

Journal of Contemporary Medicine

YEAR: 2019 VOLUME: 9 ISSUE: 2





EDITOR-IN-CHIEF Resul YILMAZ

ASSOCIATE EDITORS Fikret ERDEMİR

Mustafa ÖZÇETİN

Mustafa ALTAY

Atilla ŞENAYLI

ADVISORY BOARD

Hülya BAYIR, USA

Maciej BURA, Poland

Sancak YÜKSEL, USA

Ashrarur Rahman MITUL, Bagladesh

Yau Sui YU, Hong Kong

Mustafa ALTAY, Turkey

Zhiqiang LIU, England

Abid QAZI, Istanbul

Ahmet DEMİR, Turkey

Obehi H OKOJIE, Nijerya

Ilhama JAFARLI, King Fahad Med. City

Zafar ZAHEER, Pakistan

İsmail SARI, Turkey

İlknur BOSTANCI, Turkey

Yücel YAVUZ, Turkey

Ahmet BAYDIN, Turkey

Sevil ÇAYLI, Turkey

Nihal HATIPOĞLU, Turkey

Cengiz ÇOKLUK, Turkey

Atilla ŞENAYLI, Turkey

Keramettin AYDIN, Turkey

Ömer ERDEVE, Turkey

Bahtiyar DEMİRALP, Turkey

İbrahim TÜRKCÜER, Turkey

Mehmet ÇETİNKAYA, Turkey

Sebahattin VURUCU, Turkey

Mehmet Ali KURÇER, Turkey

Murat ERDOĞAN, Turkey

Metin AKBULUT, Turkey

VOLUME 9 ISSUE 2 YEAR 2019

The Owner and Publishing Manager on behalf of
the Journal of Contemporary Medicine

Doç. Dr. Resul YILMAZ

Address: Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk
Yoğun Bakım Bilim Dalı Alaeddin Keykubat
Yerleşkesi Selçuklu/Konya 42075 Türkiye

Phone: +90 (332) 241 50 00-445 13

Fax: +90 (332) 241 21 84

e-mail: cagdastipdergisi@gmail.com

web: <http://www.jcontempmed.com>



INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

AIM AND SCOPE

Journal of Contemporary Medicine is published quarterly for four issues. Its purpose is to publish high-quality original clinical and experimental studies, case reports and letters to the editor.

Journal of Contemporary Medicine provides open access for academic publications. The journal provides free access to the full texts of all articles immediately upon publication.

The Journal will not consider manuscripts any that have been published elsewhere, or manuscripts that are being considered for another publication, or are in press. Studies previously announced in the congresses are accepted if this condition is stated. If any part of a manuscript by the same author(s) contains any information that was previously published, a reprint or a copy of the previous article should be submitted to the Editorial Office with an explanation by the authors.

All manuscripts are reviewed by the Editor, Associate Editor or a member of the Editorial Board. The Editor, Associate Editor and the member of the Editorial Board have right not to publish or send back to author(s) to be amended, edit or reject the manuscript. For further review, the Associate Editor or Editorial Board member sends the article to the referee(s). If necessary, author(s) may be invited to submit a revised version of the manuscript. This invitation does not imply that the manuscript will be accepted for publication. Revised manuscripts must be sent to the Editorial Office within 21 days, otherwise they will be considered as a new application. The corresponding author will be notified of the decision to accept or reject the manuscript for publication.

Statements and suggestions published in manuscripts are the authors' responsibility and do not reflect the opinions of the Editor, Associate Editors and the Editorial Board members.

The manuscript will not be returned to the authors whether the article is accepted or not. Copyright fee is not paid for the articles published in the journal. A copy of the journal will be sent to the corresponding author.

Language of the Journal

The official languages of the Journal are Turkish and English. The

manuscripts that are written in Turkish have abstracts in English, which makes the abstracts available to a broader audience.

Authorship Criteria

After accepted for publication, all the authors will be asked to sign "Copyright Transfer Form" which states the following: "This work is not under active consideration for publication, has not been accepted for publication, nor has it been published, in full or in part (except in abstract form). I confirm that the study has been approved by the ethics committee." All authors should agree to the conditions outlined in the form.

Journal of Contemporary Medicine has agreed to use the standards of the International Committee of Medical Journal Editors. The author(s) should meet the criteria for authorship according to the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication. It is available at www.icmje.org.

Ethical Responsibility

Patient anonymity should be preserved and all studies on patients must include a statement that informed consent and approval of ethical committee were obtained. Written permission from identifiable patients appearing in photographs (as in case reports) must be obtained by the author(s) and must be surface mailed or faxed to the Editorial Office.

Any experiments involving animals must include a statement in the Materials and Methods section giving assurance that all animals have received humane care in compliance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html) and indicating approval by the institutional ethical review board.

Note also that for publishing purposes, the Journal requires acknowledgement of any potential conflicts of interest. This should involve acknowledgement of grants and other sources of funds that support reported research and a declaration of any relevant industrial links or affiliations that the authors may have.

TYPES OF MANUSCRIPT

Manuscripts should be submitted online via www.jcontempmed.com

Original Articles should not exceed 3000 words and should



be arranged under the headings of Abstract (not more than 250 words), Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusion and References.

Case Reports should not exceed 1000 words and 10 references, and should be arranged as follows: Abstract, Introduction, Case Report, Discussion and References. It may be accompanied by only one figure or table.

Letter to the Editor should not exceed 500 words. Short relevant comments on medical and scientific issues, particularly controversies, having no more than five references and one table or figure are encouraged. Where letters refer to an earlier published paper, authors will be offered right of reply.

Reviews are not accepted unless written on the invitation of the Editorial Board.

PREPARATION OF MANUSCRIPTS

All articles submitted to the Journal must comply with the following instructions:

- Submissions should be doubled-spaced and typed in Arial 10 points.
- All pages should be numbered consecutively in the top right-hand corner, beginning with the title page.
- The title page should not include the names and institutions of the authors.
- The manuscript should be presented in the following order: Title page, Abstract (English, Turkish), Keywords (English, Turkish), Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusion, Acknowledgements (if present), References, Figure Legends, Tables (each table, complete with title and foot-notes, on a separate page) and Appendices (if present) presented each on a separate page.

Title

The title should be short, easy to understand and must define the contents of the article.

Abstract

Abstract should be in both English and Turkish and should consist "Aim, Materials and Methods, Results and Conclusion".

The purpose of the study, the setting for the study, the subjects, the treatment or intervention, principal outcomes measured, the type of statistical analysis and the outcome of the study should be stated in this section (up to 250 words). Abstract should not include reference. No abstract is required for the letters to the Editor.

Keywords

Not more than five keywords in order of importance for indexing purposes should be supplied below the abstract and should be selected from Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH), available at www.nlm.nih.gov/meshhome.html.

Text

Authors should use subheadings to divide sections regarding the type of the manuscript as described above. Statistical methods used should be specified in the Materials and Methods section.

References

In the text, references should be cited using Arabic numerals in parenthesis in the order in which they appear. If cited only in tables or figure legends, they should be numbered according to the first identification of the table or figure in the text. Names of the journals should be abbreviated in the style used in Index Medicus. The names of all authors should be cited when there are six or fewer; when seven or more, the first three should be followed by et al. The issue and volume numbers of the referenced journal should be added.

References should be listed in the following form:

Journal article

Teke Z, Kabay B, Aytekin FO et al. Pyrrolidine dithiocarbamate prevents 60 minutes of warm mesenteric ischemia/reperfusion injury in rats. *Am J Surg* 2007;194(6):255-62.

Supplement

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19(Suppl 25): 3-10.

Online article not yet published in an issue

Butterly SJ, Pillans P, Horn B, Miles R, Sturtevant J. Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital. *Intern Med J* doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01988.x



JOURNAL OF CONTEMPORARY MEDICINE

Formerly Çağdaş Tıp Dergisi

Book

Sample 1: Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

Sample 2: Sümbüloğlu K, Akdağ B. Regresyon Yöntemleri ve Korelasyon Analizi. Hatiboğlu Yayınevi: Ankara; 2007.

Chapter in a book

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 931-13.

Journal article on the Internet

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]; 102. Available from: www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm

Website

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 Jul 2002]. Available from: www.cancer-pain.org

An organization as an author

The Intensive Care Society of Australia and New Zealand. Mechanical ventilation strategy in ARDS: Guidelines. Int Care J Aust 1996;164:282-4.

Acknowledgements

The source of financial grants and the contribution of colleagues or institutions should be acknowledged.

Tables

Tables should be complementary, but not duplicate information contained in the text. Tables should be numbered consecutively in Arabic numbers, with a descriptive, self-explanatory title above the table. All abbreviations should be explained in a footnote. Footnotes should be designated by symbols in the following order: *, †, ‡, §, ¶.

Figures

All illustrations (including line drawings and photographs) are classified as figures. Figures must be added to the system as separate .jpg or .gif files (approximately 500x400 pixels, 8 cm

in width and at least 300 dpi resolution). Figures should be numbered consecutively in Arabic numbers and should be cited in parenthesis in consecutive order in the text.

Figure Legends

Legends should be self-explanatory and positioned on a separate page. The legend should incorporate definitions of any symbols used and all abbreviations and units of measurements should be explained. A letter should be provided stating copyright authorization if figures have been reproduced from another source.

Measurements and Abbreviations

All measurements must be given in metric system (Système International d'Unités, SI). Example: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/h, mL/kg/min, L/min, mmHg, etc. Statistics and measurements should always be given in numerals, except where the number begins a sentence. When a number does not refer to a unit of measurement, it is spelt out, except where the number is greater than nine.

Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned. Some common abbreviations can be used, such as iv, im, po, and sc.

Drugs should be referred to by their generic names, rather than brand names.

Editorial Correspondence

Doç. Dr. Resul YILMAZ
Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı
Alaeddin Keykubat Yerleşkesi Selçuklu/Konya 42075 Türkiye
Phone: +90 (332) 241 50 00-44513
Faks: +90 (332) 241 21 84

Çağdaş Tıp Dergisi

(Journal of Contemporary Medicine)
<http://www.jcontempmed.com>
e-posta: cagdastipdergisi@gmail.com

Checklist for Manuscripts

Review guide for authors and instructions for submitting manuscripts through the electronic submission, website at

<http://www.jcontempmed.com>



YAZARLARA BİLGİ

AMAÇ ve KAPSAM

Çağdaş Tıp Dergisi, üç ayda bir yayımlanır ve dört sayı ile bir cilt tamamlanır. Dergi; tüm tıp alanlarıyla ilgili nitelikli klinik ve deneysel araştırmaları, olgu sunumlarını ve editöre mektupları yayımlar.

Çağdaş Tıp Dergisi, bilimsel yayınlara açık erişim sağlar. Dergi basımından hemen sonra, makalelerin tam metinlerine ücretsiz ulaşılabilir.

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş çalışmalar, bu durum belirtilmek koşuluyla kabul edilir. Makale, yazar(lar)ın daha önce yayımlanmış bir yazısındaki konuların bir kısmını içeriyorsa bu durum belirtilmeli ve yeni yazı ile birlikte önceki makalenin bir kopyası da Yayın Bürosu'na gönderilmelidir.

Gönderilen yazılar; Editör, Editör Yardımcısı ya da Yayın Kurulu Üyesi tarafından incelenir. Editör, Editör Yardımcısı ya da Yayın Kurulu Üyesi, yayın koşullarına uymayan yazıları yayımlamamak, düzeltmek üzere yazar(lar)a geri göndermek, biçimce düzenlemek veya reddetmek yetkisine sahiptir. Editör, Editör Yardımcısı ya da Yayın Kurulu Üyesi, uygun gördüğü yazıyı incelenmek üzere danışman(lar)a gönderir. Gerekli olduğu durumlarda, yazar(lar)dan düzeltme istenebilir. Yazardan düzeltme istenmesi, yazının yayımlanacağı anlamına gelmez. Bu düzeltmelerin en geç 21 gün içinde tamamlanıp dergiye gönderilmesi gereklidir. Aksi halde yeni başvuru olarak değerlendirilir. Sorumlu yazara yazının kabul veya reddedildiğine dair bilgi verilir.

Dergide yayımlanan yazıların etik, bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazar(lar)a ait olup Editör, Editör Yardımcısı ve Yayın Kurulu'nun görüşlerini yansıtmaz.

Dergide yayımlanması kabul edilse de edilmese de, yazı materyali yazarlara geri verilmez. Dergide yayımlanan yazılar için telif hakkı ödenmez. Bir adet dergi, sorumlu yazara gönderilir.

Derginin Yazı Dili

Derginin yazı dili Türkçe ve İngilizcedir. Dili Türkçe olan yazılar, İngilizce özetleri ile yer alır. Yazının hazırlanması sırasında, Türkçe kelimeler için Türk Dil Kurumundan (www.tdk.gov),

tr), teknik terimler için Türk Tıp Terminolojisinden (www.tipterimleri.com) yararlanılabilir.

Yazarlık Kriterleri

Dergide yayımlanması uygun bulunan tüm yazıların araştırma ve yayın etiğine uygun hazırlandığı, varsa sağlanan fonun kaynağının tanımlandığı, başka yerde yayımlanmadığı veya yayımlanmak üzere gönderilmediği, çalışmaya katılan tüm yazarlar tarafından yazının son halinin onaylandığı, yayımlanacak yazı ile ilgili telif haklarının dergiye devredildiği, tüm yazarların imzaları ile "Yayın Hakkı Devir Formu"nda belirtilmesi gerekir.

Çağdaş Tıp Dergisi, Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Kurulu'nun (International Committee of Medical Journal Editors) "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 kullanmayı kabul etmektedir. Bu konudaki bilgiye www.icmje.org adresinden ulaşılabilir.

Etik Sorumluluk

Hastaların gizlilik haklarına saygı gösterilmeli, aydınlatılmış onamları mutlaka alınmalı, aydınlatılmış onam ile Etik Kurul onayı alındığı bilimsel yazının içinde belirtilmelidir. Fotoğraflarda yüzü belli olan hastalardan yazılı izin alınmalı ve Dergi Editörlüğüne posta ya da faks yoluyla iletilmelidir.

Çağdaş Tıp Dergisi, deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda, genel kabul gören ilgili etik kurallara uyulması zorunluluğunu hatırlatır. Alınmış Etik Kurul Onayı, makale ile birlikte sisteme yüklenmelidir.

Yazar(lar), ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum varlığında; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb. ile nasıl bir ilişkisi olduğunu sunum sayfasında Editöre bildirmelidir. Böyle bir durumun yokluğu da yine ayrı bir sayfada belirtilmelidir.

YAZI TÜRLERİ

Yazılar, elektronik ortamda www.cagdastipdergisi.com adresine gönderilir.

Orijinal makaleler , 3000 sözcük sayısını aşmamalı, "Öz (250 sözcükten fazla olmamalı), Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Kaynaklar" bölümlerinden oluşmalıdır.



Olgu Sunumu , “Öz, Giriş, Olgu Sunumu, Tartışma, Kaynaklar” şeklinde düzenlenmelidir. En fazla 1000 sözcük ve 10 kaynak ile sınırlıdır. Sadece bir tablo veya şekil ile desteklenebilir.

Editöre Mektup , yayımlanan metinlerle veya mesleki konularla ilgili olarak 500 sözcüğü aşmayan ve beş kaynak ile bir tablo veya şekil içerecek şekilde yazılabilir. Ayrıca daha önce dergide yayınlanmış metinlerle ilişkili mektuplara cevap hakkı verilir.

Yayın Kurulu'nun daveti üzerine yazılanlar dışında derleme kabul edilmez.

MAKALENİN HAZIRLANMASI

Dergide yayınlanması istenilen yazı için aşağıdaki kurallara uyulmalıdır.

- Yazı; iki satır aralıklı olarak, Arial 10 punto ile yazılmalıdır.
- Sayfalar başlık sayfasından başlamak üzere, sağ üst köşesinde numaralandırılmalıdır.
- Online makale sistemine yüklenen word dosyasının başlık sayfasında (makalenin adını içeren başlık sayfası), yazarlara ait isim ve kurum bilgileri yer almamalıdır.
- Makale, şu bölümleri içermelidir: Her biri ayrı sayfada yazılmak üzere; Türkçe ve İngilizce Başlık Sayfası, Öz, Abstract, Anahtar Sözcükler, Keywords, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Açıklamalar (varsa), Kaynaklar, Şekil Alt Yazıları, Tablolar (başlıkları ve açıklamalarıyla beraber), Ekler (varsa).

Yazının Başlığı

Kısa, kolay anlaşılır ve yazının içeriğini tanımlar özellikte olmalıdır.

Özetler

Türkçe (Öz) ve İngilizce (Abstract) olarak yazılmalı, Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç (Aim, Materials and Methods, Results, Conclusion) olmak üzere dört bölümden oluşmalı, en fazla 250 sözcük içermelidir. Araştırmanın amacı, yapılan işlemler, gözlemsel ve analitik yöntemler, temel bulgular ve ana sonuçlar belirtilmelidir. Özetle kaynak kullanılmamalıdır. Editöre mektup için özet gerekmemektedir.

Anahtar Sözcükler

Türkçe Öz ve İngilizce Abstract bölümünün sonunda, Anahtar Sözcükler ve Keywords başlığı altında, bilimsel yazının ana başlıklarını yakalayan, Index Medicus Medical Subject Headings

(MeSH)'e uygun olarak yazılmış en fazla beş anahtar sözcük olmalıdır. Anahtar sözcüklerin, Türkiye Bilim Terimleri'nden (www.bilimterimleri.com) seçilmesine özen gösterilmelidir.

Metin

Yazı metni, yazının türüne göre yukarıda tanımlanan bölümlerden oluşmalıdır. Uygulanan istatistiksel yöntem, Gereç ve Yöntem bölümünde belirtilmelidir.

Kaynaklar

Çağdaş Tıp Dergisi, Türkçe kaynaklardan yararlanmaya özel önem verdiğini belirtir ve yazarların bu konuda duyarlı olmasını bekler.

Kaynaklar metinde yer aldıkları sırayla, cümle içinde atıfta bulunulan ad veya özelliği belirten kelimenin hemen bittiği yerde ya da cümle bitiminde noktadan önce parantez içinde Arabik rakamlarla numaralandırılmalıdır. Metinde, tablolarda ve şekil alt yazılarında kaynaklar, parantez içinde Arabik numaralarla nitelendirilir. Sadece tablo veya şekil alt yazılarında kullanılan kaynaklar, tablo ya da şeklin metindeki ilk yer aldığı sıraya uygun olarak numaralandırılmalıdır. Dergi başlıkları, Index Medicus'ta kullanılan tarza uygun olarak kısaltılmalıdır. Kısaltılmış yazar ve dergi adlarından sonra nokta olmamalıdır. Yazar sayısı altı veya daha az olan kaynaklarda tüm yazarların adı yazılmalı, yedi veya daha fazla olan kaynaklarda ise üç yazar adından sonra et al. veya ve ark. yazılmalıdır. Kaynak gösterilen derginin sayı ve cilt numarası mutlaka yazılmalıdır.

Kaynaklar, yazının alındığı dilde ve aşağıdaki örneklerde görüldüğü şekilde düzenlenmelidir.

Dergilerdeki yazılar

Teke Z, Kabay B, Aytakin FO et al. Pyrrolidine dithiocarbamate prevents 60 minutes of warm mesenteric ischemia/reperfusion injury in rats. Am J Surg 2007;194(6):255-62.

Ek sayı (Supplement)

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. Eur J Anaesthesiol 2002;19(Suppl 25):3-10.

Henüz yayınlanmamış online makale
Butterly SJ, Pillans P, Horn B, Miles R, Sturtevant J. Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital. Intern Med J doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01988.x



JOURNAL OF CONTEMPORARY MEDICINE

Formerly Çağdaş Tıp Dergisi

Kitap

Örnek 1: Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

Örnek 2: Sümbüloğlu K, Akdağ B. Regresyon Yöntemleri ve Korelasyon Analizi. Hatiboğlu Yayınevi: Ankara; 2007.

Kitap bölümü

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. I n: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93113.

İnternet makalesi

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]; 102. Available from: www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm

Web Sitesi

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 July 2002]. Available from: www.cancer-pain.org

Yazar olarak bir kuruluş

The Intensive Care Society of Australia and New Zealand. Mechanical ventilation strategy in ARDS: Guidelines. Int Care J Aust 1996;164:282-4.

Açıklamalar

Varsa finansal kaynaklar, katkı sağlayan kurum, kuruluş ve kişiler bu bölümde belirtilmelidir.

Tablolar

Tablolar metni tamamlayıcı olmalı, metin içerisinde tekrarlanan bilgiler içermemelidir. Metinde yer alma sıralarına göre Arabik sayılarla numaralandırılıp tablonun üstüne kısa ve açıklayıcı bir başlık yazılmalıdır. Tabloda yer alan kısaltmalar, tablonun hemen altında açıklanmalıdır. Dipnotlarda sırasıyla şu semboller kullanılabilir: *, †, ‡, §, ¶.

Şekiller

Şekil, resim, grafik ve fotoğrafların tümü "Şekil" olarak adlandırılmalı ve ayrı birer .jpg veya .gif dosyası olarak (yaklaşık 500x400 piksel, 8 cm eninde ve en az 300 dpi çözünürlükte) sisteme eklenmelidir. Şekiller metin içinde kullanım sıralarına

göre Arabik rakamla numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde gösterilmelidir.

Şekil Alt Yazıları

Şekil alt yazıları, her biri ayrı bir sayfadan başlayarak, şekillere karşılık gelen Arabik rakamlarla çift aralıklı olarak yazılmalıdır. Şeklin belirli bölümlerini işaret eden sembol, ok veya harfler kullanıldığında bunlar alt yazıda açıklanmalıdır. Başka yerde yayınlanmış olan şekiller kullanıldığında, yazarın bu konuda izin almış olması ve bunu belgelemesi gerekir.

Ölçümler ve Kısaltmalar

Tüm ölçümler metrik sisteme (Uluslararası Birimler Sistemi, SI) göre yazılmalıdır. Örnek: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/h, mL/kg/min, L/min, mmHg, vb. Ölçümler ve istatistiksel veriler, cümle başında olmadıkları sürece rakamla belirtilmelidir. Herhangi bir birimi ifade etmeyen ve dokuzdan küçük sayılar yazı ile yazılmalıdır.

Metin içindeki kısaltmalar, ilk kullanıldıkları yerde parantez içinde açıklanmalıdır. Bazı sık kullanılan kısaltmalar; iv, im, po ve sc şeklinde yazılabilir.

İlaçların yazımında jenerik isimleri kullanılmalıdır.

İletişim

Doç. Dr. Resul YILMAZ

Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı

Alaeddin Keykubat Yerleşkesi Selçuklu/Konya 42075 Türkiye

Tel: +90 (332) 241 50 00-44513

Faks: +90 (332) 241 21 84

Journal of Contemporary Medicine

(Çağdaş Tıp Dergisi)

<http://www.cagdastipdergisi.com>

e-posta: cagdastipdergisi@gmail.com

Kontrol Listesi

- Türkçe ve İngilizce başlık,
- Türkçe ve İngilizce özet
- Türkçe ve İngilizce anahtar sözcükler (En fazla 5 sözcük)
- İki satır aralıklı yazılmış metin (Arial, 10 punto)
- Kurallara uygun hazırlanmış tablo ve şekiller
- Kurallara uygun yazılmış kaynaklar
- İmzalı "Yayın Hakkı Devir Formu" (makale yayın için kabul edildikten sonra istenmektedir)



CONTENTS

VOLUME 9 ISSUE 2 YEAR 2019 e-ISSN 2667-7180

ORIGINAL ARTICLES

Thiol-disulphide homeostasis in noncomplicated chronic otitis media /

Komplikasyonsuz kronik otitis mediada thiol/disülfid dengesi

Bozdemir K, Ulusoy B, Sezgin A, Akkoz A, Erel Ö, Korkmaz MH 119

Prevalence of work related neck and shoulder pain among office receptionist of Karachi /

Karacı ofis resepsiyonistlerinde işle ilgili boyun ve omuz ağrısı prevalansı

Rajput HI, Khan MA, Asif M, Kafeel M, Kubra KT, Chughtai MJB, Chughtai MRB..... 123

An examination of the relationship between alexithymia and somatic complaints of mothers and obsessive-compulsive features of children /

Annelerin aleksitimi ve somatik yakınmalar ile çocukların obsesif

kompulsif özellikleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

Ünübol H, Yılmaz Kaya MB 128

Medikal tedaviye yanıtız duktus arteriosuslu preterm infantların tedavisinde güvenli bir yöntem:

Yatakbaşı cerrahi ligasyon / A safe method for the treatment of ductus arteriosus preterm infants unresponsive to medical therapy: Bedside surgical pda ligation

Bozkaya D, Atalay A, Korkut S, Tayman C, Taşoğlu İ..... 135

Management of ovarian tumors and adnexal torsion in children; how to save? /

Çocuklarda over

tümörlerinin ve adneks torsiyonlarının sağaltımı; nasıl kurtarabiliriz?

Yağız B, Karaman A, Erdoğan D 140

Evaluation of epicardial fat thickness and carotid intima-media thickness in the patients with subclinical and overt hypothyroidism /

Subklinik ve aşıkır hipotiroidili hastalarda epikardiyal yağ kalınlığı ve karotisintima-media

kalınlığının değerlendirilmesi

Doğan A, Karabulut A, Kılınç F, Pekkolay Z, Tuzcu AK..... 145

The relation of chronic idiopathic urticaria with fibromyalgia, sleep disturbance and anxiety /

Kronik idiyopatik ürtiker ile fibromyalji, uyku bozukluğu ve anksiyete ilişkisi

Koca TT, Nazik H, Mülayım MK, Öztürk P 151

Demir eksikliği anemisi bulunan çocuklarda demir yerine koyma tedavisinin iştah üzerine etkisi /

The effect of iron replacement therapy on appetite in children with iron deficiency anemia

Yılmaz R, Asan Y 156

Retinal ven tıkanıklığına bağlı oluşan maküler ödem tedavisinde intravitreal deksametazon implantın erken dönem sonuçları /

Early results of the intravitreal dexamethasone implant in the treatment of macular edema

due to retinal vein occlusion

Konuk ŞG, Eşki Yücel Ö, Can E 163



CONTENTS

VOLUME 9 ISSUE 2 YEAR 2019 e-ISSN 2667-7180

ORIGINAL ARTICLES

- Endoskopik ultrasonografi yapılan olgularda propofol ketamin veya fentanil ilavesinin sedo-analjezi kalitesi üzerine etkileri** / Effects of ketamine or fentanyl addition to propofol on the quality of sedo-analgesia during endoscopic ultrasonography
Daşkaya H, Uysal H, Yılmaz İnal F, Esen A, Karaaslan K 167
- Postoperatif hasta kontrollü analjezi uygulaması: Tek merkez deneyimi** / Postoperative patient-controlled analgesia: A single center experience
Şenaylı Y, Salman MA, Şahin A 171

CASE REPORTS

- Opioid kullanım bozukluğu olan ergende pregabalın kötüye kullanımı** / The pregabalin abuse in adolescent case that opioid using disorder
Kardaş Ö, Kardaş B 177
- Nadir bir neonatal adneksiyal kitle nedeni: İntrauterin over torsiyonu** / A rare neonatal adnexial mass cause: Intrauterine over torsion
Yılmaz FH, Gültekin ND, Yücel M, Emiroğlu N, Altunhan H 180

REVIEWS

- Normal placentel development and the triad of placentel dysfunction: The maternal and fetal complications** / Normal plasental gelişim ve plasental disfonksiyon triadı: Maternal ve fetal komplikasyonlar
Hough A, Chandra SB 183
- Her okula bir hemşire: Kaynaştırma öğrencileri ve sağlık gereksinimleri** / A nurse for each school: Inclusive students and their health needs
Kabasakal E 191



Thiol-disulphide homeostasis in noncomplicated chronic otitis media

Komplikasyonsuz kronik otitis mediada tiol/disülfid dengesi

Kazım Bozdemir,¹ Bülent Ulusoy,² Arife Sezgin,³ Ahmet Akkoz,⁴
 Özcan Erel,⁵ Mehmet Hakan Korkmaz¹

¹Department of Otorhinolaryngology, Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

²Department of Otorhinolaryngology, Selçuk University Faculty of Medicine, Konya, Turkey

³Department of of Otorhinolaryngology, Atatürk Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

⁴Department of Otorhinolaryngology, Alaca State Hospital, Çorum, Turkey

⁵Department of Clinical Biochemistry, Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine Ankara, Turkey

Abstract

Introduction: We hypothesized that oxidative stress plays a role in the pathogenesis of chronic otitis media, chronic mucosal inflammatory disease. We aimed to investigate a novel oxidative stress marker in this study.

