanlarda düşük olanlara göre sigara kullanımı anlamlı olarak yüksektir (harçlığı >500 Mısır Lirası olanlarda sıklık %12,7 iken; <100 Mısır Lirası olanlarda %4,3'tür) (64). Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılmış çalışmada da aylık gelire göre tütün

kullanım durumunun anlamlı olarak farklılık gösterdiği ve geliri olmayanların %41,7'sinin, geliri 1000 TL olanların %13,1'inin, 5000 TL ve üzeri olanların %30,1'inin tütün kullandığı görülmektedir (19). Eskişehir Osmangazi Üniversitesi'nde tıp öğrencilerinde ailenin gelir durumu değerlendirilmiş ve gelir seviyesinin artmasının öğrencinin sigara kullanım sıklığını artırdığı görülmüştür (33). Malezya'da yapılmış çalışmada bu çalışmaların aksine ebeveynlerinin yıllık geliri düşük olanlarda (<100.000 Malezya Ringgiti) tütün kullanma olasılığı yüksek olanlara göre neredeyse dört kat daha fazla bulunmuştur (68). Benzer şekilde ülkemizdeki dokuz üniversitede yapılmış olan çalışmada kendisi için harcadığı parayı yetersiz bulan öğrencilerin sigara kullanım sıklığı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Birinci sınıf öğrencilerinde kendi algısına göre ailenin ekonomik durumu ile sigara kullanımı açısından anlamlı ilişki görülmezken; dördüncü sınıf öğrencilerinde ekonomik durumunu kötü olarak ifade edenlerin sigara kullanım sıklığı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (48). İstanbul'da yapılmış çalışmada ise gelir kaynağının ne olduğuna göre değerlendirme yapılmış ve gelir kaynağı aile olanlarda sigara kullanımı kendi işi olanlar ve maddi destek/burs alanlardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (69).

c) Tütün Kullanım Durumunun Ebeveyn Öğrenim Durumu ile İlişkisi:

Ebeveyn eğitim düzeyi düştükçe öğrencilerde tütün kullanımının yaygınlaştığı görülmektedir. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılmış çalışmada anne ve babanın eğitim düzeyi azaldıkça öğrencilerin sigara kullanımının arttığı bulunmuştur (70). Üniversite öğrencilerinin sigara içme davranışları ile ilişkili sosyodemografik özelliklerin araştırıldığı bir çalışmada annenin öğrenim durumu sigara kullanımını etkileyen faktörlerden biri olarak bulunmuştur ancak babanın öğrenim durumu ile sigara kullanım sıklığı arasında anlamlı ilişki görülmemiştir. Halen sigara içenlerin oranı annesi okur-yazar olmayanlarda en yüksektir. Bu durumun yönlendirme, izleme ve kontrol davranışının öğrenim düzeyi düşük olan annede daha az olması ile açıklanabileceği belirtilmiştir (48). İran'da yapılan çalışmada bu çalışmayla benzer şekilde öğrencilerin sigara kullanma olasılığı annesi ilkökul mezunu olanlara göre

ortaokulu bitirenlerde %67, liseyi bitirenlerde %65, üniversiteyi bitirenlerde %93 daha düşüktür (71). Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan çalışmada baba öğrenim durumu lise ve üzerinde olan kız öğrencilerde ortaokul ve altı olanlara göre sigara kullanım sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür (33). Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA)'nda yapılmış çalışmada babası okuryazar olup ilkökul mezunu olmayanlarda kullanım sıklığı babası üniversite mezunu olanlara göre 2,88 kat daha fazladır (72). Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde ise diğer çalışmaların aksine anne ve babanın eğitim düzeyinin yüksek olması sigara kullanımını anlamlı olarak artıran bir faktör olarak bulunmuştur (73). Suudi Arabistan'da yapılan çalışmada da annesi üniversite ve daha yüksek eğitime sahip olan öğrencilerde nargile kullanımı diğerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (50). Benzer şekilde üniversite öğrencilerinin nargile içme davranışları ile ilişkili sosyodemografik özelliklerin araştırıldığı bir çalışmada da nargile kullanımı sosyoekonomik düzeyi daha yüksek olan öğrencilerde (anne-babanın eğitim düzeyi ve ekonomik durumu daha iyi olanlarda) daha yaygın iken; sigara kullanımının ebeveynlerin düşük eğitim düzeyi ile ilişkili olduğu görülmüştür (42).

d) Tütün Kullanım Durumunun Alkol Kullanımı ile İlişkisi

Literatürde alkol kullanımı ile tütün kullanımı arasında ilişki olduğu görülmektedir. Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde alkol kullanan öğrencilerin %67,2'sinin, alkol kullanmayan öğrencilerin ise %13,7'sinin sigara kullandığı ve aralarında sigara kullanımı açısından anlamlı fark olduğu görülmektedir (15). Yunanistan'da yapılmış çalışmada alkol kullanımı (70 ünite/yıl üstü) sigara kullanımı için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (59). Lagos (Nijerya)'ta tıp öğrencilerinde yapılan çalışmada alkol kullananlarda sigara deneme olasılığının kullanmayanlara göre 16,8 kat (74); Etiyopya'daki çalışmada ise 8,65 kat daha fazla olduğu görülmüştür (75).

e) Tütün Kullanım Durumunun Çevredekilerin Tütün Ürünü Kullanımı ile İlişkisi

Yapılan araştırmalarda ailede, sosyal çevrede ya da arkadaşlar arasında sigara kullanan kişi olmasının öğrencilerde tütün kullanımını etkileyen faktörlerden olduğu görülmektedir. Meram Tıp Fakültesi ve Selçuk Üniversitesi İletişim Fakültesi'nde yapılmış çalışmada ebeveynin sigara kullanması ile öğrencinin sigara kullanımı arasında ilişki bulunmazken, en yakın arkadaşı sigara kullananlarda sigara kullanımının anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. En yakın arkadaşının sigara kullanıyor olması öğrencinin sigara kullanımını 3,6 kat daha arttırmaktadır (47). Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılmış çalışmada da anne ya da babanın sigara kullanımı ile öğrencinin sigara kullanımı arasında bir ilişki saptanmazken kardeşi ve yakın arkadaş çevresi sigara kullanan öğrencilerin sigara kullanımı açısından daha yüksek riske sahip olduğu görülmüştür (76). Lefkoşa Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılmış çalışmada öğrencilerin sigara kullanımı için her bir aile üyesi (anne, baba, kardeş) istatistiksel olarak önemli ölçüde etkili bulunmuştur. Annesi, babası, her iki ebeveyni ya da kardeşi sigara kullanan öğrencilerde sigara kullanımı daha fazladır (22). Benzer şekilde Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılmış çalışmaya göre de her bir aile üyesi öğrencilerin sigara kullanımı için istatistiksel açıdan anlamlı olarak etkilidir. Annesi sigara kullananların %42,3'ü, babası sigara kullananların %34,9'u sigara kullanmaktadır; sigara kullanan öğrencilerin %30,4'ünün kardeşi de sigara kullanmaktadır (77). Balıkesir Üniversitesi'nde yapılmış çalışmada anne ve kardeşin sigara kullanımının öğrencinin sigara kullanımını etkilediği ancak babanın kullanımı ile anlamlı olarak ilişkili olmadığı görülmüştür (14). Belçika'da ebeveynlerinde tütün kullanma öyküsü olan tıp öğrencilerinde tütün kullanımının 4,86 kat daha fazla olduğu (52); Lagos'ta babası sigara kullanan tıp öğrencilerinde sigara deneme olasılığının kullanmayanlara göre 8,7 kat daha fazla olduğu (74); Batı Balkan ülkelerindeki tıp ve sağlıkla ilgili 14 fakültede herhangi bir ebeveyni sigara kullanan öğrencilerde kullanma olasılığının 1,84 kat daha fazla olduğu görülmüştür (27). Myanmar'da yapılmış çalışmada yakın arkadaşı sigara kullananlarda sigara kullanımının

10,7 kat daha fazla olduğu (78); Katar'da yapılmış çalışmada sigara kullanan arkadaşı olanlarda e-sigara kullanımının 7,3 kat daha fazla olduğu (79); Medine'de tıp öğrencilerinde yapılmış çalışmada e-sigara kullanımının ev arkadaşı kullananlarda kullanmayanlara göre 2,2 kat, ≥ 1 yakın arkadaşı kullananlarda kullanmayanlara göre 9,2 kat daha fazla olduğu görülmüştür (43). Meram Tıp Fakültesi'nde ve Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde öğrencilerin sigara kullanımı için en yakın arkadaş, ev arkadaşı ve partnerin her biri istatistiksel olarak önemli ölçüde etkili görülmüştür (51, 80). Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde partner/en yakın arkadaşın sigara kullanmasının sigara deneme için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve deneme olasılığının partneri kullananlarda kullanmayanlara göre 2,3 kat; yakın arkadaşı kullananlarda kullanmayanlara göre 1,9 kat daha fazla olduğu görülmüştür (30).

f) Tütün Kullanım Durumu ile İlişkili Diğer Faktörler

Literatürde okuldaki başarı düzeyi ile sigara kullanımı arasında anlamlı ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde okuldaki başarı düzeyi ortalamanın altında olan öğrencilerin diğerlerine göre daha fazla sigara kullandıkları görülmüştür (70). Jazan (Suudi Arabistan)'da ve Marmara Üniversitesi'nde yapılan çalışmalarda da not ortalaması düşük olanlarda sigara kullanımı anlamlı olarak yüksektir (81, 82). Mustafa Kemal Üniversitesi'nde tıp öğrencilerinde yapılmış çalışmada sınıf tekrarı yapma (58), GATA'da yapılmış çalışmada tıp fakültesinde sınıf/staj tekrarı yapma ile sigara kullanımı arasında anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur (72). Tunus'ta yapılmış çalışmada akademik güçlük yaşayanlarda (sınıf/staj/ders tekrarı) sigara kullanma olasılığının yaşamayanlara göre 1,85 kat daha fazla olduğu görülmüştür. Bu durumun akademik güçlük yaşayan öğrencilerin sigaraya daha duyarlı ve tütün kullanımından kaçınma konusunda daha az bilgi ve öz yeterliliğe sahip olması, arkadaş ve ebeveynleri ile iletişim güçlüğü yaşama ve stresle başa çıkma amacıyla sigara kullanımına yönelmesi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (83). Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde doktor tarafından tanı konmuş hastalık varlığı olan öğrencilerde sigara kullanımının anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (84). Almanya ve Macaristan'da yapılmış

çalışmada da sigara ve e-sigara kullanımı daha kötü sağlık durumu ile ilişkili bulunmuştur. Çok iyi/mükemmel sağlık durumu olduğunu bildirenler sigara kullananlar arasında kullanmayanlara göre %30, e-sigara kullananlar arasında kullanmayanlara göre %70 daha azdır (60). Vietnam'da ve Suudi Arabistan'da yapılan çalışmalarda fiziksel olarak aktif olan öğrencilerin sigara kullanma olasılığının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durumun spora giden öğrencilerin akrabalarıyla daha fazla sosyal etkileşime sahip olması ve sigaraya başlamaya yönelik akran baskısına maruz kalma ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (85, 86). Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu öğrencilerinde yapılan çalışmada da sigara kullanımının spor yapanlarda (%29,3) spor yapmayanlara (%20,8) göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (87). Literatürde fiziksel aktif olmayan üniversite öğrencilerinde sigara kullanma olasılığının daha yüksek olduğunu gösteren çalışma da mevcuttur (88).

Tıp Öğrencilerinin Tütün Kullanmaya Başlama Nedenleri:

Tıp öğrencilerinin tütün kullanmasını önlemek için kullanmaya başlama nedenlerinin bilinmesi gereklidir. Yapılan çalışmalarda tütün kullanım nedenlerine bakıldığında yakın çevre/arkadaş etkisi, merak/özenti ve stres ön plana çıkan faktörlerdir. Birçok çalışmada başlama nedenleri arasında oran değişmekle birlikte ilk sırada yakın sosyal çevre ve arkadaşların etkisi yer almaktadır. Yurtdışında ve ülkemizde yapılan çalışmalarda başlama nedenleri benzerlik göstermektedir. Riyad (Suudi Arabistan), Isparta, Prag, Lahore (Pakistan), Uşak, Manisa, Düzce ve Zonguldak'taki fakültelerde yapılan çalışmalarda öğrencilerin yarısından fazlasının başlama nedeninin arkadaş olduğu görülmüştür (sırasıyla sıklıklar %80, %71,1, %61,7, %60, %58,3, %56,8, %54,4, %50,8) (89, 73, 90, 91, 92, 76, 93, 15). Akran baskısı önemli bir sigaraya başlama nedenidir. Kolkata'da, Mısır'da ve Nepal'de yaklaşık dört öğrenciden birinin bu nedenle sigaraya başladığı görülmektedir (49, 64, 94). Myanmar'da akran baskısına uğrayanlarda sigara kullanma olasılığının uğramayanlara göre 5,4 kat (78); Karnataka (Hindistan)'da ise 21,9 kat daha fazla olduğu görülmüştür (95). Birçok çalışmada merak ve özentinin de sigaraya başlama için önemli nedenler olduğu görülmüştür. Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp

Fakültesi'nde öğrencilerin %84'ünün merak, %55'inin özenti ve %28'inin eşi/partnerinin sigara kullanması nedeniyle başladığı belirtilmiştir (36). Nijerya'da %76,2, Celal Bayar Üniversitesi'nde %55,2, Mısır'da %50,6 sıklıkla başlama nedenleri arasında ilk sırada merak yer almaktadır (74, 54, 64). Stres ve sıkıntı nedeniyle başlama ve stresi azaltmak için kullanma da oldukça yaygındır. Süleyman Demirel Üniversitesi'nde arkadaş etkisinin (%71,1) ardından ikinci en sık neden stres (%26) olarak belirtilmiştir (73). Celal Bayar Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada da benzer şekilde arkadaş etkisinin (%56,8) ardından stres (%37,2) gelmektedir (76). Belçika'da yapılmış çalışmada en sık nedenler %84 oranıyla stresi azaltmak ve %60 oranıyla arkadaş etkisidir; %20 oranında TV/film etkisi ve %14 oranında statü sembolü olarak görme bu nedenleri takip etmektedir (52). Çalışmalarda keyif alma da belirtilen başlama sebeplerindedir. Lübnan'da yapılan çalışmada %59,9 (96); Mustafa Kemal Üniversitesi'nde yapılan çalışmada %51,6 oranında ilk sırada keyif alma yer almaktadır (97). Öğrenciler dışlanma korkusu, arkadaşları tarafından kabul görme ve sosyal çevre oluşturma gibi nedenlerle kullanma gereksinimi duymuş olabilir (15). Arkadaş etkisinin önemli bir başlama nedeni olmasından dolayı öğrencilerin yakın çevrelerinde sigara kullanmayan kişiler bulundurması ile sigaraya başlama azaltılabilir (31). Stres, can sıkıntısı ve okul/aile sorunları önemli başlama nedenleri olduğundan öğrencilerin ilgilendikleri alanlara yönelik sosyal faaliyetlere yönlendirilmesi de tütün kontrolü açısından iyi bir uygulama olabilir (37).

Tıp Öğrencilerinin Tütün Kullanmaya Başlama Yaşı

Son 10 yıl içinde tütün ürünü kullanmaya başlama yaş ortalamasının ülkemizde yapılmış çalışmalarda 15,6-18,0; yurtdışında yapılan çalışmalarda 17,9-18,7 arasında değiştiği belirtilmektedir (37, 62, 52, 95). Birçok çalışmada öğrencilerin yarısından fazlasının üniversiteye girmeden önceki dönemde sigaraya başladığı görülmektedir. Tıp öğrencilerinde yapılmış çoğu çalışmada sigaraya başlama yaş ortalamasının 18'in altında olması dikkat çekicidir. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 16,5±2,3 olduğu ve sigara kullananların %72,6'sının üniversiteye girmeden önce başladığı (30); Meram Tıp Fakültesi'nde 16,7±2,8 olduğu (min: 8, maks: 26 yaş) (51); Uludağ Üniversitesi'nde 15,6±4,5 olduğu ve erkeklerin kızlara göre anlamlı olarak

daha erken yaşta sigaraya başladığı ve daha uzun süredir kullandığı (37) görülmektedir. Jazan'da yapılmış çalışmada kullanan dört kişiden birinin 13 yaş ve altında (yaklaşık 10 kişiden biri 10 yaş ve altında) sigaraya başladığı görülmektedir. Kullanıcıların üçte biri ise 18-21 yaşında başlamıştır (81). Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde sigara denemenin çoğunlukla lise döneminde (%51,6) olduğu görülmektedir. Düzenli kullanmaya başlama yaşlarına bakıldığında en sık yaş aralığı kız öğrencilerde 18 yaş ve sonrası (%72,2), erkek öğrencilerde ise 15-18 yaş (%38,7) ile 18 yaş ve sonrasıdır (%41,9). Düzenli olarak sigara kullanmanın kız öğrencilerde daha çok fakülteye başladıktan sonra, erkek öğrencilerde ise lisede ve fakülteye başladıktan sonra olduğu görülmüştür (98). Benzer şekilde Yıldırım Beyazıt Üniversitesi'nde yapılmış çalışmada da en az bir kere sigarayı deneyen öğrencilerin neredeyse yarısı 16-18 yaş döneminde, %6,7'si 10 yaş ve altında denemiştir. Sigara kullanan öğrencilerin %44'ü 16-18 yaş arasında, %39,6'sı 18 yaş üzerinde düzenli olarak kullanmaya başlamıştır (36). Tıp fakültesi sırasında sigara kullanmaya başlayanların yüksek oranda olduğu çalışmalar da mevcuttur. Mısır'da yapılan çalışmada kullananların %61,7'sinin; Mustafa Kemal Üniversitesi'nde yapılan çalışmada 1.sınıf öğrencileri arasında kullananların %14,6'sının, 4. ve 6.sınıf öğrencileri arasında kullananların %56'sının; Kuzey Kıbrıs'ta yapılan çalışmada kullananların %50,8'inin fakülteye girdikten sonra kullanmaya başladığı görülmüştür (64, 58, 25). Lefkoşa'da kullananların %48,7'si (erkek öğrencilerin %40,9'u, kız öğrencilerin %58,1'i) fakülteye girdikten sonra başlamış ve fakültede başlayan öğrencilerin %90,1'i de fakültenin ilk iki sınıfında sigaraya başlamıştır (22).

Tıp Öğrencilerinin Tütün Kullanmayı Bırakma İsteği:

Tıp öğrencilerinde yapılan çalışmalarda tütün kullananlar arasında bırakmayı isteyenlerin oranı ülkemizde %3,7-%83,7; yurtdışında %13,3-%90,6 arasında değişmektedir (37, 51, 81, 17). Birçok çalışmada tütün kullanan öğrencilerin en az yarısının bırakmayı istediği görülmektedir. Bırakmayı isteme oranlarının Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde %80 (80); Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde %71,2 (31); Bülent Ecevit

Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde %51,9 (15); Fransa'da %74 (99); Mısır'da %61,7 olduğu görülmektedir (64). Süleyman Demirel Üniversitesi'nde bırakmayı isteme oranı %65,3'tür ve sağlık problemi yaşama düşüncesinin en sık isteme nedeni olduğu (%53,1) belirtilmiştir (98). Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde kullananların %48'inin gelecek 1 yıl içinde bırakmayı düşündüğü ve daha önce bırakmayı deneyenlerin en sık deneme nedenleri olarak sağlığa zararlı olması (%63), mali yükü (%47) ve ileride sağlık sorununa yol açacak olması (%38) durumlarını belirttiği görülmektedir (62). Bırakmak isteyen öğrencilerin oranının fazla olması fakülte sırasında sigara bırakma faaliyetlerinin faydalı olabileceğinin göstergesi olabilir (15).