Methods: Thirty patient with chronic otitis media as the patient group and 30 healthy volunteer subjects as the control group were admitted to the study. Blood samples were taken when they admitted to our clinic before surgical intervention. In healthy volunteers, blood samples were taken when they were admitted to our policlinic. Thiol/disulphide levels were analyzed with a newly developed method by Erel and Neselioglu.

Results: 30 subjects were included in chronic otitis media group (20 females, 10 males). 30 subjects were included in the control group (8 females and 22 males). Sex distribution within the groups was significantly different ($p=0.004$). There was no significant difference between groups with respect to the age distribution ($p=0.072$). Measured native thiol, disulphide and total thiol values of the groups were not significantly different from each other.

Discussion and Conclusion: This study demonstrated that although dynamic thiol/disulphide homeostasis was shifted towards disulphide formation as a result of thiol oxidation in patients with chronic otitis media. But we could not find any significant difference between groups.

Keywords: Chronic otitis media; oxidative stress; thiol/disulphide homeostasis

Özet

Amaç: Kronik mukozal inflamatuvar bir hastalık olan kronik otitis media patogeneğinde oksidatif stresin rol oynayabileceğini düşündük. Bu amaçla yeni bir oksidatif stres belirteci ile bu durumu araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Kronik otitis media tanısı konulan 30 hasta ve sağlıklı gönüllülerden oluşan 30 birey kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Kan örnekleri hastaneye yatışta ameliyat öncesinde alındı. Kontrol grubundaki kan örnekleri polikliniğimize başvuru esnasında alındı. Tiol/disülfid düzeyleri Erel ve Neşelioğlu tarafından geliştirilen yeni bir yöntemle analiz edildi.

Bulgular: Kronik otitis media grubuna 30 birey (20 kadın, 10 erkek) dahil edildi. Kontrol grubu olarak da 30 birey (8 kadın, 22 erkek) alındı. Gruplar içerisindeki cinsiyet dağılımındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.004$) iken yaş dağılımı açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0.072$). Ölçülen native tiol disülfid ve total tiol değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu.

Sonuç: Bu çalışma, kronik otitis mediada hastalarda tiol oksidasyonunun bir sonucu olarak dinamik tiol disülfid dengesi disülfid formasyonuna doğru kaydığını göstermesine rağmen gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Anahtar Sözcükler: Kronik otitis media; oxidative stress; thiol/disulphide homeostazisi.



Chronic otitis media (COM) is the inflammation of the mucosal lining the hollow space in the middle ear and airy spaces of the temporal bone for more than a three-month period with or without perforation of the eardrum. COM with cholesteatoma is characterized by the presence of an expanding growth consisting of keratinizing squamous epithelium in the middle ear and/or mastoid process.^[1] It is the leading cause of hearing loss and is associated with significant morbidity.^[2,3] Classically the pathology in COM is limited to the mucoperosteum. Any pathology exceeding this limit can result in complications such as osteitis, bone destruction and meningitis.^[4] Many studies have investigated the predisposing factors and pathogenesis of COM. Although COM has been described as a multifactorial disease, its etiopathogenesis has not been fully clarified.^[1,5] The pathogenesis of COM is thought to be multifactorial and it includes Eustachian tube dysfunction, allergy, viral/bacterial invasion, and reduced ciliary function of both the middle ear and Eustachian tube mucosa, smoke exposure.^[2]

Thiols are a class of organic compounds, also known as mercaptans, which include the sulfhydryl (ASH) group that has a critical role in preventing the formation of any oxidative stress situation in cells.^[6] Thiol (ASH) groups may be converted into reversible disulphide (SAS) bond structures by being oxidized by oxidant molecules in the environment.^[7] The disulphide bond structures thus formed can be reduced into thiol (ASH) groups again, and thus a thioldisulphide homeostasis is maintained. This thiol-disulphide homeostasis, which is a recently defined oxidative stress indicator, is of vital importance.^[8] The contribution of the dynamic thiol-disulphide homeostasis to antioxidant protection, detoxification,^[9] apoptosis,^[10] the regulation of enzymatic activity and cellular signal mechanisms,^[11] and also the pathogenesis of various chronic diseases such as diabetes,^[12] cancer,^[13] chronic renal disease, liver disorders^[14] and cardiovascular diseases^[15] have also been shown. Currently, there is no method that simultaneously measures the dynamic plasma thiol-disulphide balance by colorimetry.^[16] Whereas the double-sided thiol-disulphide balance can only be measured unilaterally since 1979,^[17] it can be fully assessed with a new colorimetric method recently developed by Erel&Neselioglu that is easy, reliable, sensitive, cheap, fast, highly accurate and repeatable, and which can be operated both manually and fully automatically.^[11]

In this study, we hypothesized that oxidative stress plays a role in the pathogenesis of this chronic mucosal inflammatory disease and we aimed to investigate a novel oxidative stress marker.

Materials And Methods

A total of 60 subjects (30 chronic otitis media and 30 healthy volunteer subjects) who admitted to the Ankara Atatürk Training and Research Hospital between April and September 2016 were included in this study. In chronic otitis media group included patients who suffer from hearing loss and ear drainage and physical examination revealed an eardrum perforation

without cholesteatoma any other invasive complication such as brain abscess, labyrinthine fistulas, and facial paralysis. This study has been designed in accordance with 2013 Brazil version of Helsinki Declaration and was approved by the local Ethics Committee. All participants have provided written consent. The principles of good clinical practices were followed during the study period.

Venous blood samples were taken to measure thiol/disulphide homeostasis parameters of all participants who were included in the study. Blood samples were taken when they admitted to our clinic before surgical intervention. In healthy volunteers, blood samples were taken when they were admitted to our polyclinic. After blood samples were quickly centrifuged at 1500 rpm for ten minutes, plasma and serum samples were separated. Serum samples have been stored at -80°C until all samples were obtained.

A new method developed by Erel and Neselioglu was used to measure thiol/disulphide levels. In summary, reducible disulphide bonds were first reduced to form free functional thiol groups. Unused reductant sodium borohydride was consumed and removed with formaldehyde, and all thiol groups including reduced and native ones were detected after reaction with 5,5'-dithiobis- (2-nitrobenzoic) acid. Half of the difference between total and native thiols provided the dynamic disulphide amount (-S-S). After the determination of native thiol (-SH) and disulphide (-S-S) amount, native thiol/disulphide ratio (-S-S/-SH) was calculated.

Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, USA) program was used for statistical analyses. Kolmogorov-Smirnov test was used to determine the distribution of data. Continuous variables with normal distribution were given as mean \pm standard deviation and continuous variables without normal distribution were given as median interquartile range [IQR]. Categorical variables were expressed as numbers and percentage. Continuous variables were compared with independent sample *t*-test, ANOVA, Mann Whitney test, and Kruskal-Wallis test where appropriate. Chi-square test and Fisher's exact chi-square test were used to compare categorical variables. The relationship between the numeric parameters was analyzed by Pearson and Spearman correlation analysis.

Results

A total of 60 subjects were evaluated in the study. 30 subjects were included in chronic otitis media group (20 females, 10 males). 30 subjects were included in the control group (8 females and 22 males). Sex distribution within the groups was significantly different ($p=0.004$) (Table 1).

Mean age was 37 (12-61) in chronic otitis media group whereas it was 31.2 in the control group. There was no significant difference between groups with respect to the age distribution ($p=0.072$). Measured native thiol, disulphide and total thiol values of the groups were not significantly different from each other (Table 2).

Table 1. Sex distribution within groups*

Groups	Male		Female		p
	n	%	n	%	
COM	20	66.7	10	33.3	0.004
Control	8	26.7	22	73.3	

COM: Chronic otitis media; *Chi square test.

Discussion

Thiols are a class of organic compounds that contain a sulfhydryl group (-SH), which is composed of hydrogen and a sulphur atom attached to a carbon atom.^[6] Those disulphide bonds can be reduced back to thiol groups; therefore, thiol/disulphide homeostasis is maintained.^[8] Thiols contribute the major portion of the total antioxidants present in the body and play an important role in defense against reactive oxygen species and also play critical roles in programmed cell death, detoxification, antioxidant protection, and regulation of cellular enzymatic activity.^[9,10] Recently, it is known that an abnormal thiol/disulfide homeostasis state is involved in the pathogenesis of various acute and chronic diseases.^[10] Measuring thiols in serum provides an indirect reflection of the antioxidative defense. The measurement of dynamic thiol/disulphide first started by a new automated method developed by Erel and Neselioglu.^[11] Under oxidative stress, disulphide level is expected to increase as thiol level decreases.

COM is characterized by the persistent infection and inflammation of the middle ear and mastoid air cells. This condition typically involves a perforation of the tympanic membrane, with intermittent or continuous logorrhea.^[18] As chronic otomastoiditis and Eustachian tube dysfunction persist, the tympanic membrane is weakened, which increases the likelihood of an atelectatic ear or cholesteatoma formation. The presence of mucin prevents the transmission of sound waves from the middle ear to the inner ear, leading to conductive hearing loss.^[2-5] Nevertheless, the etiopathogenesis of the

disease has not been fully clarified.^[1-5] Environmental and immunologic risk factors have been implied in the pathogenesis. Recurrent upper respiratory tract infections, presence of immunosuppressive disease, malnutrition, allergy, nasopharyngeal lymphatic tissue hypertrophy and craniofacial malformations all play a role in the pathogenesis. Many risk factors have been identified for the chronicity of the inflammation. In COM, an inflammation develops in the mucosal lining of spaces as a result of the immune responses to various stimuli. This persistent inflammatory stimulation causes pathologic changes in the tissues and inhibits healthy tissue recovery. Moreover, oxidative stress can damage ciliary structure by damaging cellular DNA and protein,^[19,20] thus leading to increased damage in the Eustachian tube and middle ear. In summary, the peroxidation of phospholipids in the cell membranes of the middle ear can prolong the duration of inflammation and thus lead to chronicity. Previously, Garca et al found significantly elevated serum and tissue sample levels of malondialdehyde which was a marker of lipid peroxidation and decreased levels of antioxidant enzymes like superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase.^[20] To the best of our knowledge, this is the first study that investigated thiol/disulphide homeostasis as a novel marker of oxidative stress in patients with COM and compared the results with healthy controls.

Although the disulphide values of the chronic otitis media patients were higher (as we approve shift to the disulphide formation was an indicator for the oxidative stress of the diseased tissue) we could not find any statistically significant difference in serum thiol and disulphide levels between control group and chronic otitis media groups.

There are several limitations in this study that should be taken into consideration. First, this was a pilot study representing an initial investigation into the relationship between chronic otitis media and thiol/disulphide homeostasis parameters. Second is inclusion of relatively small number of patients who were admitted to a single center. And inclusion criteria were not strict so groups were not homogenous both in sex and age.

Table 2. Sex distribution within groups*

Variables	COM		Control		Test statistics	
	Median (Min.; Max.)	Mean±SD	Median (Min.; Max.)	Mean±SD	Z; t	p
Age	35.5 (12.0; 61.0)	37.0±14.3	30.0 (18.0; 56.0)	31.2±9.9	1.797*	0.072
Native thiol	496.7 (380.9; 619.5)	498.2±51.8	505.6 (453.2; 634.0)	515.8±46.1	1.190*	0.234
Disulphide	19.4 (1.1; 34.2)	18.8±10.3	17.1 (5.4; 39.2)	18.5±9.4	0.192*	0.848
Total thiol	536.3 (389.0; 631.4)	535.8±56.6	541.9 (484.3; 672.0)	552.2±52.6	0.621*	0.535
Disulphide/total thiol	3.71 (0.17; 6.53)	3.46±1.84	3.09 (1.03; 7.29)	3.30±1.57	0.532*	0.595
Native thiol/total thiol	92.58 (86.94; 99.66)	93.08±3.68	93.91 (85.42; 97.94)	93.51±3.28	t=0.478**	0.634
Disulphide/native thiol	4.01 (0.17; 7.51)	3.80±2.12	3.29 (1.05; 8.53)	3.59±1.85	0.547*	0.584

COM: Chronic otitis media; Min.: Minimum; Max.: Maximum; SD: Standard deviation; *Mann-Whitney U test; **Independent samples' t test.

Conclusion

This study demonstrated that although dynamic thiol/disulphide homeostasis was shifted towards disulphide formation as a result of thiol oxidation in patients with chronic otitis media. But we could not find any significant difference between groups. Prospective and randomized controlled trials are necessary to confirm the pathophysiologic role of thiol/disulphide homeostasis in chronic otitis media. Further studies are required to optimize the use of this novel oxidative stress marker in conjunction with other established approaches.

Conflict of interest: There are no relevant conflicts of interest to disclose.

References

- Semaan MT, and Megerian CA. The pathophysiology of cholesteatoma. *Otolaryngol Clin North Am* 2006; 39:1143-1159.
- Stool SE BA, Berman S, et al. Otitis Media with Effusion in Young Children. Clinical Practice Guideline. In Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, US Department of Health and Human Services, 1994.
- Paap CM. Management of otitis media with effusion in young children. *Ann Pharmacother* 1996; 30:1291-1297.
- Yilmaz T, Kocan EG, Besler HT, et al. The role of oxidants and antioxidants in otitis media with effusion in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131:797-803.
- Baysal E, Aksoy N, Kara F, et al. Oxidative stress in chronic otitis media. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013; 270:1203-1208.
- Sen CK, and Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:653S-669S.
- Cremers CM, and Jakob U. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. *J Biol Chem* 2013; 288:26489-26496.
- Jones DP, and Liang Y. Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. *Free Radic Biol Med* 2009; 47:1329-1338.
- Biswas S, Chida AS, and Rahman I. Redox modifications of protein-thiols: emerging roles in cell signaling. *Biochem Pharmacol* 2006; 71:551-564.
- Circu ML, and Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radic Biol Med* 2010; 48:749-762.
- Erel O, and Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem* 2014; 47:326-332.
- Matteucci E, and Giampietro O. Thiol signalling network with an eye to diabetes. *Molecules* 2010; 15:8890-8903.
- Prabhu A, Sarcar B, Kahali S, et al. Cysteine catabolism: a novel metabolic pathway contributing to glioblastoma growth. *Cancer Res* 2014; 74:787-796.
- Rodrigues SD, Batista GB, Ingberman M, et al. Plasma cysteine/cystine reduction potential correlates with plasma creatinine levels in chronic kidney disease. *Blood Purif* 2012; 34:231-237.
- Kundi H, Ates I, Kiziltunc E, et al. A novel oxidative stress marker in acute myocardial infarction; thiol/disulphide homeostasis. *Am J Emerg Med* 2015; 33:1567-1571.
- Winther JR, and Thorpe C. Quantification of thiols and disulfides. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1840:838-846.
- Ellman G, and Lysko H. A precise method for the determination of whole blood and plasma sulfhydryl groups. *Anal Biochem* 1979; 93:98-102.
- P M. Chronic suppurative otitis media. *Am Fam Physician* 2013; 88:694-696.
- Dayasena R, Dayasiri M, Jayasuriya C, et al. Aetiological agents in chronic suppurative otitis media in Sri Lanka. *Australas Med J* 2011; 4:101-104.
- Garca MF, Turan M, Avsar B, et al. The evaluation of oxidative stress in the serum and tissue specimens of patients with chronic otitis media. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2015; 8:97-101.



Prevalence of work related neck and shoulder pain among office receptionist of Karachi

Karaçi ofis resepsiyonistlerinde işle ilgili boyun ve omuz ağrısı prevalansı

✉ Hira Islam Rajput,¹ ✉ Muhammad Atif Khan,¹ ✉ Muhammad Asif,¹ ✉ Muzna Kafeel,¹ ✉ Khadija Tul Kubra,¹
✉ Muhammad Jawwad Baig Chughtai,¹ ✉ Muhammad Riaz Baig Chughtai²

¹Isra Institute of Rehabilitation Sciences, Isra University, Karachi Campus, Pakistan

²College of Physiotherapy, Jinnah Postgraduate Medical Centre, Karachi, Pakistan

Abstract

Introduction: To determine the prevalence of work related neck and shoulder pain among office receptionist of Karachi.

Methods: It was a cross sectional study. Office receptionists from different private organizations of Karachi were selected by convenient sampling. After approval from Institutional Ethical Review Committee of Isra University, data was collected from January 2018 to June 2018. We selected office receptionist from both gender between 22 to 41 years of age. Those participants who had work experience of about one year using computer for at least two hours. A self-administered questionnaire was used to determine the work related neck and shoulder pain. Data was analyzed by SPSS version 21.

Results: The highest prevalence of work related neck and shoulder pain was found and their frequency was 72 and 62. 61% participants responded that pain starts when they perform their work. 47% participants responded that they keep their neck in bending position and shoulders elevated while using computer.

Discussion and Conclusion: The prevalence of work related neck pain and shoulder pain among office receptionist was 72%. Symptoms increases with the increase contact time with the computer. So the complaints of work related neck and shoulder pain among receptionist of Karachi are much higher when they perform their work. Therefore, it is recommended that as postural training and ergonomically designed furniture can decrease complaints of pain and occurrence of injuries, increase productivity, improve morale, and decrease work-related musculoskeletal disorders.

Keywords: Computer user; neck pain; postural training; prevalence; shoulder pain; work related musculoskeletal disorders

Özet

Amaç: Karaçi ofis resepsiyonistlerinde işle ilgili boyun ve omuz ağrısı prevalansını belirlemek.

Gereç ve Yöntem: Kesitsel bir çalışmadır. Karaçi'nin farklı özel kuruluşlarından ofis resepsiyonistleri uygun örnekleme ile seçildi. Isra Üniversitesi Etik İnceleme Komitesi'nden onay alındıktan sonra, veriler Ocak 2018 ile Haziran 2018 arasında toplandı. 22 ila 41 yaşları arasında her iki cinsiyetten en az iki saat boyunca bilgisayarı kullanan yaklaşık bir yıl iş tecrübesine sahip ofis resepsiyonistleri seçildi. İşe bağlı boyun ve omuz ağrısını belirlemek için kendi kendine uygulanan bir anket kullanılmıştır. Veriler SPSS 21 versiyonunda analiz edildi.

Bulgular: İşe bağlı en yüksek boyun ve omuz ağrısı prevalansının olduğu tespit edildi ve sıklığı 72 ve 62 idi. Katılımcıların% 61'i işlerini yaparken ağrı başladığını belirtti. Katılımcıların% 47'si boyunlarını bükülme pozisyonunda tuttuklarını ve bilgisayar kullanırken omuzlarının yüksek olduğunu belirtti.

Sonuç: Ofis resepsiyonistlerinde işe bağlı boyun ağrısı ve omuz ağrısı prevalansı %72 idi. Bilgisayarla temas süresinin artmasıyla birlikte belirtiler artar. Bu nedenle, Karaçi resepsiyonistleri arasında işle ilgili boyun ve omuz ağrısı şikayetleri işlerini yaparken çok daha fazladır. Bu nedenle postural eğitim ve ergonomik tasarımlı mobilyaların ağrı şikayetlerini ve yaralanma olaylarını azaltabileceği, üretkenliği arttıracığı, morali iyileştirebileceği ve işe bağlı kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarını azaltabileceği önerilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Bilgisayar kullanıcısı; boyun ağrısı; postural eğitim; prevalans; omuz ağrısı; işe bağlı kas-iskelet hastalıkları.

Musculoskeletal Disorders due to work (WMSD) [also known as Repetitive Strain Injury (RSI) or Cumulative

Trauma Disorder (CTD)] are the musculoskeletal disorders that have been developed due to work related issues. It may



involve different regions of body like upper extremity, lower extremity, cervical, back regions etc. The onset of these problems need to be known where as it is a common belief that it is caused by overuse.^[1]

Increased computer usage has been linked to a high prevalence of musculoskeletal symptoms in the neck and upper extremities.^[2] Office workers are frequently exposed to repetitive movement, awkward postures and manual handling tasks which are risk factors for developing musculoskeletal symptoms.^[3] They may also encounter psychosocial problems such as time pressures and stressful work. The role of psychosocial factors in the development and persistence of musculoskeletal symptoms is well recognized.^[2,3]

Pain, discomfort and disability in the neck, upper and lower limbs, and back are prevalent amongst people who are working. The conditions are most commonly known as musculoskeletal disorders (MSDs).^[4] MSD is impairments of joints, ligaments, muscles and its tendons, and the nerves or blood vessels supplied; with poor or localized circulation of blood, are caused by, depending on the work performance, and also by immediate environmental factors in which work is completed. Many of the musculoskeletal disorders are work related disorder and are multiplying disorders; which are due to repetitive risk factor to low or high intensity loads for a long period of time. Though, acute traumas like fractures; resulting from an accident, can also cause musculoskeletal disorders. MSD symptoms can differ from pain and discomfort to disability and reduced functions of the body.^[4-6]

The skeletal makeup weaknesses are also a causing factor initiating occupational injuries, also working under normal stress conditions. Along with physical, biomechanical and ergonomics stressors, its causes also consist of psychosocial and risk relating to organization for example: stress relating occupation, poor community support, repetitive actions, depression and anxiety, between others.^[7]

Neck and shoulder pain have been defined as ache, discomfort, stiffness, spasm, numbness, tenderness, and muscle pain in several studies. Symptoms like pain, stiffness, aches etc are difficult to separate from each other in relation to their origin. Although most studies consider the neck and shoulder pain as a separate region while few studies consider the neck and shoulder pain combine.^[8]

The structural and functional components of the human spine are divided into two categories that are hard and soft tissues. Hard tissue consist of vertebrae and intervertebral discs, function as load bearing and they are resilient to compressive forces which are continuously being applied to the spine in different activities.^[9]

The soft tissue component includes muscles and ligaments, attached to the cervical spine. Muscles are responsible to perform different movement of the neck while ligaments stabilize the cervical spine in static posture as well as during movements.

Although there is very limited range of motion occurring at

Table 1. Demographic data of participants

Demographic data	Frequency
Age of the respondent (n=100)	
22 to 26 years	18
27 to 31 years	45
32 to 36 years	23
37 to 41 years	14
Gender of the respondent (n=100)	
Male	46
Female	54
Working years (n=100)	
1-2 years	40
3-4 years	33
>5 years	27

each joint of the cervical spine. But combined motion of all segments makes the cervical spine as the most mobile part of the human vertebral column and about 140 degrees of sagittal plane, 180 degrees of transverse plane and about 90 degrees of frontal plane movements are taking place at the cervical spine.^[10]

Pectoral girdle is also called as the shoulder girdle, consist of clavicle (collar bone), the flat triangular bone, the scapula and the longest bone of the upper limb, the humerus. The clavicle is the only bone which connects the appendicular skeleton with the axial skeleton and forms the sternoclavicular joint with sternum and acromioclavicular joint with the acromion process of the scapula.^[11]

The shoulder joint is the most unstable and most dynamic joint in the human body because glenoid cavity is a shallow cavity which is deepened by the glenoid labrum that increases its stability. Apart from labrum and joint capsule, the stability of the shoulder joint is mostly depended on the muscles which are surrounding this joint. The muscles which surround the shoulder joint are called as rotator cuff muscles.^[12,13] There is direct relation between a good work place and its impact on the quality of the productivity of human.^[12] The physical aspects of a workplace environment can have a direct impact on the productivity, health and safety, comfort, concentration, job satisfaction and morale of the people within it. Important factors in the work environment that should be considered include building design and age, workplace layout, workstation set-up, furniture and equipment design and quality, space, temperature, ventilation, lighting, noise, vibration, radiation, air quality (work environment).^[14] Musculoskeletal pain is a known consequence of repetitive strain, overuse, and work related disorders. These injuries include a variety of disorders that cause pain in bones, joints, muscles or surrounding structures. The pain can be acute or chronic, focal or diffuse.^[15] MSDs are among the leading reasons of work related disabilities and being absent from work.^[5,16] This study finds out the prevalence of work related neck and shoulder pain among of-

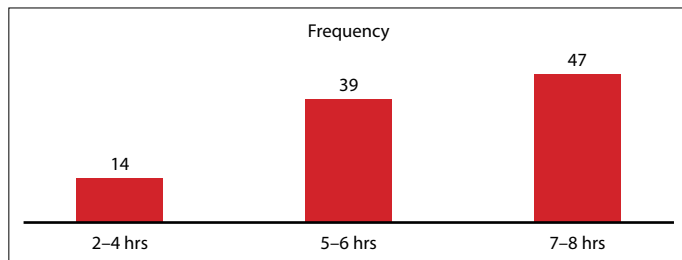


Figure 1. Frequency of participants who spent their time in front of computer.

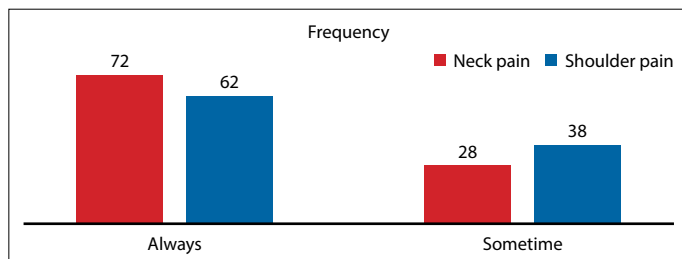


Figure 2. Participants who suffer from neck and shoulder pain.

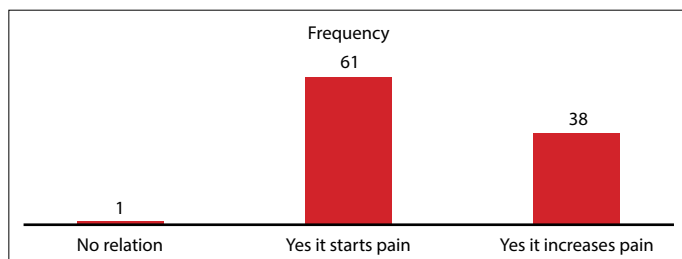


Figure 3. Frequency of work and pain among office receptionist.

office receptionist in different organizations of Karachi. With the help of this research the level of awareness of postural training and ergonomically assessment may be enhanced among receptionist working in different organization of Karachi and by this study the receptionist would be able to work efficiently.

Material and Methods

It was a cross sectional study that was conducted in Isra Institute of Rehabilitation Sciences Karachi Campus. This study was approved from the institutional ethical review committee of Isra University vide number IERC/IIRS-IU-KC/17/07. The duration of the study was six months from January 2018 to June 2018. 100 participants were selected by convenient sampling from different private organizations (Bank, institutes, multinational companies) of Karachi and sample size was calculated by Roasoft sample size calculator. The targeted population of this study was both gender office receptionist aged between 22 to 41 years and had a work experience of about one year using computer for at least two hours were included in this study. Receptionist aged above 41 years and below 22 years were excluded from this study because degenerative changes mostly find in this age group. Those employees who had a history of severe trauma, such as a fracture, neurological injury

involving the spine, shoulders or head, or a recent whiplash injury (i.e. less than two years ago) were also excluded from the study. After the signing of consent form, self-administered questionnaire was distributed to the participants. The first part of the questionnaire contained questions concerned participants' demographic details: age, gender, occupations, working hours per day in front of computer, place of work, duty, and work experience. The second part of the questionnaire was consisting of questions regarding frequency, severity, nature and duration of neck and shoulder pain and question regarding relationship of pain with work. The questionnaire was based on close ended questions. Gathered data was coded and analyzed by software Statistical Package for Social Sciences (version 21.0). Prevalence, Frequency and percentages were calculated.

Results

100 office receptionists were selected from different organizations of Karachi, in Table 1 shows the demographics details of the participants. In which the mean value of age (mean 30), and having a standard deviation of (S.D±10.357). Ratios of female respondents were greater (54) as compared to males (46). Time duration has been described which was being spent by the respondent in front of computer. Those participants who were working from 1–2 years were 40 out of 100 participants, 33 participants were working from 3–4 years whereas 27 participants were working from more than 5 years. In Figure 1 shows Frequency of participants who spent their time in front of computer. Those participants who were spending about 7 to 8 hours in front of computer were 47 out of 100 participants and 39 participants who were spending about 5 to 6 hours in front of computer whereas 14 participants were spending about 4 to 4 hours in front of computer. Figure 2 shows the frequency of participants who suffer From Neck and Shoulder Pain, 72 participants had 'always' neck pain whereas 28 participants had 'sometime' neck pain. 62 participants had always shoulder pain whereas 38 had 'sometime' shoulder pain when using computer. Prevalence rate of work related neck and shoulder pain was 72%. Figure 3 shows the relationship of pain and work, 61 participants answered they have relationship of work and pain, 38 participants answered their pain start and increased with the use of computer where as one participants had no relationship.

Discussion

Majority of the participants showed that they always suffered from neck and shoulder pain. It is the first research that finds out the prevalence of work related neck and shoulder pain among office receptionist working in different organization of Karachi. This study emphasize to determine the prevalence of upper extremity Work related Musculoskeletal disorders in intense computer users and the results showed that the relationship between work and development of neck and shoulder pain. The previous research showed a high prevalence of

upper extremity cumulative disorders among long term desk-top users and concluded that there was a positive relationship between neck and shoulder pain and work.^[17] These results similar with our study among office receptionist of the Karachi with prevalence of 72% of complaints of neck and shoulder pain. Furthermore, these results are inconsistent with the study that was conducted in the Sudan, which shows highest complaints of arm, neck and shoulder pain complaints for the duration of at least one week over a one-year. The result of our study is also not supporting the study which was conducted in the Netherlands shows high prevalence of neck, arm and shoulder pain among computer users for at least one week period of time. A survey was carried in the Netherlands during the years 2002 and 2004 concluded that low prevalence of neck, shoulder pain was found in 12 months period of time.^[18]

Furthermore research shows that prevalence of work related musculoskeletal disorders is more common in all ages of females as compared to males. Most of the population showed a positive relation between their work and pain and they responded that either pain starts or exaggerate when they use computer. The previous research' results showed that although a large number of population keep their arms and forearms perpendicular to the ground but their elbows and shoulders are not closed to the body rather their shoulder remain abducted position this is usually because of the placement of the mouse or input device too far so the user had to keep his or her shoulder in abducted position.^[18]

In this study they suggested that poor head and neck posture is the main cause of pain in the region of neck and shoulder among the office workers. This study assessed and compared posture of office workers with or without symptoms of having discomfort in the region of head, neck and shoulder. Symptomatic subjects also showed protracted acromion and greater movement in head region as compared to asymptomatic subject. It was demonstrated 10% increase in head posture in all subjects as compared with their relaxed position, and it was also noticed that everyone's posture remain same throughout the time period.^[19]

This study determines a relationship between severity of incorrect posture and frequency of neck and shoulder pain. Future research is needed, however, to determine the postural training which improves the postural alignment can reduce the incidence of neck and shoulder pain. It is predictable to found what the associations are between pain reduction and postural training in order to give the reasons of management of postural correction and exercise techniques used in clinical practice. Future research in the area of quantifying postural abnormalities would also be beneficial in establishing what relationships do exist.

Conclusion

The prevalence of work related neck and shoulder pain among office receptionist was 72%. So the complaints of neck and shoulder pain among office receptionist of Karachi are much

higher when using computer. As ergonomically designed furniture and postural training programs can decrease the complaints of pain and occurrence of injuries, increase productivity, improve morale, and decrease work-related musculoskeletal disorders.

Acknowledgements: First of all I pay my thanks to almighty Allah for giving me strength and determination to complete this work. I have been extremely privileged to share experiences and knowledge with, and to be supported by, a great number of excellent people. For this piece of work I pay my deepest gratitude to my supervisors Dr. Syed Hyder Raza Naqvi, Dr. M. Athar Majeed Khan & Dr. Muhammad Asif. Their vigilant supervision, encouragements, positive criticism and guidance always acted as a beacon house during my journey of learning and writing. I am deeply thankful to my friends and all my colleagues for constant help and advice during the difficult part of my work. I found myself short of words to express my thanks to my parents and my family members & specially my son Muhammad Ibrahim Khan who always supported me throughout the study period. I am also thankful to all my seniors who helped me and given me their valuable suggestions in the completion of this project and the participants who voluntarily involved in this study and took part in this survey.

Conflict of interest: There are no relevant conflicts of interest to disclose.

References

1. Abaraogu UO, Olawale OA, Odebiyi D.O, Ezeukwu Oa, Ezema Ci, "Self Reported Work Organization indices factors are associated with prevalence of work related musculoskeletal disorders among Bottling Workers. Across sectional study," *Continental Journal Applied Science*, 2012; 7(2): 28-34.
2. Sillanpää J, Huikko S, Nyberg M, Kivi P, Laippala P, Uitti J. Effect of work with visual display units on musculo-skeletal disorders in the office environment. *Occup Med (Lond)* 2003;53:443-451.
3. Bernard BP. *Musculoskeletal Disorders and Workplace Factors*. Cincinnati, OH: US Department of Health and Human Services, National Institute of Occupational Safety and Health, 1997.
4. Punnett L, Wegman DH, Work-related musculoskeletal disorders: the epidemiologic evidence and the debate, *J ElectromyogrKinesiol.* 2004;14(1), pp:13-23.
5. Auerbach JD. Musculoskeletal disorders among spine surgeons: results of a survey of the Scoliosis Research Society membership, *Spine*, 2011;15(8); 715-21.
6. Desai F, Tehrani Banihashemi A, J. The prevalence of COPCORD study (stage 1, rural study) in Iran. *ClinRheumatol*; 2012; 28(7): 24-8.
7. Evangelos C. Prevalence of musculoskeletal disorders in dentists, *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2004; 5(6): 5-16.
8. Grace P. Y. Szeto. Work-related Musculoskeletal Symptoms in Surgeons, *Journal of Occupational Rehabilitation*, 2009; 19(7): 175-184.
9. Walker-Bone K, Reading I, Coggon D, Cooper C, Palmer KT. 'The anatomical pattern and determinants of pain in the neck and upper limbs: an epidemiologic study' *Pain*. 2004: 109 (1-2): 45-51.

10. Hunt IM, Silman AJ, Benjamin S, Mcbeth J, Macfarlane GJ. 'The prevalence and associated features of chronic widespread pain in the community using the 'Manchester' definition of chronic widespread Pain' *Rheumatology (Oxford)*. 1999; 38 (3): 275-279.
11. Sluiter JK, Rest KM, Frings-Dresen MH. 'Criteria document for evaluating the work-relatedness of upper-extremity musculoskeletal disorders' *Scand J Work Environ Health*, 2001; 27 (1): 1-102.
12. Kuorinka I, Jonsson B, Kilbom A, Vinterberg H, Biering-Sorensen F, Andersson G, Jorgensen K. 'Standardised Nordic questionnaires for the analysis of musculoskeletal symptoms' *Appl Ergon*. 1987; 18 (3): 233-237.
13. Halberg, M. 'In Encyclopedia of Occupational Health and Safety' Stellman, J.M, Editor. International Labor Office: Geneva. 1998:6-18.
14. Palmer, K.T. Smedley J. 'Work relatedness of chronic neck pain with physical findings-a systematic review' *Scand J Work Environ Health*. 2007; 33 (3): 165-191.
15. Dvorak J, Antinnes JA, Panjabi M, Loustalot D, Bonomo M. 'Age and gender related normal motion of the cervical spine' *Spine*. 1992; 17 (10): 393-298.
16. Donatelli, R.A. 'Physical Therapy of the Shoulder 2004: 4th Edition. U.S.A.: Churchill Livingstone.
17. Aydeniz, A. Gursoy, S. 'Upper Extremity Musculoskeletal Disorders among Computer Users' *Turk Journal of Medical Sciences*. 2008; 38 (3): 235-238.
18. Eltayeb SM, Staal JB, Hassan AA, Awad SS, De Bie RA. 'Complaints of the arm, neck and shoulder among computer office workers in Sudan: a prevalence study with validation of an Arabic risk factors questionnaire' *Environmental Health*, 2008; 7 (33): 1186-1476.
19. Griegel-Morris P, Larson K, Mueller-Klaus K, Oatis CA. 'Incidence of Common Postural Abnormalities in the Cervical, Shoulder and Thoracic Regions and Their Association with Pain in Two Age Groups of Healthy Subjects' *Physical Therapy*. 1992; 72 (6): 425-430.



An examination of the relationship between alexithymia and somatic complaints of mothers and obsessive-compulsive features of children

Annelerin aleksitimi ve somatik yakınmalar ile çocukların obsesif kompulsif özellikleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

Hüseyin Ünübol,¹ Meryem Büşra Yılmaz Kaya²

¹Department of Psychology, Üsküdar University Faculty of Humanity and Social Sciences, İstanbul, Turkey

²Department of Clinical Psychology, Üsküdar University Institute of Social Sciences, İstanbul, Turkey

Abstract

Introduction: The study aims to determine the relationship of alexithymic features and somatization levels in their mothers to obsessive-compulsive features in children.

Methods: The sample of our research is composed of 173 mothers and 173 children who are in high school in Osmaniye province.

Results: Sociodemographic data form developed by the researcher, Symptom Check List (SCL-90 -R) (Somatization subscale), Maudsley Obsessive Compulsive Questionnaire (MOCQ), and 20-item Toronto Alexithymia Scale (TAS-20) is used as a data collection tool.

Discussion and Conclusion: It was found that there was a strong positive correlation between MOCQ total scores of children with SCL-90's ($r=0,776$) Somatization subscale scores and Alexithymia Total scores ($r=0,613$) of mothers. Also, all Subscales of MOCQ scores are correlated with TAS-20 subscales and SCL-90 (Somatization subscale) except rumination subscale of MOCQ scales.

Keywords: Alexithymia; mothers; somatic complains; obsessions.

Özet

Amaç: Çalışma, annelerinde aleksitimik özellikleri ve somatizasyon düzeylerinin, çocuklarda obsesif kompulsif özelliklere olan ilişkisini belirlemeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmamızın örneklemini Osmaniye ilinde lisede okuyan 173 çocuk ve onların 173 annesi oluşturmaktadır.

Bulgular: Veri toplama aracı olarak araştırmacı tarafından geliştirilen sosyodemografik veri formu, SCL-90-R (Somatizasyon alt ölçeği), Maudsley Obsesif Kompulsif Soru Listesi (MOKSL) ve 20 soruluk Toronto Aleksitimi Ölçeği (TAS-20) kullanılmıştır. SCL-90'lı ($r=0,776$) somatizasyon alt ölçeği ve annelerin aleksitimi toplam puanları ($r=0,613$) çocukların MOKSL toplam puanları arasında güçlü bir pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir. Ayrıca, MOKSL puanlarının ruminasyon alt ölçeği hariç tüm alt ölçekleri, TAÖ-20 alt ölçekleri ve SCL-90 (Somatizasyon alt ölçeği) ile korelasyon göstermiştir.

Sonuç: Duygusal farkındalık eksikliği ve somatik yakınmaları olan annelerin, çocuklarıyla olan ilişkisi önemli ölçüde etkilenmektedir. Bu ilişki ekseninde, çocuklarda ki obsesif kompulsif özellikler, annelerin duygusal farkındalık eksikliği ve somatik yakınmaları ile pozitif yönde bir ilişki tespit edilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Aleksitimi; anneler; somatik yakınmalar; obsesyonlar.

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is clinically characterized by two symptom dimensions: obsessions that create distress and are often unwelcome, intrusive, repetitive, and unpleasant thoughts that deal with contamination, control or symmetry; and/or compulsive characterization with repetitive and undesirable behaviors, including compulsive

washing, home safety control, and object rearrangement. There are increasing neuropsychological investigations that examines whether or not OCD is related to cognitive deficits, in particular, perseverative thoughts and behaviors of the characteristics of the impairment, resulting from deficits in preventive control of responses.^[1]



Given the diversity of behavioral phenotypes, it has been difficult to provide a psychological model of an OCD that explains all observed phenomenology. Psychodynamic studies have suggested that obsessions and compulsions are defensive reactions that try to suppress deep conflicts, particularly those involving anger.^[2,3] Psychodynamic models have rarely been adequately tested because of the wide idiographic approach and the lack of alternative assessment methods for standardized measurement tools. At the same time, they have similar underlying conflicts with disorders that lack of specificity for certain phenomena seen in OCD and manifest with a different behavioral expression. Taylor and Jang^[4] assessed the role of genetic and environmental factors, behavioral genetics, and contemporary cognitive-behavioral modeling for a biopsychosocial model of obsessions and compulsions (OC). However, they argued that the obsessions and compulsions originate from certain nonfunctional beliefs that the power of reasoning affects the development and severity of the obsessions and compulsions.

One of the potential areas for the development of OCD is parenting behavior. Certain types of interactions between parents and children may increase the likelihood of developing conflicting beliefs. Researchers have mentioned that parental approaches such as the application of rigorous rules of conduct (authoritarian parenting) and negligent parenting that may increase the sense of responsibility may lead to obsessive beliefs.^[5] A potentially relevant component of both authoritarian and neglectful parenting is inadequate parental care. Parental care reflects the warmth, love, and support on children. Some researchers have shown that there is an inverse relationship between loving, understanding parenting and OCD symptoms and personality traits.^[6-8]

While trying to understand the function of obsessions and compulsions, they began to investigate the role of emotion and inner experience in OCD with emotional awareness, response to arousal symptoms, and studies of control and tolerance in disturbing moods. There are some factors that suggest their investigation; in this population, some are OCD and others are specific to the experience of distress. Other disorders, including obsessions and repetitive behaviors, are associated with deficits in emotional awareness. For example, obsessions and repetitive behaviors are one of the distinguishing features of Autism Spectrum Disorders (ASD)^[9,10] and ASDs are linked to deficiencies such as defining and expressing internal emotional states.^[11-13] Some coercive behaviors are parallel to addictive behaviors; for this reason, if it can not be completed by coercion, there will be an obligation to carry out the behavior by increasing tension. Low tolerance of distress is associated with addictive behaviors.^[14,15] Likewise, distress tolerance difficulty, cannot be controlled by a trigger in the development of compulsive behavior may be contributing to the situation. Also, evidence suggests that compulsive behaviors may serve to prevent increased levels of anxiety after encountering a trigger.^[16] This suggests that emotion may play a role in some symptoms. Psychodynamic approaches have long empha-

sized the emotional-aversion function of OCD symptoms.^[17]

Emotion regulation disorders are not defined as a disease. But it can be said that emotion regulation disorders are known to provide basis for many diseases. Taylor^[18] even advocated the re-conceptualization of alexithymia as well as some disorders associated with difficulties in emotional regulation as "emotion regulation disorder"; which suggests that the interventions should focus more on the challenges of the regulations than on its consequences. Given the limitations of describing and expressing the emotional experience of alexithymia, one can say that one of the possible consequences of alexithymia is interpersonal dysfunction. Various conclusions have emerged concerning the interpersonal relations of alexithymic individuals. These may be mentioned as low level of relationship satisfaction,^[19] confidence^[20] and empathic anxiety level for others.^[21] Grynberg et al.^[21] emphasize that alexithymia is not only a feature that resides in and affects individuals but also is a characteristic that shapes the social environment.

Alexithymia was placed in the research literature by Peter Sifneos^[22] forty years ago. Since then, research has been conducted on alexithymia in different areas such as cognitive neuroscience,^[23] psychiatry^[18] and psychoanalysis.^[24] Alexithymic individuals have difficulty in describing their emotional state. These difficulties reflect a disability to cognitively process the emotional experience.^[25] The further clarification of the relationship between alexithymia and physical symptoms has led to its inclusion in psychosomatic medicine, and it has gained wider scope over time.^[26] Alexithymic people have complex feelings such as loneliness and anger in their interpersonal relationships, which establishes a structure that also determines the parental characteristics. Studies show that there is a relationship between alexithymia and childhood adverse events.^[27,28] Furthermore, alexithymia has been associated with insufficient maternal care.^[29,30] and insufficient social support.^[31] However, causality is still uncertain. In one sense, alexithymic features may directly reduce social support by preventing the establishment of relationships because of lack of emotional recognition and expression. On the other hand, alexithymic individuals may not be able to provide social support adequately because they can not recognize the feelings of others and respond appropriately to them.^[32]

It has been suggested that the absence of parental care or the adverse side effects such as intervention and excessive control are related to many psychiatric diseases.^[33,34] A possible mediating factor in this regard may be alexithymia. Alexithymia is a personality structure that defines emotions, reducing the ability to engage with limited imagination and external oriented thought. Moreover, lower levels of accommodation are associated with the rejection of the patient, family dysfunction,^[35] a lack of family cohesion,^[36] as well as poorer relationship functioning.^[37] These findings further highlight the importance of examining family factors specific to the development and maintenance of OCD in children.

In this study, we aimed to investigate the relationship be-

tween alexithymic features and somatic complaints of mothers with their childrens obsessive compulsive characteristics. The effects of mothers' relations with their own feelings on their children were examined.

Materials and Method

Participants

The universe of our research is composed of students and their mothers in Osmaniye province. The sample of the study consists of 173 children who were 9th year students and 173 mothers of these children in Osmaniye province.

Research Design

This study was carried out to determine the relationship between the scores of the selected 173 adolescent people in Osmaniye and the scores they got from Maudsley Obsessive Compulsive Questionnaire (MOCQ), TAS-20 and SCL 90-R (Somatization Sub-Dimension) The model of the research is the relational screening. A researcher arrived at the volunteer students in high school in the Osmaniye region. Adolescents gave scales that were sealed in envelope to their mothers. After filling the enclosed envelopes were delivered to the guide teacher through the students. Although 192 students were reached, the mothers were unable to return and the suspicious envelopes were not included in the study. 173 students were administered the MOCQ scale and 173 mothers were given TAS-20 and SCL-90 R (Somatization subscale). Exclusion criteria were, mother's active psychopathology, and the absence of separation. Each questionnaire was completed within 15-25 minutes. The study was approved by local ethics committee of Üsküdar University.

Measures

Sociodemographic Data Form

The universe of our research is composed of students and their mothers in Osmaniye province. The sample of the study consists of 173 adolescents who were studying at high schools and 173 mothers of these adolescents in Osmaniye province.

The Maudsley Obsessive Compulsive Questionnaire (MOCQ)

MOCQ was developed by Hodgson and Rachman.^[38] It aims to determine the level and the type of obsessive-compulsive symptoms. There are five sub-dimensions of the scale. These are control, cleanliness, slowness, suspicion, and rumination. Scores from 0 to 37 are obtained from the scale, and when the scores are increased, obsessive-compulsive symptoms are increased. Turkish adaptation studies were carried out by Erol and Savaşır (1988). It has been determined that the validity and reliability of the analyzes are sufficient. The Turkish version of the questionnaire contains an additional seven questions from the Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) about rumination. Thus, the Turkish version of the MOCQ provides a rumination sub-score, which is not included in the original version.

Table 1. Socio-demographic characteristics of the mothers

	Variable	n	%	Total
Mother education level	Uneducated	26	15.0	
	Primary	18	10.4	
	High school	81	46.8	
	College	48	27.7	
Profession	Officer	36	20.8	
	Housewives	70	40.5	
	Teacher	9	5.2	
	Police	2	1.2	
	Private sector	12	6.9	173
	Bank worker	7	4.0	
	Worker	35	20.2	
	Doctor	1	.6	
	Security guard	1	.6	
	Income	Low	59	34.1
Middle		106	61.3	
High		8	4.6	
Place of residence	Metropolis	28	16.2	
	City	89	51.5	
	Town	44	25.4	
	Village	12	6.9	

Toronto Alexithymia Scale (TAS-20)

The five-point Likert-type scale consists of 20 items.^[39] There are subscales of difficulty in defining feelings (TAS-1), difficulty in identifying feelings (TAS-2) and Externally Oriented Thinking (TAS-3). High scores indicate high alexithymic level. Bagby et al. developed the scale.^[39] Turkish adaptation was made by Güleç et al.^[40] The total scale was found to be 0.78 for Cronbach alpha and 0.57-0.80 for subscales. According to confirmatory factor analysis results, the alexithymia structure has been shown to provide three factors.

Symptom Check List (SCL-90-R)

SCL-90, developed by Derogotis.^[41] Turkish adaptation work was carried out by Dağ (1991). The aim of the scale development is to measure the level of negative reactions experienced. It consists of 90 items and has nine sub-scales. Validity and reliability were found to be at a sufficient level in the analyzes made (Dağ, 1991). A 12-item somatization sub-dimension was used in our study.

Results

According to the demographic characteristics of 173 high school students participating in the survey, 78 (45.1%) were girl, and 95 (54.9%) were boy students (Table 1).

There was a significant positive correlation between the scores of the TAS-20 and MOCQ scores, which measures the obsessive-compulsive properties of children ($r=.613$, $p<.01$); There was a significant positive correlation between scores

Table 2. Correlation values according to total scores of TAS-20, MOCQ and SCL-90 (Somatization Sub-Dimension) scales

		TAS-20	SCL-90
MOCQ	Correlation	.613**	.776**
	p	.000	.000

MOCQ: Maudsley Obsessive Compulsive Questionnaire; TAS: Toronto Alexithymia Scale; SCL: Symptom Check List.

from SCL-90 scales (Somatization Sub-dimension) and scores from MOCQ ($r=.776, p<.01$) (Table 2).

There is a significant positive correlation between the children's scores on the MOCQ checking subscale and difficulty in identifying feelings ($r=.607, p<.01$), difficulty in describing feelings ($r=.555, p<.01$), externally-oriented thinking ($r=.582, p<.01$) subscales and SCL-90 (Somatization Sub-dimension) scores ($r=.460, p<.01$) (Table 3).

There is a significant positive correlation between the children's scores on the MOCQ cleaning subscale and difficulty in identifying feelings ($r=.680, p<.01$), difficulty in describing feelings ($r=.712, p<.01$), externally-oriented thinking ($r=.481, p<.01$) subscales and SCL-90 (Somatization Sub-dimension) scores ($r=.670, p<.01$) (Table 3).

There is a significant positive correlation between the children's scores on the MOCQ slowness subscale and difficulty in identifying feelings ($r=.288, p<.01$), difficulty in describing feelings ($r=.510, p<.01$), externally-oriented thinking ($r=.298, p<.01$) subscales and SCL-90 (Somatization Sub-dimension) scores ($r=.546, p<.01$) (Table 3).

There is a significant positive correlation between the children's scores on the MOCQ doubting subscale and difficulty in identifying feelings ($r=.454, p<.01$), difficulty in describing feelings ($r=.351, p<.01$), externally-oriented thinking ($r=.737, p<.01$) subscales and SCL-90 (Sub-dimension) scores ($r=.508, p<.01$) (Table 3).

There is no correlation between the children's scores on the MOCQ rumination subscale and TAS-20 subscales and SCL-90 (Sub-dimension) scores (Table 3).

Discussion

The relationship between the alexithymic and somatic affinities of the mothers with the obsessive-compulsive features of the students was examined in our study. We found that obsessive-compulsive features in children have a high correlation with mother's Alexithymia and Somatic scores.

The work speaks of the existence of many mechanisms in the formation of obsessive thoughts. In one of them, there is an especially authoritarian family and a neglected family in the pattern of family behavior.^[5] The authoritarian family structure is represented with very high rejection and control, extreme behavioral rules.^[5] Families with critical, controller, and rigid discipline may be associated with incompatible perfectionism^[42,43] and the development of inflated responsibility beliefs.^[5] Rejection typically refers to low parental warmth, acceptance and response levels.^[44] Control is concerned with over-restriction / regulation of the child's activities, and at the same time worsens the child's dependence on the parents.^[45]

Evidence for the presence of emotion regulation deficits in OCD is increasing, and Summerfeldt et al.^[46] assumed that "incompleteness" could be conceptualized as a interpersonal sensory irregularity in which the integration of these two phenomena deteriorated.^[47,48] For this reason, symmetry and order-related behavior may be an attempt to alleviate the disturbances caused by difficulties in handling complex external stimuli. Taken together, these data emphasize the need for future research on sensory-emotional processing in OCD.^[49]

Insecure attachment is a risk factor for many psychopathologies, including depression and anxiety disorders.^[50] It is possible for insecure attachment to form a framework for parent-child interactions, particularly for the development of obsessive beliefs, and the relationship between the overheating of threat and maladaptive perfectionism. According to attachment theory, a baby will seek proximity and warmth during times of distress.^[51] Depending on the parent's reaction to the child's search for intimacy, the child will learn what it will expect from this relationship and create a special emotional connection regarding attachment.^[51]

Table 3. Correlation values according to subscales of TAS-20, MOCQ and SCL-90 scales (Somatization Sub-Dimension)

	TAS-20			SCL-90
	Difficulty in identifying feelings	Difficulty in describing feelings	Externally-oriented thinking	
MOCQ				
Checking	.607**	.555**	.582**	.460**
Cleaning	.680**	.712**	.481**	.670**
Slowness	.288**	.510**	.298**	.546**
Doubting	.454**	.351**	.737**	.508**
Rumination	.092	.034	.114	.142

MOCQ: Maudsley Obsessive Compulsive Questionnaire; TAS: Toronto Alexithymia Scale; SCL: Symptom Check List; ** $p<.01$.

Janet (1904) defined the concept of the incompleteness broader than was defined by current researchers. Janet interpreted the incompleteness to include a range of experiences that included a person's sense of self, thoughts, feelings, actions, and ambiguities about the environment. Janet's conceptualization encompasses concepts that are known as alexithymia, depersonalization, derealization, and impaired psychological mindedness. "Deficiency" is defined as "sensory perfectionism".^[52] Indeed, the template presented by the settled state and situational anxiety models^[53] suggests a way of conceptualizing the relationship between persistent deficiencies and non-temporal experiences.^[52,54]

It is a multidimensional structure that captures the capacity of an individual to distinguish and verbally express the inner state associated with the feeling of emotion. There are also difficulties in using the representational or symbolic forms of mental functions, as forced to understand and express the emotions of alexithymic individuals, which means "words for emotions".^[18,55] For this reason, language and situations tend to have full meaning and limited imagination or fantasy life. Both can cause functional impairment. Difficulties in distinguishing somatic changes associated with emotional reactions make it difficult to detect the signal value of the emotions, called "somatic determinants," by Damasio^[56] to describe patterns in everyday life and inform decision-making. Life becomes unpredictable, and the same difficulties may repeat, for example, emotional signs that point to danger, threat and fear cannot be easily distinguished. The limited capacity for symbolic thinking, imagination, and fantasy may intensify the feeling as if all experiences are real.^[57]

Our study is important for the first time to study the relationship between alexithymic and somatic characteristics of the families and the obsessive features of children. Our results showed that the obsessive features of children are highly related to their mother's alexithymia and somatic characteristics. When we look at the relation of subscales, it is observed that all subscales of children's MOCL scale except for Rumination Subscale are in a medium-high relationship with their Alexithymic and Somatic subscales. It can be reached that the definition and expression of the feelings of the parents play an important role in the understanding of their feelings. Especially regarding the reasons for the increasingly important concepts of "incompleteness" and "incomplete experience", the mother may be an answer to the processes of recognizing the children's feelings, understanding them and showing their intimacy. Among the early childhood needs of the child are the main actors of realizing their feelings and coping with them. The basic structure that will enable them to do this is the ability to understand and distinguish the feelings of oneself and the child. If the children cannot distinguish their feelings and cannot make sense to them properly, it will cause the children's needs in this period not to be met. This may lead to emotions that cannot be understood later as "incomplete" and "incomplete experience" in itself. Thus, the use of ritualistic behaviors by children to cope with these feelings may cause

some defenses to overcome, rather than solving the problem.

There are various methodological limitations of this study. There was no comparison group. The cross-sectional nature of the data does not allow the causal nature of relationships. It is a limitation that it is done with healthy controls and not done with childhood OCD. Studying the emotional awareness of caregivers in understanding the causes of childhood OCD patients may be helpful in understanding the nature of obsessions.