SONUÇ

Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde en önemli halk sağlığı tehditlerinden biri olan tütün kullanımının geleceğin hekim adayları olan tıp öğrencileri arasında da önemli bir sorun olduğu, fakülte sürecinde kullanımın yaygınlaştığı ve cinsiyet, sınıf, yaş, üniversite eğitimi sırasında kalınan yer, yaşanılan bölgenin özelliği, gelir durumu, ebeveyn öğrenim durumu, alkol kullanımı, çevrede tütün kullanan kişi varlığı gibi faktörlerin tütün kullanımını etkilediği görülmektedir. Bu bağlamda tıp öğrencilerinde ilerleyen sınıflarda kullanımın artmasını önlemeye yönelik tıp fakültesinin başlangıcından itibaren UÇEP (Ulusal Çekirdek Eğitim Programı)'te belirlenmiş olan yetkinlikler (sağlık hizmet sunucusu, sağlık savunucusu, lider, iletişimci) ve yeterliliklere dayalı olarak yapılandırılmış müfredat ile temel ve klinik tıp eğitimi dönemlerine uygun modüllerin geliştirilmesiyle sistematik ve basamaklı bir eğitim verilmelidir. Tütün Kontrolü Strateji Belgesi ve Eylem Planı'ndaki amaçlar göz önünde bulundurularak öğrencileri tütünden korumaya yönelik eğitsel, kültürel, sosyal ve sportif faaliyetlerin gerçekleştirilmesi, tütün kullanımının olumlanmadığı bir çevrenin yaratılması, eğitim ortamlarının (hastane ve kampüs) tütünsüz hale getirilmesi ve tütün kullanılabilir alanların belirlenmesi, pasif içicilik konusunda savunuculuk oluşturulmasına yönelik çalışmalar yapılması, gençlere yönelik özelleşmiş birimlerde tütün kullanımını önleme ve bırakma danışmanlığı hizmetinin verilmesi ve akran eğitim modellerinin uygulanması sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Tobacco. 26 Temmuz 2021 <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/de-tail/tobacco> (Erişim tarihi: 22.05.2022)
2. World Health Organization. World Health Statistics 2021: Monitoring Health for the SDGs, Sustainable Development Goals. 2021. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342703>.
3. IHME. Global Burden of Disease Number of Deaths by Risk Factor, World. 2019
4. World Health Organization. World Health Statistics 2022: Monitoring Health for the SDGs. 2022. <https://www.who.int/data/gho/publications/world-health-statistics>.
5. World Health Organization. data and statistics. 2019 (Erişim tarihi: 25.05.2022)
6. Our World in Data. Smoking on by gender <https://ourworldindata.org/smoking#smoking-by-gender> (Erişim tarihi: 25.05.2022)
7. GATS (Global Adult Tobacco Survey) Fact Sheet, Turkey 2016
8. Duran S, Gözetin A. Üniversite öğrencilerinde sigara içme davranışı, yalnızlık ve stresle baş etme biçimleri arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Bozok Tıp Dergisi*. 2017;7(1):1-7.
9. Lanier CA, Nicholson T, Duncan D. Drug use and mental well being among a sample of undergraduate and graduate college students. *J Drug Educ*. 2001;31(3):239-248.
10. Arslan Y, Pirinççi S, Okyay P, Kacar Döger F. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi birinci sınıf öğrencilerinde sigara kullanımı ve ilişkili faktörler. *Meandros Medical and Dental Journal*. 2016;17:146-152.
11. Pipe A, Sorensen M, Reid R. Physician smoking status, attitudes toward smoking, and cessation advice to patients: an international survey. *Patient Educ Couns*. 2009;74(1):118-123.
12. Asut Ö. Hekim ve Sigara. Birinci Baskı. Türk Tabipleri Birliği Yayınları, 1993.
13. Frank E, Carrera JS, Elon L, Hertzberg VS. Predictors of US medical students' prevention counseling practices. *Prev Med*. 2007;44(1):76-81.
14. Sarıoğlu N, Cüce C, Erel F, Köse M, Arslan M, Bodur AS. Smoking Prevalence and Associated Factors among Students of Balıkesir University. *Eurasian J Pulmonol*. 2016;18(1):29-34.
15. Er T, Kurçer MA. Tıp Fakültesi 1. ve 6. Sınıf Öğrencilerinin Sigara İçme Davranışları ve Anksiyete Düzeyleri. *Bağımlılık Dergisi*. 2020;21(3):201-209.
16. Bahji A, Danilewitz M, Guerin E, Maser B, Frank E. Prevalence of and Factors Associated With Substance Use Among Canadian Medical Students. *JAMA Netw Open*. 2021;4(11):e2133994.
17. Golovanova IA, Smiianov VA, Khorosh MV, Smiianov YV, Smiianova LI. Risk factors of smoking among students of higher medical educational establishments of ukraine. *Wiad Lek*. 2018;71(6):1175-1181.
18. İcli F, Çalışkan D, Gönüllü U, Sunguroğlu K, Akdur R, Akbulut H, et al. Fighting Against Cigarette Smoking Among Medical Students: A Success Story. *J Canc Educ*. 2014;29(3):458-462.
19. Turan R, Çolak RZ, Oruç ME, Batak BS, Dalkılıç S, Cangür Ş ve ark. Düzce Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Tütün Kullanımına Yönelik Tutum ve Davranışları. *Sağlık Bilimlerinde Değer*. 2022;12(2):239-245.
20. Iqbal N, Khan ZA, Anwar SMH, Irfan O, Irfan B, Mushtaq A, et al. Electronic cigarettes use and perception amongst medical students: a cross sectional survey from Sindh, Pakistan. *BMC Res Notes*. 2018;11(1):188.
21. Boopathirajan R, Muthunarayanan L. Awareness, Attitude and Use of Tobacco among Medical Students in Chennai. *J Lifestyle Med*. 2017;7(1):27-34.
22. Aşut Ö, Çalı Ş, Özcan A, Dünder F, Palaz Ç, Duran A ve ark. Lefkoşa'da Bir Üniversitenin Türkçe Tıp Öğrencilerinde Tütün Kullanımı Durumu. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*. 2019;28(1):1-16.
23. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Tütün ve Madde Bağımlılığı ile Mücadele Dairesi Başkanlığı. Tütün <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/tutun/liste/tutun.html> (Erişim tarihi: 25.08.2022)
24. Inandı T, Karadağ Caman O, Aydın N, Onal AE, Kaypmaz A, Turhan E, et al, Warren WC. Global Health Professions Student Survey-Turkey:Second-Hand Smoke Exposure and

- Opinions of Medical Students on Anti-Tobacco Law. *Cent Eur J Public Health*. 2013;21(3):134-139.
25. Asut O, Vaizoglu S, Abuduxike G, Cali S. The Smoking Status and Attitudes of Medical School Students in a University of Nicosia. *Cyprus J Med Sci*. 2021;6(4):311-318.
 26. Shaikh MA. Tobacco use prevalence rates in fourth year medical, dental, and pharmacy students. *J Pak Med Assoc*. 2020;70(1):192-193.
 27. Ilić M, Grujičić M, Novaković B, Vrkatić A, Lozanov-Crvenković Z. Cigarette Smoking among Medical Students from the Western Balkan. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(5):3055.
 28. Kosendiak A, Król M, Ścisalska M, Kepinska M. The Changes in Stress Coping, Alcohol Use, Cigarette Smoking and Physical Activity during COVID-19 Related Lockdown in Medical Students in Poland. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;19(1):302.
 29. Martins SR, Szklo AS, Bussacos MA, Prado GF, Paceli RB, Fernandes FLA, et al. Knowledge of and attitudes toward the WHO MPOWER policies to reduce tobacco use at the population level: a comparison between third-year and sixth-year medical students. *J Bras Pneumol*. 2021;47(1):e20190402.
 30. Karakaş EB, Zümbül A, Balatacı T, Durusoy R, Yararbaş G, Başoğlu ÖK ve ark. Smoking status of medical students at Ege University: A cross-sectional survey of 1040 students in 2018. *Tobacco Induced Diseases*. 2018;16(3):77.
 31. Kuş C, Gümüştakım RŞ, Eryılmaz ME. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin tütün ve tütün ürünleri kullanma durumu ve ilişkili faktörler. *Addicta: The Turkish Journal on Addictions*, 2019;6(4),182-193.
 32. Kuzucuoğlu M. Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Preklinik Öğrencilerinin Sigara Kullanım Alışkanlıklarının ve Sigaraya Bağlı Ortaya Çıkan Sağlık Sorunları Hakkındaki Bilgi Düzeylerinin Değerlendirilmesi, *SDÜ Tıp Fak Derg*. 2021;28(2):209-212.
 33. Dağtekin G, Atay E, Kılınç A, Eyüboğlu M, Eyüboğlu D, Ünsal A ve ark. Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Cinsiyete Göre Sigara Tüketimi, Algılanan Stres ve Yaşam Kalitesi. *Osmangazi Osmangazi Tıp Dergisi*. 2020;42(4):350-356.
 34. Niu L, Liu Y, Luo D, Xiao S. Current Smoking Behavior Among Medical Students in Mainland China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Asia Pacific Journal of Public Health* 2018;30(7):610-623.
 35. Deressa Guracho Y, Addis GS, Tafere SM, Hurisa K, Bifftu BB, Goedert MH, et al. Prevalence and Factors Associated with Current Cigarette Smoking among Ethiopian University Students: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Addict*. 2020;2020:9483164.
 36. Kılıç H, Pempeci S, Sarıkulak E, Aknar B, Bilgiç İ, Alkan A ve ark. Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Sigara İçme Konusundaki Tutumları. *GMJ*. 2021;32:619-624.
 37. Emiroğlu PŞ, Taneri PE, Yapa AB, Göksal E, Çakır R, İrgil E. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Sigara İçme Prevalansı ve Etkileyen Etmenler ile Sigara Yasağına Karşı Düşünceleri. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2014;40(2):57-61.
 38. Bin Abdulrahman KA, Khalaf AM, Bin Abbas FB, Alanezi OT. The Lifestyle of Saudi Medical Students. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(15):7869.
 39. Al-Sawalha NA, Almomani BA, Al-Shatnawi SF, Almomani BN. Attitudes and Knowledge of the Harmful Effects of Waterpipe Tobacco Smoking among university students: A study from Jordan. *Environ Sci Pollut Res*. 2021;28(32):43725-43731.
 40. Jradi H, Wewers ME, Pirie PR, Binkley PF, Ferketich K. Cigarette and waterpipe smoking associated knowledge and behaviour among medical students in Lebanon. *East Mediterr Health J*. 2013;19(10):861-868.
 41. Jawad M, Abass J, Hariri A, Rajasooriar KG, Salmasi H, Millett C, et al. Waterpipe smoking: prevalence and attitudes among medical students in London. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(1):137-140.
 42. Özcebe H, Güçiz Doğan B, İnal E, Haznedaroğlu D, Bertan M. Üniversite Öğrencilerinin Nargile İçme Davranışları ve İlişkili Sosyodemografik Özellikleri. *TAF Prev Med Bull* 2014;13(1):19-28.

43. Alzalabani AA, Eltaher SM. Perceptions and reasons of E-cigarette use among medical students: an internet-based survey. *J Egypt Public Health Assoc.* 2020;95(1):21.
44. Brožek G, Jankowski M, Zejda J, Jarosińska A, Idzik A, Bańka P. E-smoking among students of medicine - frequency, pattern and motivations. *Adv Respir Med.* 2017;85(1):8-14.
45. Patil S, Fageeh HN, Mushtaq S, Ajmal M, Chalikkandy SN, Ashi H, et al. Prevalence of electronic cigarette usage among medical students in Saudi Arabia – A systematic review. *Niger J Clin Pract* 2022;25(6):765-772.
46. Bilir N. Tütün Kontrolü ve Yeni Tütün Ürünleri. Ankara: Sağlık ve Sosyal Yardım Vakfı; 2018.
47. Vatansav H, Kutlu R, Gülerarslan Özdengül A, Demurbas N, Taşer S, Yılmaz F. Tıp ve İletişim Fakültesi Öğrencilerinin Tütün ve Tütün Ürünleri Kullanım Farklılıkları. *Ankara Medical Journal.* 2019;19(2): 344-356.
48. Özcebe H, Güçüz Doğan B, İnal E, Haznedaroğlu D, Bertan M. Üniversite Öğrencilerinin Sigara İçme Davranışları ve İlişkili Sosyodemografik Özellikleri. *Turk Toraks Derg.* 2014;15(2):42-48.
49. Chatterjee T, Haldar D, Mallik S, Sarkar GN, Das S, Lahiri SK. A study on habits of tobacco use among medical and non-medical students of Kolkata. *Lung India.* 2011;28(1):5-10.
50. Taha AZ, Sabra AA, Al-Mustafa ZZ, Al-Awami HR, Al-Khalaf MA, Al-Momen MM. Water pipe (shisha) smoking among male students of medical colleges in the eastern region of Saudi Arabia. *Ann Saudi Med.* 2010;30(3):222-226.
51. Kutlu R, Vatansav C, Demirbaş N, Taşer S. Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Tütün ve Tütün Ürünleri Kullanım Sıklığı. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care.* 2019;13(2):219-226.
52. Patel J, Angolkar M, Murthy S, Mallapur MD. Prevalence of tobacco consumption and its contributing factors among students of a private medical college in Belgaum: A Cross sectional study. *Ethiop J Health Sci.* 2016;26(3):209-216.
53. La Torre G, Kirch W, Bes-Rastrollo M, Ramos RM, Czaplicki M, Gualano MR, et al. Tobacco use among medical students in Europe: results of a multicentre study using the Global Health Professions Student Survey. *Public Health.* 2012;126(2):159-64.
54. Göktalay T, Özyurt BC, Coşkun AŞ, Çelik P. Sağlık eğitimi alan 3 ve 4. sınıf öğrencilerinde sigara kullanımı ve etkileyen faktörler: İzlem araştırması. *Tüberküloz ve Toraks.* 2011;59(4):355-361.
55. Mayda AS, Şahin G, Tosun T, Tak N. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Sigara İçme Sıklığı ve Etkileyen Faktörler. *Düzce Tıp Dergisi.* 2011;13(1):26-31.
56. Vatan İ, Ocakoğlu H, İrgil E. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinde sigara içme durumunun değerlendirilmesi. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni.* 2009;8(1):43-48.
57. Majra JP, Akshaya KM. Is There an Association between the Duration of Stay in the Medical Colleges and the Smoking Behavior among Medical Students? A Cross-sectional Study. *Indian J Community Med.* 2017;42(4):193-196.
58. Karabiber C, Azboy N, Altner F, Avlamaz B, Özay B, Ulutaş Ö ve ark. Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Tütün Kullanımı Hakkında Bilgi, Tutum ve Davranışları. *Mustafa Kemal Üniv Tıp Derg.* 2018;9(33):21-32.
59. Samara AA, Rachiotis G, Pettemeridou S, Papastamatiou K, Tourlakopoulos K, Chelioti E, et al. Prevalence of tobacco use, exposure to secondhand smoke and knowledge on smoking cessation among students of health professions in Central Greece: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2020;10(10):e036512.
60. Balogh E, Faubl N, Riemenschneider H, Balázs P, Bergmann A, Cseh K, et al. Cigarette, waterpipe and e-cigarette use among an international sample of medical students. Cross-sectional multicenter study in Germany and Hungary. *BMC Public Health.* 2018;18(1):591.
61. Levent E, Kalkavan B, Çelik MA, Hüseyin M, Polat E, Ekentok T ve ark. Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Sigara İçme Alışkanlıkları. *Maltepe Tıp Dergisi.* 2010;2(2):11-17.
62. Ünüvar EM, Dişçiğil G. Sigarayı bırakma girişimlerinde başarıyı etkileyen faktörler - Hekim adayları örneği. *Jour Turk Fam Phy.* 2017;08(3):57-65.

63. Nawaz H, Imam SZ, Zubairi AB, Pabaney AH, Sepah YJ, Islam M, et al. Smoking habits and beliefs of future physicians of Pakistan. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11(8):915-919.
64. Kabbash IA, Sarsik SM, Kabbash MI, Hagar AA, Othman NM, Ismail MF, et al. Perception and practices of tobacco smoking among medical students in the Nile Delta, Egypt. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2018;25(31):30839-30846.
65. Karlıkaya C, Erdoğan S, Çakır E, Hatipoğlu ON. Trakya Üniversitesi Tıp Öğrencilerinde Sigara Alışkanlığı ve İlişkili Faktörler. *Trakya Univ Tıp Fak Derg.* 2000;17(3):161-169.
66. Šljivo A, Četković A, Hašimbegović-Spahić D, Mlačo N, Mujčić E, Selimović A. Patterns of cigarette, hookah and other tobacco product consumption habits among undergraduate students of the University of Sarajevo before the COVID-19 outbreak in Bosnia and Hercegovina, a cross-sectional study. *Ann Ig.* 2022;34(1):45-53.
67. Uğraş Dikmen A, Koç AK, Özger İlhan S, İlhan MN. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde Sigara Kullanımı ve İlişkili Faktörler. *GMJ.* 2019;30:107-113.
68. Yew Shen Y, Ramzi NH, Gopinath D. Personality Traits and Sociodemographic Factors Associated with the Use of E-Cigarettes, Waterpipe and Conventional Cigarettes among Medical University Students. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(12):7000.
69. Onal AE, Tumerdem Y, Ozel S. Smoking addiction among university students in Istanbul. *Addiction Biology.* 2002;7:397-402.
70. Türe M, Kurt İ, Aktürk Z. Tıp Öğrencilerinin Sigara ve Alkol Kullanımının Frontal Lob Kişilik Ölçeği ile İlişkisi. *Trakya Univ Tıp Fak Derg.* 2006;23(1):19-27.
71. Jalilian F, Karami Matin B, Ahmadpanah M, Ataei M, Ahmadi Jouybari T, Eslami AA, et al. Socio-Demographic Characteristics Associated with Cigarettes Smoking, Drug Abuse and Alcohol Drinking among Male Medical University Students in Iran. *J Res Health Sci.* 2015;15(1):42-46.
72. Acikel CH, Cakir B, Gocgeldi E, Ucar M, Ogur R, Kilic S. Prevalence and predictors of smoking among Turkish military medical student. *Balkan Military Medical Review.* 2006;9:129-134.
73. Kara S, Yıldırım Baş F, Açıkalm C. Sigara içme davranışları ve etkili faktörler: Tıp ve Diş Hekimliği Fakültelerinin ilk ve son sınıf öğrencileri üzerinde çalışma. *Smyrna Tıp Dergisi.* 2011:16-20.
74. Dania MG, Ozoh OB, Bandele EO. Smoking habits, awareness of risks, and attitude towards tobacco control policies among medical students in Lagos, Nigeria. *Ann Afr Med.* 2015;14(1):1-7.
75. Deressa W, Azazh A. Substance use and its predictors among undergraduate medical students of Addis Ababa University in Ethiopia. *BMC Public Health.* 2011;11(1):660.
76. Cengiz Özyurt B. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Sigara İçme Durumu. *Solunum Dergisi.* 2009;11(3):93-96.
77. Baykan Z, Naçar M. Tıp fakültesi öğrencilerinin sigara kullanımı ve tütün kanununa ilişkin görüşleri. *Dicle Tıp Dergisi* 2014;41:483-490.
78. Htay SS, Oo M, Yoshida Y, Harun-Or-Rashid M, Sakamoto J. Risk behaviours and associated factors among medical students and community youths in Myanmar. *Nagoya J Med Sci.* 2010;72(1-2):71-81.
79. Kurdi R, Al-Jayyousi GF, Yaseen M, Ali A, Mosleh N, Abdul Rahim HF. Prevalence, Risk Factors, Harm Perception, and Attitudes Toward E-cigarette Use Among University Students in Qatar: A Cross-Sectional Study. *Front Public Health.* 2021;9:682355.
80. Çilekar Ş, Dumanlı A, Öz G, Günay E. Hastanemizde Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Tütün Kullanma Durumları. *Bozok Tıp Derg.* 2019;9(4):22-26.
81. Alkhalaf M, Suwyadi A, AlShamakhi E, Oribi H, Theyab Z, Sumayli I, et al. Determinants and Prevalence of Tobacco Smoking among Medical Students at Jazan University, Saudi Arabia. *J Smok Cessat.* 2021;2021:6632379.
82. Yıldırım Kaptanoğlu A, Polat G, Soyer M. Marmara Üniversitesi Öğrencilerinde ve Öğretim Üyelerinde Sigara Alışkanlığı ve Durağan Maliyet İlişkisi. *Yükseköğretim ve Bilim Dergisi.* 2012;2(2):119-125.
83. Nouira H, Ben Abdelaziz A, Rouis S, Mili M, Safer M, Ben Saad H, et al. Smoking behavior among students of health sciences at the university of

- Monastir (Tunisia). *Tunis Med.* 2018;96(10-11):557-570.
84. Kartal M, Mıdık Ö, Büyükakkuş A. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Sigara Kullanımı ve Yaşam Kalitelerine Etkisi. *Tur Toraks Der.* 2012;13(4):11-17.
 85. Tien Nam P, Thanh Tung P, Hanh Dung N, Hoang An D, Dang The Anh B, Bich Diep Q, et al. Prevalence of smoking among health science students in Vietnam in 2018 and associated factors: A cross-sectional study. *Health Psychology Open.* 2020;7(2).
 86. Torchyan AA, BinSaeed AA, Aleid YS, Nagshbandi AA, Almousa F, Papikyan SL, et al. Interaction Effects of happiness and physical activity on smoking initiation. *Am J Health Behav.* 2016;40(6):729-737.
 87. Çivi S, Şahin TK. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Öğrencilerinin Sigara Konusundaki Bilgi-Tutum ve Davranışları. *Aile ve Toplum.* 1991;1(1):49-52.
 88. Mansouri M, Sadeghi O, Roshanfekar P, Sharifi F, Varmaghani M, Yaghubi H, et al. Prevalence of Smoking and Its Association with Health-Related Behaviours among Iranian University Students: A Large-Scale Study. *East Mediterr Health J.* 2020;26(10):1251-1261.
 89. Al-Haqwi AI, Tamim H, Asery A. Knowledge, attitude and practice of tobacco smoking by medical students in Riyadh, Saudi Arabia. *Ann Thorac Med.* 2010;5(3):145-148.
 90. Schneidrová D, Herotová TK, Šustková M, Hynčica V. Smoking Habits and Attitudes in Students of the Third Faculty of Medicine of Charles University in Prague. *Cent Eur J Public Health.* 2016;24(2):144-151.
 91. Karamat A, Arif N, Malik AK, Chaudhry A, Cheema MA, Rauf A. Cigarette smoking and medical students at King Edward Medical University, Lahore (Pakistan). *J Pak Med Assoc.* 2011;61(5):509-512.
 92. Berberoğlu U, Taşpınar N, Öztaş D. Tıp Eğitimi Başlangıcında Sigara Kullanımı ve Etkileyen Faktörler, Uşak-2018. *Ankara Med J.* 2019;(4):745-752.
 93. Mayda SA, Tufan N, Baştaş S. Düzce Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Sigara Konusundaki Tutumları ve İçme Sıklıkları. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni.* 2007;6(5):364-370.
 94. Ghimire A, Sharma B, Niraula SR, Devkota S, Pradhan PM. Smoking habit among male medical and dental students of B.P.Koirala Institute of Health Sciences, Nepal. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ).* 2013;11(41):32-36.
 95. Ganesh Kumar S, Subba SH, Unnikrishna B, Jain A, Badiger S. Prevalence and factor associated with current smoking among medical students in coastal South India. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ).* 2011;9(36):233-237.
 96. Chidiac A, Tamim H, Kanso M, Tfayli A. Smoking among Lebanese medical students: Prevalence and attitudes. *Ann Thorac Med.* 2016;11(3):183-190.
 97. Yengil E, Çevik C, Demirkıran G, Akkoca AN, Soylu Özler G, Özer C. Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Sigara İçme Durumu ve Sigara ile İlgili Tutumları. *Konuralp Tıp Dergisi.* 2014;6(3):1-7.
 98. Aksoy F, Kaya K, Kızılkaya ZT, Çot SN, Batu HF, Hasoğlu İ ve ark. Bir Tıp Fakültesi 3. Sınıf Öğrencilerinin Sigara ile İlgili Bilgi ve Görüş Durumları. *SDÜ Tıp Fak Derg.* 2019;26(1):90-95.
 99. Gignon M, Havet E, Ammirati C, Traullé S, Manaouil C, Balcaen T, et al. Alcohol, cigarette, and illegal substance consumption among medical students: a cross-sectional survey. *Workplace Health Saf.* 2015;63(2):54-63. Wu H, Jiang F, Yue H, Li S, Zhang Y. A dosimetric evaluation of knowledgebased VMAT planning with simultaneous integrated boosting for rectal cancer patients. *J Appl Clin Med Phys.* 2016;17(6):78-85.

Sakrokoksigeal Teratom: Yenidoğan Olgu Sunumu

SACROCOCYGEAL TERATOMA: A NEONATAL CASE REPORT

 Büşra ÜNAL¹,  Saime Sündüs UYGUN²,  Fatma ÖZCAN SIKI³,  Buket KARA⁴,  Murat KONYA²,  Hanifi SOYLU²

¹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

²Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı, Konya Türkiye

³Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

⁴Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye

ÖZ

Sakrokoksigeal teratomlar yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan teratomlardır. Sakrokoksigeal teratomlar sıklıkla doğumda tanı almakla beraber özellikle tip 1 ve 2 olanlar antenatal ultrasonografi takiplerinde fark edilebilmektedirler. Tedavi uygun cerrahi rezeksiyon ile sağlanmaktadır. Operasyon sonrası takip çocuk onkoloji birimi ile birlikte yapılmalıdır. Bu yazıda 22. Gebelik haftasında rutin ultrasonografi muayenesinde fark edilen sakrokoksigeal teratomu olan ve 34 hafta 1 günlük iken fetal distress sebebiyle acil sezaryen ile doğumu gerçekleştirilen bir yenidoğan vakası sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan, teratom, cerrahi

ABSTRACT

Sacrocoygeal teratomas are the most common teratomas encountered in the neonatal period. Although sacrocoygeal teratomas are frequently diagnosed at birth, especially types 1 and 2 can be noticed during antenatal ultrasonography follow-ups. Treatment is provided by appropriate surgical resection. Post-operative follow-up should be done with the pediatric oncology unit. In this article, a newborn case with sacrocoygeal teratoma detected in routine ultrasonography examination at 22 weeks of gestation and who was delivered by emergency cesarean section at 34 weeks and 1 day of gestation due to fetal distress is presented.

Keywords: Newborn, teratoma, surgery

Saime Sündüs UYGUN

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye

E-posta: uygunsaime@hotmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-6694-811>

Sakrokoksigeal teratom (SKT), yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan solid tümör olup insidansı 35.000-40.000 canlı doğumda 1 olarak bildirilmiştir ve sıklık kız bebeklerde daha fazladır (1). Sıklıkla deri ile kaplı

olmakla beraber bazı vakalar sadece bir membran ile çevrili olabilirler. Embriyolojik gelişim sırasında her üç katmana ait dokulardan köken almaktadır. Teratomlar lokalizasyonlarına ve klinik önemlerine göre 4 grupta

değerlendirilmektedirler. Yenidoğan dönemindekiler büyük oranda benign karakterde olmakla birlikte müdahalede gecikme olması durumunda malign transformasyon gelişebilmektedir. (2). Genellikle, antenatal ultrasonografi takipleri ile ya da doğumda sakral bölgede kitle lezyonu olarak tespit edilebilirler. Ancak Altman sınıflamasına göre tip-III ve tip-IV olan hastalarda tanı gecikebilir (3). Sakrokoksigeal teratomu olan bebekler perinatal dönemde yüksek risk taşımaktadırlar. Bu hastalarda yüksek debili kalp yetersizliği, perioperatif kanama, polihidroamniyos, pla-sentomegali, hidrops, preterm doğum, anemi ve tümör rüptürü nedeniyle mortalite ve morbidite oranları yüksektir. Doğum öncesi tanı hasta yönetimini etkiler ve daha iyi bir sonuç sağlar. Canlı doğan ve erken cerrahi müdahale edilen infantların prognozu iyidir (4). Konjenital sakrokoksigeal teratomun tedavisi, tümörün erken dönemde total olarak cerrahi rezeksiyonudur. Kitle ile birlikte koksiks de tümüyle çıkarılmalıdır.

OLGU SUNUMU

22. gebelik haftasında 55x44x51 mm boyutlarında sakrokoksigeal kitlesi tespit edilen hastaya ayrıntılı değerlendirme için fetal manyetik rezonans görüntüleme yapılmış ve değerlendirme sonucunda tip 2 sakrokoksigeal teratom tanısı alan hasta takibe alınmış. 34 hafta 1 günlükken yapılan izlemde lezyonun kanlanması ileri derecede artmış olduğu tespit edilmiş; hasta polihidroamniyos ve fetal distres sebebiyle acil sezaryen ile doğurtuldu. Apgar skoru 1. dakikada 6 ve 5. dakikada 9 olarak değerlendirildi. Hasta doğum salonunda yapılan ilk müdahalesinin ardından yenidoğan yoğun bakım kliniğine transfer edildi. Doğum ağırlığı kitle ile birlikte 4035 gram idi. Fizik muayenesinde sakrokoksigeal bölgede 15x13 cm boyutlarında kitle lezyonu palpe ediliyordu (Resim 1).



Resim 1: Hastanın servise yatışındaki görünümü

Lezyon yüzeyinde damarlanma belirgin artmış olmakla birlikte hastada aktif kanama izlenmedi. Alt ekstremitelerinde spontan hareket vardı. Diğer sistemik muayeneleri doğaldı. Takiplerinde spontan gaita ve idrar çıkışı oldu. Lezyon spanç ile sarılarak korumaya alındı. Hastanın rutin tetkikleri ile birlikte alfa-fetoprotein düzeyi

(AFP) ve BHCG değerleri alındı. Rutin tetkik sonuçları normal iken AFP>54000 ng/ mL, BHCG 12,36 U/ L olarak geldi. Yapılan ekokardiyografi incelemesinde 4,2 mm genişliğinde PDA, 3,6 mm genişliğinde soldan sağa şanlı sekundum tip ASD görüldü, kardiyak fonksiyonlar normal olarak değerlendirildi. Ek yapısal anomali açısından

yapılan tüm batın ve transfontanel ultrasonografi normal olarak değerlendirildi.

Hasta çocuk cerrahi ile konsülte edildi ve cerrahi önerildi. Hasta 1 günlükken opere edildi. 22x16x9 cm lik kitle koksiks ile birlikte eksize edildi (Resim 2).



Resim 2: Cerrahi sırasında eksize edilen lezyon

Ameliyat esnasında hastaya 1 kez 15 cc/kg dan eritrosit süspansiyonu verildi. Hastanın postoperatif takiplerinde hemogram kontrolleri normal olarak geldi. Hastaya analjezi desteği sağlandı. Hastanın spontan gaita ve idrar çıkışı; alt ekstremitelerinde spontan hareketleri devam etti. Hasta düzenli olarak çocuk cerrahi tarafından değerlendirilmeye devam edildi. Hasta çocuk onkoloji ile konsülte edildi. Önerileri ile postoperatif 9. gününde

bakılan AFP:10899 ng/ml, BHCG:2.24 U/L geldi. Histopatolojik değerlendirme sonucu immatür teratom tanısı alan hasta çocuk onkoloji ile rekonsülte edildi ve kemoterapi başlanmadan izlenmesine karar verildi. Postoperatif takiplerinde vital bulguları stabil seyreden yara yeri bakımı iyi olan hasta takibe alınmak üzere yenidoğan yoğun bakım ünitemizden taburcu edildi (Resim 3).



Resim 3: Hastanın ameliyat sonrası görünümü

TARTIŞMA

Antenatal dönemde tanı genellikle gebeliğin 22-34. haftasında ultrasonografi ile kaudal ya da abdominal kitlenin saptanması ile konulabilir. Kitlenin sınırlarını belirlemede fetal manyetik rezonans görüntüleme yararlı olabilir (5). SKT'lu bebeklerin prognozu gestasyonel yaşla korelasyon gösterir. Otuzuncu gebelik haftasından sonra yaşam oranı %75'iken, bu haftadan önce oran %7'dir (6). Gestasyonel yaşın survi üzerine etkisi nedeniyle SKT'lu hastalar detaylı ultrasonografi, fetal ekokardiyografi ve Doppler ile değerlendirilmeli, yüksek debili kalp yetersizliği bulguları araştırılmalıdır. Takiplerde sorun saptanmayan hastalar seri ultrason ile terme kadar izlenmeli, polihidroamnios gelişen ve büyük kitlesi olanlar ise erken haftalarda doğurtulmalıdır. Seri takiplerde kalp yetersizliği, plasentomegali ve hidrops saptanırsa gebelik acil olarak sonlandırılmalıdır. Ancak fetüs bu dönemde immatür ise intrauterin fetal cerrahi uygulanmalıdır (7). Fetal müdahale olarak; kistik komponenti olan hastalarda

perkutan drenaj, tümör içi hemoraji olması durumunda radyofrekans ablasyon uygulanabilir (8). Bizim olgumuz da 22. gebelik haftasında fetal manyetik rezonans görüntüleme yapılarak tanı almış ve yakın takip edilmiştir. Polihidramnion, plasentomegali, kardiomegali ve hidrops fetalsin eşlik etmesi de kötü prognoz göstergeleri olarak değerlendirilmektedir (6). Polihidroamnion ve prematüre doğum gerekliliği bizim hastamızdaki kötü prognoz kriterleri idi. SKT olan hastalarda hastalığa %15 oranında imperfore anüs, sakral kemik defekti, uterus veya vajinanın duplikasyonları, spina bifida ve meningomyelose gibi anomaliler eşlik edebilmektedir (9). Bizim vakamızda ek anomali açısından yapılan ek taramalarda sakral disgenezi saptanmıştır.

Yenidoğan döneminde sakrokoksigeal teratomlu olgularda, erken dönemde koksiksi de içerecek şekilde tümörün total olarak çıkarılması uygun tedavi yaklaşımıdır. Patolojik incelemede malign odak içermeyen olguların, ameliyattan sonraki dönemde tümör rekürrensi

açısından izlenmeleri dışında başka bir tedaviye gereksinimleri olmadığı söylenmektedir (10). Başarılı tümör eksizyonundan sonra bile bazı hastalar uzun süreli takip esnasında tümör nüksü, malign transformasyon, mesane ve bağırsak disfonksiyonu ve alt ekstremitte felci ile gelebilirler (11). Sakrokoksigeal teratomlu hastaların postoperatif takipleri komplikasyon ve tümör nüksü açısından çok önemlidir. Biz de hastamızda yakın takip planladık. Serum AFP ve BHCG malign bileşenleri aramak için ilk tanısal çalışmada değerlendirilmeli ve takipte tümör nüksünü izlemek için kullanılmalıdır (12). Olgumuzda da bu markerların tanı ve takip aşamalarında kullanılması planlandı.

Sonuç olarak sakrokoksigeal teratomların antenatal dönemde tanı almış olmasının mortalite ve morbiditenin azaltılması açısından önemli olduğunu belirtmek istemekteyiz. Olası nükslerin erken tanınması açısından fizik muayene, görüntüleme ve tümör belirteçleri ile yakın takip önerilmektedir.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazımızın tüm yazarları, çalışma kapsamında herhangi bir kişisel ve finansal çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedirler.

KAYNAKLAR

1. Rattan KN, Yadav H, Srivastava D, Rattan A. Childhood sacrococcygeal teratoma: a clinicopathological study. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine* 2019;8:1-6
2. Aspang JS, Burnand KM, Ong H, Cross K, Thompson D, Giuliani S. Sacrococcygeal teratoma with intraspinal extension: A case series and review of literature. *Journal of Pediatric Surgery* 2020;55:2022-2025
3. Ciğdem MK, Önen A, Otçu S, Okur H, Akay H. Sakrokoksigeal teratomlara yaklaşım. *Çocuk Cerrahisi Dergisi* 2007;21:108-112
4. Mete F, Akdemir O, Kına H, Baydın S, Canaz H, Alataş İ. Yenidoğan Kanamalı Sakrokoksigeal Teratomu: Olgu Sunumu. *Maltepe Tıp Dergisi*. 2013;5:24-27
5. Danzer E, Hubbard AM, Hedrick HL, Johnson MP, Wilson RD, Howell LJ, et al. Diagnosis and characterization of fetal sacrococcygeal teratoma with prenatal MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:350-356
6. Neubert S, Trautmann K, Tanner B, Steiner E, Linke F, Bahlmann F. Sonographic prognostic factors in prenatal diagnosis of SCT. *Fetal Diagn Ther* 2004;19:319-326
7. Köken G, Yılmaz M, Şahin FK. Fetal Sakrokoksigeal Teratom; Prenatal Tanı ve Yönetim. *İst Tıp Fak Derg* 2006;69:83-86
8. Kazandı M, Akman L, Şahin Ç. Hige Fetal Sacrococcygeal Teratoma: Antenatal and Postnatal Management. / *Ege Journal of Medicine* 2011;50:213-216
9. Törer B, Gülcan H, Oğuzkurt P, Sarılioğlu F. Rüptür, kanama ve yaygın damar içi pıhtılaşma gelişen konjenital sakrokoksigeal teratom vakası. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 216-219
10. Huddart SN, Mann JR, Robinson K, Raafat F, Imeson J, Gornall P, et al. Sacrococcygeal teratomas: the UK children's cancer study group's experience. I. Neonatal. *Pediatr surg Int* 2003;19:47-51.
11. Fumino S, Tajiri T, Usui N, Tamura M, Sagura H, Sago H, et al. Japanese clinical practice guidelines for sacrococcygeal teratoma, 2017. *Pediatrics International*. 2019;61:672-678.
12. Yoon HM, Byeo S, Hwang JY, Kim JR, Jung AY, Lee JS, et al. Sacrococcygeal teratomas in newborns: a comprehensive review for the radiologists. *Acta Radiologica* 59;2018:236-246.

Psikiyatri polikliniğine başvuran iskemik enfarkt vakası: Olgu Sunumu

A CASE OF ISCHEMIC INFRACTION APPLYING TO THE PSYCHIATRY CLINIC: CASE REPORT

 Yusuf KANTAR¹

¹Akçaabat Haçkalıbaba Devlet Hastanesi, Acil Tıp, Trabzon, Türkiye

ÖZ

Percheron arteri (PA), talamik bölgeyi besleyen talamoperforan arterlerin nadir bir anatomik varyantıdır. PA tıkanıklığı klinik pratikte "Bukalemun İnme" olarak tanımlanır çünkü klasik inme semptomlarını içermez. PA enfarktı bilateral talamik bölge iskemisi ile karakterize nadir bir durumdur. Genel popülasyonda anatomik bir varyant olarak PA görülme sıklığı %4-%11 arasında iken, bu arterin tıkanıklığı ile ortaya çıkan klinik durumun görülme sıklığı %0,1-%2 arasındadır. Vaka sunumunda elli altı yaşında erkek hasta, yakınları tarafından birkaç gündür olan uykusuzluk, unutkanlık ve sinirlilik hali nedeniyle psikiyatri polikliniğine götürülmüş. Psikiyatri hekimi tarafından yapılan muayenesinde semptomların psikiyatrik nedenlerden ziyade organik nedenlere bağlı olabileceği düşünülerek hasta acil servise yönlendirilmiş. Hastanın şikayetine yönelik bulguların santral sistem patolojisine ait olabileceği düşünülerek hastaya difüzyon MR çekildi ve Difüzyon MR'da bilateral talamik alanlarda akut iskemii uyumlu görünüm izlendi. Percheron arter enfarktı klinik prezentasyon koma gibi hayatı tehdit edecek kadar ciddi ve belirgin şekilde olabileceği gibi, vaka örneğindeki gibi sadece silik davranış bozuklukları ile de olabilir ve hastalar acil servise ya da nöroloji polikliniğine başvurmak yerine psikiyatri polikliniğine başvurabilir. Uyku düzensizliği, hafıza problemleri, davranışsal değişiklikler gibi non-spesifik şikayetler ile acil servise veya polikliniklere başvuran hastalarda nadir bir klinik durum olan Percheron arter enfarktı ayırıcı tanılar arasında düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Percheron arteri, talamus, enfarkt

ABSTRACT

The artery of Percheron (PA) is a rare anatomical variant of the thalamoperforating arteries supplying the thalamic region. PA obstruction is defined in clinical practice as a "chameleon stroke" because it does not include the classic stroke symptoms. PA infarction is a rare condition characterized by bilateral thalamic region ischemia. While the incidence of PA as an anatomical variant in the general population is between 4% and 11%, the incidence of clinical condition resulting from occlusion of this artery is between 0.1% and 2%.