The study we have done for this reason is an important step in the proper understanding of the origins of obsessions.

Key Points

- The current study is the first study to work on childhood obsessions and alexithymic features of mothers.
- Our findings show that alexithymic and somatic complaints of mothers are highly correlated with obsessive compulsive features of children. In this sense, understanding the role of sense and caregiver in understanding the developmental stages of obsessions may gain different perspectives.
- The present study supports the role of caregivers in the obsessive compulsive features of children.
- As a result of evaluations of the subscales, Externally Oriented Thinking has been observed in a higher relationship with control and cleanliness in terms of understanding and expressing emotions with suspicion.

Acknowledgements: None.

Conflict of interest: Authors are not aware of any conflict of interest authors are not aware of any conflict of interest.

References

1. Chamberlain SR, Blackwell AD, Fineberg NA, Robbins TW, Sahakian BJ. The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2005 May 1;29(3):399–419.
2. Gabbard GO. Psychoanalytically informed approaches to the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Psychoanalytic Inquiry*. Taylor & Francis Group; 2001 May 15;21(2):208–21.
3. Kempke S, Luyten P. Psychodynamic and cognitive-behavioral approaches of obsessive-compulsive disorder: Is it time to work through our ambivalence? *Bull Menninger Clin*. 2007 Sep 1;71(4):291–311.
4. Taylor S, Jang KL. Biopsychosocial etiology of obsessions and compulsions: An integrated behavioral-genetic and cognitive-behavioral analysis. *Journal of Abnormal Psychology*. 2011 Jan 1;120(1):174–86.
5. Salkovskis P, Shafran R, Rachman S, Freeston MH. Multiple pathways to inflated responsibility beliefs in obsessional problems: possible origins and implications for therapy and research. *Behaviour Research and Therapy*. 1999 Nov 1;37(11):1055–72.
6. Nordahl HM, Stiles TC. Perceptions of Parental Bonding in Patients with Various Personality Disorders, Lifetime Depressive Disor-

- ders, and Healthy Controls. *Journal of Personality Disorders*. 1997 Dec;11(4):391–402.
7. Timpano KR, Keough ME, Mahaffey B, Schmidt NB, Abramowitz J. Parenting and obsessive compulsive symptoms: Implications of authoritarian parenting. *Journal of Cognitive Psychotherapy*. Springer Publishing Company; 2010 Jun 29;24(3):151–64.
 8. Wilcox HC, Grados M, Samuels J, Riddle MA, Bienvenu OJ, Pinto A, et al. The association between parental bonding and obsessive compulsive disorder in offspring at high familial risk. *Journal of Affective Disorders*. 2008 Nov 1;111(1):31–9.
 9. Honey E, Leekam S, Turner M, McConachie H. Repetitive behaviour and play in typically developing children and children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. Kluwer Academic Publishers-Plenum Publishers; 2007 Jul 1;37(6):1107–15.
 10. Zwaigenbaum L, Bryson S, Garon N. Early identification of autism spectrum disorders. *Behavioural Brain Research*. 2013 Aug 15;251:133–46.
 11. Berthoz S, Lalanne C, Crane L, Hill EL. Investigating emotional impairments in adults with autism spectrum disorders and the broader autism phenotype. *Psychiatry Research*. 2013 Jun 7;208(3):257–64.
 12. Hill E, Berthoz S, Frith U. Brief report: Cognitive processing of own emotions in individuals with autistic spectrum disorder and in their relatives. *J Autism Dev Disord*. Kluwer Academic Publishers-Plenum Publishers; 2004 Apr 1;34(2):229–35.
 13. Samson AC, Huber O, Gross JJ. Emotion regulation in Asperger's syndrome and high-functioning autism. *Emotion*. 2012 Aug;12(4):659–65.
 14. Brown RA, Lejuez CW, Kahler CW, Strong DR. Distress tolerance and duration of past smoking cessation attempts. *Journal of Abnormal Psychology*. 2002 Jan 1;111(1):180–5.
 15. Daughters SB, Lejuez CW, Kahler CW, Strong DR, Brown RA. Psychological distress tolerance and duration of most recent abstinence attempt among residential treatment-seeking substance abusers. *Psychology of Addictive Behaviors*. 2005 Jun 1;19(2):208–11.
 16. Haines J, Josephs S, Williams CL, Wells JH. The psychophysiology of obsessive-compulsive disorder. *Behaviour Change*. Cambridge University Press; 1998 Jan 1;15(4):244–54.
 17. Moritz S, Kempke S, Luyten P, Randjbar S, Jelinek L. Was Freud partly right on obsessive-compulsive disorder (OCD)? Investigation of latent aggression in OCD. *Psychiatry Research*. 2011 May 15;187(1-2):180–4.
 18. Taylor GJ. The alexithymia construct: Conceptualization, validation, and relationship with basic dimensions of personality. *New Trends in Experimental and Clinical Psychiatry*. 1994 Jan 1;10(2):61–74.
 19. Humphreys TP, Wood LM, Parker JDA. Alexithymia and satisfaction in intimate relationships. *Personality and Individual Differences*. 2009 Jan 1;46(1):43–7.
 20. Holder MD, Love AB, Timoney LR. The Poor Subjective Well-Being Associated with Alexithymia is Mediated by Romantic Relationships. *Journal of Happiness Studies*. 5 ed. Springer Netherlands; 2014 Jan 1;16(1):117–33.
 21. Grynberg D, Luminet O, Corneille O, Grèzes J, Berthoz S. Alexithymia in the interpersonal domain: A general deficit of empathy? *Personality and Individual Differences*. 2010 Dec 1;49(8):845–50.
 22. Sifneos PE. The prevalence of "alexithymic" characteristics in psychosomatic patients. *Psychother Psychosom*. Karger Publishers; 1973;22(2):255–62.
 23. Aleman A. Feelings you can't imagine: Towards a cognitive neuroscience of alexithymia. *Trends in Cognitive Sciences*. 2005 Dec 1;9(12):553–5.
 24. Taylor GJ, Bagby RM. Psychoanalysis and Empirical Research: The Example of Alexithymia. *Journal of the American Psychoanalytic Association*. 2013 Feb 1;61(1):99–133.
 25. Luminet O, Vermeulen N, Demaret C, Taylor GJ, Bagby RM. Alexithymia and levels of processing: Evidence for an overall deficit in remembering emotion words. *Journal of Research in Personality*. 2006 Oct 1;40(5):713–33.
 26. Khosravani V, Alvani A, Sharifi Bastan F, Jamaati Ardakani R, Akbari H. The alexithymia, cognitive emotion regulation, and physical symptoms in Iranian asthmatic patients. *Personality and Individual Differences*. 2016 Oct 1;101:214–9.
 27. Honkalampi K, Koivumaa-Honkanen H, Antikainen R, Haatainen K, Hintikka J, Viinamäki H. Relationships among Alexithymia, Adverse Childhood Experiences, Sociodemographic Variables, and Actual Mood Disorder: A 2-Year Clinical Follow-Up Study of Patients with Major Depressive Disorder. *Psychosomatics*. 2004 Jan 1;45(3):197–204.
 28. Picardi A, Toni A, Caroppo E. Stability of alexithymia and its relationships with the "big five" factors, temperament, character, and attachment style. *Psychother Psychosom*. Karger Publishers; 2005 Oct 1;74(6):371–8.
 29. Fukunishi I, Kikuchi M, Wogan J, Takubo M. Secondary alexithymia as a state reaction in panic disorder and social phobia. *Compr Psychiatry*. 1997 Jan 1;38(3):166–70.
 30. Mason O, Tyson M, Jones C, Potts S. Alexithymia: Its prevalence and correlates in a British undergraduate sample. *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice*. Wiley/Blackwell (10.1111); 2005 Mar 1;78(1):113–25.
 31. Fukunishi I, Rahe RH. Alexithymia and coping with stress in healthy persons: alexithymia as a personality trait is associated with low social support and poor responses to stress. *Psychol Rep*. 1995 Jun;76(3 Pt 2):1299–304.
 32. Kojima M, Senda Y, Nagaya T, Tokudome S, Furukawa TA. Alexithymia, depression and social support among Japanese workers. *Psychother Psychosom*. 2003 Oct 27;72(6):307–14.
 33. Parker G. Parental "Affectionless Control" as an Antecedent to Adult Depression: A Risk Factor Delineated. *Arch Gen Psychiatry*. 1983 Jan 1;40(9):956–60.
 34. Torresani S, Favaretto E, Zimmermann C. Parental representations in drug-dependent patients and their parents. *Compr Psychiatry*. 2000 Jan 1;41(2):123–9.
 35. Calvocoressi L, Lewis B, Harris M, Trufan SJ, Goodman WK, McDougle CJ, et al. Family accommodation in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1995 Mar;152(3):441–3.
 36. Farrell LJ, Hourigan D, Waters AM. Do mothers enhance responsibility in children with obsessive-compulsive disorder? A preliminary study of mother-child interactions during a problem solving discussion. *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*. 2013 Apr 1;2(2):78–84.
 37. Boeding SE, Paprocki CM, Baucom DH, Abramowitz JS, Wheaton MG, Fabricant LE, et al. Let me check that for you: Symptom accommodation in romantic partners of adults with Obsessive-Compulsive Disorder. *Behaviour Research and Therapy*. 2013 Jan 1;51(6):316–22.
 38. Hodgson RJ, Rachman S. Obsessional-compulsive complaints. *Behaviour Research and Therapy*. 1977 Jan 1;15(5):389–95.
 39. Bagby RM, Taylor GJ, Parker JDA. The twenty-item Toronto Alex-

- ithymia scale—II. Convergent, discriminant, and concurrent validity. *Journal of Psychosomatic Research*. 1994 Jan 1;38(1):33–40.
40. Gulec H, Köse S, Yazıcı MG. Yirmi soruluk Toronto Aleksimi Ölçeği'nin Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenilirliğinin incelenmesi. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*. 2009;19(3):213–9.
 41. Derogatis LR, Rickels K, Rock AF. The SCL 90 and the MMPI: a step in the validation of a new self report scale. *British Journal of Psychiatry*. 1976 Jan 1;128(3):280–9.
 42. Rector NA, Cassin SE, Richter MA, Burroughs E. Obsessive beliefs in first-degree relatives of patients with OCD: A test of the cognitive vulnerability model. *Journal of Anxiety Disorders*. 2009 Jan 1;23(1):145–9.
 43. Kawamura KY, Frost RO, Harmatz MG. The relationship of perceived parenting styles to perfectionism. 2002. pp. 317–27.
 44. McLeod BD, Wood JJ, Weisz JR. Examining the association between parenting and childhood anxiety: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review*. 2007 Mar 1;27(2):155–72.
 45. van der Bruggen CO, Stams GJ, Bögels SM. Research review: the relation between child and parent anxiety and parental control: a meta-analytic review. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*. Wiley/Blackwell (10.1111); 2008 Dec 1;49(12):1257–69.
 46. Summerfeldt LJ, Gilbert SJ, Reynolds M. Incompleteness, aesthetic sensitivity, and the obsessive-compulsive need for symmetry. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 2015 Dec 1;49(Pt B):141–9.
 47. Paul S, Endrass T, Kathmann N, Simon D. Adapting another person's affective state modulates brain potentials to unpleasant pictures. *Biological Psychology*. 2016 Oct 1;120:81–7.
 48. Stern MR, Nota JA, Heimberg RG, Holaway RM, Coles ME. An initial examination of emotion regulation and obsessive compulsive symptoms. *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*. 2014 Jan 1;3(2):109–14.
 49. Summerfeldt LJ, Kloosterman PH, Antony MM, Swinson RP. Examining an obsessive-compulsive core dimensions model_ Structural validity of harm avoidance and incompleteness. *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*. Elsevier; 2014 Apr 1;3(2):83–94.
 50. Mikulincer M, Shaver PR. Attachment, group-related processes, and psychotherapy. *International Journal of Group Psychotherapy*. Routledge; 2007 Apr 1;57(2):233–45.
 51. Bowlby J. The Bowlby-Ainsworth attachment theory. *Behavioral and Brain Sciences*. Cambridge University Press; 1979 Jan 1;2(4):637–8.
 52. Coles ME, Frost RO, Heimberg RG, Rhéaume J. "Not just right experiences": Perfectionism, obsessive-compulsive features and general psychopathology. *Behaviour Research and Therapy*. 2003 Jun 1;41(6):681–700.
 53. Spielberger CD, O'Neil HF, Hansen DN. Anxiety, drive theory, and computer-assisted learning. *Progress in experimental personality research*. 1972 Dec 1;6:109–48.
 54. Coles ME, Heimberg RG, Frost RO, Steketee G. Not just right experiences and obsessive-compulsive features: experimental and self-monitoring perspectives. *Behaviour Research and Therapy*. 2005 Feb;43(2):153–67.
 55. Parker JDA, Taylor GJ, Michael Bagby R. Alexithymia and the recognition of facial expressions of emotion. *Psychother Psychosom*. Karger Publishers; 1993 Jan 1;59(3-4):197–202.
 56. Damasio AR. Review. Toward a Neurobiology of Emotion and Feeling: Operational Concepts and Hypotheses. *The Neuroscientist*. 1995 Jan 1;1(1):19–25.
 57. Carpenter L, Chung MC. Childhood trauma in obsessive compulsive disorder: The roles of alexithymia and attachment. *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice*. Wiley/Blackwell (10.1111); 2011 Dec 1;84(4):367–88.



Medikal tedaviye yanıtızsız duktus arteriosuslu preterm infantların tedavisinde güvenli bir yöntem: Yatakbaşı cerrahi ligasyon

A safe method for the treatment of ductus arteriosus preterm infants unresponsive to medical therapy: Bedside surgical pda ligation

Davut Bozkaya,¹ Atakan Atalay,² Sabriye Korkut,¹ Cüneyt Tayman,¹ İrfan Taşoğlu²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, Ankara, Turkey

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Kalp Damar Cerrahi Kliniği, Ankara, Turkey

Özet

Amaç: Pretrematüre bebeklerde, özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) olanlarda bakım kalitesinin iyileşmesi sonucu sağ kalım oranlarının artması, prematürite ilişkili morbiditelerde de artışa neden olmuştur. Bu morbiditelerden biri olan patent duktus arteriosus (PDA) ve ilişkili komplikasyonların (konjestif kalp yetmezliği, bronkopulmoner displazi, nekrotizan enterokolit, intrakranial kanama ve ölüm gibi) uygun yönetimi, kısa ve uzun dönem sonuçlarının iyileştirilmesi için çok önemlidir. Bu nedenle hemodinamik anlamlı PDA'nın (HAPDA) zamanında ve etkin bir şekilde tedavi edilmesi önem kazanmaktadır. Bu çalışmada, HAPDA tanısıyla uygulanan medikal kapatma tedavisine cevapsızlık sonrası yatakbaşı cerrahi PDA ligasyon yapılan prematüre bebeklerin sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmada, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) HAPDA tanısıyla yatakbaşı cerrahi PDA ligasyonu uygulanan bebeklerin sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya 84 prematüre bebek dahil edildi. Demografik özellikler, ameliyat öncesi ve sonrası solunum desteğinin tipi ve süresi, intraventriküler kanama ve bronkopulmoner displazi oranları, hastanede kalış süresi ve mortalite verileri analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya 84 premature infant dahil edildi. HAPDA tanısıyla 61 (% 72.6) infantta medikal tedaviyle kapatma, 23 (%27,4) infantta ise cerrahi ligasyon uygulandı. Ameliyat edilme yaşı ortanca 35 (25-46) gün, ameliyat gününde ortanca vücut ağırlığı 1150 gr (870-1100 gr) idi. Cerrahi ligasyon uygulanan grupta, uygulamadan yaklaşık 60 gün sonra bir bebek (% 4,3) kaybedilirken (sendromik infant), 22 bebek taburcu edilebildi. Ligasyon ihtiyacı olan bebekle-

Abstract

Introduction: In preterm infants, especially in those with very low birth weight (VLBW), increased survival rates as a result of improving care quality have led to an increase in morbidity-related morbidity. Proper management of patent ductus arteriosus (PDA) and related complications (congestive heart failure, bronchopulmonary dysplasia, necrotizing enterocolitis, intracranial hemorrhage and death), which is one of these morbidities, is very important for improving short and long term results. Therefore, timely and effective treatment of hemodynamically significant PDA (HAPDA) becomes important. The aim of this study was to retrospectively evaluate the results of premature infants undergoing bedside surgical PDA ligation after unresponsiveness to medical closure treatment with HAPDA.

Methods: In this retrospective study, the results of babies who underwent bedside surgical PDA ligation with the diagnosis of HAPDA in the neonatal intensive care unit (NICU) were evaluated retrospectively. 84 premature babies were included in the study. Demographic characteristics, type and duration of pre- and postoperative respiratory support, intraventricular hemorrhage and bronchopulmonary dysplasia rates, hospital stay duration and mortality data were analyzed.

Results: 84 premature infants were included in the study. In 61 infants (72.6%) closure with medical treatment and surgical ligation in 23 infants (27.4%) were performed with the diagnosis of HAPDA. The median operating age was 35 (25-46) days and the median body weight on the day of surgery was 1150 g (870-1100 g). In the group undergoing surgical ligation, a baby (4.3%) was lost about 60 days after the administration, while 22 infants could be discharged. Respiratory support, oxygen withdrawal and discharge time of the ba-

Corresponding (İletişim): Davut Bozkaya, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Talat Paşa Bulvarı, Altındağ, Ankara, Turkey

E-mail (E-posta): drbozkaya@gmail.com

Received (Geliş Tarihi): 21.05.2019 **Accepted (Kabul Tarihi):** 10.06.2019



rin solunum destek, oksijen kesilme ve taburculuk süreleri medikal tedaviye yanıt veren bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı uzun olduğu görüldü ($p < 0.001$). Yatakbaşı cerrahi ligasyonu yapılan bebeklerde izlemde cerrahiye bağlı komplikasyon izlenmedi.

Sonuç: Preterm bebeklerde ductus arteriosus'un uzun süreli açıklığı, artmış morbidite ile ilişkilidir. Pediyatrik kardiyovasküler cerrahi ekibinin bulunmadığı YYBÜ'lerinde yatakbaşı PDA ligasyonu, medikal tedaviye yanıt alınamayan olgularda medikal tedaviye yanıt alınamayan hastalarda tedavide gecikmeyi engelleyerek PDA'ya bağlı morbiditenin ve mortalite azalmasını sağlayan alternatif güvenli bir yöntem olarak akılda tutulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Premature; PDA; yatakbaşı cerrahi ligasyon.

Patent duktus arteriosus (PDA), yenidoğanlarda, özellikle prematür bebeklerde (gestasyon yaşı <26 hafta) en sık görülen doğuştan kalp hastalığıdır.^[1,2] Doğum ağırlığı <1.000 g yenidoğanların %55'inde tedavi gerektiren semptomatik bir PDA'nın olduğu bildirilmiştir.^[3] HAPDA'lı bebeklerde soldan sağa doğru şant artmış pulmoner kan akışına ve sistemik dolaşımın çalınmasına bağlı artmış morbidite ve mortalite ile sonuçlanır.^[4,5] Prematüre bebeklerde PDA'nın gecikmeli olarak kapanması, pulmoner vasküler aşırı yüklenme, konjestif kalp yetmezliği, uzun süreli ventilatör bağımlılığı, bronkopulmoner displazi (BPD), nekrotizan enterokolit ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Buna karşın PDA'nın erken kapanmasının, uzun süreli izlemede kardiyorespiratuar durumunu iyileştirdiği gösterilmiştir.^[6] Ancak Prematüre bebeklerin cerrahi PDA ligasyonunun güvenliği ve etkinliğinin tartışmalı olması nedeni ile uzak durulmaktadır.^[6,7] Cerrahi PDA ligasyonundan uzak durulmasının nedeni olası komplikasyonlardan endişe edilmesinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca, cerrahi PDA ligasyonunun etkinliğini inceleyen randomize çalışmaların olmayışı, cerrahi tedavinin faydası üzerine klinik tartışmaların sınırlı olmasına neden olmuştur.

Bu çalışmada prematüre bebeklerde yatakbaşı cerrahi PDA ligasyon güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Ünitesinde Nisan 2018–Mart 2019 tarihleri arasında yatan HAPDA nedeni ile medikal tedavi alan ve medikal tedaviye yanıt alınamaması nedeni ile cerrahi ligasyon uygulanan 84 premature bebek dâhil edildi. Çalışma öncesi Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (IRB No: 60/2019). Hastaların demografik ve klinik bilgileri (doğumda gebelik haftası, doğum ağırlığı, cinsiyet, intraventriküler kanama (İVK), BPD, invaziv ve/veya non-invaziv mekanik ventilasyon, oksijen destek süresi, inotrop destek ihtiyacı, yatış süresi, ve mortalite) dosya kayıtlarından retrospektif olarak elde edildi.

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) yatarak izlenen, yatışın 3. gününde ekokardiyografisi yapılan ve HAPDA tespit edilen (aort/ sol atrium oranı >1.4, sol kalp genişlemesi ve PDA

biyopsi gerektiren ligasyonları) hastalara medikal kapatma tedavisi olarak standart dozda ibuprofen kürü (10 mg/kg/gün tek dozda ilk gün, ardından 5 mg/ kg/gün tek dozda iki gün, toplam üç gün, Pedifen 100 mg 100 ml, Atabay, İstanbul, Türkiye) ya da parasetamol (15 mg/kg/doz*4–5 gün, Calpol: 120 mg 150 ml, Glaxo Smith Kline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.) uygulandı. Kranial kanaması (grade 2 ve üzeri), trombositopeni, beslenme intoleransı ya da böbrek yetmezliği olan bebeklerde parasetamol o ilk tercih olarak kullanıldı. Aksi takdirde ilk tercih olarak ibuprofen kullanıldı.^[9] Sonrasında ekokardiyografik (EKO) (GE Vingmed Ultrasound AS Strandpromenaden 45, N-3191 Horten, Norway) incelemeleri yapılan ve HAPDA'ları devam eden hastalara kontrendikasyon yok ise medikal tedavi tekrarlandı. Medikal tedavi Pediyatrik Kardiyoloji uzmanının önerisi ile maksimum 4 kez tekrarlandı.

Discussion and Conclusion: The prolonged patency of the ductus arteriosus in preterm infants is related to an increased morbidity. Bedside PDA ligation in NICUs where there is no pediatric cardiovascular surgery team should be kept in mind as an alternative safe method to reduce PDA-related morbidity and mortality by preventing delay in treatment in patients who do not respond to medical treatment.

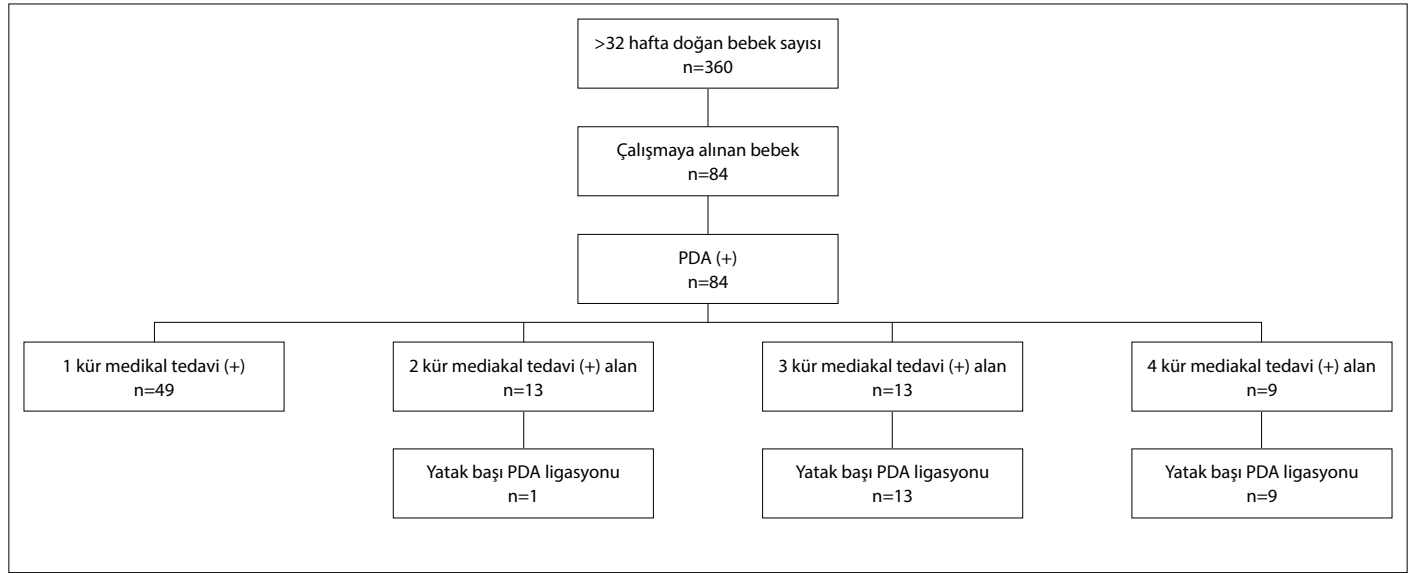
Keywords: Premature; PDA; bedside surgical ligation.

çapı >1.4 mm/kg).^[8] Hastalara medikal kapatma tedavisi olarak standart dozda ibuprofen kürü (10 mg/kg/gün tek dozda ilk gün, ardından 5 mg/ kg/gün tek dozda iki gün, toplam üç gün, Pedifen 100 mg 100 ml, Atabay, İstanbul, Türkiye) ya da parasetamol (15 mg/kg/doz*4–5 gün, Calpol: 120 mg 150 ml, Glaxo Smith Kline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.) uygulandı. Kranial kanaması (grade 2 ve üzeri), trombositopeni, beslenme intoleransı ya da böbrek yetmezliği olan bebeklerde parasetamol o ilk tercih olarak kullanıldı. Aksi takdirde ilk tercih olarak ibuprofen kullanıldı.^[9] Sonrasında ekokardiyografik (EKO) (GE Vingmed Ultrasound AS Strandpromenaden 45, N-3191 Horten, Norway) incelemeleri yapılan ve HAPDA'ları devam eden hastalara kontrendikasyon yok ise medikal tedavi tekrarlandı. Medikal tedavi Pediyatrik Kardiyoloji uzmanının önerisi ile maksimum 4 kez tekrarlandı.

Medikal tedaviye yanıt alınamayan bebekler Çocuk Kardiyoloji-Pediyatrik Kalp Damar Cerrahisi (PKDC) ve Yenidoğan Uzmanları tarafından konseyde değerlendirildi. Uygun olan bebeklere yatakbaşı cerrahi ligasyon kararı verildi. Cerrahi ligasyon kısa süreli genel anestezi altında (Ketamin: IV 0,5 mg/kg, Ketalar: Pfizer Inc. 235 East 42nd Street New York, NY 10017 U.S.A), Rokuronium: IV 0,5/mg/kg, Esmeron: Merck Sharp & Dohme Corp, Kenilworth, New Jersey, U.S.A.) sol lateral torakotomi ile yatakbaşı serviste yapıldı. Prematüre bebeğin ameliyat öncesi premedikasyonu ve ameliyat süresince vital bulgularının takibi yenidoğan uzmanınca yapıldı. Ligasyon sonrası sol plevral kaviteye interkostal drenaj tüpü yerleştirildi. Hastanın akciğer ekspansiyonu sağlanınca ve pulmoner hava kaçağı olmadığı görülünce drenaj tüpü çekildi. Ameliyat sonrası hasta taburcu edilinceye kadar yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edildi.

Verilerin Analizi

SPSS 21.0 (Statistical Package for Social Science) programı kullanılarak tanımlayıcı ve analitik değerlendirmeler yapıldı. Verilerin dağılımını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin frekansları yüzde olarak ifade edildi. Sayısal verilerden normal dağılıma sahip olmayan bağımsız grupların karşılaştırılması için Mann Whitney U testi kullanıldı. Çok değişkenli bir lineer regresyon analizi kullanılarak farklı prediktörlerin PDA kapanması üzerine bağımsız etkileri incelendi.



Şekil 1. Hastaların dağılımını özetleyen diyagram.