Yusuf KANTAR

Akçaabat Haçkalıbaba Devlet Hastanesi,
Acil Tıp, Trabzon, Türkiye

E-posta: dryusufkantar@gmail.com,

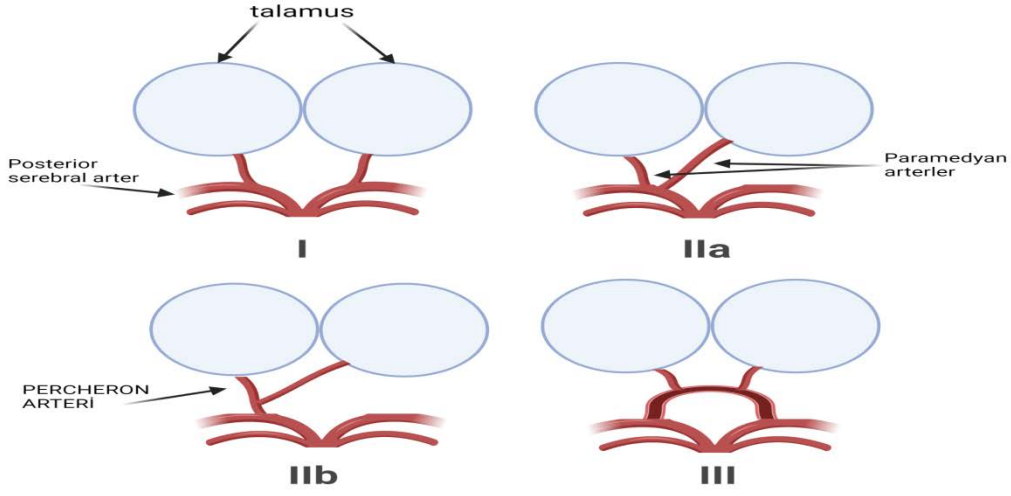
 <https://orcid.org/0000-0001-8358-5312>

In the case report, a fifty-six-year-old male patient was taken to the psychiatry polyclinic by his relatives due to insomnia, forgetfulness and nervousness for a few days. In the examination performed by a psychiatrist, the patient was referred to the emergency department, considering that the symptoms might be due to organic rather than psychiatric reasons. The clinical presentation can be life-threatening and severe, such as coma, or only with subtle behavioral disorders, as in the case example, and patients may apply to the psychiatry outpatient clinic instead of applying to the emergency department or neurology outpatient clinic. Percheron artery infarction, which is a rare clinical condition, should be considered among the differential diagnoses in patients who present to the emergency department or outpatient clinics with non-specific complaints such as sleep disturbance, memory problems, and behavioral changes.

Keywords: Percheron artery, thalamus, infarct

Percheron arteri (PA), talamik bölgeyi besleyen talamoperforan arterlerin nadir bir anatomik varyantıdır. PA tıkanıklığı klinik pratikte “Bukalemun İnme” olarak tanımlanır çünkü klasik inme semptomlarını içermez (1). PA enfarktı bilateral talamik bölge iskemisi ile karakterize nadir bir durumdur (2). Genel popülasyonda anatomik bir varyant olarak PA görülme sıklığı %4-%11 arasında iken, bu arterin tıkanıklığı ile ortaya çıkan klinik durumun görülme sıklığı %0,1-%2 arasındadır (3-4). Talamus ve midbrain alanları kanlanmasını posterior serebral arter ve kominikan arterlerden sağlar (5). Talamik alanlara kanlanma sağlayan bu kaynaklar dört kategoriden oluşmaktadır; anterior, paramedian, posterior ve inferolateral (6). Talamusun paramedian bölgesini ise posterior sirkülasyonun paramedian arterleri olarak adlandırılan talamoperforan arterler besler (7). Bu perforan arterlerin de dört farklı normal anatomik varyantı vardır, bunlardan biri de percheron arteridir (8). Varyant 1; En sık görülen varyanttır ve her iki talamus bölgesi sağ ve sol posterior serebral arterden çıkan dallarla beslenir, varyant 2a’da her iki talamus bölgesini sol serebral arterten çıkan iki ayrı damar besler, varyant 2b’de (PA) her iki talamus bölgesini sol serebral arterden çıkan tek bir perforan arter besler, bu perforan arter tek bir kaynaktan çıktıktan sonra ikiye ayrılarak sağ ve sol talamusa ulaşır, varyant 3’te; her iki posterior serebral arteri birbirine bağlayan bir ark yapısı vardır ve sağ ve sol talamusa bu ark üzerinden çıkan iki farklı arter ulaşır (1-8). (Resim 1).

Resim 1.



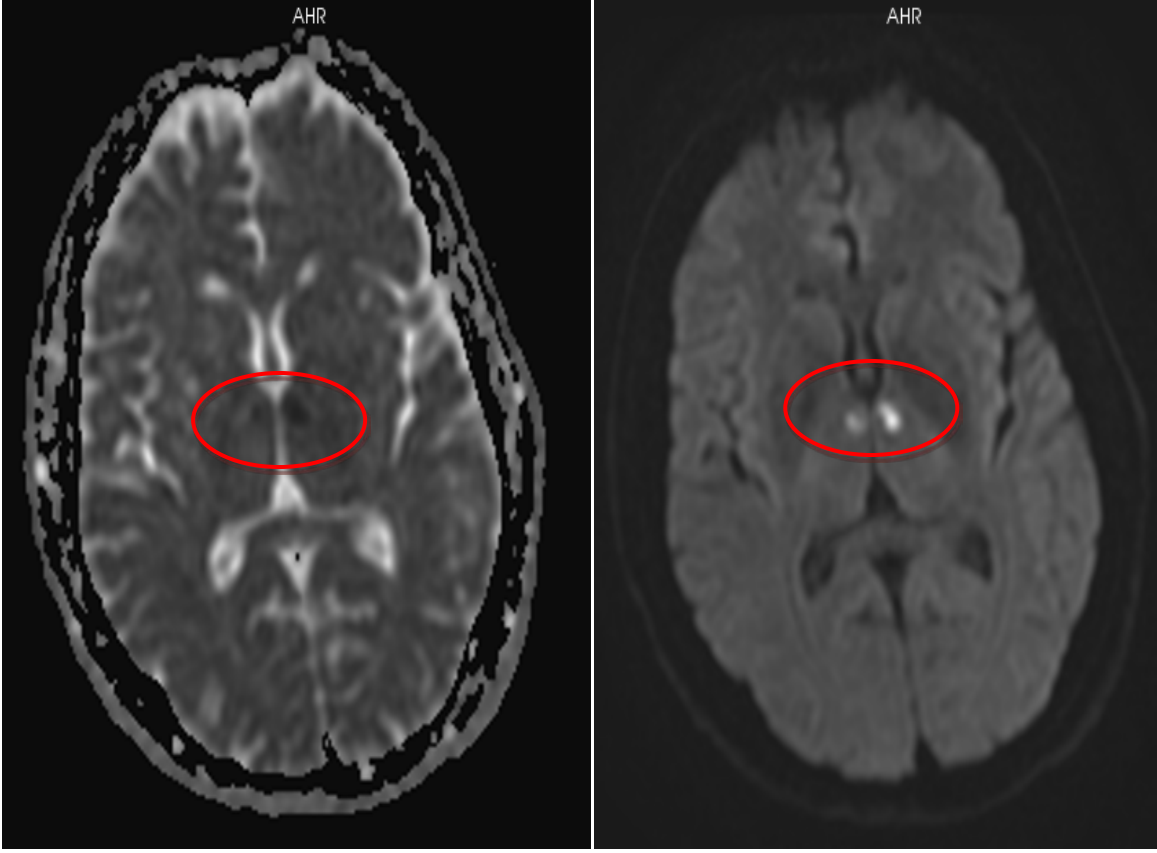
Bu anatomik yapıdan kaynaklı olarak PA oklüzyonunda bilateral talamik enfarkt bulguları görülür ve genellikle mezensefalon iskemisi bulguları da eşlik eder (9). Beynin talamus, midbrain gibi yapıları bilinç, uyku, uyanıklık, hafıza gibi durumların düzenlenmesini sağladığı için bu bölgelerin iskemisinde hastaların şikayetleri de bilinç değişikliği, hafıza ve mental durum değişikliği, afazi, dizartri gibi non-spesifik bulgular olabilir (2). Başvuru anında şikayetlerin non-spesifik olması ve erken dönemde bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonansın bulgu vermemesine bağlı olarak tanı gözden kaçabilir (9). Bu olgu sunumunda da klinik bulguları, yakınları tarafından “psikiyatrik semptomlar” olarak değerlendirilen bir hastanın acil servisteki tanı sürecinin sunulması amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

Özgeçmişinde hipertansiyon dışında bilinen kronik hastalığı olmayan elli altı yaşında erkek hasta, yakınları tarafından birkaç gündür olan uykusuzluk, unutkanlık ve sinirlilik hali nedeniyle psikiyatri polikliniğine götürülmüştür. Psikiyatri hekimi tarafından yapılan muayenesinde semptomların psikiyatrik nedenlerden ziyade organik nedenlere bağlı olabileceği düşünülerek hasta acil servise yönlendirilmiştir. Acil servis başvurusunda hastanın bakılan vital bulguları normal sınırlardaydı. Yapılan fizik muayenesinde genel durumu

iyi, bilinç açık, oryante, koopere izlendi. Ayrıntılı nörolojik muayenesinde herhangi bir nöromotor defisite rastlanılmadı ve patolojik refleks izlenmedi. Hasta yakınlarının söylediği; uykusuzluk, unutkanlık, sinirlilik hali dışında patolojik bir bulguya acil servis şartlarında erişilemedi. Yapılan kan tetkiklerinde elektrolit düzeyleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlardaydı. Hastanın şikayetine yönelik bulguların santral sistem patolojisine ait olabileceği düşünülerek hastaya difüzyon MR çekildi. Difüzyon MR’da bilateral talamik alanlarda akut iskemisi ile uyumlu görünüm izlendi (Resim 2). Hasta percheron arter enfarktı tanısıyla nöroloji uzmanı ile konsülte edildi, ileri tetkik ve tedavisinin düzenlenmesi için nöroloji servisine yatışı sağlandı.

Resim 2.



TARTIŞMA

Talamus, serebral korteks ile diğer yollar arasındaki motor, duyuşsal ve davranışsal sinyalleri kontrol eden kompleks bir yapıdır (10). Önemli varyasyonlar olsa da bu diensefalik geniş gri cevher alanını başlıca dört arter besler. Bunlardan üçü vertebro-baziler sistemden kaynaklanırken (paramedian talamo-subtalamik, talamo-genikulat ve posterior korodial arter) biri posterior kominikan arterden kaynaklanır. En sık varyant gösteren arteryel yapı ise paramedian arterdir (11-12). Percheron arter varyasyonu da bu bölgede görülür. Görülme sıklığı değişik çalışmalarda %5'ten %30'a kadar farklılık göstermektedir (13). Bu arterin tıkanıklığı ile ortaya çıkan klinik durumun görülme sıklığı ise %0,1-%2 arasındadır (4). Percheron arter oklüzyonu ile oluşabilecek klasik klinik triad; bilinç bozukluğu, vertikal bakış felci ve bilişsel veya

davranışsal bozukluklar olarak belirlense de geniş değişken klinikler ile başvuruların olduğu gösterilmiştir. Bilateral talamik enfarktı olan hastalardan sadece birkaçı psödobulber palsy kliniği ile hastaneye başvurmuştur (10). Yakupoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada glaskow koma skoru 7 olarak, bilinci tamamen kapalı şekilde acil servise getirilen bir vaka sunumu yapılmıştır (9). Tilki ve arkadaşlarınca yapılan bir vaka sunumunda ise hastanın yaklaşık on gündür konuşma bozukluğu yaşadığı, konuşulanları anlamadığı ve başvuru anında vertikal göz paralizisi olduğu tespit edilmiştir (14). Bu vakada da bilinç bulanıklığı veya göz hareket bozukluğu olmaksızın "silik" bilişsel ve davranışsal bozukluklar başvuru nedeni olmuştur. Bundan dolayı da hasta yakınları bu bulguları psikiyatrik davranışsal bozukluklar olarak değerlendirmiş ve hastayı psikiyatri polikliniğine götürmüşlerdir.

SONUÇ

Sonuç olarak PA enfarktının klinik pratikte görülme oranı %0.1-%2 civarında olsa da bu nadir hastalığın tespiti her zaman kolay olmamaktadır. Klinik prezentasyon koma gibi hayatı tehdit edecek kadar ciddi ve belirgin şekilde olabildiği gibi, vaka örneğindeki gibi sadece silik davranış bozuklukları ile de olabilir ve hastalar acil servise ya da nöroloji polikliniğine başvurmak yerine psikiyatri polikliniğine başvurabilir. Uyku düzensizliği, hafıza problemleri, davranışsal değişiklikler gibi non-spesifik şikayetler ile acil servise veya polikliniklere başvuran hastalarda nadir bir klinik durum olan percheron arter enfarktı ayırıcı tanılar arasında düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. YANG, Fu-Yi, HUNG, Jeng-Luen ve LIN, Shinn-Kuang. Percheron Artery-Plus Syndrome: A Syndrome Beyond Stroke Chameleon. *Journal of Nippon Medical School*, 2021, 88.4: 375-379.
2. RAMALHO, Carina, et al. Artery of Percheron Occlusion: A Diagnostic Challenge. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*, 2021, 8.11.
3. KOCAELI, Hasan, et al. The artery of Percheron revisited: A cadaveric anatomical study. 2013.
4. AGARWAL, Nitin, et al. Redefining thalamic vascularization vicariously through Gerald Percheron: a historical vignette. *World Neurosurgery*, 2014, 81.1: 198-201.
5. GODANI, M., et al. Coma with vertical gaze palsy: Relevance of angio-CT in acute percheron artery syndrome. *Case Reports in Neurology*, 2010, 2.2: 74-79.
6. CASSOURRET, Guillaume, et al. Ischemic stroke of the artery of Percheron with normal initial MRI: a case report. *Case reports in medicine*, 2010, 2010.
7. COSSON, A., et al. Arterial vascularization of the human thalamus: extra-parenchymal arterial groups. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 2003, 25.5: 408-415.
8. KICHLOO, Asim, et al. Artery of Percheron infarction: a short review. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*, 2019, 7: 2324709619867355.
9. YAKUPOĞLU, Ezgi, et al. Percheron arter enfarktı: olgu sunumu. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi*, 2018, 24.3: 119-123.
10. RISSARDO, Jamir Pitton ve CAPRARA, Ana Fornari. Isolated acute pseudobulbar palsy with infarction of artery of percheron: case report and literature review. *African Health Sciences*, 2021, 21.1: 166-71.
11. LAZZARO, Nicholas A., et al. Artery of percheron infarction: imaging patterns and clinical spectrum. *American journal of neuroradiology*, 2010, 31.7: 1283-1289.
12. SCHMAHMANN, Jeremy D. Vascular syndromes of the thalamus. *Stroke*, 2003, 34.9: 2264-2278.
13. ARAUZ, Antonio, et al. Clinical spectrum of artery of percheron infarct: Clinical-radiological correlations. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2014, 23.5: 1083-1088.
14. TILKI, Hacer Erdem, DIDEM, E. R. ve İNCESU, Lütfi. Acute Aphasia Due to Percheron Artery Occlusion. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2011, 2.1: 39-44.

Spina bifidalı gebede sezaryen doğum için anestezi uygulaması; bir olgu raporu

ANESTHESIA MANAGEMENT FOR CESAREAN DELIVERY IN PREGNANT WOMAN WITH SPINA BIFIDA; A CASE REPORT

 Faruk Furkan BANK¹,  Büşra MANDUZ YAVUZ²,  Onur YAVUZ²,  Bahar KUVAKI¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Menderes Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İzmir, Türkiye

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Spina bifidalı hastaların gebe kalması dünya genelinde nadir bir durumdur. Bu hastalarda obstetri ve anestezi ekipleri arasında tam iş birliği, ayrıntılı hasta muayenesi ve gerekli açıklamaların iyi yapılması elzemdir. Bu olguda; hastanemizde elektif sezaryen planlanan nöral tüp defektli hastanın anestezi yönetimine yönelik yaklaşımımızı belirlemek için yaptığımız araştırmada, konu ile ilgili literatürün az sayıda olması nedeniyle benzer hastalar için her deneyimin bir katkı olabileceğini ve paylaşılması gerektiğini düşündük.

Anahtar Kelimeler: Genel anestezi, sezaryen doğum, spina bifida

ABSTRACT

Patients with spina bifida to become pregnant is rare condition in worldwide. A thorough examination and explanation of the patient in terms of obstetrics and anesthesia is essential at every step of the management of these patients. Both clinics need to work cooperatively. Data on these cases are scarce in the literature. Each experience brings a contribution to the literature. We present our approach in terms of anesthesia management of a case with neural tube defect who was delivered by cesarean section in a tertiary center.

Keywords: General anesthesia, caesarean section, spina bifida

Faruk Furkan BANK

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim
Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: farukfurkan@hotmail.com.tr

 <https://orcid.org/0000-0002-8658-3475>

Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Kongresi 2022, Antalya'da e-poster olarak sunulmuştur.

Spina Bifida (SB), embriyogenez sırasında nöral arkın kapanmamasının neden olduğu bir nöral tüp defektidir. Nöral, duysal ve motor kayıplar, ortopedik bozukluklar, mesane ve bağırsak disfonksiyonu ve bilişsel bozukluklarla ilişkili olabilir (1). Nöral tüp defekti (NTD) insidansı Türkiye'de her 1000 doğumda 3'tür. Nöral tüp defektli doğan bebeklerin %76'sı erişkin döneme kadar gelebilmektedir (2). Spina bifidalı bir hastada gebelik; genel popülasyondaki %0,1-%0,3'e kıyasla NTD'li bir bebek doğurma riskinin %4 daha yüksek olmasının yanı sıra,

bağırsak ve mesane disfonksiyonunun kötüleşmesi, mobilizasyonun etkilenmesi gibi riskler taşır (3). Dar pelvis, belirgin skolyoz, önemli kontraktürler veya pelvik organ prolapsusu gibi nedenlerle sezaryen ile doğum endikasyonu vardır (4). Arata ve arkadaşları 2000 yılında yaptığı çalışmada 1945-1973 yılları arasında doğan 207 spina bifidalı hastanın 18'inin gebe kaldığı; bu hastalar arasında 17 spina bifidalı kadının toplam 29 gebelik yaşamış olduğu ve 23'ünün başarılı doğum ile sonuçlandığını bildirmişlerdir (5).

Spina bifidalı gebelerin obstetrik ve anestezi yönetimine ilişkin literatür oldukça nadir olup hastanemizde de ilk kez spina bifidalı bir gebede sezaryen anestezisi gerçekleştirilmiştir.

Bu olgu sunumunda SB nedeniyle geçirilmiş cerrahileri ve nöroanatomik anomalileri bulunan bir gebede anestezi uygulamaları ve karşılaşılabilecek sorunlar irdelenmektedir.

OLGU SUNUMU

Spina bifida tanılı 29 yaşında primigravida, G1P0A0 spontan gebelik, 60 kg ağırlığında ve 152 cm boyundaki hastaya 37. gebelik haftasında elektif sezaryen doğum planlandı. Hasta, fetal iyilik açısından antenatal yakın takip edilmiş olup, fetal anomali taramalarında herhangi bir risk saptanmamıştır. Preoperatif değerlendirmesinde, hastanın lumbosakral bölgede açık NTD ile doğduğu ve bebeklik döneminde tethered cord (gergin omurilik sendromu) ve meningomyelosele nedeniyle operasyon geçirdiği öğrenildi. Daha sonra dışkı kontrol bozukluğu nedeniyle 12 yaşında Antegrad Continent Enema (ACE) operasyonu geçirmiş, nörojenik mesanesi nedeniyle sistostomi kateteri takılmış. İlerleyici nörolojik sekel nedeniyle tekerlekli sandalye kullanan hasta aşırı aktif mesane nedeniyle oksibutinin ve konstipasyon nedeniyle laksatif olarak bisakodil kullanmaktaydı. Havayolu muayenesinde Mallampati 2, ağız açıklığı tam, boyun hareketleri tam, ancak kısa boyun olarak değerlendirildi. Alt ekstremitelerinde total duyu kaybı ve flask paralizi mevcuttu. İleri derece kifoskolyoz ve ortopnesi vardı.

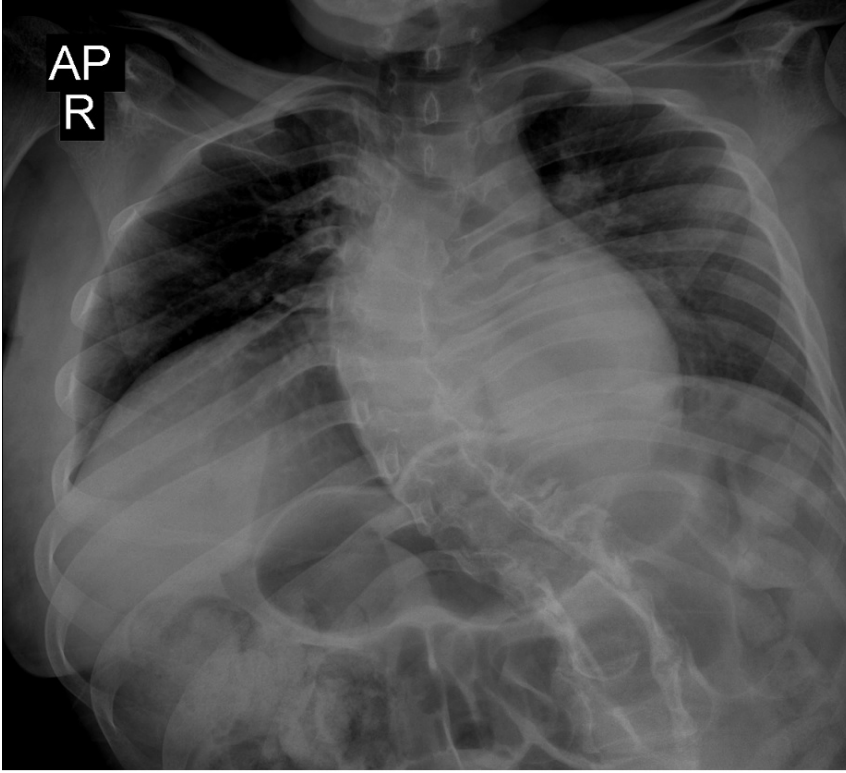
Olguya genel anestezi uygulanması planlandı, hastaya ve yakınlarına uygulanacak anestezi yöntemi hakkında detaylı bilgi verilip onam alındı. Tüm hastalar için istenen preoperatif hemogram, biyokimya ve kanama diyatez testi gibi inceleme sonuçları normaldi. Kliniğimizde sezaryen anestezisi için rutin uygulama olan 40 mg pantoprazol oral ve 10 mg metoklopramid intravenöz yolla yavaş bir şekilde uygulandı. Olası hemodinamik instabilite ve/veya postoperatif solunum sıkıntısı nedeniyle sezaryen sonrası post anestezi bakım ünitesinde (PACU) izlenmesi kararlaştırıldı.

Hastaya Amerikan Anesteziyologlar Derneği (ASA) tarafından belirlenen standart monitörizasyon yapıldı.

Sistostomi kateterinin dislokasyonunu önlemek amacıyla, hasta hazırlığı sırasında cerrahi ekip tarafından lokal anestezi uygulanarak sütür ile cilde tespit edilip drape ile kapatıldı. Cerrahi ekip hazırlıklarını yaparken aorto-kaval kompresyonu engellemek amacıyla ameliyat masasına 15° sol tilt pozisyonu verildi, induksiyon öncesi 3 dakika %100 fiO₂ ile preoksijenizasyon yapıldı. Gebeliğe bağlı zor entübasyon olasılığı dışında kifoskolyoz ve kısa boyun gibi nedenlerle entübasyonun zor olabileceği düşünülerek gerekli hazırlıklar yapıldı. Hemodinamik parametreleri stabil olan hastanın, propofol 2 mg/kg, rokiüronyum 1 mg/kg ile induksiyon sağlandıktan sonra video laringoskop eşliğinde, içinden kılavuz tel geçirilerek hokey sopası şekli verilmiş 7 numara portex tüp ile sorunsuz bir şekilde entübasyon gerçekleştirildi. Bilateral göğüs hareketleri, oskültasyon ve kapnograf ile tüp yeri doğrulandı. Akciğer koruyucu ventilasyon stratejisi izlendi; pozitif ekspirasyon sonu basınç (PEEP) ve 4-8 mL / kg aralığında dakika tidal volüm ayarlandı. Anestezi idamesi sevofluran %2, ve oksijen/kuru hava (%50: %50) ile sürdürüldü ve umbilikal kord klemp sonrası fentanil uygulandı. Mevcut sistostomi kateteri ve geçirilmiş ACE operasyonu nedeniyle cerrahi ekip göbek altı sağ paramedian vertikal kesi ile batna giriş yaptı. Baş geliş 2920 gr, APGAR skoru birinci dakikada 6 ve beşinci dakikada 9 olan canlı erkek bebek doğurtuldu. Analjezi amacıyla i.v, morfin 0,3 mg/kg, parasetamol 1 gr i.v. ve diklofenak sodyum 75 mg i.m. olarak uygulandı. Cerrahi işlem yaklaşık 50 dakika sürdü, hemodinamik parametreler stabildi ve herhangi bir komplikasyon yaşanmadı. Arteriyel kan gazı görülüp oksijenasyon ve ventilasyon ile ilgili parametrelerin normal sınırlar içinde olduğu saptandığından ekstübasyon planlandı ve cerrahinin bitiminde hastaya sugammadeks 4mg/kg i.v verilerek sorunsuz gerçekleştirildi. Derlenme ünitesinde 2 saat izlendikten sonra vital bulguları stabil seyreden hasta servisine gönderildi. Annenin ve bebeğin izleminde herhangi bir sorunla karşılaşılmadı ve postoperatif 4. gün taburcu olmalarına izin verildi.

Belirgin kifoskolyozu olan hastanın preoperatif döneme ait hiçbir akciğer filmi olmadığından bu olgu sunumuna katkıda bulunabileceği için doğumdan sonra görüntüleme istendi (Şekil 1).

Şekil 1. Postoperatif çekilmiş akciğer grafisi



TARTIŞMA

Spina bifida, gelişen embriyoda kaudal nöral tüpün kaynaşamamasından kaynaklanan bir hastalık spektrumunu ifade eder. Açık, gizli (kapalı) ve disrafizm olarak alt bölümlere ayrılır (6). Açık SB (spina bifida sistica), omurilik ve/veya meninkslerin fıtıklaştığı kaudal NTD versiyonlarını ifade eder. Bu versiyonlar miyelomeningosel ve meningeseldir. Lezyonlar genellikle lomber ve sakral bölgelerdedir, ciddi malformasyon ve kötüleşen nörolojik işlevle birliktelikleri sıktır. Spina bifida okülta, genellikle fark edilmeden kalan daha hafif bir NTD şeklidir. Vertebral arkuslar orta hatta kaynaşmaz, buna rağmen omurilik defektten dışarı çıkmaz ve başka lezyon genellikle gözlenmez. Miyelomeningosel, SB'nın en şiddetli ve yaygın bir şeklidir. Genellikle bebeklik veya çocuklukta medulla, dördüncü ventrikül ve serebellumun foramen magnumdan servikal spinal kanala (Arnold-Chiari malformasyonu tip II) doğru yer değiştirmesi ve

hidrosefali ile birliktedir. Disrafizm, spinal kordun ayrılmadığı, cilt ile örtülü lezyonları içerir. Bu duruma nörolojik ve ürolojik bazı malformasyonlar eşlik edebilir (7).

Spina bifida ile ilgili en sık görülen komplikasyonlar idrar yolu enfeksiyonları, stoma komplikasyonları, dekübit ülserleri ve kötüleşen sırt ağrısıdır. Gebelik, şiddetli torasik skolyozu bulunan hastanın kısıtlayıcı akciğer hastalığına katkıda bulunabilir. Anormal ve karmaşık anatomi nedeniyle normal ve/veya sezaryen doğum yapmayı zorlaştırabilir. Ayrıca SB'li gebelerde hipertansiyon ve preeklampsi sıklığı daha yüksektir. Bu olgular çoğunlukla sezaryen doğum gerektirmekte ve bu durum özellikle tekerlekli sandalyeye bağımlı kadınlarda daha sık görülmektedir (5). Bu hastalarda vajinal doğumların güvenli olduğuna dair olgular olmasına rağmen, olgumuza anormal pelvis anatomisi, alt ekstremitelerde kas kaybı ve spinal cerrahi öyküsü olan bir primigravid olması

nedeniyle termde elektif sezaryen ile doğum için danışmanlık verilmiştir.

Bu olgularda gebelerde üriner semptomları şiddetlendirebilir. Prostaglandin E2 üretimi üreter peristaltizmini azaltır. Progesteron ve östrojendeki artış, hipomotiliteyi şiddetlendiren hipertrofik değişikliklere neden olur. Gebe uterusu, üreter distansiyonunu ve hidronefrozu kötüleştiren mekanik obstrüksiyona neden olabilir (8). Hastalar, gebeliğin erken döneminde böbrek fonksiyon testi yaptırmalıdır. Üre, kreatinin ve elektrolitler, renal ultrasonografi ve orta akım idrar kültürü görülmelidir. Gebeler bel ağrısı, dizüri ve hematüri semptomları açısından sorgulanmalıdır. Olgumuzda herhangi bir üriner bozukluk gelişmedi ve preoperatif biyokimyasal parametreleri de olağandı.

Kalça, diz, ayak ve rotasyonel deformiteler gibi çeşitli ortopedik problemler de görülebilmektedir. Alt ekstremitte kontraktürleri yaygındır. Bu hastalarda hareketlilik derecesi, kusurun düzeyine bağlıdır: lezyon seviyesi ne kadar yüksek olursa, malformasyon derecesi o kadar kötü olur. Arata ve arkadaşlarının bir vaka serisinde, alt ekstremitte deformitesinin hamileliği engellemediği, SB'li 17 kadından 4'ünün tekerlekli sandalye ile hayatını idame ettirdiği gözlenmiştir (5). Bu olguda da hasta tekerlekli sandalye kullanarak yaşamını sürdürmekteydi. Uzun süredir devam eden kontraktürler, pelvik taban kas ve kadın üreme anatomisini etkileyebilen pelvik malformasyonlara yol açabilir (9).

Kifoskolyoz, hipoventilasyon nedeniyle kronik hipoksemiye neden olabilen, SB'nin bilinen bir ikincil durumudur. Bu durum pulmoner vazokonstriksiyona ve hipertrofi ile sağ ventrikülün yeniden şekillenmesine neden olabilir. Sonuç olarak, sağ kalp yetmezliğine ve pulmoner hipertansiyona neden olabilir. Gebelikte, uterus diyafram aktivitesini azaltabilir, spinal eğrilik daha abartılı hale gelerek önceden var olan kardiyorespiratuvar fonksiyon bozukluklarını kötüleştirebilir (9). Olgunun preoperatif kardiyolojik değerlendirmesinde kardiyovasküler açıdan anormal bir bulgu saptanmamıştır. Bu hastalar; solunum fonksiyon testleri, pulmoner vasküler basınçlar ve ekokardiyografi ile yakın takip gerektirir. Fonksiyonel rezidüel kapasite gebelikte daha da azalarak

egzersiz toleransının azalmasına, yorgunluğa ve gece hipoksisine neden olabilir. Kifoskolyozun şiddetli olduğu durumlarda, noktürnal hipoventilasyonu düzeltmek ve egzersiz toleransını iyileştirmek için non-invaziv pozitif basınçlı ventilasyon kullanılabilir (10).(Resim 1)



Resim 1. İleri derecede kifoskolyozu mevcut olan hastanın preoperatif değerlendirme sırasındaki önden görünümü.

Spina bifida'lı hastalarda, başarısızlık/yamalı blok riski ve olası medulla spinalis yaralanması riski nedeniyle spinal anestezi tercih edilmemektedir. Literatürde daha önce SB ameliyatı geçirmiş kadınlarda epidural veya kombine spinal ve epidural anestezi kullanımına ilişkin birkaç olgu sunumu bulunmaktadır. Komplikasyonlar genellikle değişen anatomi ile ilgilidir (11,12). Epidural

boşluğu bulma zorluğu, skarlaşmaya bağlı asimetric bir blok ve birden fazla uygulayıcı girişimine duyulan ihtiyaç vurgulanmıştır (5). Anormal spinal kord anatomisinden dolayı epidural kateter takılırken dura ponksiyonu yapılması riskinde artış vardır, ancak USG kullanımıyla bu risk azaltılabilir (13). Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda olgumuzda genel anestezi tercih edilmiştir.

Ciddi torasik kifoskolyozun sebep olduğu azalmış göğüs duvarı kompliyansı ve diyafram fonksiyonu

nedeniyle bu hastalarda tidal volüm azalmış ve solunum işi artmıştır. Ayrıca genel anestezi uygulamalarında; mukosilyer defansın bozulması, fonksiyonel rezidüel kapasitedeki azalma da mevcut

solunum sistemi patolojilerinde artmaya neden olabilir (14). Zor entübasyon olasılığı nedeniyle algoritmalar gözden geçirilmelidir. Olgumuzda, olası zor havayolu yönetimi için çeşitli boylarda oral airwayler, endotrakeal tüpler (ETT), magill ve macintosh bleydler, laringeal mask airwaylar (LMA) hazırlanarak video laringoskop ile entübasyon için gerekli planlama yapıldı. Hastanın postoperatif inzaviz/non-inzaviz ventilasyon ihtiyacı düşünülerek post anestezi bakım ünitesinde takibi kararlaştırıldı, ancak hastanın ventilasyonu ve oksijenasyonu ile ilgili bir sorun gelişmediğinden ameliyathanede ekstübe edilerek derlenme ünitesinde izlendi. (Resim2.)

Resim2. İleri derecede kifoskolyozu mevcut olan hastanın preoperatif değerlendirme sırasındaki yan görünümü



Düzeltilen cerrahiler sonucu değişen anatomi karşısında nöraksiyel anestezi tekniklerinin uygulama zorluğu ortadadır. Epidural aralığı bulmakta güçlük, skar doku oluşumuna bağlı olarak asimetric blok gelişimi,

beraberinde reyonel blok seviyesinin kontrolünün güçlüğü, birden fazla uygulayıcı ve çok sayıda girişime duyulacak ihtiyaç gibi muhtemel teknik zorluklar bu olguda bizi de reyonel anestezi yönteminden uzaklaştırdı.

Genel anestezi uygulamalarında ise zor entübasyon, postoperatif solunum komplikasyonları gibi durumlara karşı hazırlıklı olunmalıdır.

Günümüzde gebe spina bifidalı hasta sayısı artmaktadır. İleri derece kifoskolyoz ve tethered cord nedeniyle iyatrojenik kord yaralanması olasılığı rejyonel anestezi uygulamalarını riskli hale getirmektedir (15). Böyle hastalarda rejyonel anestezi deneyimli kişiler tarafından ve mümkünse USG eşliğinde uygulanmalıdır (16). Hangi anestezi yönteminin uygulanacağını belirlebilmesi için planlanan sezaryen tarihinden yeterli zaman önce hastayla görüşme, detaylı muayene, anesteziyle ilgili mevcut olanakların gözden geçirilmesi ve obstetri ekibiyle işbirliği içinde olunması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Flores AL, Vellozzi C, Valencia D, Sniezek J. Global Burden of Neural Tube Defects, Risk Factors, and Prevention. *Indian J Community Health*. 2014;26(Suppl 1):3-5.
- Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD. Neural-Tube Defects. <https://doi.org/10.1056/NEJM19991113412006>. 1999;341(20):1509-1519. doi:10.1056/NEJM19991113412006
- Rietberg CC, Lindhout D. Adult patients with spina bifida cystica: genetic counselling, pregnancy and delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1993;52(1):63-70. doi:10.1016/0028-2243(93)90227-4
- Shepard CL, Yan PL, Hollingsworth JM, Kraft KH. Pregnancy among mothers with spina bifida. *J Pediatr Urol*. 2018;14(1):11.e1-11.e6. doi:10.1016/j.jpuro.2017.08.001
- Arata M, Grover S, Dunne K, Bryan D. Pregnancy outcome and complications in women with spina bifida. *J Reprod Med*. 2000;45(9):743-748.
- Ferreira Furtado LM, Da Costa Val Filho JA, Dantas F, Moura de Sousa C. Tethered Cord Syndrome After Myelomeningocele Repair: A Literature Update. *Cureus*. 2020;12(10):e10949. doi:10.7759/cureus.10949
- Sivarajah K, Relph S, Sabaratnam R, Bakalis S. Spina bifida in pregnancy: A review of the evidence for preconception, antenatal, intrapartum and postpartum care. *Obstet Med*. 2019;12(1):14-21. doi:10.1177/1753495X18769221
- Chaliha C, Stanton SL. Urological problems in pregnancy. *BJU Int*. 2002;89(5):469-476. doi:10.1046/j.1464-410x.2002.02657.x
- Jackson AB, Sipski ML. Reproductive issues for women with spina bifida. *J Spinal Cord Med*. 2005;28(2):81-91.
- Shashikiran, Bala R. Management of kyphoscoliotic pregnant patient presenting with impending respiratory failure – A case report. *Journal of Obstetric Anaesthesia and Critical Care*. 2021;11(2):112. doi:10.4103/joacc.joacc_92_20
- Barros Silva J. a LN a , RC a , NA a , SL a. Spina Bifida Occulta: A Challenge for Obstetric Anaesthesia?(2017). doi:<https://doi.org/10.26226/morressier.58f5b02fd462b80296c9e21b>
- O'Neal MA. A pregnant woman with spina bifida: Need for a multidisciplinary labor plan. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4(OCT). doi:10.3389/fmed.2017.00172
- Tidmarsh MD, May AE. Epidural anaesthesia and neural tube defects. *Int J Obstet Anesth*. 1998;7(2):111-114. doi:10.1016/s0959-289x(98)90007-3
- Baydur A, Milic-Emili J. Respiratory mechanics in kyphoscoliosis. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1993;48(1):69-79. Accessed September 7, 2022. <https://europepmc.org/article/med/8472069>
- Raji HO, Suleiman ZA, Abdulkadir ZA, Abdulrahman A. Case Report Caesarean section in a primigravida with spina bifida occulta and a spinal cord stimulator : Preconception counselling , antenatal care and anesthetic considerations. Published online 2018:192-195. doi:10.4103/TJOG.TJOG
- Kopp SL, Jacob AK, Hebl JR. Regional Anesthesia in Patients with Preexisting Neurologic Disease. In: *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. Vol 40. Lippincott Williams and Wilkins; 2015:467-478. doi:10.1097/AAP.000000000000179

Pneumoconiosis accompanied by pulmonary thromboembolism: Case Report

PULMONER TROMBOEMBOLİNİN EŞLİK ETTİĞİ PNÖMOKONYOZ OLGUSU

Serhat ÖZGÜN¹, Gülден SARI¹, Adem KOYUNCU¹, Cebrail ŞİMŞEK¹

¹Ankara Sanatoryum Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Türkiye

ABSTRACT

Pneumoconiosis are parenchymal lung diseases caused by dust accumulation in the lungs and the resulting tissue reaction. A 75-year-old male patient presented with the complaints of fatigue and shortness of breath for 6 months. According to his professional history when he was 18 years old, he worked in a lead mine blasting with dynamite for 4 months, and then worked in tunnel and road construction, blasting, sand screening and transportation for 3 months. According to the International Labor Organization (ILO) International Classification of pneumoconiosis radiographs, the chest radiograph was r/q 2/2 + A2. In his history, it was learned that he applied to our hospital with the complaint of bloody sputum in 1982, open lung biopsy was performed for tuberculosis and malignancy, and the biopsy was reported as fibrotic lung tissue. We presented a case of pneumoconiosis presenting with bilateral pleural effusion accompanied by pulmonary thromboembolism.

Keywords: Embolism, pneumoconiosis, tuberculosis

ÖZ

Pnömokonyozlar, akciğerlerde toz birikimi ve bunun sonucu oluşan doku reaksiyonu ile meydana gelen parankimal akciğer hastalıklarıdır. Yetmiş beş yaşında erkek hasta 6 aydır devam eden çabuk yorulma ve nefes darlığı şikayeti ile başvurdu. Meslek öyküsünde, 18 yaşındayken 4 ay kurşun madeninde dinamit ile patlatma işi yaptığı, sonrasında 3 ay boyunca tünel ve yol yapımında patlatma, kum eleme ve taşıma işinde çalıştığı öğrenildi. Pnömokonyoz radyografilerinin International Labour Organization (ILO) Uluslararası Sınıflandırması'na göre akciğer radyografisi r/q 2/2 + A2 idi. Özgeçmişinde 1982 yılında hastanemize kanlı balgam şikayetiyle başvurduğu, tüberküloz ve malignite açısından açık akciğer biyopsisi yapıldığı ve biyopsinin fibrotik akciğer dokusu olarak raporlandığı öğrenildi. Bilateral plevral efüzyon ile prezente olan, pulmoner tromboembolinin eşlik ettiği bir pnömokonyoz olgusunu sunduk.