Tablo 1. Medikal PDA tedavisi alan ve Yatak başı cerrahi PDA ligasyonu yapılan bebeklerin demografik özelliklerin karşılaştırılması

	Medikal kapatma (n=61)	Cerrahi ligasyon (n=23)	p
Gestasyon haftası (hafta)	27.6 (27.0–28.6)	26.6(26.0–28.3)	0.15
Doğum ağırlığı (g)	1040 (835–1185)	920 (870–1100)	0.34
Cinsiyet (Erkek-%)	27 (44.3)	13 (59.1)	
Operasyon ağırlığı (g)		1150 (970–1415)	–
APGAR	7 (6–8)	7 (7–7)	
CRIB skor	4 (2–6)	5 (4–7)	0.19

Median (IQR): Interquartile range; VA: Vücut ağırlığı; CRIB: Clinical Risk Index For Babies.

Tablo 2. Medikal PDA tedavisi alan ve Yatak başı cerrahi PDA ligasyonu yapılan bebeklerin klinik sonuçlarının karşılaştırılması

	Medikal kapatma (n=61)	Cerrahi ligasyon (n=23)	p
LA/Ao rate	1.50 (1.41–1.60)	1.71 (1.65–1.78)	0.35
Medikal tedavi sayısı	1 (1–1)	3 (2–3)	<0.001
Operasyon günü (gün)		35(25–46)	–
Kafein tedavi süresi	50 (39–63)	86 (71–95)	<0.001
Tam enteral beslenme günü	17 (14–20)	31 (21–47)	<0.001
28. gün FiO ₂ (%)	28 (25–35)	48 (48–57)	
36. hafta FiO ₂ (%)	26 (25–28)	38 (28–51)	
Oksijen alma süresi (gün)	12 (2–24)	94 (75–105)	<0.001
MV süresi (gün)	3 (0–7)	67 (47–85)	<0.001
Taburculukta postnatal yaş (gün)	67 (52–81)	101 (90–132)	<0.001

Median (IQR): Interquartile range; LA/AO: Left ventrikül/ aorta oranı; MV: Mekanik ventilasyon; FiO₂: fraksiyone oksijen.

Bulgular

Çalışmaya toplam 84 prematüre bebek dâhil edildi (Şekil 1). Çalışmaya alınan bebekler; Medikal PDA tedavisi alan 61 (%72,6) yatakbaşı cerrahi PDA ligasyonu yapılan 23 (%27,4) bebek olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bebeklerin demografik verileri Tablo 1’de özetlendi.

Her iki grubun demografik özellikleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (Tablo 1). Buna karşın BPD, beslenme intoleransı, solunum destek süresi ve yoğun bakımda kalış süreleri cerrahi PDA ligasyonu yapılan grupta istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 2).

Yatakbaşı cerrahi PDA ligasyonu yapılan 18 bebeğin entübe, 5

Tablo 3. Yatakbaşı cerrahi PDA ligasyonu yapılan bebeklerin cerrahi öncesi ve sonrası inotrop ve solunum destek sonuçları

	Ameliyat öncesi Median (IQR)	Ameliyat sonrası Median (IQR)
Solunum destek süresi (gün)	67 (47–85)	4 (3–7)
İnotrop destek süresi (gün)	15 (9–12)	4 (3–7)
Dopamine destek süresi (gün)	13	3
Median (IQR): Interquartile range.		

bebeğin ise nazal SIMV'de olmak üzere hepsinin cerrahi öncesi solunum destek ihtiyacı vardı. Postoperatif 3–7 gün sonra hastaların %95.7'si solunum destek ihtiyacı kalmadı. %4.3'ünün ise 30 günde solunum destek ihtiyacı vardı (Tablo 3).

Ameliyat öncesi HAPDA'sı olan 20 bebek kalp yetmezliği nedeni ile inotropik destek (capril-lasix) kullanılmaktaydı. Ameliyat sonrası median 4. (IQR: 3–7) günler arası inotropik ihtiyaç kalmadı. Ameliyat öncesi dopamin destek ihtiyacı olan 3 hastanın, ameliyattan 3–4 gün sonra dopamin ihtiyacı kalmadı (Tablo 3).

İşlem sırasında anestezi ile ilişkili komplikasyon izlenmedi. Ameliyata bağlı ölüm ve pnömotoraks, şilotoraks, rekürren laringeal sinir hasarı veya aortun iatrojenik ligasyonu gibi operatif komplikasyonlar izlenmedi. PDA ligasyonu sonrası 23 hastanın 1'i (%4,3) postoperatif 60 gün sonra sepsis nedeni ile ex oldu.

Tartışma

Prematüre düşük doğum ağırlığı olan HAPDA'lı bebeklerde medikal tedavi başarısızlığı durumunda yatakbaşı cerrahi ligasyon güvenli ve etkili bir yöntemdir. Bu çalışma, yatakbaşı cerrahi PDA ligasyonunun morbidite ve mortalitesinin düşük olduğunu ve cerrahi sonrası bebeklerin inotrop, solunum ve oksijen destek ihtiyaçlarının kalmadığını gösterdi.

Prematüre bebeklerde PDA'nın erken kapanması, kardiyorespiratuar durumunu iyileştirir ve PDA'ya bağlı zararlı etkileri en aza indirir. Bu nedenle izlemi sırasında HAPDA tespit edilen prematüre bebeler klasik yaklaşım COX inhibitörleri ile birlikte sıvı kısıtlamasını içeren medikal tedavidir. Yanıt alınamayan ya da medikal tedavinin kontroendike olduğu durumlarda cerrahi ligasyonun tedavisi düşünülmektedir.^[4,10] Prematüre bebeklerin uzun süre PDA etkisi altında kalması başta solunum destek süresinin uzaması olmak üzere morbiditelerin artacağı bildirilmekte. Bu nedenle 2 kür medikal tedaviye rağmen HAPDA'nın devam eden prematüre bebeklerde cerrahi PDA ligasyonu önerilmektedir.^[11] Buna karşın konservatif tedavi taraftarı olan uzmanlar cerrahi özellikle yatakbaşı cerrahi PDA ligasyonunun olası komplikasyonlarının faydalarından fazla olduğunu öne sürerek cerrahi ligasyonu tercih etmemektedirler.

Bizim ünitemiz gibi pediatrik kalp damar cerrahi (PKDC) ekibin bulunmadığı merkezlerde medikal tedaviye yanıtız HAPDA'lı

olgularda tekrarlayan medikal PDA kapatma tedavileri 3–4 kür kadar tekrarlanabilmektedir.^[12] Medikal tedavi süresinin uzaması konjestif kalp yetersizliği (KKY) neden olmaktadır. Böyle olgularda kalp yetmezliğine yönelik ek tedavi başlanmaktadır. Bu sürecin uzaması PDA'nın cerrahi ligasyon zamanının geciktireceğinden PDA ilişkili morbiditelerin artmasına neden olacaktır.^[10] Bizim olgularımızın da cerrahi tedavi öncesi 3–4 kür medikal PDA tedavisi aldığını tespit ettik. Aynı zamanda olguların hepsinin de kalp yetmezliğine bağlı anti-konjestif tedavi almaktaydı.

Düşük ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin takibin yapıldığı buna karşın PKDC ekibi olmayan merkezlerde cerrahi ligasyon hastaneler arası transport ile çözülmektedir. Bununla birlikte premature bebeklerin hastaneler arası transport edilmesi transport ile ilişkili morbiditelerin (hipotermi, İVK, pnömotoraks ve hemodinamik düzensizlikler gibi) artışına neden olabilir.^[13,14] Bu transport ilişkili morbiditelerin azaltılabilmesi için yatakbaşı cerrahi PDA ligasyonu gündeme gelmiştir. Önceki çalışmalarda yatakbaşı cerrahi PDA ligasyonunun transport ve transport sırasında uygun olmayan solunum desteğine bağlı komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir.^[15,16]

Ünitemizde yaklaşık 1 yılda 23 prematüre bebeğe yatak başı cerrahi PDA ligasyonu uygulandı. Operasyon süresince ve sonrasında hemodinamik düzensizlik izlenmedi. Bunun nedeni ameliyat süresinin kısa olması (ortalama 30 dakikada) ve düşük doz anestezi kullanılması olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca operasyon süresince düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerin ventilasyonunun yenidoğan uzmanının tarafından yenidoğan uyumlu ventilatörler ile sağlanması olası komplikasyonların önüne geçtiğini düşünmekteyiz. Bu nedenle tüm olguların ameliyat sonrası sol pleural kaviteye yerleştirilen interkostal drenaj tüpü 24 saat sonra çekilebildi. Ayrıca bir bebek dışında tüm bebekler operasyondan 3–7 gün sonra ekstübe edilebildi.

Yatakbaşı cerrahi PDA ligasyonu yapılan bebeklerde en büyük korku ameliyatın servis içinde yapılması nedeni ile bebeğin kaybedilmesidir. Ancak bizim serimizde hiçbir olguda anestezi ve cerrahiye bağlı komplikasyonlar (pnömotoraks, şilotoraks, rekürren laringeal sinir hasarı veya aortun iatrojenik ligasyonu gibi) izlenmedi. Sadece bir bebek operasyondan 60 gün sonra sepsis nedeni ile kaybedildi.

Sonuç

Çalışmamız YYBÜ'de yatakbaşı cerrahi PDA ligasyonu yapmanın güvenli ve etkili olduğunu göstermektedir. HAPDA olgularında cerrahi ligasyon sonrası bebeklerin solunum destek ve inotrop ihtiyacının kalmaması medikal tedaviye dirençli olgularda yatakbaşı cerrahi ligasyon PDA morbiditelerinin azalmasına neden olacak güvenli bir yöntemdir. Ancak, PDA ligasyonunun etkilerini tam olarak aydınlatmak için ligasyon öncesi zamana bağlı değişkenlerin ayarlayan gözlemsel çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Prescott S, Keim-Malpass J. Patent Ductus Arteriosus in the Preterm Infant: Diagnostic and Treatment Options. *Adv Neonatal Care.* 2017;17(1):10-18.
2. Oncel MY, Erdev O. Oral medications regarding their safety and efficacy in the management of patent ductus arteriosus. *World J Clin Pediatr.* Feb 8 2016;5(1):75-81.
3. Stoller JZ, Demauro SB, Dagle JM, Reese J. Current Perspectives on Pathobiology of the Ductus Arteriosus. *J Clin Exp Cardiol.* 2012;8(1):S8-001.
4. Cassady G, Crouse DT, Kirklin JW, et al. A randomized, controlled trial of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1000 g or less at birth. *N Engl J Med.* 1989;320(23):1511-1516.
5. Cotton RB, Stahlman MT, Bender HW, Graham TP, Catterton WZ, Kovar I. Randomized trial of early closure of symptomatic patent ductus arteriosus in small preterm infants. *J Pediatr.* 1978;93(4):647-651.
6. Hagadorn JI, Bennett MV, Brownell EA, Payton KSE, Benitz WE, Lee HC. Covariation of Neonatal Intensive Care Unit-Level Patent Ductus Arteriosus Management and In-Neonatal Intensive Care Unit Outcomes Following Preterm Birth. *J Pediatr.* 2018;203:225-233 e221.
7. Lehenbauer DG, Fraser CD, 3rd, Crawford TC, et al. Surgical Closure of Patent Ductus Arteriosus in Premature Neonates Weighing Less Than 1,000 grams: Contemporary Outcomes. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2018;9(4):419-423.
8. Mitra S, Ronnestad A, Holmstrom H. Management of patent ductus arteriosus in preterm infants--where do we stand? *Congenit Heart Dis.* 2013;8(6):500-512.
9. Dani C. New therapeutic strategies for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24 Suppl 3:5-6.
10. Raval MV, Laughon MM, Bose CL, Phillips JD. Patent ductus arteriosus ligation in premature infants: who really benefits, and at what cost? *J Pediatr Surg.* 2007;42(1):69-75
11. Tantraworasin A, Woragidpoonpol S, Chuaratanapong S, Sittiwangkul R, Chittawatanarat K. Timing of surgical closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates? *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2012;20(1):12-18.
12. Vida VL, Lago P, Salvatori S, et al. Is there an optimal timing for surgical ligation of patent ductus arteriosus in preterm infants? *Ann Thorac Surg.* 2009;87(5):1509-1515
13. Mohamed MA, Aly H. Transport of premature infants is associated with increased risk for intraventricular haemorrhage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010;95(6):F403-407.
14. Gleissner M, Jorch G, Avenarius S. Risk factors for intraventricular hemorrhage in a birth cohort of 3721 premature infants. *J Perinat Med.* 2000;28(2):104-110.
15. Ko YC, Chang CI, Chiu IS, Chen YS, Huang SC, Hsieh WS. Surgical ligation of patent ductus arteriosus in very-low-birth-weight premature infants in the neonatal intensive care unit. *J Formos Med Assoc.* 2009;108(1):69-71.
16. Gould DS, Montenegro LM, Gaynor JW, et al. A comparison of on-site and off-site patent ductus arteriosus ligation in premature infants. *Pediatrics.* Dec 2003;112(6 Pt 1):1298-1301.



Management of ovarian tumors and adnexal torsion in children; how to save?

Çocuklarda over tümörlerinin ve adneks torsiyonlarının sağaltımı; nasıl kurtarabiliriz?

Beytullah Yağız, Ayşe Karaman, Derya Erdoğan

Dr. Sami Ulus Maternity and Childrens Hospital, Department of Pediatric Surgery, Ankara, Turkey

Abstract

Introduction: Although rare, torsion and malignancy of the uterine adnexa, are a common concern of differential diagnosis while dealing with abdominal pain in girls.

Methods: Forty-seven patients who were operated for adnexal torsion or ovarian tumor between March 2004 and December 2010 are enrolled in the study.

Results: Twenty one patients had torsion of the uterine adnexa, 18 had ovarian tumors and 8 had an ovarian tumor with torsion. The rate of radical surgery was 47% in torsion which was elevated to 72% in tumor and 100% in tumors with torsion. In ovarian torsion, the rate of radical surgery and adnexal sparing were not different between early versus late presenting cases.

Discussion and Conclusion: Despite encouraging data in the literature favor ovarian sparing, radical surgery still seems to remain high in girls with adnexal torsion and tumors. Ovarian sparing seems possible in tumors but further studies are needed to determine the best management strategy.

Keywords: Child; ovary; torsion; tumor.

Torsion of the uterine adnexa and ovarian tumors are uncommon in children.^[1-3] Although their frequency is low, these conditions may be misdiagnosed in daily practice and should be considered during the evaluation of abdominal pain as most patients admit with non-specific complaints such as abdominal pain, abdominal discomfort or urinary symptoms. Some of these conditions are managed in emergency conditions and the surgeon may sometimes have to make clinical decision without sufficient clinical data. The concern to miss a malignancy and to avoid morbidity or complication should be dissolved without compromising fertility of a child with a life

Özet

Amaç: Nadir görülmekle birlikte, uterin adnekslerin malignite ve torsiyonları, karın ağrısı ile başvuran kız çocuklarının değerlendirilmesinde önemli bir sorun oluşturmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde, Mart 2004 ile Aralık 2010 tarihleri arasında adneks torsiyonu veya tümörü tanısı almış 47 hasta çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Yirmi bir hasta uterin adnekslerin torsiyonu, 18 hasta over tümörü ve 8 hastanın ise tümör ile birlikte torsiyon nedeniyle ameliyat edilmişti. Radikal cerrahi oranı torsiyonlarda %47, tümörlerde %72 iken, hem torsiyon hemde tümör varlığında %100'e ulaşmaktaydı. Over torsiyonlarında radikal cerrahi ve over kurtarılma oranları açısından, erken ve geç başvuran vakalar arasında fark yoktu.

Sonuç: Overlerin korunabileceğini destekleyen verilerin giderek artmasına rağmen, kız çocuklarında adneks torsiyonu ve tümörlerinin tedavisinde radikal cerrahi oranları halen yüksek gözükmemektedir. Over tümörlerinde koruyucu cerrahi mümkün gözükmemekle beraber en uygun yolunu bulmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Çocuk; over; torsiyon; tümör.

expectancy of at least 50 years. Another issue is, as some of the ovarian tumors may cause adnexal torsion, the engorged and twisted adnexa may resemble a solid mass, which complicates the decision of extent of surgical approach as well (radical or conservative).^[2] Although ovarian sparing surgery is encouraged in recent decades, reflection to the daily practice is poor as radical surgery rates did not decrease significantly and clinical practice varies widely.^[2,4,5] The aim of this study is to evaluate adnexal torsion and ovarian tumors in children and find out if the rate of adnexal loss can be reduced avoiding over- or under-treatment without compromising clinical outcome.



Table 1. Salvage rates in early vs. late cases of adnexal torsion

Intervention interval	Radical	Conservative	Control US	Normal sized ovary	Follicular activity	Salvage rate
>36 hours	9 (53%)	8 (47%)	7	2	3	71%
<36 hours	8 (67%)	4 (33%)	3	1	2	100%

Table 2. Sensitivity and specificity of gray scale and Doppler US

	Gray scale US	Doppler US
Sensitivity	55.17% [%95 CI (0.3755–0.7159)]	58.33% [%95 CI (0.3195–0.8067)]
Specificity	93.94% [%95 CI (0.8543–0.9762)]	91.67% [%95 CI (0.6461–0.9851)]

CI: Confidence interval.

Materials and Method

With institutional review board approval (#30/09/2010-2-21), the charts of the female patients younger than 18 years old who underwent surgery for adnexal conditions between March 2004 and December 2010, were retrospectively reviewed. Forty-seven patients with adnexal torsion or ovarian tumor whose operative charts and follow up data are available, are enrolled in the study. Infants younger than 2 months old are excluded as all of them are regarded as intrauterin torsion which is beyond the scope of this paper. Clinical, radiological and laboratory findings were evaluated.

Descriptive statistics were given as mean±standard deviation. Categorical variables were given as number and percentage. Age of patients was compared with the Mann-Whitney U test. Surgery types, the presence of torsion and malignancy were compared with Chi-square and Fisher's exact test. ROC analysis was performed to determine the tumor size with maximal sensitivity and specificity to detect malignancy. Statistical significance was accepted as $p < 0.05$. Statistical analyses were performed using jamovi (Computer Software Version 0.9 2018 www.jamovi.org) ROC analysis with was performed using MedCalc Statistical Software version 15.8 (Medcalc Software, Ostend, Belgium (<https://www.medcalc.org>;2015).

Results

Among the 47 patients, adnexal torsion was encountered in 21 patients, tumor in 18 and both conditions in 8.

Adnexal torsion was identified in 29 patients in whom 24 had received urgent operation. The right side was affected in 22 (76%) patients while left side in 7 (24%). One patient (3%) had isolated tubal torsion and had undergone salpingectomy. No synchronous or asynchronous bilateral torsion or recurrent torsion was encountered during the study period. Median age at operation was 10 years (range 3-16 years). Mean follow-up was 5,5 months (1-56 months).

Among the patients with torsion, histological examination revealed 7 mature and 1 immature teratomas (grade 3, stage 1). Urgent operation is performed in 5 of these patients which

were all mature teratomas while other 3 were operated electively. When simple cysts are excluded, an underlying tumor was found in 8 (28%) patients with adnexal torsion, of which 1 (3%) was malignant (7 mature, 1 immature teratoma). In another point of view, a total of 13 teratomas (2 immature, 11 mature) were identified in our series of which 8 presented with torsion (62%).

Of 29 patients, 17 (59%) patients underwent radical surgery (oophorectomy, salpingectomy or salpingo-oophorectomy). Indications for radical surgery mostly depended on the clinical picture and appearance of the adnexa during surgery. Radical surgery was decided in 7 as the torsed mass resembled a tumor and in 11 due to ischemic appearance that had no chance to survive. No tumor was identified in 2 of these 7 patients with suspected tumor while 3 tumors are identified in those 11 ovaries excised for ischemic appearance. The overall justification error rate was 28%.

Ovarian sparing surgery was performed in 12 patients (41%). In 10 of these patients ultrasonographic examination could be obtained during follow up. Follicular activity has been demonstrated in 5 of these patients and normal sized ovaries in 3. Overall salvage rate of conservative surgery was 80%. The time lag between onset of symptoms and surgery is defined as "intervention interval". Patients are classified as "early" and "late" when the intervention interval was lower or higher than 36 hours, respectively. Although salvage rate seems to be higher in early cases (100% vs. 71%), radical surgery was performed more frequently in early cases (67% vs. 53%) (Table 1).

Mean age of patients with torsion were not different from the patients without torsion (9.55 ± 3.57 years vs. 9.41 ± 4.42 years, respectively) ($p=0.956$).

All the patients had undergone gray scale ultrasound (US) examination but only 14 had Doppler US before the operation. Although specificity for both modalities was high, sensitivity was significantly low. Both sensitivity and specificity of both modality was similar (Table 2).

In total, 27 ovaries of 26 patients had tumor and 8 patients had co-existing torsion. Although the preoperative diagnosis was tumor, an urgent operation has been undertaken in

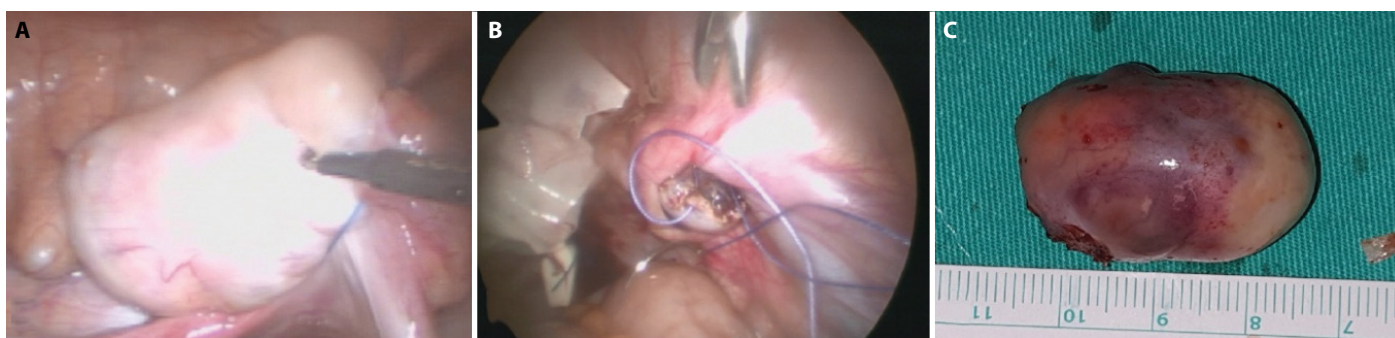


Figure 1. Mature teratoma of the right ovary (A). Ovary spared and fixed to the lateral pelvic wall (B). Teratoma excised and extracted intact (C).

7 patients to exclude an acute condition as all of them admitted with abdominal pain. In 5 of these 7 patients, adnexal torsion was encountered and radical surgery was performed for ischemic appearance in 2 and for tumor-like appearance in 3. Histological examination revealed mature teratoma in all 5 patients who underwent urgent and radical surgery. Cystadenoma was the final diagnosis in those 2 who had ovarian sparing surgery. Three patients with tumor and torsion were operated electively and 2 patients were found to have mature teratoma while the other one had immature teratoma. These patients were operated electively as their clinical picture was predominantly indicating a malignancy rather than an acute condition.

Most common tumor was mature teratoma (n=11), followed by cystadenoma (n=5), immature teratoma (n=2), yolk sac tumor (n=2), non-Hodgkin lymphoma (n=2), dysgerminoma (n=2), mixed germ cell tumor (n=1) and cavernous hemangioma (n=1). Nine of the 26 patients had a malignant tumor (35%).

Mean size of the malignant lesions were 17 ± 7.18 cm (median =20, range 2-25 cm).

Mean size of the benign lesions were 10.1 ± 7.84 cm (median=8, range 1-40 cm).

Mean age of patients was not different between malignant and non-malignant cases (8.72 ± 3.33 vs. 9.68 ± 4.00 years, respectively) ($p=0.424$).

Regardless of size, none of the pure cystic tumors were malignant.

Using the ROC analysis, it was found that a cut-off value of 10 cm has 88.9% sensitivity and 67.7% specificity (AUC: 0.753, $p < 0.0157$) for detecting malignancy.

Conservative surgery was performed in 4 (18%) patients while radical surgery was performed in 22 (82%). Histological studies revealed cystadenoma in 3 and mature teratoma in one of the patients who underwent conservative surgery (Figure 1). No relapse was encountered during 6 months follow up in these patients. In four patients that ovaries were spared, follow up US revealed follicular activity in 3 and the ovarian size was normal in 1 patient.

The involved ovary was right in 15 cases (56%) and left in 10 (37%). In one case of Non-Hodgkin lymphoma (NHL) (7%),

both ovaries were involved and the patient had deceased 9 months after diagnosis despite aggressive chemotherapy. No other death was observed during a median of 6.6 months (0.1-5 years) follow up period.

All ovarian malignancies in our series had elevated one or more of the tumor markers (AFP, β -hCG or LDH).

AFP levels was found high in all patients with immature teratoma and yolk sac tumor while β -hCG was high in all patients with dysgerminoma and mixed germ cell tumors (Table 3). Mild elevation of CA-125 was found in one patient with dysgerminoma and in one patient with yolk sac tumor which was not considered a useful marker for ovarian tumors in children. Isolated elevations in LDH were encountered in 2 patients with ovarian NHL, which may be considered as an indicator of extra-adnexal origin if other markers are negative.

In our series, 8 patients with torsion also had a tumor and 5 of them had undergone urgent operation. One patient who was operated electively, found to have immature teratoma. The rest 7 patients had mature teratoma. All of these 8 patients received radical surgery (OO or SPO). In our series, teratoma was the only underlying neoplastic condition patients with adnexal torsion, with only one being malignant which was cured with surgery alone. In other words, 64% (7/11) of the mature teratomas and 50% (1/2) of the immature teratomas had co-existing torsion.

Presenting with painless abdominal mass was associated with malignancy when compared with other symptoms (6/11 (54.5%) versus 3/36 (8.3%), respectively) ($p < 0.001$). Presenting with painless abdominal pain had 2.2 (1.05-3.88, 95 %CI) times relative risk for having malignancy.

Radical surgery rates were 47% (10/21) in patients with torsion, 72% (13/18) with tumor and 100% (8/8) with torsion and tumor; and was found significantly different among groups ($p=0.019$).

Discussion

Although relatively rare in children, torsion and tumors of the uterine adnexa are a major cause of ovarian loss and must be considered in girls presenting with common complaints such as abdominal pain and distension. Some patients can have both tumor and torsion which makes the management

process more complicated.^[3] Despite increasing evidence encouraging ovarian sparing surgery, the frequency of radical surgery still remains high.^[5,6] Although some authors reported better results with earlier intervention in ovarian torsion, we did not find a significant difference and think that conservative surgery is still possible in late cases as suggested by many others.^[4,7] Although there is no clear evidence on the long-term side effects of unilateral oophorectomy, some authors related it with early menopause and its' consequences.^[8,9] Theoretically, reduced number of ovary and thus oocyte reserve, may have a negative impact on fertility. Although theoretical complications of ovarian sparing surgery are reported as thromboembolic events, peritonitis due to infarcted adnexa and the possibility of missing a malignancy, many reports did not encounter any thromboembolic event or peritonitis related with ovarian sparing surgery.^[6,10,11] As ovarian malignancy is rare in children and survival is not compromised with ovarian sparing surgery and even after deviations from the surgical guidelines, fear of missing a malignancy is likely to be managed with close surveillance.^[8,12,13] Some authors evaluate the effect of surgical specialty on the rate of ovarian sparing surgery and found that conservative surgery is performed more frequently by the pediatric gynecologists than pediatric surgeons although the rate of malignant lesions was higher in patients managed by pediatric surgeons.^[14]

As significant rate of mature teratoma is reported to present with complications as in our series, surgical excision is recommended when detected, even if asymptomatic.^[12,15,16]

We think that the negative tumor markers should encourage ovarian sparing surgery as the likelihood of malignancy is significantly low.^[17] Although malignant potential of heterogeneous lesions is hard to define, pure cystic lesions should always be managed conservatively as cystadenomas are the most neoplastic conditions in such cases.^[13]

Although not adequate, the ovarian sparing rate is higher in ovarian torsions than ovarian tumors and it was not possible if the patient had a torsed tumor. The indications for radical surgery in our study were, malignant appearance, the tumor-like appearance of the torsed mass or ischemic appearance of the torsed adnexa. When the intraoperative diagnosis is compared with histopathological diagnosis, in 5 of 7 patients with tumor suspicion and 3 of the 11 patients who were excised for ischemic appearance, a tumor is found. This may mean a 28% justification error rate. The question is, if this justification error would be solved, could the ovaries still be spared with clear surgical margin without detrimental effect on long-term survival. Another issue is the unclear behavior of the adnexa after torsion/detorsion process; will it end up with necrosis and cause future problems, will it survive or will it rupture and cause dissemination of a co-existing tumor.