Anahtar kelimeler: Emboli, pnömokonyoz, tüberküloz

Serhat ÖZGÜN

Ankara Sanatoryum Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Türkiye

E-posta: serhatozgun@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-3410-4847>

Pneumoconiosis is the accumulation of inorganic dust, fumes and fibers mostly originating from the industrial environment, causing a fibrotic tissue reaction in the lung (1). Silicosis, coal worker's pneumoconiosis (CIP), asbestosis, berylliosis, hard metal lung disease, mixed dust

pneumoconiosis and talcosis are the most well-known pneumoconiosis (2). Pneumoconiosis are examined in 2 main groups according to their radiological appearance as simple and complicated. Simple pneumoconiosis is the presence of round or linear opacities less than 1 cm in the chest radiograph. Progressive massive fibrosis (PMF), also known as complicated pneumoconiosis, is the appearance of opacities larger than 1 cm with small opacities on chest X-ray (3,4). Silicosis develops with inhalation of the crystalline form of silica (silicon dioxide). Silica is an essential component of rock and sand. Many different lines of business carry the risk of silicosis (5). Pulmonary thromboembolism (PTE) is defined as pulmonary artery occlusion of thrombotic material mostly originating from the lower extremities. It has a wide variety of presentations ranging from an asymptomatic coincidental finding to sudden death (6). There are studies reporting that the risk

of developing PTE increases in conditions with chronic inflammation such as pneumoconiosis. Here, we present a 75-year-old man who presented with bilateral pleural effusion associated with PTE.

CASE REPORT

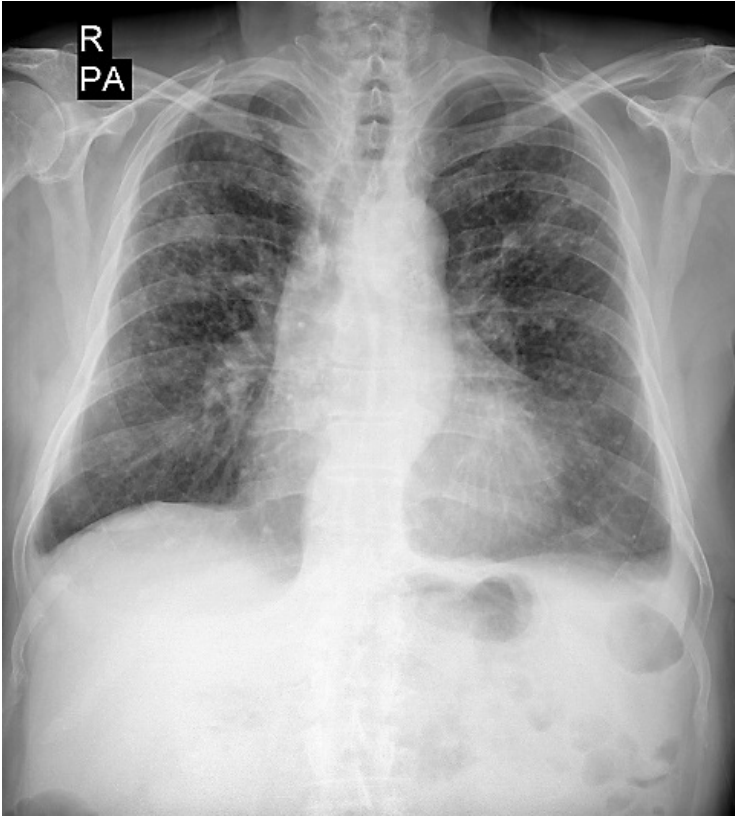
A 75-year-old male patient presented with the complaints of fatigue and shortness of breath for 6 months. His general condition was evaluated as good, cooperative and oriented. Oxygen saturation was 96%. Respiratory system examination was normal. In the new chest X-ray compared to the chest X-ray in 2016 showed bilaterally sinuses blunt, increase in nodular lesions bilaterally in the upper-middle zone and newly developed a mass lesion of approximately 1.5 cm in diameter in the upper zone of the right lung (Figure 1a, 1b).

Figure 1a.



Figure-1 a,b: In the new chest X-ray compared to the chest X-ray in 2016 showed bilaterally sinuses blunt, increase in nodular lesions bilaterally in the upper-middle zone and newly developed a mass lesion of approximately 1.5 cm in diameter in the upper zone of the right lung

Figure 1b



Thoracentesis was performed and as a result of pleural effusion exudate, adenosine deaminase level 8 (IU/L), acido-resistant bacilli (ARB) staining was negative. There was no growth in the pleural fluid culture. PTE accompanying pneumoconiosis was suspected due to ongoing chest pain and negative t on ECG in the patient who presented with D-dimer 1770 (ng/ml). In the thorax CT angiography, filling defects compatible with PTE were observed in several bilateral perihilar and intraparenchymal branches (Figure 2).

Figure 2

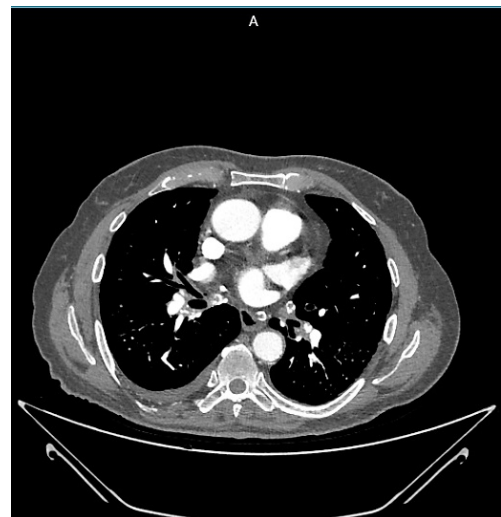


Figure-2: On thoracic computed tomography filling defects compatible with PTE in several bilateral perihilar and intraparenchymal branches

Simultaneous lung high-resolution computed tomography showed nodular lesions consistent with pneumoconiosis and progressive massive fibrosis in bilateral upper-middle zones of the lung (Figure 3a,3b).

Figure-3 a,b

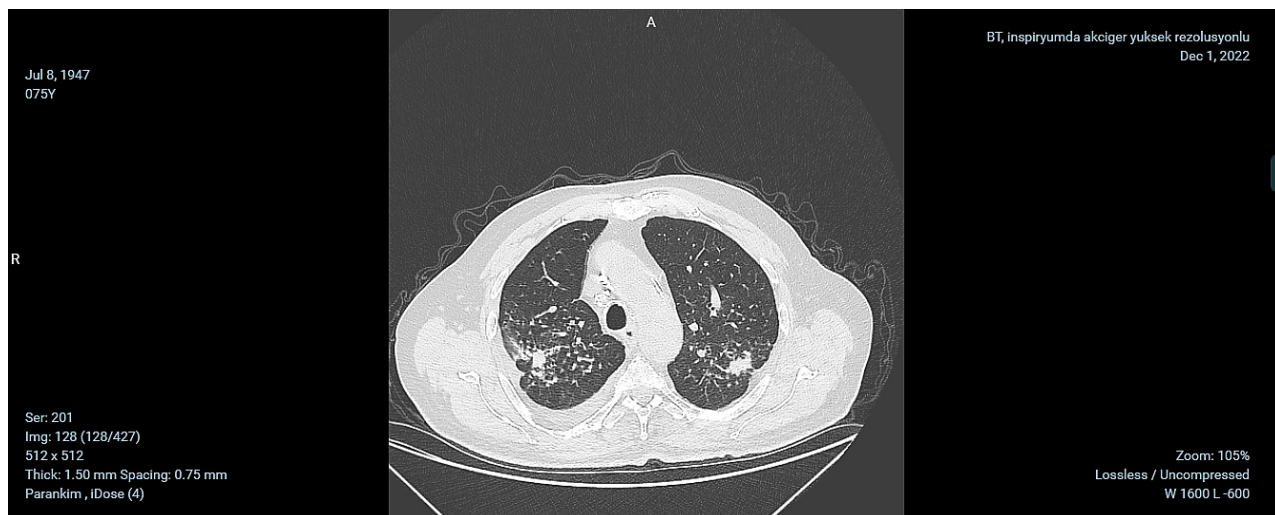


Figure-3 a,b: On thoracic computed tomography nodular lesions consistent with pneumoconiosis and progressive massive fibrosis in bilateral upper-middle zones of the lung

In his professional history, it was learned that when he was 18 years old, he worked in a lead mine blasting with dynamite for 4 months, and then worked in tunnel and road construction, blasting, sand screening and transportation for 3 months. The patient, who later served as a police officer for 22 years, retired in 1997 and did not engage in any additional work. In his history, he applied to our hospital with the complaint of bloody sputum in 1982, open lung biopsy was performed for tuberculosis and malignancy, and the biopsy was reported as fibrotic lung tissue. He had a 20 pack-year smoking history but had not smoked for 30 years. Pulmonary function test was within normal limits. In the follow-up of the patient who was added anticoagulant to the treatment, the pleural effusion regressed and the diagnosis of pneumoconiosis was made and staging and reporting was done. According to the International Labor Organization (ILO) International Classification of pneumoconiosis radiographs, the chest radiograph was r/q 2/2 + A2.

DISCUSSION

Exposure of the respiratory system to inhaled inorganic dusts depends on many factors. The density of the exposed dust, the particle diameter, the shape and the exposure time are important. Personal factors are the person's respiratory rate and type, the distribution and concentration of inhaled particles in the lungs, and the ability of the lungs to clear them. Although the properties and amount of the dust are the same, the type and severity of the reaction in people may differ. This is due to the genetic susceptibility of the people, the difference in the power of the respiratory tract to clear dust, and the presence of cigarette exposure. The respiratory system responds to inhaled substances according to the level, duration and frequency of exposure intensity. If the dust accumulated in the lungs is completely or almost completely healed after the exposure ends and does not cause fibrosis, it is called benign pneumoconiosis. If the dust accumulated in the lungs causes fibrosis with tissue reaction, it is called collagenous pneumoconiosis. This may progress to PMF (2). Although our patient was exposed to

dust for as little as 7 months, fibrotic tissue reaction in his lungs after years shows that dust exposure has multifactorial effects.

According to the Virchow triad, there are three factors that predispose a person to the development of thrombi: venous stasis, vessel wall damage, increased blood coagulation (7). Chronic inflammation is responsible for the pathophysiology of pneumoconiosis and possibly contributes to the formation of venous thromboembolism by causing vessel wall damage (8). In addition, when pulmonary pathologies taken from patients with silicosis and CIP were examined, it was thought that perivascular fibrosis and stasis were observed in the terminal branches of the pulmonary vascular bed, which may lead to the development of venous thromboembolism (9). In the ILO classification of pneumoconiosis radiography, density categories of 0, 1, 2 and 3 were created according to the density of small opacities in the lungs. In a study by Song et al. investigating the clinical features of pulmonary thromboembolism and pneumoconiosis, they found that PTE generally develops in elderly patients with pneumoconiosis in category 2 and above (10). The ILO density category of our 75-year-old patient was 2.

CONCLUSION

Chronic complicated silicosis is generally thought to develop with inorganic dust inhalation for more than 10 years. Occupational dust exposure for 7 months in our case suggests that the physical properties of the dust, cumulative dust exposure and personal characteristics are also important in the development of pneumoconiosis in addition to the exposure time. There are studies reporting an increased risk of developing PTE due to ongoing chronic inflammation and vascular stasis in pneumoconiosis. The thromboembolic state is associated with particularly increased plasma levels of C-reactive protein, IL-6, IL-8, monocyte chemoattractant protein-1 and TNF- α due to chronic inflammation. Therefore, the possibility of PTE development should be considered in the follow-up of patients with pneumoconiosis.

REFERENCES

1. Matsumoto S, Miyake H, Oga M, Takaki H, Mori H. Diagnosis of lung cancer in a patient with pneumoconiosis and progressive massive fibrosis using MRI. *Eur Radiol.* 1998;8(4):615-617.
2. Akkurt İ. *Occupational Respiratory Diseases*. Second edition, Güneş medical publishing house, Ankara, 2014, ISBN: 978-975-277-549-7.
3. ILO. (2011). *Guidelines for the use of the ILO International Classification of Radiographs of Pneumoconioses* (revised edition 2011). Geneva: ILO.
4. Ogiwara Y, Ashizawa K, Hayashi H, et al. Progressive massive fibrosis in patients with pneumoconiosis: utility of MRI in differentiating from lung cancer. *Acta Radiol.* 2018;59(1):72-80.
5. Leung CC, Yu IT, Chen W. Silicosis. *Lancet.* 2012;379(9830):2008-2018.
6. Leidi A, Bex S, Righini M, Berner A, Grosgrin O, Marti C. Risk Stratification in Patients with Acute Pulmonary Embolism: Current Evidence and Perspectives. *J Clin Med.* 2022;11(9):2533. Published 2022 Apr 30.
7. Virchow R. *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin*. Frankfurt: Verlag von MeidlingerSohn 1856.
8. Fujimura N. Pathology and pathophysiology of pneumoconiosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2000;6(2):140-144.
9. Şimşek C, Akgündüz B, Sarı G. Could Pneumoconiosis be an Independent Risk Factor for Pulmonary Embolism? *New Knowledge in Old Disease. J Pulm Med Respir Res* 2021;7:068.
10. Song YG, Hao FT, Zhu J, Li A, Xia YJ, Wang DX. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* 2008;26(1):39-42.

Dilde kondroid koristoma: Olgu Sunumu

CHONDROID CHORISTOMA OF THE TONGUE: A CASE REPORT

 Ali MIZRAK¹

¹Sultangazi Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Koristom embriyolojik anomalilerden sayılmaktadır ve nadiren baş boyun lokalizasyonunda izlenmektedir. Kondroid koristom matür hyalen kıkırdaktan oluşur ve dilde görülmesi oldukça enderdir. Bu olgu sunumunda dilde papillom ön tanısı ile eksize edilen ve patolojik inceleme sonucunda kondroid koristom tanısı alan hasta, mevcut literatür bilgileri ışığında tartışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Koristoma, kondroid, kartilaginöz, dil

ABSTRACT

Choristoma is considered one of the embryological anomalies and is rarely encountered in the head and neck localization. Chondroid choristoma consists of mature hyaline cartilage and is rarely seen on the tongue. In this case report, a patient who was operated with a prediagnosis of tongue papilloma and diagnosed as chondroid choristoma after pathological examination was discussed in the light of current literature.

Keywords: Choristoma, chondroid, cartilaginous, tongue

Ali MIZRAK

Sultangazi Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

E-posta: dralizrak@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-1096-1660>

Anormal lokalizasyonda normal hücrelerden oluşan tümör benzeri oluşumlar koristom olarak adlandırılır (1). Oral koristomlar içerdiği doku tipine göre (tükrük bezi, tiroid, sebase, glial gastrik/respiratuar mukozal, kartilaginöz ve osseöz) sınıflandırılırlar (2). Kıkırdak dokunun proliferasyonu olduğu koristomlar, kartilaginöz koristom olarak adlandırılırlar ve dil lokalizasyonunda oldukça nadirdir (3).

OLGU SUNUMU

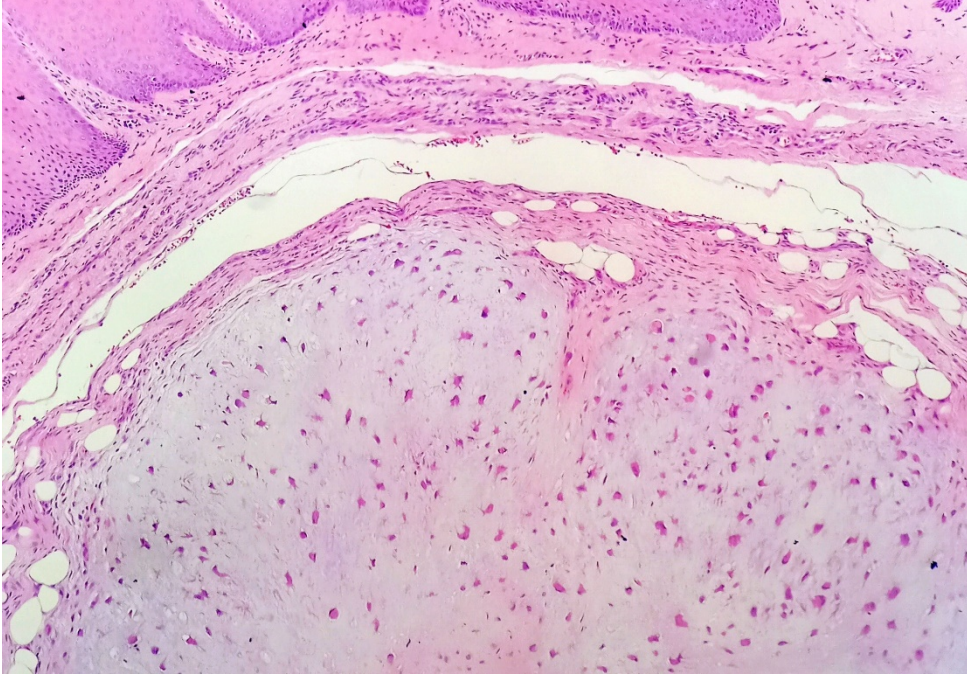
64 yaşında kadın hasta, dil dorsalinde kitle şikayeti ile başvurdu. Lezyon 5-6 yıldır mevcuttu. Papillom ön tanısı ile opere edildi.

Olgunun makroskopik incelenmesinde 1 x 0,8 cm'lik polipoid doku örneğinde 0,8 cm çapında beyaz renkli lezyon izlendi.

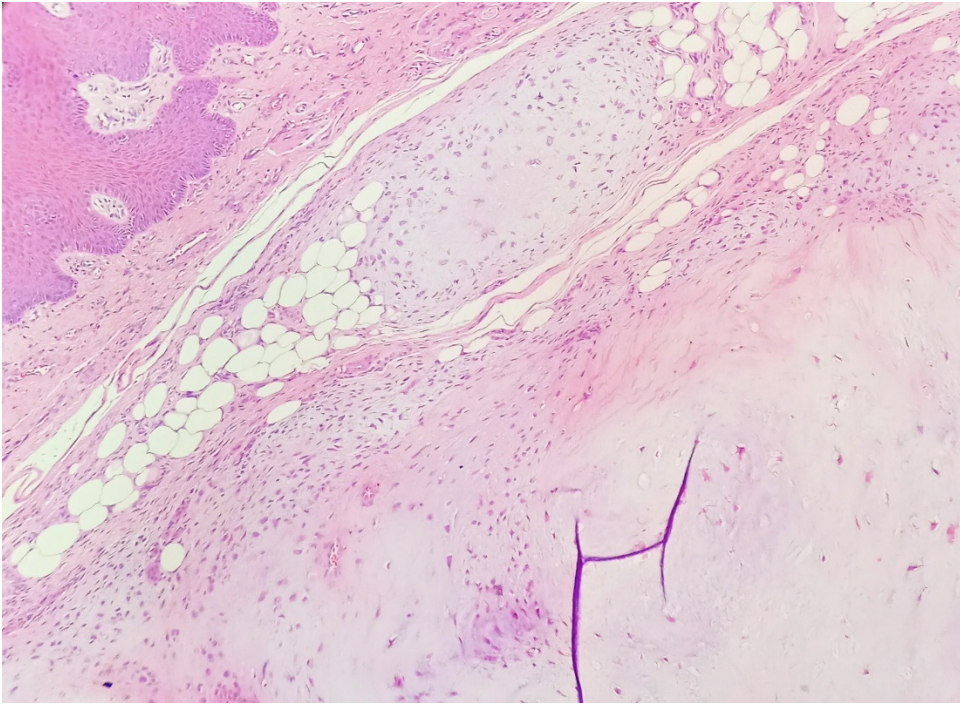
Histolojik incelemede nonkeratinize çok katlı yassı epitel dokusu ve altında fibromusküler stromada matür hyalen kıkırdaktan oluşan çevreden düzgün sınırla ayrılmış tümöral lezyon izlendi. Lezyon bazı alanlarda ince

fibrotik kapsül benzeri yapı ile çevrenmişti. Mikroskopik bulgularla olguya kondroid koristom tanısı verildi birkaç odakta matür yağ dokusu izlendi. Bu histolojik (Resim1-2).

Resim1- Çevreden düzgün sınırla ayrılmış kıkırdak dokusu



Resim2- Fokal alanlarda yağ dokusu



TARTIŞMA

Oral kartilaginöz koristom oldukça nadir bir antitedir ve bugüne kadar 33 vaka bildirilmiştir (1). Olguların önemli bir kısmı dilde yerleşmiştir ve bunların önemli bir kısmı dorsal yüzdedir (5).

Dilde koristom oluşumunu açıklamak için çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür. Kartilaginöz embriyonik kalıntılardan köken alma, metaplastik kondroid doku, pluripotent hücreden kaynaklanma, baskın olarak kıkırdak içeren teratom gibi bir neoplazm ve kıkırdak doku hakimiyeti olan mikst tükrük bezi tümörü ileri sürülen hipotezlerdir (3).

Dilin kartilaginöz koristomalarının histolojisi, çeşitli oranlarda kıkırdak, kemik ve yağ doku içeren tipik bir polimorfizmden oluşur (5).

Kondroid koristomlar, pleomorfik adenom, travmatik kondromatöz metaplazi, ektomezenkimal kondromiksoid tümör, granüler hücre tümörü ayrıca malign kıkırdak neoplazmalarından dikkatli bir histolojik inceleme ile ayırt edilmelidir (3,7).

Sunduğumuz olguda selülarite artışı, sitolojik atipi ve yumuşak dokuyu invaze eden binükle hücreler gibi malignite kriterleri olmayışı kondrosarkom tanısında uzaklaştırdı. Hastanın klinik (takma diş altında veya devam eden travma ile ilişkili olmaması) ve histolojik özellikleri kartilaginöz metaplazi ile uyumlu değildi. Seri kesitlerle yapılan incelemede pleomorfik adenomu düşündürecek epitelyal ve glandüler hücre grupları izlenmedi. Ektomezenkimal kondromiksoid tümör ve granüler hücre tümörünün karakteristik histolojik özellikleri olmayışı nedeniyle olgu kartilaginöz koristom olarak değerlendirildi.

KAYNAKLAR

1. Nezam S, Nishat R, Khan SA, Shukla JN. Chondroid choristoma of the tongue: A rare case report. *Natl J Maxillofac Surg* 2022;13:S121-6.
2. R. Batra. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*. 2022;24:110–114
3. Sakrikar A, Agrawal U, Pimpale G, Agrawal P. Cartilaginous choristoma of tongue- A case report and review. *J Oral Maxillofac Pathol* 2022;26:395-8
4. Rossi-Schneider TR, Salum FG, Cherubini K, Yurgel LS, Figueredo MAZ. Cartilaginous choristoma of the tongue. *Gerodontology* 2009; 26: 78–80
5. Pereira GW, Pereira VD, Pereira Junior JA de C, da Silva R.M. Cartilaginous choristoma of the tongue with an immunohistochemical study. *BMJ Case Reports* 2012;10.1136/bcr-2012-006752
6. Semwal S, Joshi D, Gupta V, Kapoor N. Cartilaginous choristoma of tongue: A rare case report. *J Oral Maxillofac Pathol* 2019;23:S40-2.
7. Norris O, Mehra P. Cartilaginous Choristoma of the Tongue. *J Oral Maxillofac Surg* 2012; 70:643-646.

YAZARLARA BİLGİ

1. Derginin Kapsamı ve Temel İşleyiş
2. Yayın Hakkı ve Yazarlık
3. Etik Kurallar
4. Yazının Hazırlanması
 - a. Dil
 - b. Temel İlkeler
 - c. Makale türleri ve genel biçimleri
 - d. Makale bölümleri
5. Yazının Gönderilmesi
6. Kabul Sonrası

KAPSAM ve TEMEL İŞLEYİŞ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (DEU Tıp Derg), Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesinin yayın organı olup yılda üç kez yayınlanır. Dergi, tıbbın her alanından temel ve klinik araştırmaları, toplum temelli araştırmaları, güncel konularda derlemeleri, ender rastlanan tıbbi olguları, eğitim amaçlı kısa tıbbi bulmacaları, editör görüşlerini, alanında uzman hekimlerin deneyim ve yorumlarını içeren editöre mektupları yayımlar. Yayınlanması istenen makaleler elektronik ortamda <https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/> adresi üzerinden gönderilmelidir.

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce elektronik ya da basılı olarak, başka bir yerde yayımlanmamış olması ya da gönderim zamanında başka bir derginin incelemesi altında olmaması gerekir. Yazı, bir tezden kaynaklanmakta ya da tezin bir bölümü ise veya daha önce bilimsel toplantılarda sunulmuş ise toplantının adı, düzenlendiği tarih ve şehir belirtilerek başlık sayfasında bilgi verilmelidir.

Dergide yayımlanan makalelerde sunulan veriler, görüşler ve ifadelerin bilimsel, etik ve hukuki sorumluluğu yazar(lar)a ait olup Editör, Yayın Kurulu üyeleri, Yayıncı ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin bu konularda herhangi bir sorumluluğu yoktur.

Dergiye gönderilen tüm yazılar, Yayın Kurulu tarafından, dergi kapsamına ve yazım kurallarına uygunluğu açısından değerlendirir. Editörler, yazıyı danışman değerlendirmesine göndermeden önce red etme veya düzeltilmek üzere yazar(lar)a geri gönderme kararı verebilir.

DEU Tıp Derg, çift kör bir dergi olup, yazılar ilgili konuda uzman en az iki danışmana gönderilir. DEU Tıp Derg, makalenin dergiye gönderilmesinden itibaren 6-8 hafta içinde değerlendirme sonucu hakkında yazar(lar)a bilgi vermeyi hedefler. Editör, danışmanların önerilerini göz önüne alarak makalenin revizyonunu isteyebilir. Revizyon 8 hafta içinde tamamlanmalıdır. Yazının revize versiyonu zamanında dergiye gönderilmez ise, yazı yeni bir başvuru olarak değerlendirilecektir.

Makale ile ilgili nihai karar (kabul/red), editör tarafından yazara bildirilir.

Son karar aşamasına yakın dönemde, makul bir açıklama olmaksızın yapılan geri çekme istekleri reddedilir.

Tüm yazarlar, editörün temel anlamı değiştirmeden yapacağı düzeltmeleri kabul ederler.

DEU Tıp Derg, gönderilen yazıların değerlendirilmesi ve/veya basılması ile ilgili yazar(lar)dan herhangi bir ücret talep etmez.

YAYIN HAKKI ve YAZARLIK

DEU Tıp Derg'e gönderilmiş olan yazının tüm yerel ve uluslararası yayın hakları yazarların hepsinin imzaladığı "Yayın Hakkı Devir Formu" ile DEU Tıp Derg'e devredilir. (Ek 1).

Yazarların her birinin makaleye katkısı, form üzerinde açıkça belirtilmelidir.

Makale dergiye gönderildikten sonra, yazar ismi ekleme veya çıkarma ya da yazar sırasını değiştirme mümkün olmayacaktır. Derginin bu konudaki uygulamaları *International Committee of Medical Journal Editors-ICMJE* (<http://www.icmje.org>) ve *Council of Science Editors-CSE* (<https://www.councilscienceeditors.org>) kurallarına uygundur.

ETİK KURALLAR

DEU Tıp Derg, etik ve bilimsel standartlara uygun makaleleri yayımlar.

Yayın Kurulu, gönderilen tüm yazıları intihal ve yeniden yayınlama açısından inceler. Eğer etik bir sorun saptanır ise *Committee on Publication Ethics-COPE* (<https://publicationethics.org/guidance/guidelines>) rehberlerine uyulur.

Klinik araştırmalar için "WMA Helsinki Deklarasyonu-İnsanlar ile yapılan Tıbbi Araştırmalarda Etik İlkeler" (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>), deney hayvanları ile yapılan çalışmalar için "Hayvanlar ile yapılan Biyotıp Araştırmalarında Uluslararası Rehber İlkeler" (<http://iclas.org/wp-content/uploads/2013/03/CIOMS-ICLAS-Principles-Final.pdf>) ve "Laboratuvar Hayvanlarının Kullanımı ve Bakımı için Kılavuz" (<https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf>) ile uyumlu olarak ilgili Etik Kurul onayı alınmalıdır. Etik Kurul Onay Formunun bir kopyası başvuru sırasında sisteme yüklenmelidir.

Olgu sunumlarının hazırlanmasında; hastanın mahremiyetinin korunmasına özen gösterilmelidir. Hastaların kimliğini tanımlayıcı bilgiler ve fotoğraflar, hastane kayıt numarası ve tarihler kullanılmamalıdır. Olgu sunumları için, "Bilgilendirilmiş Onam" alınmalıdır.

DeneySEL hayvan çalışmalarında, ağrı ve huzursuzluğu en aza indirmek için yapılan işlemler yazının içinde açıklanmalıdır.

Yazar(lar), makalenin kaynaklandığı araştırma ile ilgili olarak resmi ya da özel kurumlardan aldıkları finansal destek, bağış veya her türlü ticari bağlantı hakkında editöre bilgi vermeli ve teşekkür bölümünde belirtmelidirler.

YAZININ HAZIRLANMASI

Yazı Dili

DEU Tıp Derg yazı dili, Türkçe ve İngilizce'dir. Gerek Türkçe, gerekse İngilizce yazılar diğer dilde başlık, öz ve anahtar sözcükleri içermelidir.

Temel İlkeler

DEU Tıp Derg, *International Committee of Medical Journal Editors-ICMJE* tarafından hazırlanmış olan, "Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar: Biyomedikal Yayınların Yazımı ve Baskıya Hazırlanması" (*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication*) standartlarını (<http://www.icmje.org/recommendations>) kullanmayı kabul etmektedir.

Yazarların; randomize çalışmalar için CONSORT, gözlemsel çalışmalar için STROBE, tanısal/prognostik çalışmalar için STARD, sistematik derleme ve meta-analizler için PRISMA, deney hayvanları ile yapılan prelinik çalışmalar için ARRIVE, non-randomize davranışsal ve toplum sağlığı girişimsel çalışmaları için TREND ve olgu sunumları için CARE kılavuzlarına uymaları önerilir. Bu raporlama kılavuzlarına EQUATOR ağından (www.equator-network.org/home/) ve *National Library of Medicine-NLM* "Research Reporting Guidelines and Initiatives" başlıklı web sitesinden (www.nlm.nih.gov/services/research_report_guide.html) ulaşılabilir.

Yazı Türleri

Araştırma makalesi

Bir araştırma makalesinin temel özelliği gerçek orijinal araştırma içermesidir. Randomize çalışmalar, gözlemsel çalışmalar, tanısal/prognostik doğruluk çalışmaları, sistematik derlemeler ve meta-analizler, pre-klinik deneysel hayvan çalışmaları, randomize olmayan davranışsal ve toplum tabanlı çalışmalar araştırma makalesi olarak kabul edilirler.

Derleme makalesi

Derleme makalesi, bilgi birikimi ve deneyimi olan ve yetkin çalışmaları ile bilime katkıda bulunmuş uzmanlar tarafından hazırlanan, tıbbın özel bir alanındaki güncel bilgilerin kapsamlı olarak ele alındığı bir yazı türüdür. Editör, seçilen konuda özgün çalışmaları olan bilim adamlarından derleme yazısı talebinde bulunabilir.

Olgular sunumları

Olgular sunumları, az rastlanan ve tanı ve/veya tedavisi zor olan hastalar ile ilgili, tıp literatürüne yeni bilgi sağlayan makalelerdir.

Editöre mektuplar

Bu tür yazılar; daha önceden dergide yayınlanmış bir makalenin önemine, eksik kısımlarına veya gözden kaçan bir özelliğine vurgu yapmak üzere hazırlanır. Bu yazıda bahsedilen makalenin başlığı, yazar isimleri, yayın yılı, cildi, sayısı ve sayfa numaraları açıkça belirtilmelidir.

Dergiye başvuran makalelerin genel formatı

	Bölümler	Kelime Sayısı- Ana Metin *	Kelime Sayısı- Öz	Anahtar Sözcük Sayısı
Araştırma Makalesi	Başlık, Öz, Anahtar Sözcükler, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Kaynaklar	3500	250, yapılandırılmış: Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Sonuç	3-6
Derleme Makalesi	Başlık, Öz, Anahtar Sözcükler, Ana Metin(alt başlıklar içerebilir), Kaynaklar	5000	250, yapılandırılmamış	3-6
Olgu Sunumu	Başlık, Öz, Anahtar Sözcükler, Giriş, Olgu, Tartışma, Kaynaklar	1500	150, yapılandırılmamış	3-6
Editöre Mektup	yapılandırılmamış	1000	-	-

*Ana metin: Başlık, Öz, Anahtar Sözcükler, Kaynaklar, Tablolar, Şekiller HARIÇ

*Yazının Bölümleri**Başlık (Title)*

Açık ve kapsayıcı olmalı ve makalenin en önemli yönlerini tanımlamalı. Başlık 150 harfi aşmamalı, yanısıra başlık sayfasında 50 harfi aşmayacak şekilde kısa başlık belirtilmelidir.

Öz (Abstract)

Araştırmanın içeriğini doğru olarak yansıtmalı; amaç, uygulanan başlıca yöntemler, başlıca bulgular ve temel sonuçlar belirtilmelidir. Kaynak kullanılmamalıdır.

Anahtar sözcükler (Key words)

Anahtar sözcükler; bilimsel yazının ana başlıklarını yakalamalı, makaleye erişimi ve indekslenmeyi sağlayacak nitelikte olmalıdır.

İngilizce anahtar sözcükler, *Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)* (<https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>); Türkçe anahtar sözcükler, *Türkiye Bilim Terimlerine* (<https://www.bilimterimleri.com/>) uygun olarak seçilmelidir.

Giriş

Giriş bölümünde çalışmanın yapılmasını gerekli kılan ön bilgiler ve çalışmanın amacı ya da hipotezi kısa ve net olarak açıklanmalıdır.

Gereç ve Yöntem

Bu bölüm; çalışma grubuna ve kaynak topluma ilişkin özellikleri, yöntemlerin tanımlanmasını içeren teknik bilgiyi, cihazlar ve işlemler hakkında bulguların yeniden üretilebilmesini sağlayacak şekilde ayrıntılı açıklamaları, istatistiksel yöntemler hakkında çalışmaya uygunluğunu ortaya koyacak ve raporlanan bulguların okuyucu tarafından doğrulanabilirliğini sağlayacak şekilde ayrıntılı açıklamaları içermelidir.

İstatistiksel analiz için kullanılan yazılım (lar) ve versiyonları belirtilmelidir.

“Gereç ve Yöntem”, aynı zamanda çalışmanın etik onayına ve bilgilendirilmiş onama dair bilgileri içermelidir. Etik Kurul Onayı, tarih ve numara ile belirtilmelidir. İnsanlar ile yapılan araştırmalarda ve olgu sunumlarında, hastalardan ve gönüllülerden “Bilgilendirilmiş Onam” alındığını belirten bir ifade yazıda yer almalıdır.

Bulgular

Bulgular; metinde, tablolarda ve grafiklerde mantıklı bir sıra ile sunulmalıdır. Tablo ve grafiklerde yer alan tüm bulgular metinde tekrarlanmamalı, sadece önemli bulgular vurgulanmalı ve özetlenmelidir. Benzer şekilde, grafikler ve tablolar da birbirinin tekrarı olmamalı; grafikler çok sayıda veri barındıran tablolara alternatif olarak kullanılmalıdır.

Tablolar ve Tablo Başlıkları

Tablolar, ana metin içinde değil, her biri ayrı sayfalarda olmak üzere ayrı bir dosya halinde sisteme yüklenmelidir. Tablolar, metni tamamlayıcı ve açıklayıcı olmalı, metin içerisinde sunulan verilerin tekrarını içermemelidir. Tablolar açık ve anlaşılır biçimde düzenlenmelidir. Her bir tablo kısa ve açıklayıcı bir başlığa sahip olmalı, bu başlıklar tablonun üstünde yer almalıdır. Tablolar, metin içindeki geçiş sırasına uygun olarak Arabik (1,2,3,...) rakamlar ile numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde yazılmalıdır.

Tabloların içinde kullanılan kısaltmalar, ana metin içinde tanımlanmış olsalar bile, tablonun hemen altında tanımlanmalıdır. Başka kaynaklardan veri alınmış ise, kaynak dipnot olarak belirtilmelidir. Dipnotlar için simgeler şu şekilde sıralanmalıdır: *, **, ***, †, ‡, §, ¶.

Şekiller ve Şekil Alt Yazıları

Şekil, resim, grafik ve fotoğrafların tümü “Şekil” olarak adlandırılmalı ve ayrı birer dosya olarak (TIFF veya JPEG formatında) sisteme eklenmelidir. Şekiller, en az 300 DPI çözünürlükte, net ve en az 100x100 mm boyutunda olmalıdır. Şekillerin üzerinde oklar, ok başlıkları, yıldız ve benzeri simgeler, şeklin alt yazısında yer alan açıklamaları desteklemek üzere, kullanılabilir. Şekillerin üzerinde, bir bireyi ya da kurumu belirten herhangi bir bilgi yer almamalıdır.

Şekiller, metin içinde geçiş sırasında uygun olarak Arabik rakamlar ile numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde yazılmalıdır.

Şekillerin açıklamaları, ana metnin sonunda listelenmelidir. Şekillerin alt bölümleri var ise, şekil açıklamaları aşağıdaki formata uygun olarak yapılandırılmalıdır:

Örnek: Şekil 1. a-b. Lamina propria ve submukozada kalretinin immunohistokimyası. (DAP, ×200). Ganglionik zon +++ (a), Hipoganglionik zon ++ (b).

Başka yerde yayınlanmış olan şekiller kullanıldığında, bu konuda izin alınmış olması yazarın sorumluluğundadır.

Tartışma

Tartışma; ana bulguların literatür eşliğinde yorumlanmasını içerir. Çalışmanın yenilik içeren ve önemli özellikleri yanısıra kısıtlılıkları da belirtilmelidir. Bu bölümde ayrıca; konu ile ilgili daha ileri çalışmalar/ klinik uygulamalar/izlenecek yöntemlere dair öneriler geliştirilmelidir. Tartışmanın son paragraf(lar)ı makalenin sonucunu özetlemelidir.

Teşekkür

Eğer varsa, destekleyen kişi ya da kurumlara ilişkin bilgi ve teşekkür bu bölümde yer almalıdır. Örneğin sadece teknik destek veren ya da makalenin yazılmasına yardımcı olan ancak yazarlık kriterlerini karşılamayan kişiler bu bölümde anılmalıdır. Finansal destek ve malzeme desteği de bu bölümde yer almalıdır.

Kaynaklar

Yazarlar, makale konusu ile doğrudan ilgili en güncel kaynakları kullanmalıdır.

Kaynaklar metindeki geçiş sırasına göre Arabik rakamlarla numaralandırılmalı ve dizilmelidir. Kaynak numarası, metnin içinde yazar adı belirtildi ise yazar adından hemen sonra, diğer durumlarda cümle sonunda parantez içinde belirtilmelidir.

Kaynak gösteriminde, Vancouver stili kullanılmalıdır.

Dergilerin kısa isimleri MEDLINE (www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals) stiline uygun olmalıdır. Altı ya da daha az sayıdaki yazara kadar tüm yazarlar yazılmalı, yedi ya da daha fazla yazar varsa ilk altı yazar yazılıp, Türkçe makalelerde "ve ark.", İngilizce makalelerde "et al." ibaresi kullanılmalıdır.

Kaynakların yazım stili ve noktalamalar ile ilgili olarak ayrıntılı bilgi ve örnekler https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html web adresinden ulaşılabilir. En sık kullanılan kaynak türlerine dair örnekler aşağıda yer almaktadır

Dergi Makaleleri

- ***Standart dergi makalesi (altı ya da daha az sayıda yazar):***

Kutcher S, Wei Y, Coniglio C. Mental health literacy: past, present, and future. Can J Psychiatry. 2016;61:154-8.

- ***Standart dergi makalesi (yedi ya da daha fazla sayıda yazar):***

Zhou S, Ma Y, Shi Y, Tang L, Zheng Z, Fang F, et al. Mean platelet volume predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Hematol Oncol. 2018;36:104-9.

- ***Ek sayı(supplement) da yer alan makaleler:***

Yoon RS, Patel JN, Liporace FA. Nail and Plate Combination Fixation for Periprosthetic and Interprosthetic Fractures. J Orthop Trauma 2019;33 (Suppl 6):S18-S20.