As reported by others, the sensitivity of ultrasonography (Gray Scale or Doppler) for detecting ovarian torsion was found low.^[10]

In conclusion, ovarian tumors and torsion can be encountered

at any age and should be considered in the differential diagnosis of girls presenting with abdominopelvic symptoms. Tumor markers (AFP, β -hCG, LDH) should be obtained if possible for any case when an adnexal condition is possible. In cases of elevated levels of AFP, β -hCG, and maybe LDH, a malignancy is highly possible and ovarian sparing surgery should be undertaken very cautiously if deemed necessary (i.e. solitary ovary or bilateral cases etc.) without hesitation to convert to open surgery and obtaining frozen sections.

In an unprepared scenario, such as the patient underwent an operation without tumor markers obtained and found to have adnexal torsion with/without the possibility of a tumor, we recommend simply untwisting without disturbing the torsed mass (biopsy etc.) as most of them are benign. Tumor markers are obtained during or immediately after the operation and a second look operation may be indicated in accordance with tumor markers and close surveillance (clinical and radiological).

As no malignancy is encountered in pure cystic lesions, ovarian sparing surgery is strongly recommended. Significant number of teratomas (benign or malign) present with torsion, they should be excised as soon as possible when detected, independent of their size and whether they are symptomatic or not. Small sample size and retrospective design are the major limitations of our study. Further studies are needed to increase the ovarian salvage rates in adnexal torsion and especially ovarian tumors in children.

Conflict of interest: There are no relevant conflicts of interest to disclose.

References

1. Adeyemi-Fowode, O., K.A. McCracken, and N.J. Todd, Adnexal Torsion. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 2018. 31(4): p. 333-338.
2. Braungart, S., R.J. Craigie, and P.D. Losty, Controversies in the management of ovarian tumours in prepubertal children — A BAPS and UK CCLG Surgeons Cancer Group National Survey. *Journal of Pediatric Surgery*, 2018. 53(11): p. 2231-2234.
3. Oltmann, S.C., et al., Pediatric ovarian malignancy presenting as ovarian torsion: incidence and relevance. *J Pediatr Surg*, 2010. 45(1): p. 135-9.
4. Santos, X.M., D.L. Cass, and J.E. Dietrich, Outcome Following Detorsion of Torsed Adnexa in Children. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2015. 28(3): p. 136-8.
5. Guthrie, B.D., M.D. Adler, and E.C. Powell, Incidence and trends of pediatric ovarian torsion hospitalizations in the United States, 2000-2006. *Pediatrics*, 2010. 125(3): p. 532-8.
6. Dasgupta, R., et al., Ovarian torsion in pediatric and adolescent patients: A systematic review. *J Pediatr Surg*, 2018. 53(7): p. 1387-1391.
7. Piper, H.G., et al., Ovarian torsion: diagnosis of inclusion mandates earlier intervention. *Journal of Pediatric Surgery*, 2012. 47(11): p. 2071-2076.
8. Gonzalez, D.O., P.C. Minnici, and K.J. Deans, Management of benign ovarian lesions in girls: a trend toward fewer oophorec-

- tomies. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2017. 29(5): p. 289-294.
9. Rosendahl, M., M.K. Simonsen, and J.J. Kjer, The influence of unilateral oophorectomy on the age of menopause. *Climacteric*, 2017. 20(6): p. 540-544.
 10. Geimanaite, L. and K. Trainavicius, Ovarian torsion in children: management and outcomes. *J Pediatr Surg*, 2013. 48(9): p. 1946-53.
 11. Bjelland, E.K., et al., Is unilateral oophorectomy associated with age at menopause? A population study (the HUNT2 Survey). *Hum Reprod*, 2014. 29(4): p. 835-41.
 12. Rousseau, V., et al., Emergency management and conservative surgery of ovarian torsion in children: a report of 40 cases. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2008. 21(4): p. 201-6.
 13. Billmire, D., et al., Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study. *J Pediatr Surg*, 2004. 39(3): p. 424-9; discussion 424-9.
 14. Madenci, A.L., et al., Preoperative risk stratification of children with ovarian tumors. *J Pediatr Surg*, 2016. 51(9): p. 1507-12.
 15. Al Jama, F.E., et al., Ovarian tumors in children and adolescents--a clinical study of 52 patients in a university hospital. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2011. 24(1): p. 25-8.
 16. Kim, M.J., et al., Clinical characteristics of ovarian teratoma: age-focused retrospective analysis of 580 cases. *Am J Obstet Gynecol*, 2011. 205(1): p. 32.e1-4.
 17. Renaud, E.J., et al., Ovarian masses in the child and adolescent: An American Pediatric Surgical Association Outcomes and Evidence-Based Practice Committee systematic review. *J Pediatr Surg*, 2018.



Evaluation of epicardial fat thickness and carotid intima-media thickness in the patients with subclinical and overt hypothyroidism

Subklinik ve aşikar hipotiroidili hastalarda epikardiyal yağ kalınlığı ve karotisintima-media kalınlığının değerlendirilmesi

Abdullah Doğan,¹ Aziz Karabulut,² Faruk Kılınc,³ Zafer Pekkolay,⁴ Alparslan Kemal Tuzcu⁴

¹Department of Internal Medicine, Bitlis State Hospital, Bitlis, Turkey

²Department of Cardiology, Dicle University Faculty of Medicine, Diyarbakır, Turkey

³Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Firat University Faculty of Medicine, Elazığ, Turkey

⁴Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Dicle University Faculty of Medicine, Diyarbakır, Turkey

Abstract

Introduction: The studies conducted have shown that epicardial fat thickness (EFT) and Carotid intima-media thickness (CIMT) are closely associated with cardiovascular diseases and that this may be an indicator for the prediction of early atherosclerosis. In this study, we have attempted to identify EFT and CIMT in patients with hypothyroidism and to reveal the relationship between them and thyroid hormones.

Methods: 82 patients diagnosed with primary hypothyroidism and 37 patients from healthy control group were included in the study. The subclinical hypothyroidism group (SH) was made up of 50 patients; the overt hypothyroidism group (OH) was composed of 32 patients. Cases' thyroid-stimulating hormone (TSH), FT3, FT4, thyroperoxidase antibodies (anti-tpo) and anti-tiroglobulin antibodies (anti-tg) were studied. Their EFT and CIMT values were measured. The statistical analysis was applied to EFT and CIMT.

Results: Compared with the CG, the thickness of epicardial fat tissue increased in OH and SH groups ($p < 0.001$, $p < 0.001$ respectively). In terms of EFT, there was no significant difference between OH and SH groups. Compared with the CG, the mean CIMT increased in OH and SH ($p < 0.001$, $p < 0.001$ respectively), but there was no significant difference between OH and SH in terms of CIMT. In addition, there was a positive correlation between EFT and CIMT ($p < 0.001$).

Discussion and Conclusion: The measurement of EFT and CIMT can be used as a marker for the diagnosis of early atherosclerosis both in OH and in SH patients. Because the thickness of EFT and CIMT increased in patients with SH who are debated as to whether they should be treated, it leads us to think that these patients should be treated in order to reduce the risk of cardiovascular diseases in these patients.

Keywords: Epicardial fat thickness; carotid intima-media thickness; hypothyroidism.

Özet

Amaç: Aşikar olsun subklinik olsun hipotiroidininkardiyovasküler sistem üzerine birçok etkisi vardır. Epikardiyal yağ kalınlığı (EFT) ve Karotisintima-media kalınlığının (CIMT) kardiyovasküler hastalıklarla yakın ilişkisi yapılmış çalışmalarla ortaya konulmuş ve erken aterosklerozun öngörüsünde bir belirteç olabilecekleri belirtilmiştir. Bu çalışmada hipotiroidili hastalarda EFT ve CIMT değerlerini saptamayı ve bunların tiroid hormonları ile ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya 82 primer hipotiroidi tanılı hasta, 37 sağlıklı kontrol grubu (KG) olgusu dahil edildi. Subklinik hipotiroidi grubu (SH) 50; aşikar hipotiroidi grubu (AH) grubu 32 hastadan oluşuyordu. Olguların tiroid uyarıcı hormon (TSH), serbest t3 (FT3), serbest t4 (FT4), anti tiroidperoksidaz (anti-TPO), anti tiroglobülin (anti-TG) değerleri çalışıldı. EFT ve CIMT değerleri ölçüldü. EFT ve CIMT için korelasyon analizleri uygulandı. SPSS 18.0 bilgisayar programı ile çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi yapıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Ortalama değerler EFT için SH, AH ve KG'da sırası ile 5.49 ± 0.71 mm, 5.05 ± 0.98 mm, 3.62 ± 0.75 mm CIMT için SH, AH ve KG'da sırası ile 0.59 ± 0.12 mm, 0.58 ± 0.12 mm, 0.43 ± 0.8 mm bulundu. AH ve SH grupta KG'na göre EFT artmıştı (sırası ile $p < 0.001$, $p < 0.001$). AH ile SH grup arasında ise EFT yönüyle anlamlı farklılık yoktu. AH ve SH grupta KG'na göre CIMT artmıştı (sırası ile $p < 0.001$, $p < 0.001$). AH ile SH grup arasında ise CIMT yönüyle anlamlı farklılık yoktu. Ek olarak EFT ile CIMT arasında pozitif korelasyon vardı ($p < 0.001$).

Sonuç: EFT ve CIMT ölçümü hem AH hem de SH hastalarda erken ateroskleroz için faydalı bir belirteç olarak kullanılabilir. Özellikle de tedavi edilip edilmemesi konusu tartışmalı olan SH hastalarda artmış EFT ve CIMT bulunması bu hastaların kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak için tedavi edilmesini gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Epikardiyal yağ kalınlığı; karotisintima-media kalınlığı; hipotiroidizm.



Hypothyroidism is a syndrome characterized by tiredness, forgetfulness, indigestion, coarseness in voice, infertility, muscular pain and bradycardia (1). This clinical table is called primary hypothyroidism if it results from the inefficiency of thyroid gland, secondary hypothyroidism if it is caused by the inefficiency of TSH and tertiary hypothyroidism if it occurs as a result of the inefficiency of thyroid releasing hormone. The most common reason for primary hypothyroidism is hashimoto thyroiditis and is divided into overt and subclinical hypothyroidism based on the serum TSH level (2, 3). High TSH level is classified as overt hypothyroidism when free T3 (FT3) and/or free T4 (FT4) levels are low; high TSH and the absence of clinical indicators of overt hypothyroidism when FT3 and FT4 are normal is called subclinical hypothyroid. Subclinical hypothyroidism is a case clinicians frequently encounter in daily practice. The main question is whether these patients should be treated or followed without treatment. It is noted that EFT is an important risk factor for coronary arterial disease (CAD) and that it is a marker of visceral fat tissue around myocardium correlated with central obesity (4). What kind of relationship EFT and CIMT have with CAD is a topic heatedly debated today. In the studies conducted, it was found that there is a significant relationship between CIMT and coronary vascular disease (CVD), and it is thus stated that CIMT could be used in predicting the risk of CVD (5). Hypothyroidism, particularly the relationship of SH with EFT and CIMT, has become the subject of research in recent years, but there are a limited number of studies in this regard. In our study, we have tried to throw light on the relationship between subclinical hypothyroidism and CVD, which is not still clear, by measuring EFT and CIMT in patients with hypothyroidism.

Materials and Method

The patients diagnosed with hypothyroidism when they applied to the Medical Faculty of Dicle University were included in this study. We included 82 patients diagnosed with hypothyroidism and 37 healthy patients as control group in the study. The patients diagnosed with hypothyroidism were separated into two subgroups, OH and SH, depending on their levels of TSH and FT4 levels. The patients with increased TSH (>4 , 20 mIU/mL), decreased FT4 (<12 mIU/mL) and positive (>35 mIU/mL) anti-tpo were designated as OH group, whereas the patients with increased TSH, normal FT4 and positive anti-tpo were designated as in the SH group. There were 8 male and 42 female patients in the SH group, 4 male and 28 female patients in the OH groups. Those with such conditions as a known heart disease, the metabolic syndrome, diabetes mellitus, obesity (BMI >30) and hypertension (TA $>140/90$) were not included in the study. The systolic blood pressures (SBP) and diastolic blood pressures (DBP) of the patients were measured with mercury sphygmomanometer while they were sitting in a silent environment and recorded. EFT of the patients was measured with transthoracic echocardiography and their CIMT was measured with a doppler ultrasound device. Therightandleftside CIMT wasmeasuredandmeanvalueswer-

erecorded. The control group was made up of healthy volunteers with no known chronic disease. Written consent was obtained from all the volunteers. An application was filed to the medical research ethical board of Dicle University. After the approval was confirmed, the study was started (project no: 223, confirmation date: April 15, 2015).

Hormone and biochemical measurements

TSH, FT3, FT4 anti-tpo and anti-tg antibody titers, insulin levels, LDL-cholesterol (LDL-c), HDL- cholesterol (HDL-c), triglyceride (TG), total- cholesterol (T- chol) and VLDL-c values of the cases were studied. Their levels of TSH, FT4, FT3, anti-tg and anti-tpo were measured with the method of Electrochemiluminescence Immunoassay (ECLIA). The ranges of 0.270-4.20 mIU/mL for TSH, 12-22 pmol/L for FT4 and 0-35 IU/mL for anti-tpo were accepted as normal values for euthyroidism.

Epicardial fat thickness and carotid intima-media thickness measurement

EFT in all cases was evaluated through an HP HD 211 (Philips Holland) Electrocardiographic device and 2,5 MHz electrocardiography probe. EFT was measured in "mm" by an experienced cardiologist who had no knowledge of the clinical and demographic traits of the patients through a 2-D echocardiography device from parasternal long axis and parasternal short axis images over the right ventricular free wall. CIMT was measured through an ultrasonography device (AlokaProsound SSD 5000 machine; Japan) using a probe of 7,5 mHz linear probe, from the right and left main carotid artery in a longitudinal position 10 mm proximal to bifurcation. The mean values of the measurements of the both sides were recorded in "mm".

Statistical analysis

The statistical evaluation of the study was conducted through SPSS 18.0 (statistical package for social sciences). The value of $P<0.05$ was considered statistically significant. The results were given as mean \pm SD and percent (%). In order to compare all the three groups, one-way Anova test was used. The independent t-test was employed for the comparison of two groups, and the student t-test was used for the comparisons between the groups and variables. The Pearson correlation variables were used for the correlation analysis between parameters. The regression analysis was carried out through such variables as EFT and CIMT dependent variables, age, BMI, SBP, DBP, TSH, FT4, FT3, LDL-c, HDL-c, TG, T-chol and VLDL-c.

Results

50 SH patients, 32 OH patients and 37 CG patients were included in the study. The average ages of the patients were measured to be 35,3 \pm 9,5 and 37,4 \pm 9,6 for SH and OH groups respectively. The comparison of the findings in all the three groups is given in brief in Table 1. Gender, age, BMI, FPG, SBP, DBP, LDL-c, HDL-c, T-chol and TG levels did not differ significantly among the three groups. Levels of serum TSH, FT4, FT3, anti- tpo, anti-tg and Homa-IR differed significantly among

Table 1. Clinic laboratory and echocardiographic data for all study cases

Parameters	SH	OH	CG	P
Gender (M/F)	8/42	4/28	6/31	NS
Age (year)	35.3±9.5	37.4±9.6	35.6±1.9	NS
BMI (kg/m ²)	25.2±3.8	26.2±3.9	31.4±44.9	NS
SBP (mm/Hg)	119.4±12.8	124.8±13.1	120.9±13.8	NS
DBP (mm/Hg)	74.0±8.9	78.20±9.5	74.7±7.3	NS
TSH (mIU/mL)	7.9±3.6	18.8±16.2	1.6±0.8	<0.001
FT3 (pmol/L)	4.8±0.8	4.3±1.3	5.2±0.6	0.001
FT4 (pmol/L)	14.7±1.8	9.7±2.4	16.4±2.1	<0.001
Anti-TPO (IU/mL)	207.3±227.1	216.5±210.8	16.4±18.5	<0.001
Anti-TG (IU/mL)	617.3±1164.6	299.0±667.7	43.1±74.8	0.008
FPG (mg/dl)	95.3±7.3	95.9±7.6	92.7±7.7	NS
HOMA IR	2.4±1.7	3.7±3.6	2.3±1.0	0.018
LDL-col (mg/dl)	108.1±38.1	117.7±35.0	103.0±26.5	NS
HDL-col (mg/dl)	50.3±11.8	49.4±11.1	46.6±11.9	NS
VLDL-col (mg/dl)	21.6±10.2	45.5±60.6	20.4±10.1	0.002
T-chol (mg/d)	181.7±37.4	178.5±75.9	169.0±34.8	NS
TG (mg/dl)	104.7±52.7	106.1±111.1	102.6±57.5	NS
EFT (mm)	5.49±0.71	5.05±0.98	3.62±0.75	<0.001
CIMT (mm)	0.59±0.12	0.58±0.12	0.43±0.8	<0.001

NS: Not significant; CG: Control group; SH: Subclinic hypothyroidism group; OH: Overt hypothyroidism group; BMI: Body mass index; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure.

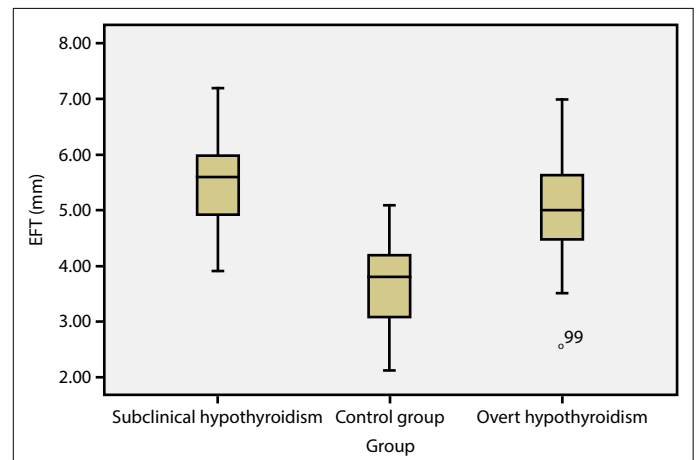
Table 2. Comparison between whole study groups for EFT and CIMT

	SH CG	CG OH	OH SH
EFT	<0.001	<0.001	NS
CIMT	<0.001	<0.001	NS

NS: Not significant; CG: Control group; SH: Subclinic hypothyroidism group; OH: Over hypothyroidism group.

the three groups. When the patient groups were evaluated separately, the values of TSH, anti-tpo, anti-tg were detected to be significantly high in SH group compared with the CG ($p<0.001$). However, there was no significant difference in terms of age, FT3, FT4 and Homa-IR values between the two groups (Table 1).

TSH and anti-tpo values were significantly high in OH group compared with the CG ($p<0.001$). There was a significant difference between the two groups in the values of Homa-IR, anti-tg, VLDL-c, FT3 and FT4. There was no significant difference between the SH group and the CG in the levels of Homa-IR, FT3 and FT4. Compared with the SH group TSH, homa-IR and VLDL-c were significantly high in OH group; yet, FT3 and FT4 were significantly low. EFT and CIMT values in the SH were detected to be significantly higher than those in the CG ($p<0.001$, $p<0.001$ respectively). Similarly, EFT and CIMT values in the OH group had increased significantly compared with the values in

**Figure 1.** Box plot presentation of epicardial fat thickness in study participants.

the CG ($p<0.001$, $p<0.001$). OH and SH groups were compared with each other. There was no significant difference between the two groups either in EFT and CIMT values. The relationship concerning EFT and CIMT between the groups are shown in Table 2, Figures 1 and 2.

The regression analysis between EFT and CIMT and all the patients in the study is shown in Table 3 and Table 4 respectively.

As seen in the tables, EFT had a significantly positive correlation with age, TSH, anti-tpo, anti-tg and CIMT, yet it had a negative correlation with FT3 and FT4. CIMT had a signifi-

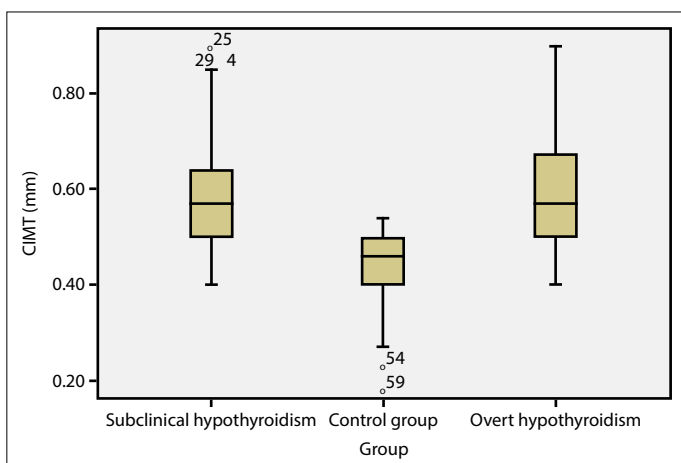


Figure 2. Box plot presentation of carotid intima-media thickness in study participants.

Table 3. Pearson correlation analysis between epicardial fat thickness and other parameters in the whole study group

	r	p		r	p
Age	0.210	0.022	Anti-TG	0.317	<0.001
BMI	0.130	NS	HOMA IR	-0.024	NS
SBP	0.137	NS	LDL-col	0.124	NS
DBP	0.173	NS	HDL	0.093	NS
TSH	0.190	0.038	VLDL	0.046	NS
FT3	-0.242	0.008	T-col	0.086	NS
FT4	-0.193	0.035	TG	0.026	NS
Anti-TPO	0.440	<0.001	CIMT	0.695	<0.001

BMI: Body mass index; NS: Not significant;

Table 4. Pearson correlation analysis between carotid intima-media thickness and other parameters in the whole study group

	r	p		r	p
Age	0.244	0.008	Anti-TG	0.320	<0.001
BMI	-0.002	NS	HOMA IR	0.013	NS
SBP	0.132	NS	LDL-col	0.137	NS
DBP	0.159	NS	HDL	0.117	NS
TSH	0.283	0.002	VLDL	0.157	NS
FT3	-0.279	0.002	T-col	0.030	NS
FT4	-0.193	0.036	TG	0.035	NS
Anti-TPO	0.474	<0.001	EFT	0.695	<0.001

BMI: Body mass index; NS: Not significant;

cantly positive correlation with age, TSH, anti-tpo, anti-tg, EFT and a negative correlation with FT3 and FT4. There was a positive correlation between EFT and CIMT ($p<0.001$). The relationship of TSH, FT3 and FT4 hormone levels with EFT and CIMT was evaluated. According to the Pearson correlation analysis, a positive relationship was seen between the level of TSH and EFT and CIMT. When the level of FT3 was compared

with EFT and CIMT, there was a positive correlation between them. When the level of FT4 was compared with EFT and CIMT, a negative correlation similar the one between FT3 and EFT and CIMT was present between them. While the level of FT4 decreased, a significant increase was observed in the levels of EFT and CIMT. When a comparison was made between the values of EFT and CIMT and the levels of anti-tpo and anti-tg in the patients, both EFT and CIMT were positively correlated with both anti-tpo and anti-tg values ($p<0.001$). When the relationship of EFT and CIMT values with age, BMI, SBP, DBP, FPG, Homa-IR, LDL-c, HDL-c, VLDL-c, T-chol and TG was evaluated, it was seen that there was a significant increase between each of them and age but that there was no significant increase between the other variables and each of them.

Discussion

Atherosclerosis, commonly seen today, is the most frequent cause of mortality and morbidity. CVD, developing on the basis of atherosclerosis, now comes on top among the causes of death (6). The studies carried out in recent years have highlighted EFT and CIMT too among the risk factors of atherosclerosis. It is recognized that inflammation in the epicardial fat tissue might play a role in coronary atherosclerosis through its effects on vasocrine and paracrine (7, 8). It is stated in a number of studies that hypothyroidism induces CAD and that CAD increases in patients with hypothyroid, which is explained to be correlated with an increase in the levels of T-chol, LDL-c, lipoprotein-a and homosistein, which have an aterogenic effect (1). Increased LDL-c, hypercoagulability, obesity, systolic and diastolic hypertension are the mechanisms blamed for the development of atherosclerosis plaque in the patients with hypothyroidism (9). The relationship between SH and CAD has been the subject of a lot of research, and according to the results of a meta-analysis covering 10 studies, there is at moderate relationship between SH and increased CAD and mortality (10). It is also asserted that the major mechanism behind the development of atherosclerosis in SH is a disorder in the lipid profile and endothelial dysfunction resulting from it (11). Because EFT is not affected by subcutaneous fat tissue, it is accepted as a good marker in determining the risks of both visceral fattening and the resulting CVD (12). Joeng et al. (13) found a positive correlation between severe CAD and EFT in their study. In another study on SH and OH patients, Asik et al. (14) identified that EFT increased both in SH and CAD patients. On the other hand, in a recent published study, Korkmaz et al. (15) found that EFT increased not in all SH patients but just in patients with TSH>10 mIU/L. Santos et al. (16) found that there was not a significant increase in EFT in SH patients with TSH <10 mIU/L, compared with the control group and maintained that using EFT wouldn't be useful as an early marker for atherosclerosis. However, in our study, EFT increased significantly both in OH and SH groups compared with the CG.

We didn't classify SH patients on the basis of TSH 10 mIU/L, but there was a linear correlation between TSH and EFT level. Based on these findings, it could be stated that it may not be

true to give a threshold value for an increase in EFT in SH and that any increase in the level of TSH may be correlated with an increase in EFT. It is a well-known fact that the expression of TSH receptor increases on the surface of adiposits during the process in which adiposits differentiate and mature (17). Therefore, it may be thought that, in hypothyroid, an increased TSH level could lead to an increase in visceral adipose tissue, and this, in turn, may pose a risk for atherosclerosis and CVD. When OH and SH patients were compared with each other in terms of EFT, no significant difference was observed. The rate of increase was similar in both groups. This suggests that both OH and SH patients are at nearly the same risk for atherosclerosis. The studies conducted have concluded that CIMT has increased in OH, but the relationship between SH and CIMT has continued to be a controversial issue. Some studies found that CIMT had increased in SH (18), whereas others failed to find a relationship between the two (14, 15). In their study (18), Nagasaki T. et al. detected an increase in CIMT in OH and SCH patients. On the other hand, Santos et al.(16) detected that CIMT increased in OH but that it didn't increase in SH. In our study, we found that CIMT increased in the patients with OH compared with the CG. We also detected CIMT to be high in SH group about which differing views are present, compared with the control group. When we compared OH and SH groups with each other, we failed to find a significant difference in terms of CIMT. There are studies stating that a chronic inflammation in hypothyroidism leads to an increase in CIMT (19, 20). Because we detected high antibody titers in the patients in our study, our study supports the view that a chronic inflammation leads to an increase in CIMT. That fact that EFT and CIMT were high in SH and OH groups compared with CG but similar to each other indicates that SH should also be evaluated, like OH, in terms of the risk for atherosclerosis and CVD. A reason that EFT and CIMT were detected to be high in our patients with hypothyroidism could also be dislipidemia (increased T-chol and LDL-c levels), as our patients both with SH and OH had increased LDL-c, TG, T-chol and VLDL-c levels, compared with the CG. Our study also supports the view that EFT and CIMT could be an early marker for coronary atherosclerosis in SH and OH patients. Recent studies have maintained that CIMT increases in the patients with hypothyroidism even if thyroid functions are normal and that it could be related to an autoimmune thyroid disease in the background (21). In their study, Asik et al. (14) found that the level of anti-tpo in SH and OH groups was significantly higher than in the control group but didn't identify a positive correlation between the level of anti-tpo and EFT. In our study, however, we identified a positive correlation between TSH and the levels of EFT and CIMT. When the patients were grouped as SH and OH and their EFT and CIMT were examined, they were found to be higher than in the control group (Figs. 1 and 2).