- ***Editoryal:***

Dirchwolf M, Marciano S, Martínez J, Ruf AE. Unresolved issues in the prophylaxis of bacterial infections in patients with cirrhosis. [Editorial] World J Hepatol. 2018;10:892-7.

- ***Basım öncesi elektronik olarak yayımlanan makaleler:***

Stanojic N, Hull C, O'Brart DP. Clinical and material degradations of intraocular lenses: A review. Eur J Ophthalmol. 2019 Aug 6: 1120672119867818. [Epub ahead of print]

Kitaplar ve Diğer Monograflar

- ***Kitap:*** Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, editors. Genetics in Medicine. 6th ed. Pennsylvania: WB. Saunders; 2001.
- ***Kitap bölümü:*** Kelly A, Stanley CA. Hyperinsulinism. In: Sarafoglu K, Hoffman GF, Roth KS, editors. Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism. 1st ed. New York: Mc Graw-Hill Companies; 2009:465-78.
- ***Türkçe kitap bölümü:*** Uysal S. Biyolojik Değişkenlik ve Referans Aralık. Tıbbi Laboratuvar Yönetimi (1) içinde Ed: Önvural B, Çoker C, Akan P, Küme T. Meta Basım, İzmir 2019; 301-307.

Elektronik Materyal

- ***Sadece internet’de yer alan dergilerde yayımlanan makaleler:***

Rolfsjord LB, Skjerven HO, Bakkeheim E, Berents TL, Carlsen KH, Carlsen KCL. Quality of life, salivary cortisol and atopic diseases in young children. PLoS One 2019 Aug 30;14(8):e0214040. doi: 10.1371/journal.pone.0214040. Erişim adresi:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0214040>

- ***Bir web sitesinin bir bölümü:*** European Clinical Research Infrastructure Network [Internet]. Trial Management. [Erişim tarihi: 02 Eylül 2019]. Erişim adresi: <https://www.ecrin.org/activities/trial-management>.

YAZININ GÖNDERİLMESİ

Lütfen makaleleri tamamıyla “online” olarak <https://www.journalagent.com/deutip/> adresine gönderiniz. Bu adrese, derginin web sayfasından da (<https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>) ulaşabilirsiniz.

İletişim kurulacak yazarın, tam iletişim adresi, telefon (iş, GSM) ve e-posta adresi dahil yer almalıdır.

Makaleyi göndermeden önce; lütfen aşağıdaki kurallara uyulduğundan emin olunuz:

- Kısaltmalar ilk kez kullanıldığı yerde açıklanır ve parantez içinde gösterilir. Başlık ve Özde kısaltma kullanımından kaçınılmalıdır.
- Metinde, tablolarda ve şekillerde ondalık kesirler Türkçe’de virgül; İngilizce’de nokta ile ayrılmalıdır.
- Ölçüm sonuçları ve istatistiksel veriler, cümle başına denk gelmedikçe rakamlar ile yazılmalıdır. Birimi olmayan ve dokuza eşit ya da küçük sayılar yazı ile yazılmalıdır.
- Ölçüm sonuçları metrik birimler ile ifade edilmelidir. Laboratuvar sonuçlarının kullanılmakta olan yerel birimler yanısıra *International System of Units (SI)* ile ifade edilmesi uygundur.
- İlaçların ticari isimleri yerine jenerik isimleri kullanılmalıdır.
- Hastalıkların isimleri, Dünya Sağlık Örgütü’nün <https://www.who.int> adresindeki web sitesinde belirtilen başlıklara uygun olmalıdır.

Gönderimi tamamlamadan önce; aşağıdaki tüm dosyaların yüklendiğinden ve tüm bilgilerin girildiğinden emin olunuz:

- Başlık sayfası aşağıdakileri içermelidir:
 - Yazının başlığı ve kısa başlığı
 - Yazarların her birinin adı,soyadı, kurumu, bölümü ve akademik ünvanı
 - İletişim kurulacak yazarın e-posta adresi ve tüm iletişim bilgileri
 - Ana metnin ve özün kelime sayısı, tablo sayısı ve şekil sayısı, kaynak sayısı
 - Çalışma önceden tez ve/veya bildiri şeklinde sunuldu ise bilgilendirme
 - Destek veren kurum ve/veya kişiler var ise bilgilendirme
 - Çıkar çatışması beyanı
- Öz
- Ana metin
- Tablolar
- Şekiller
- Etik Kurul Onayı
- Yayın Hakkı Devir Formu
- Teşekkür (eğer gerekli ise)
- Tüm yazarların ORCID bilgileri

Revizyon gerektiği durumlarda yazar, yazının revize versiyonu yanısıra danışmanların belirttiği konuların her birinin nasıl ele alındığını ve/veya düzeltildiğini ayrıntılı olarak açıklayan bir "Danışmanlara Yanıt" belgesini sisteme yüklemelidir. Revize yazı üzerinde yapılan düzeltme ve değişiklikler işaretlenmiş olmalıdır.

KABUL SONRASI

Son kontrol (proof): Yayımlanmak üzere kabul edilen yazılar, dil bilgisi kuralları, noktalama ve format açısından gözden geçirilir; daha sonra PDF formatında iletişim yazarına son kontrol için gönderilir. Bu aşamada önemli değişiklikler yapılmaz. Yazarın bu son kontrolü, 2 gün içinde tamamlaması beklenir.

DOI numarası: Son kontrolün ardından, yazılara DOI numaraları alınır.

Basılan yazılar: Yazarlar, makalelerine PDF formatında, elektronik dosya olarak herhangi bir ücrete ödemededen ulaşabilirler.

İletişim:

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
(DEU Tıp Derg)

Yayın Koordinatörlüğü

35340 İnciraltı-Balçova/ İZMİR

E posta: tipdergisi@deu.edu.tr

Tel: 0090 232 412 2263

Web adresi: <https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

1. Scope and Main Policies of the Journal
2. Copyright and Authorship
3. Ethical Guidelines
4. Preparation of the Manuscript
 - a. Language
 - b. Basic Principals
 - c. Types of Articles and General Format
 - d. Manuscript sections
5. Submission of the Manuscript
6. Post Acceptance

SCOPE and MAIN POLICIES

Journal of Dokuz Eylul University Medical Faculty (J DEU Med) is published by Dokuz Eylul University Medical Faculty three times a year. The journal publishes basic and clinical research articles from all fields of medicine, review articles on up-to-date topics, case reports, editorials and letters to the editor. Article submissions need to be made electronically (<https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>).

It is essential for a submitted article to be non-previously published or under consideration in any other printed or electronic media. If a submitted manuscript has previously been presented at any meeting, the name, date and city in which the meeting was held should be stated in the title page. Besides, it should be mentioned whether a submitted manuscript is a preliminary study or part of a thesis.

The scientific, ethical and legal responsibility for data, opinions and statements of published articles belong to the author(s). The Editors, Editorial Board, Publisher and Dokuz Eylul University Medical Faculty disclaim any responsibility on these issues.

All manuscripts will pass through a pre-evaluation process by the Editorial Board as to whether a submitted manuscript is prepared in accordance with the journal's scope and manuscript preparation rules. The editors may decide to reject or request revision of the format before assigning the manuscript to reviewers.

J DEU Med is a double blind journal and the manuscripts are assigned to at least two reviewers selected among specialists in the related field. J DEU Med aspires to notify authors about the review decision within 6-8 weeks following submission. Considering the suggestions of the reviewers, the editor may request revision of the article. The revision should be completed within 8 weeks. If the revised version of the manuscript is not submitted within the allocated time, the manuscript will be evaluated as a new submission.

II

The authors will be informed about the final decision (rejection / acceptance) for the article by the editor.

Any requests for withdrawal of manuscripts close to the final decision, without reasonable explanation, will be rejected.

All authors of a manuscript accepted for publication should consent that editors could make corrections without changing the basic meaning of the text of the manuscript written.

No charge is requested from the author(s) regarding the evaluation and/or publication process of the manuscripts submitted to J DEU Med.

COPYRIGHT and AUTHORSHIP

The author(s) should transfer all their local and international copyrights of their submitted article to "J DEU Med" by the "Copyright Transfer Form" (FORM 1) signed by all authors.

The contribution of each author to the article should be clearly defined on the form.

Following the submission of the article, no change is possible concerning the names or order of the authors. Practices of the journal on this subject are in accordance with the rules of the *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)* (<http://www.icjme.org>) and *Council of Science Editors (CSE)* (<https://www.councilscienceeditors.org>).

ETHICAL GUIDELINES

J DEU Med, accepts articles in accordance with the ethical and scientific standards.

The Editorial Office inspects all submitted manuscripts concerning plagiarism and duplication. If an ethical problem is detected, the editorial office will act according to the *Committee on Publication Ethics (COPE)* (<https://publicationethics.org/guidance/guidelines>) guidelines.

For clinical research studies, the approval of Ethics Committee in accordance with "WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects" (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>); for studies involving animals the approval of Ethics Committee in accordance with "International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals" (<http://iclas.org/wp-content/uploads/2013/03/CIOMS-ICLAS-Principles-Final.pdf>) and/or "Guide for the care and use of laboratory animals" (<https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf>) is required. A copy of the Ethics Committee Approval Form should be submitted online.

Case reports should be prepared with care for the patient privacy. Any kind of definitive information or photographs, hospital registry number or dates which will define the identity of the patient should not be used. Informed consent must also be obtained for case reports.

For experimental studies on animals, measures taken to reduce pain and discomfort should be clearly stated.

The authors should acknowledge and provide information to the Editor on grants or other financial interests or affiliations with institutions, organizations, or companies relevant to the manuscript.

PREPARATION OF THE MANUSCRIPT

Language

J DEU Med accepts the articles written in Turkish and in English. The Turkish as well as the English manuscripts should include title, abstract and keywords in both languages.

Basic Principles

J DEU Med uses the standards called “*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication*” (<http://www.icmje.org/recommendations>) stated by ICMJE.

The authors are recommended to follow CONSORT guidelines for randomized trials, STROBE guidelines for observational studies, STARD for diagnostic/prognostic studies, PRISMA for systematic reviews and meta-analysis, ARRIVE for animal pre-clinical studies, TREND for non-randomized behavioral and public health intervention studies and CARE for case reports. The reporting guidelines are available at the EQUATOR Network (www.equator-network.org/home/) and the NLM’s “*Research Reporting Guidelines and Initiatives*” (www.nlm.nih.gov/services/research_report_guide.html) .

Types of articles accepted for submission

Research article

The main feature of a research article is that it contains substantial novel research. Manuscripts on randomized trials, observational studies, diagnostic/prognostic accuracy studies, systematic reviews and meta-analysis, animal pre-clinical studies, non-randomized behavioral and public health intervention studies are considered as research articles.

Review article

Review article is a comprehensive discussion of the recent knowledge on specific topics in medicine, prepared by experts with extensive knowledge and experience in the field who have contributed to the scientific literature. The editor may invite scientists with original research for review articles.

Case report

Case reports are articles about patients which are unique and difficult to diagnose and/or treat and provide new information for the medical literature.

Letter to the Editor

This type of manuscript discusses the importance, missing parts or an overlooked structure of a previously published article. Authors can also submit their comments to the editor on a subject which may be in the reader's field of interest especially on educational cases, in the Letter to the Editor form. Volume, year, issue, page numbers, title and author names of the article mentioned in a Letter to the Editor should be stated clearly.

General format and length of types of articles accepted for submission

	Sections	Word Count of the Main Text*	Word Count in Abstract	Number of Keywords
Research Article	Title, Abstract, Keywords, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusion, References	3500	250, structured into: Objective, Materials and Methods, Results, Conclusion	3-6
Review article	Title, Abstract, Keywords, Main Text, References	5000, may include subheadings	250, unstructured	3-6
Case Report	Title, Abstract, Keywords, Introduction, the Patient, Discussion and References	1500	150, unstructured	3-6
Letter to the Editor	unstructured	1000	-	-

* the main text: excluding Title, Abstract, Keywords, References and Tables-Figures-Images

Manuscript Sections

Title (Başlık)

The title should be clear and comprehensive and should describe the most important aspects of the complete article. The title should not exceed 150 characters and the short title should not exceed 50 characters.

Abstract (Öz)

The abstract should accurately reflect the content of the article and include the aim of the study, basic procedures, main findings and fundamental conclusions. No references are used in the abstract.

Keywords (Anahtar sözcükler)

The key words are chosen to enable retrieval and indexing. Acronyms should be avoided. The keywords should be concordant with the *Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)* terms

(<https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>). For Turkish “Anahtar Sözcükler” please follow *Türkiye Bilim Terimleri* (<https://www.bilimterimleri.com/>).

Introduction

The “Introduction” section explains briefly and clearly the background and the objective of, or the hypothesis tested by the study.

Materials and Methods

This section includes the description of the participants and the source population; technical information including the identification of methods, equipment and procedures in sufficient detail to allow others to reproduce the results; description of statistical methods with enough detail to establish the appropriateness for the study and to enable the verification of the reported results.

The statistical software package (s) and versions used for statistical analysis should be specified.

The information about the Ethics Committee Approval, including the date and number should be stated in the “Materials and Methods” section. For articles concerning research on humans, a statement should be included that shows Informed Consent of patients and volunteers was obtained .

Results

The results should be presented in logical sequence with the main or most important findings first.

Authors should take care not to repeat all the data in the tables or figures in the text. The text should include only the main findings. Similarly the data should not be duplicated in tables and graphs and graphs should be utilized as alternatives to tables with many entries.

Tables

Tables should be presented within the main document following the reference list with each table on a separate page. The tables should be explanatory for the text and should not duplicate the data given in the text. The tables should be numbered with Arabic numerals consecutively in the order they are referred to within the main text. A descriptive title should be provided for all tables and the titles should be placed above the tables. Abbreviations used in the tables should be defined below the tables even if they are defined within the main text. The symbols for footnotes may be aligned as: *, **, ***, †, ‡, §, ¶. Tables should be arranged clearly to provide an easy reading. If data has been obtained from other sources, it is the authors responsibility to obtain permission and the source should be indicated as a footnote.

Figures

The figures, graphics and photographs are all named as “Figure” and should be submitted as separate files (in TIFF or JPEG format). The minimum resolution of each submitted figure should be 300DPI, and the figures should be clear in resolution and large in size (minimum dimensions 100x100 mm). Thick and thin arrows, arrowheads, stars, asterisks and similar marks can be used on the images to support figure legends. Any information within the images that may indicate an

individual or institution should be blinded. The figures should be numbered with Arabic numerals consecutively in the order they are referred to within the main text. Figure legends should be listed at the end of the main document. When there are figure subunits, the figure legends should be structured in the following format:

Example: Figure 1. a-b. Immunohistochemistry of kalretinin in lamina propria and submucosa. (DAP, ×200). Ganglionic zone +++ (a), Hypoganglionic zone ++ (b).

It is the responsibility of the authors to acquire copyright permissions if any tables, figures and other images previously printed are used in their manuscript.

Discussion

The discussion contains the explanations of the main findings in the light of literature. The new and important aspects as well as the limitations of the study should be stated. The implications for future research/clinical practice/policy also need to be explored. The last paragraph(s) of the discussion should summarize the conclusions of the study.

Acknowledgements

This section includes information regarding the supporting institution(s) or person(s) if applicable. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help or writing assistance. Financial and material support should also be acknowledged.

References

The authors should use up-to-date references directly related to the subject of their article and take care to use Turkish references when sufficiently relevant.

References should be numbered with arabic numerals in the order of citation in the main text. References should be indicated in paranthesis at the end of the sentence or just after the author's name if mentioned in the text.

The references should follow the Vancouver style .

Abbreviations of journal titles should be done in accordance with journal abbreviations used in MEDLINE (www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals). For publications with 6 or fewer authors, a list of all authors is required, for publications with 7 or more authors, the first 6 authors should be listed, followed by "et al".

Detailed information about reference styles and punctuations with samples are available at https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Please find below the examples for the most frequently used references:

Articles in Journals

- **Standard journal article (with six or less authors):**

Kutcher S, Wei Y, Coniglio C. Mental health literacy: past, present, and future. *Can J Psychiatry*. 2016;61:154-8.

- **Standard journal article (with seven or more authors):**

Zhou S, Ma Y, Shi Y, Tang L, Zheng Z, Fang F, et al. Mean platelet volume predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol*. 2018;36:104-9.

- **Article in a supplement:**

Yoon RS, Patel JN, Liporace FA. Nail and Plate Combination Fixation for Periprosthetic and Interprosthetic Fractures. *J Orthop Trauma* 2019;33 (Suppl 6):S18-S20.

- **Editorial:**

Dirchwolf M, Marciano S, Martínez J, Ruf AE. Unresolved issues in the prophylaxis of bacterial infections in patients with cirrhosis. [Editorial] *World J Hepatol*. 2018;10:892-7.

- **Article published electronically ahead of the print version:**

Stanojcic N, Hull C, O'Brart DP. Clinical and material degradations of intraocular lenses: A review. *Eur J Ophthalmol*. 2019 Aug 6: 1120672119867818. [Epub ahead of print]

Books and Other Monographs

- **Book with editor(s) as author:** Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, editors. *Genetics in Medicine*. 6th ed. Pennsylvania: WB. Saunders; 2001.

- **Chapter in a book:** Kelly A, Stanley CA. Hyperinsulinism. In: Sarafoglu K, Hoffman GF, Roth KS, editors. *Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism*. 1st ed. New York: Mc Graw-Hill Companies; 2009:465-78.

Electronic Material

- **Article only the internet:**

Rolfjord LB, Skjerven HO, Bakkeheim E, Berents TL, Carlsen KH, Carlsen KCL. Quality of life, salivary cortisol and atopic diseases in young children. *PLoS One* 2019 Aug 30;14(8):e0214040. doi: 10.1371/journal.pone.0214040. Erişim adresi:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0214040>

- **Part of a homepage/Web site:** European Clinical Research Infrastructure Network [Internet]. Trial Management. [Erişim tarihi: 02 Eylül 2019]. Erişim adresi: <https://www.ecrin.org/activities/trial-management>.

SUBMISSION of the MANUSCRIPT

Please submit manuscripts exclusively online at: <https://www.journalagent.com/deutip/> which is also available at the web site of the journal (<https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>).

Before submitting the manuscript please ensure the following :

- The abbreviations must be defined the first time they are used and should be displayed in parentheses after the definition. Authors should avoid abbreviations in the title, abstract and at the beginning of the sentences.
- Decimal fractions in the text, tables and figures should be separated by decimals points in sections in English and commas in sections in Turkish.
- Measurements should be reported in metric units. It is appropriate to state the laboratory results in the International System of Units (SI) as well as the local units being used.
- Measurements and statistical data should be stated as numbers unless at the beginning of the sentence. Numbers with no unit and ≤ 9 should be stated in written form.
- Generical names of the drugs should be preferred instead of the commercial names.
- The names of the diseases should be in accordance with the Health Topics of World Health Organization stated at <https://www.who.int>.

Before ending the submission, please be sure that all files below are uploaded:

- Title page
 - o The title and short title
 - o The name, affiliation and academic degree of each author
 - o The e mail address and full contact information of the correspondence author
 - o The word count for the main text and the abstract
 - o Number of figures, tables and number of references
 - o The information about whether submitted manuscript has previously been presented at a meeting (name, date, city) and whether it is a preliminary study or part of a thesis
 - o Sources of support
 - o Conflict of Interest declaration
- Abstract
- Main text
- Figures
- Ethical approval and informed consent
- Transfer of Copyright Agreement Form
- Acknowledgements (if necessary)
- ORCID IDs of all authors

If a revision is required, along with the revised version of the manuscript, the author should submit a “Response to Reviewers” which states in detail how each issue raised by the reviewers has been covered. The revised manuscript should be marked and/or annotated regarding the revisions.

POST ACCEPTANCE

Proofs: Manuscripts accepted for publication are edited for grammar, punctuation and format; then a PDF proof is sent to the corresponding author to check for editing and type setting accuracy. Major changes to the articles as accepted for publication will not be considered at this stage. The author is expected to complete the proof check within 2 days.

DOI number: Following the proof check, the manuscripts are provided with a DOI number and published on the journal’s webpage.

Offprints: The electronic files of typeset articles in Adobe Acrobat PDF format are provided free of charge.

Correspondance:

Dokuz Eylül University Medical Faculty

(J DEU Med) Editorial Office

35340 – IZMIR/TURKEY

E-mail: tipdergisi@deu.edu.tr

Phone: 0090 232 412 2263

Web site: <https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>