In both of the groups, anti-tpo and anti-tg levels were significantly higher than in the control group, and a positive correlation was detected between antibody titers and EFT and CIMT, unlike the cases in the aforementioned studies. Because an

increase in the on the body titers reflects and inflammatory situation, we are of the opinion that the inflammatory process might have a role in the increase in EFT and CIMT in hypothyroid. Because the severity of hypothyroidism disease is correlated with high TSH level, low FT4 level and high antibody titers, the risk of atherosclerosis and CVD would increase in SH and OH with serious or untreated hypothyroid. Markers that foretell this risk may be the increased EFT and CIMT in patients with hypothyroidism as well. When the values of EFT and CIMT were compared with each other, a positive correlation was seen between them. This positive relationship, which is similar to the one we identified, is revealed in a number of studies (14, 22, and 23). In a sense, EFT turns out to be an indirect marker of CIMT. Because the measurement of EFT is a more challenging process than the measurement of CIMT, it could be considered viable to use CIMT instead of EFT in predicting the risk of atherosclerosis and CVD in patients with hypothyroid.

In conclusion, EFT and CIMT increased both in OH and SH patients compared with the normal population; therefore, measuring EFT and CIMT may be useful in predicting and preventing the risk of early atherosclerosis. Furthermore, the fact that EFT and CIMT increased in SH as in OH requires considering SH, like OH, for the risk of atherosclerosis. Particularly the patients about whom differing views exist as to whether they should be treated or not should be treated so that atherosclerosis risk factors may be reduced, even if they are not symptomatic.

Conflict of interest: There are no relevant conflicts of interest to disclose.

References

1. Cooper DS, Ladenson PW. Greenspan's basic and clinical Endocrinology, 9th Edition chapter 7, 2011;180–97.
2. Cooper DS. Subclinical thyroid disease: A clinician's perspective. *Ann Intern Med* 1998; 129:135-38.
3. Veltri F, Rocha FO, Willems D et al. Prevalence of thyroid dysfunction and autoimmunity in the older population and implications of age-specific reference ranges. *Clinica Chimica Acta* 2017;465:34-39.
4. Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. Threshold values of high risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity* 2008;16(4): 887-92.
5. Kablak-Ziembicka A, Tracz W, Przewlocki T et al. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. *Heart* 2004;90:1286-90.
6. Charles H, Hennekens MD, Dr PH. Increasing burden of cardiovascular disease. Current knowledge and future firections for research on risc factors. *Circulation* 1998;97:1095-1102.
7. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003;108:2460-6.
8. Baker AR, Silva NF, Quinn DW, Harte AL, Pagano D, Bonser RS, et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 2006;13:1.
9. Cappola, A.R, Ladenson P.W. Hypothyroidism and athero-

- sclerosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003;88(6):2438–44.
10. Ochs N, Auer R, Bauer DC, et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med* 2008;148:832-45.
 11. Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima media thickness in hypothyroidism: a double blind, placebo controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(5):2099-106.
 12. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:536-43.
 13. Jeong JW, Jeong MH, Yun KH, Oh SK, Park EM, Kim YK, et al. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circ J* 2007;71:536-9.
 14. Asik M, Sahin S, Ozkul F, et al. Evaluation of Epicardial Fat Tissue Thickness in Patients with Hashimoto Thyroiditis. *Clin Endocrinol* 2013;79(4):571-6.
 15. Korkmaz L, Sahin S, Akyuz AR, Ziyrek M, Anaforoglu I, Kose M, Erkan H, Ağaç MT, Acar Z. Epicardial adipose tissue increased in patients with newly diagnosed subclinical hypothyroidism. *Med Princ Pract* 2013;22(1):42-6.
 16. Santos OC, Silva NA, Vaisman M, Turano MD, Dytz MG, Huber GA, Braulio VB, Teixeira PF. Evaluation of epicardial fat tissue thickness as a marker of cardiovascular risk in patients with subclinical hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 2015;38(4):421-7.
 17. Mamiya S, Hagiwara M, Inoue S, Hidaka H: Thyroid hormones inhibit platelet function and myosin light chain kinase. *J Biol Chem* 1989;264:8575–79.
 18. Nagasaki T, Inaba M, Henmi Y, et al. Decrease in carotid intima-media thickness in hypothyroidism patients after normalization of thyroidfunction. *ClinicalEndocrinology* 2003;59:607-12.
 19. Taddei S, Caraccio N, Virdis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, Ferrannini E, Salvetti A, Monzani F. Low-grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:5076-82.
 20. Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, Gram J. Subclinical hypothyroidism is associated with a low grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clin Endocrinol* 2004;61:232-38.
 21. Ciccone MM, De Pergola G, Porcelli MT, Scicchitano P, Caldarola P, Iacoviello M, et al. Increased carotid IMT in overweight and obese women affected by Hashimoto's thyroiditis: an adiposity and autoimmune linkage? *BMC cardiovascular disorders* 2010;10(1):22.
 22. Cakir, E., Dogan, M., Topaloglu, O., et al. Subclinical atherosclerosis and hyperandrogenemia are independent risk factors for increased epicardial fat thickness in patients with PCOS and idiopathic hirsutism. *Atherosclerosis* 2013; 226:291–95.
 23. Sengul, C., Cevik, C., Ozveren, O., et al. Echocardiographic epicardial fat thickness is associated with carotid intima-media thickness in patients with metabolic syndrome. *Echocardiography* 2011;28:853–58.



The relation of chronic idiopathic urticaria with fibromyalgia, sleep disturbance and anxiety

Kronik idiyopatik ürtiker ile fibromyalji, uyku bozukluğu ve anksiyete ilişkisi

✉ Tuba Tülay Koca,¹ ✉ Hülya Nazik,² ✉ Mehmet Kamil Mülayım,² ✉ Perihan Öztürk²

¹Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Sütçü İmam University Faculty of Medicine, Kahramanmaraş, Turkey

²Department of Dermatology, Sütçü İmam University Faculty of Medicine, Kahramanmaraş, Turkey

Abstract

Introduction: Fibromyalgia syndrome (FMS) and chronic idiopathic urticaria (CIU) are closely related due to peripheral neurogenic inflammation (neuropeptide secretion), immune dysfunction, and somatic complaints such as fatigue, pain, anxiety, and sleep disturbance. This study aimed to reveal the relationship of CIU with FMS, sleep disturbance and anxiety.

Methods: A total of 51 patients with CIU aged 18–64 years (36.2±10.4) and 45 sex- and age-matched healthy controls were included. Urticaria activity score (UAS) was assessed for the severity of urticaria. The 2010 American College of Rheumatology classification criteria were used for FMS diagnosis. The participants were evaluated with visual analog scale (VAS), fibromyalgia impact questionnaire (FIQ), Pittsburgh sleep quality index (PSQI), and Beck anxiety inventory (BAI).

Results: The presence of FMS and body mass index (BMI) were significantly higher in the urticaria group compared with the control group. The mean FIQ and UAS of the urticaria group were 47.0±22.1 and 1.3±0.9, respectively. UAS was positively correlated with FIQ, PSQI, BAI and VAS (rho=0.411 p=0.004; rho=0.310 p=0.034; rho=0.419 p=0.004; rho=0.414 p=0.004; respectively). The presence of FMS was found to be significantly associated with high BMI (p=0.04).

Discussion and Conclusion: The prevalence of FMS was higher in patients with CIU than control group. Also, FMS was more severe, general pain and fatigue, sleep disturbance and anxiety were higher in patients with high urticarial activity.

Keywords: Anxiety disorder; fibromyalgia syndrome; sleep disturbance; urticaria.

Özet

Amaç: Fibromiyalji sendromu (FMS) ve kronik idiyopatik ürtiker (CIU), periferik nörojenik inflamasyon (nöropeptid salınımı), immün işlev bozukluğu ve yaygın halsizlik, ağrı, anksiyete ve uyku bozukluğu gibi somatik şikayet nedeniyle yakından ilişkilidir. Bu çalışmada CIU ile FMS, uyku bozukluğu ve anksiyete ilişkisini ortaya koymak amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Yaşları 18–64 arasında değişen (36.2±10.4) CIU'lu 51 hasta ile cinsiyet ve yaşa uygun 45 sağlıklı kontrol alındı. Ürtiker aktivite skoru (UAS) ürtiker şiddeti açısından değerlendirildi. FMS tanısı için 2010 Amerikan Romatoloji Cemiyeti sınıflandırma kriterleri kullanılmıştır. Katılımcılar görsel analog skala (VAS), fibromiyalji etkisi anketi (FIQ), Pittsburgh uyku kalitesi indeksi (PSQI) ve Beck anksiyete envanteri (BAI) ile değerlendirildi.

Bulgular: Ürtiker grubunda FMS ve vücut kütle indeksi (VKİ) kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Ürtiker grubunun FIQ ve UAS ortalaması sırasıyla 47.0±22.1 ve 1.3±0.9 idi. UAS ile FIQ, PSQI, BAI ve VAS pozitif korele idi (rho=0.411 p=0.004; rho=0.310 p=0.034; rho=0.419 p=0.004; rho=0.414 p=0.004; sırasıyla). FMS varlığı VKİ ile anlamlı ilişkiliydi (p=0.04).

Sonuç: FMS prevalansı kontrol grubuna göre CIU olan hastalarda daha yüksekti. Ayrıca, yüksek ürtikeryel aktivite gösteren kişilerde FMS daha şiddetli, genel ağrı ve yorgunluk, uyku bozukluğu ve anksiyete daha yüksek idi.

Anahtar Sözcükler: Anksiyete bozukluğu; fibromiyalji sendromu; uyku bozukluğu; ürtiker.

Urticaria is a cutaneous reaction of the skin that is well-defined, localized, erythematous, and characterized by a sudden itchy rash lasting several hours. Chronic idiopathic

urticaria (CIU) is defined as urticaria with recurrent episodes lasting longer than 6 weeks. CIU is provoked by exercise, heat, and emotional stress. Although the underlying pathophysio-



logical reasons for CIU are not fully understood, available evidence (increase in neuropeptides) indicates that peripheral cutaneous nerves can be involved.^[1]

Fibromyalgia syndrome (FMS) is a chronic pain syndrome characterized by widespread pain and somatic symptoms in 2%–4% of the population. Pain, allodynia, and hyperalgesia are common. Fatigue, cognitive dysfunction, nonrestorative sleep, depression, and anxiety are accompanied by other somatic symptoms. The pathophysiology of FMS has not been elucidated yet, and no treatment is available for relieving all of the symptoms. Multiple factors such as genetic factors, substance P and serotonin pathways, central sensitization, autonomic dysfunction, hypothalamic–pituitary–adrenal axis dysfunction, metabolic dysfunction, oxidative stress were found to be related to FMS pathophysiology. Currently, it is classified among central sensitization syndromes.^[2,3]

Chronic idiopathic urticaria and FMS are related in many aspects. In both diseases, changes in peripheral cutaneous nerve fibers and immunological problems and dysfunctions occur. Depression, anxiety, and sleep disorders are also frequently associated with both diseases.^[1–4]

There are a few literature researches related the relationship between these two diseases.

It is unclear whether the relationship between these two diseases is a coexistence or cause. This study aimed to reveal the relationship of CIU with FMS, sleep disturbance and anxiety.

Materials and Method

The study designed as case-control. A total of 51 patients with CIU, mean 36.2 ± 10.4 years and 45 age ($p=0.38$) sex-matched ($p=0.27$) healthy controls were included in the study. Urticaria activity score (UAS) was used for the severity of urticaria.^[5] To measure UAS, all patients with CIU were questioned to determine the number urticarial plaques that occurred within the last week (0=none, 1=mild (≤ 20 plaques/24-hour), 2=moderate (21–50 plaques/24-hour), and 3=severe (>50 plaques/24-hour), and severity of pruritus (0=none, 1=mild, 2=moderate, and 3=severe). Data about body mass index (BMI), duration of disease, daily antihistamine use (for the last 1 week), and a history of angioedema in patients with CIU were recorded.

All patients with CIU and controls were also questioned for symptoms and signs related with FMS. The 2010 American College of Rheumatology classification criteria were used for FMS diagnosis.^[5] The severity of FMS in study group, was assessed by using the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ), which contains 10 self-administered instruments covering physical functioning, work status, depression, anxiety, sleep, pain, stiffness, fatigue, and well-being. A visual analog scale (VAS: from 0=no pain to 10=the worst pain) was used to assess general pain and fatigue. All participants were evaluated with Pittsburgh sleep quality index (PSQI)^[7,8] and Beck anxiety inventory (BAI).

Chronic urticaria is now divided into chronic spontaneous ur-

ticaria and chronic inducible urticaria. There are inflammatory conditions which may lead to urticarial rashes, but those are not usually considered as urticaria. The basic investigations suggested by GALEN/WAO guidelines include erythrocytes sedimentation rate (ESR) and complete blood count to rule out inflammatory conditions.^[5] Patients with chronic inflammatory disease, malignancy, infection, pregnancy and those with nonurticarial dermatological complaints were excluded from the study. Female patients were selected especially during premenopausal period. Hormone levels are known to affect both FMS and CIU.

The PSQI scale provides information about the type and severity of sleep disturbance and sleep quality in the last 1 month. Using the 19 questions answered by the patient, 7 subdimensions are evaluated, including the subjective sleep quality, sleep latency, sleep duration, routine sleep activity, sleep disorder, use of sleeping pills, and daytime dysfunction. Each item in the scale is graded from 0 (no problem at all) to 3 (severe problem). The total scores for the seven subdimensions give the total PSQI score. A total score of 5 and less indicates that the sleep quality is "good."^[6] The Turkish validity of the scale was provided by Agargun et al.^[8]

Statistical analysis

All statistical analyses were carried out by using IBM SPSS version 19 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Descriptive data were presented in mean \pm standard deviation (SD) or median scores according to their categories and distribution. The coherence of variables to normal contribution (normality) was analysed by Kolmogorov-Smirnov test as the number of patients in study group is more than 30. The Spearman's correlation analysis was used to analyze the level of the correlation between the variables.

Categorical data are reported as percentages and are compared using the Chi-squared test. Continuous data are reported as mean with standard deviation or median with minimum and maximum and compared using parametric/non-parametric tests according to their normal or abnormal distribution. We also used histogram for this. A p value of <0.05 was considered statistically significant.

Results

Fifty-one patients with urticaria, mean 36.4 ± 10.4 years aged were included in the study. The control group included 45 subjects of similar age ($p=0.38$) and gender ($p=0.27$) with no dermatological complaints. The descriptive and analytic data of the groups were shown at Table 1.

The presence of FMS (50.9%, $p=0.00$) and BMI (30.3 ± 6.2 kg/m², $p=0.00$) were significantly higher in the CIU group compared with the control. The mean FIQ of the urticaria group was 47.0 ± 22.1 (Table 1).

The most frequent UAS was level 1 with ratio of 52.9% and 66.7% had a history of urticaria that lasted longer than 1 year (Table 2). The frequency of antihistaminic use was 46.2%,

Table 1. Descriptive and analytic data of the groups

Group/mean±SD	Age (year) Gender (F/M)	BMI *(kg/m ²)	VAS (0–10 cm)	FMS N/%*	FIQ	PSQI	BAI
CIU n=51	36.2±10.4 36/15	30.3±6,2	3.6±3.7	26/50.9	47.0±22.1	19.2±11.9	17.14±14
Control n=45	32.2±15.8 27/18	24.9±4.9	3.4±3.1	5/11.1	–	17.8±8.4	13±9.7
P	0.38 0.27	0.00	0.93	0.00		0.87	0.33

SD: Standard deviation; CIU: Chronic idiopathic urticaria; BMI: Body mass index; FMS: Fibromyalgia syndrome; FIQ: Fibromyalgia impact questionnaire; PSQI: Pittsburgh sleep quality index; BAI: Beck anxiety inventory. *Statistically significance, p<0.05.

Table 2. The distribution of activity and duration of the urticaria in the study group

UAS	n	%
Level 0 (none)	6	11.7
Level 1 (mild)	27	52.9
Level 2 (moderate)	10	19.6
Level 3 (severe)	8	15.6
Duration		
<3 months	9	17.6
3–12 months	8	15.7
>12 months	34	66.7

UAS: Urticaria activity score.

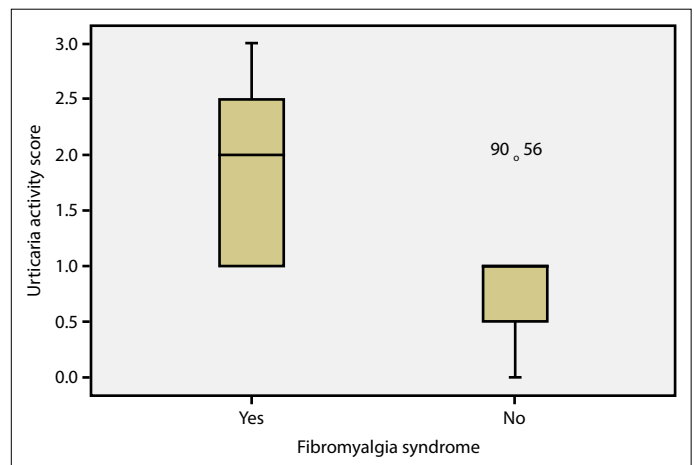
Table 3. Correlation analysis of UAS with FIQ, PSQI, BAI, VAS and BMI

	rho	P
UAS-FIQ*	0.411	0.004
UAS-PSQI*	0.310	0.034
UAS-BAI*	0.419	0.004
UAS-VAS*	0.414	0.004
UAS-BMI	0.054	0.717

UAS: Urticaria activity score; BMI: Body mass index; FIQ: Fibromyalgia impact questionnaire; PSQI: Pittsburgh sleep quality index; BAI: Beck anxiety inventory; VAS: Visual analog scale. *Statistically significance, p<0.05.

and a history of angioedema was 38.4%. UAS was positively correlated with FIQ, PSQI, BAI and VAS (rho=0.411 p=0.004; rho=0.310 p=0.034; rho=0.419 p=0.004; rho=0.414 p=0.004; respectively) (Table 3). The presence of FMS was found to be significantly associated with BMI (p=0.04). When we divide the group according to FMS presence, UAS was found higher in FMS group than control (p=0.000) (Figure 1).

Additionally, the use of antihistamine had no effect on FMS, sleep disturbance, and anxiety; but VAS was significantly lower in the patients using antihistamines. No relation was found between FMS with duration of disease and age.

**Figure 1.** Boxplot of the UAS according to FMS presence.

Discussion

Urticaria is an inflammatory skin disease with transient papular skin and/or mucosal lesions characterized by subcutaneous lesions called angioedema. Acute urticaria has allergic etiology, whereas CIU is nonallergic. More than one form of urticaria can be seen in the same person. It is associated with the release of various chemicals, mainly histamine, from mast cells to the dermis layer.^[9]

Despite being benign and self-limiting, CIU can have adverse effects due to chronicity and recurrence tendency. The pathophysiology of CIU is not fully understood. It is thought that some of the patients may have an autoimmune disease associated with the dysfunction of peripheral cutaneous nerves. CIU affects 20% of the population, and treatment includes avoidance of triggering factors, use of H1 antihistaminic drugs for rashes, and inflammation therapy, besides clinical therapy. In most patients, CIU cannot be controlled by antihistaminic therapy. In this case, immunomodulatory therapy can be applied.^[10]

FMS is a chronic disease with a range of symptoms including diffuse pain, fatigue, sleep disturbance, cognitive dysfunction and mood disorders (depression, anxiety). FMS is usually seen in females aged 30–50 years. Its prevalence ranges from

1% to 4%. The patient history usually reveals a psychogenic trauma. Neural activity changes in the central nervous system, abnormal metabolism of biogenic amines, and immunologic problems may lead to the occurrence of this disease.^[11] Together with central sensitization, peripheral effects such as neurogenic inflammation also contribute to the disease. Neuroimaging methods show abnormalities in the response to neurotransmitters and pain.^[11,12] Recent evidence supports the role of cytokines, especially chemokines, in the pathogenesis of syndromes. The levels of proinflammatory cytokines, such as interleukin (IL)-1 receptor antibody, IL-6, and IL-8, were found to be high in patients with FMS.^[12,13]

It is assumed that both diseases are autoimmune disorders associated with changes in peripheral cutaneous nerve fibers. The study found that the prevalence of FMS (50.9%) was high in patients with CIU and correlated with urticaria severity and BMI. In the literature, high BMI is reported in patients with FMS.^[11,12] Moreover, FMS severity, general pain and fatigue, sleep disturbance and anxiety were positively correlated with urticaria severity. We may say that urticaria severity increases with FMS presence, depression and anxiety. Mahmut et al.^[14] found similar results on FMS prevalence in CIU patients. However, they found symptom duration longer, FIQ and VAS scores higher in the CIU group. Torresani et al.^[15] reported FMS diagnosis in 70% of patients with CIU.

CIU is a common skin disorder characterized by spontaneous recurrent well-being and itchy attacks, seriously affecting life quality. Published studies on the quality of life of patients with CIU are available.^[16,17] Wiffen et al.^[16] found a significant decrease in the quality of life of patients with CIU. The physical and psychological health was the most affected, and depression and anxiety were frequently reported in these patients. Negative correlations were also found between disease severity and quality of life in their study.

Staubach et al.^[18] found a significant decrease in the quality of life of patients with CIU, especially in social functioning and emotional areas. Psychiatric comorbidities especially in patients with chronic fatigue due to itching, swelling, sleep disturbance, and side effects of medication were also frequently observed. These patients may also have emotional disturbances, leading to troubles in expressing their emotions and defining them.^[19]

Our study group mostly consisted of chronic urticaria patients with mild disease activity. We found that the severity of urticaria in patients with CIU increased with the complaints of general pain and fatigue, anxiety, and sleep disturbances. FMS negatively affects the severity of CIU. This may be caused by the exacerbation of lesions with emotional stress.

CIU may also be severe in a same patient who has severe FMS too. The relationship may be a cause or concomitance.

FMS lowers the quality of life with widespread pain, fatigue, depression, anxiety, and sleep disturbances. Recent human neuroimaging studies suggested that FMS patients exhibit altered thalamic (modulation of pain) structure and function.

^[20,21] Palagini et al.^[22] hypothesized that sleep disturbances which activates stress and inflammation-related systems, plays a central role in all other symptoms. This also accounted for the high frequency of togetherness with pain, sleep and cognitive disfunctions.

FMS may lead to cutaneous nerve fiber dysfunction and release of neuropeptides, causing dermal microvessel dilation. In addition, various neuropeptides may lead to mast cell regulation, stimulating nerve endings. In FMS, skin neuropathy can cause neurogenic skin inflammation (CIU). Choi et al.^[23] and Morf et al.^[24] found diminished microcirculation in digits of FMS patients with altered capillary density and diameter.

The dysfunction in the microcirculation may play a role in the development or severity of CIU. CIU and FMS also have common clinical features due to other somatic complaints such as fatigue, pain, sleep disturbance, anxiety, and depression. Common pathophysiological pathways leading to both diseases should be investigated in order to highlighten this relationship.

Limitations of the study

Our study group mostly consisted of CIU patients who have mild urticarial activity. More than half of them use regular antihistamines which cause sleepness and dizziness similar to FMS symptoms. Both of two factors may have effected the study results.

Other limitations of the study are the non-consideration of medications used for FMS and the high BMI of the CIU group.

The inclusion of both males and females in the study is also important. FMS is a chronic disorder seen more in the female population.

Conclusions

The prevalence of FMS was found higher in patients with CIU than the control group. Additionally, FMS was more severe, general pain and fatigue, sleep disturbance and anxiety were higher in patients with high urticarial activity. Emotional stress, increase in neuropeptides, peripheral sensitization or other common pathophysiological pathways are suggested to be the possible underlying factors.

The frequency of both FMS and CIU is increasing in patients with anxiety and depression. Therefore, it is difficult to explain the relationship between these two diseases ignoring the mood disorders. Elucidating the etiopathogenesis of both diseases will guide the unidentified relationship in the future.

Conflict of interest: There are no relevant conflicts of interest to disclose.

References

1. Maurer M, Church MK, Marsland AM, Sussman G, Siebenhaar F, Vestergaard C, et al. Questions and answers in chronic urticaria: where do we stand and where do we go? *J Eur Acad Dermatol*

- Venereol 2016;30(5):7-15. doi: 10.1111/jdv.13695.
2. Sumpton JE, Moulin DE. Fibromyalgia. *Handb Clin Neurol* 2014;119:513-27. doi: 10.1016/B978-0-7020-4086-3.00033-3.
 3. Koca TT, Tugan CB, Koçyiğit BF, Nacitarhan V. Fibromyalgia awareness in women aged between 18 and 75 years: a current view to fibromyalgia. *J Public Health (Berl.)* 2018. doi: 10.1007/s10389-018-0970-0.
 4. Criado PR, Criado RF, Maruta CW, Reis VM. Chronic urticaria in adults: state-of-the-art in the new millennium. *An Bras Dermatol* 2015;90(1):74-89. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153509.
 5. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W et al: EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006; 61:316–20
 6. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB et al: The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160–72
 7. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193–213.
 8. Agargun MY, Kara H, Anlar O. Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin geçerliliği ve güvenilirliği. *Turk Psik Der* 1996;7:107–15.
 9. Soria A, Francès C. [Urticaria: diagnosis and treatment]. *Rev Med Interne* 2014;35(9):586-94. doi: 10.1016/j.revmed.2014.01.008. Epub 2014 Feb 25.
 10. Jafilan L, James C. Urticaria and Allergy-Mediated Conditions. *Prim Care* 2015;42(4):473-83. doi: 10.1016/j.pop.2015.08.002.
 11. Tulay KT, Emrullah T, Aydin A, Ciledag OF. The effect of fibromyalgia syndrome to gravidity, parity and duration of breastfeeding; A prospective study from Turkey. *Pak J Med Sci* 2016;32(3):545-9. doi: 10.12669/pjms.323.9574.
 12. Rodriguez-Pintó I, Agmon-Levin N, Howard A, Shoenfeld Y. Fibromyalgia and cytokines. *Immunol Lett* 2014;161(2):200-3. doi: 10.1016/j.imlet.2014.01.009.
 13. Littlejohn G. Neurogenic neuroinflammation in fibromyalgia and complex regional pain syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11(11):639-48. doi: 10.1038/nrrheum.2015.100.
 14. Mahmut Yener, Ijlal Erturan, Ali Murat Ceyhan, Esra Erkol Inal, Oya Oylum Kazanoglu, The evaluation of prevalence of fibromyalgia in patients with chronic urticaria. *Med Sci Monit* 2013;19:757-761. doi:10.12659/MSM.889626
 15. Torresani C, Bellafore S, De Panflis G. Chronic urticaria is usually associated with fibromyalgia syndrome. *Acta Derm Venereol* 2009;89(4):389-92. doi: 10.2340/00015555-0653.
 16. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Kalso EA. Carbamazepine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(4):CD005451. doi: 10.1002/14651858.CD005451.pub3.
 17. Engin B, Uguz F, Yilmaz E, Ozdemir M, Mevlitoglu I. The levels of depression, anxiety and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22(1):36-40. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02324.x.
 18. Staubach P, Eckhardt-Henn A, Dechene M, Vonend A, Metz M, Magerl M, et al. Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity. *Br J Dermatol* 2006;154(2):294-8.
 19. O'Donnell BF. Urticaria: impact on quality of life and economic cost. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(1):89-104. doi: 10.1016/j.iac.2013.09.011.
 20. Chinn S, Caldwell W, Gritsenko K. Fibromyalgia Pathogenesis and Treatment Options Update. *Curr Pain Headache Rep* 2016;20:25.
 21. Koca TT, Karaca Acet G, Tanrikut E, Talu B. Evaluation of sleep disorder and its effect on sexual dysfunction in patients with Fibromyalgia syndrome. *Turk J Obstet Gynecol* 2016;13(4):167-171. doi: 10.4274/tjod.17047.
 22. Palagini L, Carmassi C, Conversano C, Gesi C, Bazzichi L, Giacomelli C, et al. Transdiagnostic factors across fibromyalgia and mental disorders: sleep disturbances may play a key role. A clinical review. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34:S140–4.
 23. Choi DH, Kim HS. Quantitative analysis of nailfold capillary morphology in patients with fibromyalgia. *Korean J Intern Med* 2015;30(4):531-7. doi: 10.3904/kjim.2015.30.4.531.
 24. Morf S, Amann-Vesti B, Forster A, Franzeck UK, Koppensteiner R, Uebelhart D, Sprott H. Microcirculation abnormalities in patients with fibromyalgia – measured by capillary microscopy and laser fluxmetry. *Arthritis Res Ther* 2005;7(2):R209-16.



Demir eksikliği anemisi bulunan çocuklarda demir yerine koyma tedavisinin iştah üzerine etkisi

The effect of iron replacement therapy on appetite in children with iron deficiency anemia

Resul Yılmaz,¹ Yasemin Asan²

¹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Konya, Turkey

²Zile Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalığı Kliniği, Tokat, Turkey

Özet

Amaç: Demir eksikliği anemisi (DEA) en sık ve önlenebilir mikrositik anemi sebebidir. Çocuk ve gebeler DEA'den en çok etkilenen hasta grubudur. DEA'nin önemli bulgularından biri iştahsızlıktır. Demir desteği yapılan demir eksikliği anemili çocuklarda iştahın düzelmesi ile ilgili sonuçlar ise çelişkilidir. Bu çalışmada demir tedavisi ile iştahın nasıl değiştiğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2013–Mayıs 2014 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine gelen 1–18 yaş arası demir eksikliği anemisi tanısı almış başka kronik hastalığı bulunmayan 106 çocuk çalışma grubuna dâhil edildi. Demir eksikliği anemisi olan çocuklarda tedavi öncesi ve sonrası yeme davranışları ÇYDA (Çocuklarda Yeme Davranışı Anketi) kullanılarak belirlendi.

Bulgular: Demir tedavisi öncesi grubun beslenme eğilimlerine bakıldığında en yüksek skorun; içme tutkusu, tokluk heveslisi ve gıdadan keyif alma davranışlarında; en düşük skorun ise duygusal aşırı yeme davranışında olduğu gözlenmekteydi. Demir tedavisi sonrasında; negatif iştah tutumlarından olan tokluk heveslisi ve yavaş yeme dışında tüm alt boyutlarda artan skor gözlenmekteyken en yüksek skor gıdadan keyif alma ve içme tutkusu grubunda gözleildi. Tedavi sonrası pozitif iştah tutumlarında cinsiyet farkı olmaksızın artan skorlar tespit edildi.

Sonuç: Bu bulgular; demir eksikliği anemisinde demir replasman tedavisinin çocukların iştahında pozitif bir etki oluşturduğunu göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Anemi; demir eksikliği; iştah; yeme davranışı

Abstract

Introduction: Iron deficiency anemia (IDA) is the most common cause of preventable microcytic anemia. Children and pregnant women are the most affected group of these patients. One of the important findings of IDA is low appetite. There is contradictory results in terms of the improvement of appetite in children with iron deficiency anemia whom treated with iron. This study aims to determine how the appetite changes with iron treatment.

Methods: Between January 2013 and May 2014, one hundred and six children with a diagnosis of iron deficiency anemia, between the ages of 1–18 were included in the study group from Gaziosmanpaşa University Medical Faculty Pediatric Outpatient Clinic. Eating behaviors before and after treatment were determined in children with iron deficiency anemia using the CEBCQ (Childrens Eating Behavior Questionnaire).

Results: When the nutrition tendencies of the group before iron treatment were examined, the highest score was found; desire to drink, satiety responsiveness and enjoyment of food sub-dimensions; the lowest score was observed in emotional over-eating behavior. After iron treatment; in all sub-dimensions, except slowness in eating and satiety responsiveness which were attributed negative appetite, increasing scores were found while the highest score were observed in the sub-dimensions of enjoyment of food and desire to drink. After treatment, increasing scores were found in increased appetite attitudes without gender differences.

Discussion and Conclusion: These findings showed iron replacement therapy in iron deficiency anemia has a positive effect on the appetite of the children.

Keywords: Anemia; iron deficiency; appetite; eating behaviour

Yasemin Asan, (2015), Demir Eksikliği Anemisi Bulunan Çocuklarda Yeme Davranışının, Çocuklarda Yeme Davranışı Anketi ile Belirlenmesi başlıklı Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, tıpta uzmanlık tezinden türetilmiş orijinal araştırma makalesidir.

Corresponding (İletişim): Resul Yılmaz, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Konya, Turkey

E-mail (E-posta): resul.yilmaz@selcuk.edu.tr, drresul@gmail.com

Received (Geliş Tarihi): 29.12.2017 **Accepted (Kabul Tarihi):** 29.04.2019



Demir eksikliği (DE) tüm dünyada en sık görülen besinsel eksikliklerdir ve çocukluk çağı anemisinin en sık nedenidir. Çoğu gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere toplam 2 milyar insanın demir eksikliğinden etkilendiği, bunların da yarısından fazlasının anemik olduğu tahmin edilmektedir.^[1]

Demir eksikliği olan çocukların çoğu asemptomatiktir ve çoğu zaman başka bir amaçla yapılan laboratuvar tetkiklerinde rastlantısal olarak tespit edilmektedir. Anemi; iştahsızlık, halsizlik, baş dönmesi, cilt-mukoza ve konjonktival solukluk gibi bulgular yapabilir.^[2,3] Solukluk en önemli fizik muayene bulgusu olmakla beraber ancak anemi ciddi boyutlara ulaştığında ortaya çıkmaktadır.^[3]

Demirin vücutta oksijen taşıma dışında birçok esansiyel fonksiyonu olması nedeniyle eksikliği durumunda 2 yaş altındaki çocuklarda büyüme gelişme üzerinde olumsuz etkileri olduğu, mental ve psikomotor gelişim bozukluklarına neden olabileceği gösterilmiştir.^[4]

İştah yiyeceklere karşı duyulan istek olarak tanımlanabilir.^[5] İştah bilinçli bir istek olup kişisel deneyimler, besinin görünümü, bulunan ortam ve şartlardan olumlu veya olumsuz etkilenebilir. Çocukluk döneminde iştah durumu büyüme ve gelişme ile doğrudan ilişkilidir. Çocukluk çağında iştahsızlık ve beslenme problemleri nedeniyle gelişme geriliği olmayan çocukların %20–35'i doktora başvurmakta iken, gelişme geriliği olan çocuklarda bu oran %33–90 olarak bildirilmiştir.^[5–7]

Demir eksikliği anemisinin önemli bulgularından biri iştahsızlıktır. İştah uyarıcı olan ghrelin düzeyi ile demir düzeyi arasında pozitif ilişki olup, demir eksikliği anemisinde iştahsızlığın ghrelin düzeyindeki düşüklüğe bağlı olabileceği bildirilmiştir.^[8,9] Demir desteği yapılan demir eksikliği anemili çocuklarda iştahın düzelmesi ile ilgili sonuçlar ise çelişkilidir. Kenya'da 87 ilköğretim öğrencisi üzerinde yapılan bir araştırmada demir replasman tedavisinin büyüme ve iştah üzerine olumlu etkisi olduğu tespit edilmiştir.^[10] Benin'de 150 anemik ve büyüme geriliği olan çocuk üzerinde yapılmış bir başka çalışmada ise demir ve multivitamin desteğinin büyüme ve iştah üzerine herhangi bir etkisi olmadığı görülmüştür.^[11] Yapılan çalışmalarda destek amaçlı verilen vitamin ve minerallerin iştahı olumlu yönde etkilediğine dair kesin veriler yoktur.^[10,11]

Çalışmamızda çocuk sağlığı hekimliğinin sık karşılaşılan iki problemi olan demir eksikliği anemisi ve iştahsızlık konu edilmiştir. Demir eksikliği anemisi olan çocuklarda iştah durumunu ve demir tedavisi sonrası iştah durumunda bir değişiklik olup olmadığını; konusunda objektif ve yeterliliği kanıtlanmış saygın bir ölçek olan ÇYDA (Çocuklarda Yeme Davranışı Anketi)^[12] kullanarak belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışma grubu: Ocak 2013–Mayıs 2014 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine gelen 1–18 yaş arası demir eksikliği anemisi tanısı almış başka kronik hastalığı bulunmayan 106 çocuk çalışmaya dahil edildi.

İçleme kriterleri: Ocak 2013–Mayıs 2014 tarihleri arasında; GOÜ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvurmuş olan 1–18 yaş arası çocuklarda anemi şüphesiyle veya rutin olarak yapılan tetkiklerde demir eksikliği anemisi tespit edilmiş olan hastalar çalışmaya izinleri alınarak dahil edilmişlerdir. Hastaların rastlantısal DEA tesbit edilenlerde, demir replasman tedavisi başlanarak, tedaviye 1. ayda oluşan cevaba göre tanı doğrulanmış ve çalışma grubunda izlenmeye devam edilmiş; tedaviye cevap oluşmamış hastalar başka anemi veya tedaviye cevapsızlık nedenleri açısından araştırılmak üzere çalışmadan çıkarılmıştır. Hastalarda laboratuvar olarak hemoglobin değerinin yaş ve cinsiyete göre -2 SD altında olması, MCV değerinin yaşa göre -2 SD altında olması, destekleyici olarak serum demir düzeyinin 30 g/dl altında, serum ferritin düzeyinin 12 ng/ml altında, SDBK'nin 480 mcg/dl üzerinde olması kabul edilmiş ve takibinde demir replasman tedavisine cevabına göre (hemogloblin düzeyinde artış, MCV' yükselme) tanı kesinleştirilmiştir.

Dışlama kriterleri: Belirtilen tarihler içinde başvurmuş laboratuvar bulguları DEA ile uyumlu olan hastalar eğer demir replasman tedavisine cevapsız ise ileri tetkik yapılarak aneminin başka sebepleri araştırılmış ve hastalar çalışmadan dışlanmışlardır. Tanı anında veya takibinde herhangi bir kronik hastalık tesbit edilmiş olan hastalar, kontrole gelmeyen ve çalışmadan kendi isteğiyle çıkmak isteyen hastalar çalışmadan dışlanmışlardır.

Yöntem: Belirtilen tarihler arasında GOÜ Hastanesi çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniğine başvurmuş 1–18 yaş arası, DEA tespit edilmiş olan hasta grubuna Çocuklarda Yeme Davranışı Anketi (ÇYDA) uygulanmış, 3 aylık demir replasman tedavisi (3–6 mg/kg elementer demir) sonrası hasta grubu kontrole çağırılmıştır. Tedavi sonrası laboratuvar tetkikleri ve Çocuklarda Yeme Davranışı Anketi tekrarlanmıştır. Anket formu hastalarının ailesi bilgilendirilerek anne baba veya birinci derece akrabaları tarafından doldurulmuştur.

Biz çalışmamızda uygulanabilirliğindeki kolaylık ve objektiflik kuvveti açısından çocukların iştah durumunu ve beslenme davranışını bir ölçek ile değerlendirdik. Bu amaçla geliştirilmiş ölçekleri incelediğimizde, 'Children's Eating Behaviour Questionnaire'^[13] ölçeğinin Türkçeye uyarlanmış hali olan 'Çocuklarda Yeme Davranışı Anketi'ni (ÇYDA);^[12] çocukların beslenme davranışlarının değerlendirilmesi açısından kapsamlı, objektif, geçerlik ve güvenilirliğinin kanıtlanmış olması sebebiyle çalışmamızda tercih edilmiştir.

Bu anket anne babaların yanıtladığı 35 sorudan oluşmaktadır. ÇYDA bu sorulara verilen cevaplar ışığında sekiz açıdan çocuğun beslenme davranışını belirlemektedir; gıda heveslisi (GH), duygusal aşırı yeme (DAY), gıdadan keyif alma (GKA), içme tutkusu (IT), tokluk heveslisi (TH), yavaş yeme (YY), duygusal az yeme (DAZ) ve yemek seçiciliği (YS). Kabaca bu davranışlardan gıda heveslisi, gıdadan keyif alma, duygusal aşırı yeme pozitif, tokluk heveslisi, yavaş yeme, duygusal az yeme ve yemek seçiciliği ise negatif iştah göstergesi sayılabilecek beslenme tutumu olarak değerlendirilebilir. Ancak pozitif ya da negatif olarak yapılan bu sınıflama aynı yönde sağlıklı tutum anlamına gelmemektedir.

Tablo 1. Nicel değişkenlerin genel dağılımı

Bağımlı değişkenler	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		p
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	
VA (kg)	8,90	5,90	31,53	19,54	
Boy (cm)	30,27	19,57	123,45	32,43	<0,001
VKİ (kg/m ²)	122,06	33,13	18,36	3,29	
Yüzde (Ortanca Ç1-Ç3)	4	2-5	4,5	3-6	<0,001*
Hb (g/dl)	9,83	1,06	11,42	1,22	
Hct (%)	31,5	2,93	35,71	3,59	
MCV (fL)	70,48	8,80	73,64	7,78	<0,001
Ferritin (ng/ml)	8,13	9,00	23,36	16,01	

VA: Vücut ağırlığı; VKİ: Vücut kitle indeksi; Hb: Hemoglobin; Hct: Hematokrit; MCV: Ortalama eritrosit hacmi İki. Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi kullanıldı; *: Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek Testi kullanıldı.

Gıda heveslisi ve gıdadan keyif alma çevresel gıda işaretçilerine olumlu yanıt verme ve iştahlılık olarak anlaşılmaktadır. Kilo lu ve obez kişilerde gıda işaretçilere verilen olumlu cevap artmıştır.^[14] İçme tutkusu; sıvı gıda ve özellikle şekerli sıvı gıdalar tüketme ve yanında bulundurma eğilimi olarak açıklanmaktadır.^[15] Tokluk heveslisi gıda alımı sonrası tokluk hissederek gıda alımını sınırlandırabilme, enerji alımını düzenleyebilme anlamına gelmektedir. Yavaş yeme, yemek ilgi ve sevgisinin azalmasına bağlı olarak yeme hızının düşmesi olarak açıklanabilir. Yemek seçiciliği; tanıdık veya yeni herhangi bir gıdayı almayı reddederek, yetersiz miktarda ve çeşitte besin alma anlamına gelmektedir.^[16] Bu durum yemek ilgisinin kaybolması^[17] ve yavaş yeme ile sonuçlanmaktadır.^[18] Duygusal az ve çok yeme; negatif duygu durumu sonucu beslenmenin artışı ya da azalması olarak tanımlanır. Duygusal az yeme VKİ ile ters, duygusal çok yeme de VKİ ile doğru orantılı bulunmuştur.^[19]

İstatistik ve veri analizi: Sürekli değişkenlerin normalliği Shapiro-Wilk's testi, histogram ve q-q plot grafikleri ile incelendi. Sürekli değişkenler yönünden iki grup arasında farklılık arandığında, İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik testi kullanıldı. Gruplar bağımlı olduğunda sürekli değişkenler yönünden iki bağımlı grup arasında farklılık için, İki Eş Arasındaki Farkın Önemlilik testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki için pearson korelasyon katsayısı kullanıldı. Nicel değişkenler aritmetik ortalama \pm standart sapma ve nitel değişkenler sayı ve yüzde biçiminde gösterildi. p değerleri 0.05'den küçük olarak hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hesaplamalar hazır istatistik yazılımı ile yapıldı (IBM SPSS Statistics 19, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY).

Bulgular

Çalışmamızda 1–18 yaş arasında toplam 106 katılımcı yer almıştır. Katılımcıların n=62 (%58.5)'si kız, n=44 (%41.5)'ü erkektir.

Grubun ortalama yaşı 8.9 yıl, başlangıç ortalama kilosu 30.27 kg, başlangıç ortalama vücut kitle indeksi 17.8 kg/m², ortalama boy 122.6 cm idi. Tedavi sonrası çocukların ortalama kilosu 31.53 kg, boyu 123.45 cm, vücut kitle indeksleri ise 18.36 kg/

m² idi. Tedavi sonrası tüm parametrelerde artış izlendi. Tedavi öncesi ve sonrası kilo, boy ve VKİ parametrelerindeki değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05) (Tablo 1).

Tedavi öncesi ortalama hemoglobin konsantrasyonu 9.83 g/dl, hematokrit 31.5, MCV 70.48fL idi. Tedavi sonrası hemoglobin değeri ise 11.42 g/dl, hematokrit 35.71, MCV 73.64 olarak tespit edildi. Hastaların %24.5'inin ilk ferritin düzeyi ölçülmüş olup ortalama 8.13 ng/ml iken, kontrolde %19.8'inin ferritin düzeyine bakılmış ve ortalama 23.36 ng/ml tespit edilmiştir. Tüm laboratuvar parametrelerinde artış izlendi (Tablo 1).

Cinsiyete göre nicel değişkenlerin tedavi öncesi ve sonrası gösterdiği değişim tabloda izlenmektedir (Tablo 2). Hastaların boy, kilo, VKİ değerlerinin tümünde artış izlendi (Tablo 2).

Hemoglobin, hematokrit, mcv ve ferritin değerlerinin tedavi öncesi ve sonrasında gösterdiği değişim Tablo 2'de sunulmuştur.

Çocukların tedavi öncesi ve sonrası kilolarına ait percentil değerleri incelenmiştir. DEA tanı anında çocukların %18.8'inin 3 percentil altında olduğu, tedavi ile bu oranın %4.7'ye düştüğü görüldü. 3–50 percentiller arasında tedavi sonrasında azalma görülürken, 50–97 percentiller arası çocuk sayısında artış izlendi (Şekil 1).

Erkek çocuklarının ağırlık percentillerine bakıldığında tedavi öncesi %13.6'sının 3 percentil altında, %4.5'unun 97 percentil üzerinde olduğu görülmekte. Tedavi sonrası 3 percentil altında kalan çocuk oranı %4.5 bulunurken, 97 percentil üzerinde kalan sayısı ise %6.8'e yükseldi. Tedavi öncesi %86.4 olan 3–75 percentil arası kişi sayısı tedavi sonrası %68.1 olurken; tedavi öncesi %13.6 olan 75–97 percentil arası kişi sayısı %31.8'e yükseldi. Aynı zamanda büyüme çağında olan demir tedavisi almış bu çocuklarda genel olarak kilo artışı izlendi (Şekil 2).

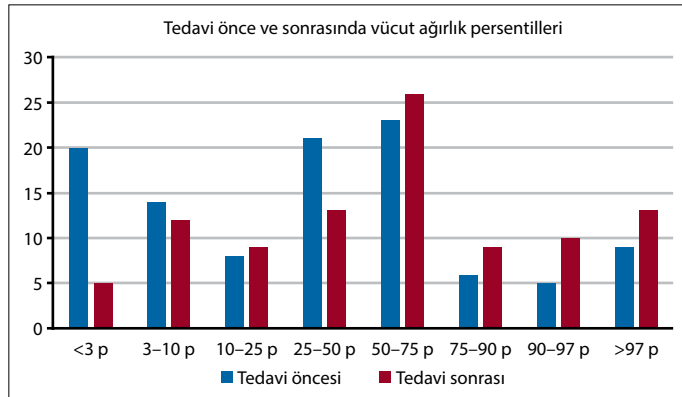
Kız çocuklarının ağırlık percentillerine bakıldığında tedavi öncesi %22.5'inin 3 percentil altında, %11.2'sinin 97 percentil üzerinde olduğu görülmekte. Tedavi sonrası kızlarda da erkeklerle benzer belirgin percentil artışı izlendi (Şekil 3).

Tüm alt gruplarda sorulara ilişkin alınan skorların değişiminde anlamlı fark görülmektedir. Tablo 3'te izlenen alt grupların toplam puanları ve bu puanların tedavi ile değişimidir. Tüm

Tablo 2. Cinsiyete göre tedavi öncesi ve sonrası boy, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi ve hematolojik parametrelerin dağılımı

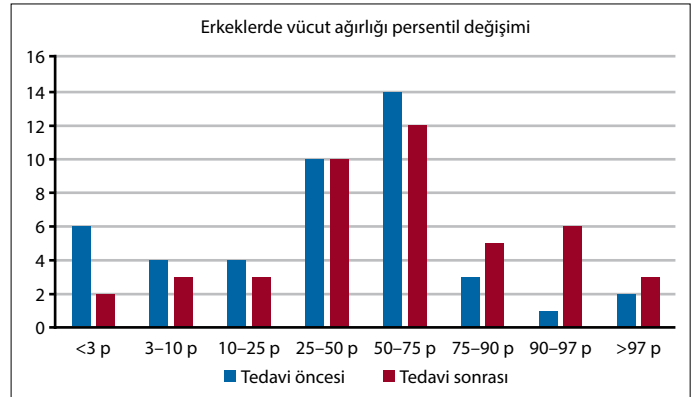
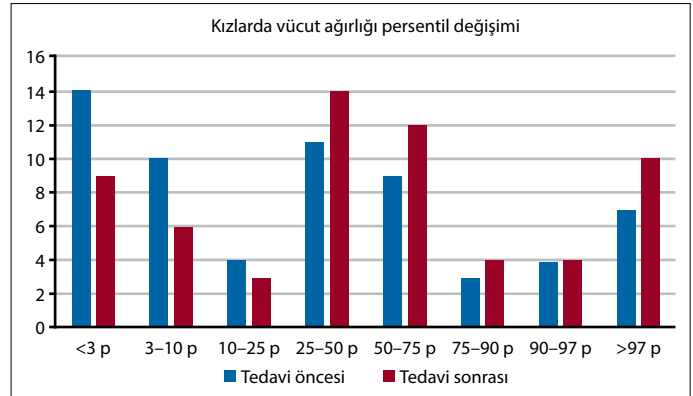
	Tedavi öncesi Ort±SS	Tedavi sonrası Ort±SS	p	
Kız				
Yaş (yıl)	10,10±6,20			
VA (kg)	34,57±20,94	35,74±20,84		
VB (cm)	127,87±34,37	129,02±33,82		
VKİ (kg/m ²)	18,46±3,95	19,01±3,65	<0,001	
Hb (g/dl)	9,75±1,19	11,45±1,3		
Hct (%)	31,26±3,03	35,96±3,72		
MCV (fl)	70,3±8,85	74,1±8,38		
Ferritin (ng/ml)	6,2±7,46	22,74±19,83		
Erkek				
Yaş (yıl)	7,30±4,90			
VA (kg)	24,22±15,76	25,6±15,94		
VB (cm)	113,86±29,8	115,61±28,95		
VKİ (kg/m ²)	16,87±2,57	17,44±2,46	<0,001	
Hb (g/dl)	9,94±0,86	11,37±1,12		
Hct (%)	31,84±2,79	35,37±3,41		
MCV (fl)	70,75±8,82	72,98±6,87		
Ferritin (ng/ml)	10,77±10,54	24,04±11,47		

Ort: Ortalama; SS: Standart sapma; VA: Vücut ağırlığı; VB: Vücut boy; VKİ: Vücut kitle indeksi; Hb: Hemoglobin; Hct: Hematokrit; MCV: Ortalama eritrosit hacmi. İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi kullanıldı

**Şekil 1.** Tedavi önce ve sonrasında çocukların persentil değişimleri.

beslenme tutumlarından tedavi ile istatistiksel olarak anlamlı bir değişim izlenmektedir ($p<0.05$).

Cinsiyet değişkenine bağlı olarak alt gruplardaki değişim Tablo 4 ve Tablo 5'te izlenmektedir. Kız çocuklarda tokluk heveslisi alt grubu dışında tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı değişim izlenmiştir. Kız çocuklarda tokluk heveslisi ve yavaş yeme dışında tüm alt gruplarda artan puanlar izlenirken, yavaş yemede tedavi ile istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş izlenmiştir. Erkek çocuklarda beslenme davranışlarının tedavi ile değişimi izlendiğinde tüm alt boyut puanlarında istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir.

**Şekil 2.** Erkek çocuklarında tedavi öncesi ve sonrasındaki ağırlık persentil değişimi.**Şekil 3.** Kız çocuklarında tedavi öncesi ve sonrasında ağırlık persentil değişimi.**Tablo 3. Ölçek toplam ve alt boyut toplamlarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası puanları arasındaki karşılaştırma**

Bağımlı değişkenler	Tedavi öncesi Ort±SS	Tedavi sonrası Ort±SS	p
Gıdadan keyif alma	15,38±4,89	18,27±3,81	<0,001
Duygusal aşırı yeme	7,46±3,24	8,58±3,29	<0,001
İçme tutkusu	9,52±3,32	11,09±2,79	<0,001
Tokluk heveslisi	21,77±5,41	20,67±4,46	<0,001
Yavaş yeme	8,83±3,35	7,89±2,73	<0,001
Duygusal az yeme	11,83±3,51	13,69±3,00	<0,001
Yemek seçiciliği	8,25±3,02	10,08±2,20	<0,001
Gıda heveslisi	10,53±4,73	13,94±4,00	<0,001

Ort: Ortalama; SS: Standart sapma; İki Eş Arasındaki Farkın Önemlilik Testi kullanıldı.

Demir eksikliği anemisi tespit edilmiş çocukların ağırlık persentillerinin, tedavi öncesi beslenme davranışı alt gruplarıyla ilişkisi Tablo 6'da incelenmektedir. Tedavi öncesi içme tutkusunun, ağırlık persentilleriyle pozitif yönde zayıf bir ilişkisinin olduğu; diğer beslenme davranışlarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığı gözlenmektedir. Tablo 6'da sunulan tedavi sonrası ağırlık persentilleri ve ölçek alt grupları ilişkisi; tedavi sonrası persentilleri ile beslenme davranışı alt

Tablo 4. Cinsiyete göre alt boyut bağımlı değişkenlerin karşılaştırması (kız çocuklar)

Bağımlı değişkenler	Tedavi öncesi		p
	Ort±SS	Tedavi sonrası Ort±SS	
Gıdadan keyif alma	15,55±5,19	18,18±4,01	<0,001
Duygusal aşırı yeme	7,71±3,42	8,66±3,33	<0,001
İçme tutkusu	8,9±2,81	10,53±2,86	<0,001
Tokluk heveslisi	21,37±4,75	20,73±4,29	0,122
Yavaş yeme	8,47±3,46	7,89±2,78	0,024
Duygusal az yeme	11,45±3,23	13,48±2,7	<0,001
Yemek seçiciliği	8,31±2,83	9,89±2,39	<0,001
Gıda heveslisi	10,53±4,87	13,61±4,03	<0,001

Ort: Ortalama; SS: Standart sapma.

Tablo 5. Cinsiyete göre alt boyut bağımlı değişkenlerin karşılaştırması (erkek çocuklar)

Bağımlı değişkenler	Tedavi öncesi		p
	Ort±SS	Tedavi sonrası Ort±SS	
Gıdadan keyif alma	15,14±4,48	18,41±3,55	<0,001
Duygusal aşırı yeme	7,11±2,97	8,45±3,26	<0,001
İçme tutkusu	10,39±3,79	11,89±2,52	0,001
Tokluk heveslisi	22,34±6,24	20,59±4,75	0,004
Yavaş yeme	9,34±3,15	7,89±2,69	<0,001
Duygusal az yeme	12,36±3,83	13,98±3,39	0,001
Yemek seçiciliği	8,18±3,29	10,36±1,91	<0,001
Gıda heveslisi	10,52±4,58	14,41±3,96	<0,001

Ort: Ortalama; SS: Standart sapma; İki Eş Arasındaki Farkın Önemlilik Testi kullanıldı.

Tablo 6. Tedavi öncesi ve sonrası ağırlık persentillerinin ölçek alt puanlarıyla olan ilişkisi

Değişkenler	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası	
	r	p	r	p
Gıdadan keyif alma	0,098	0,318	0,043	0,665
Duygusal aşırı yeme	0,185	0,057	0,043	0,665
İçme tutkusu	0,217	0,025	0,136	0,163
Tokluk heveslisi	-0,068	0,486	-0,104	0,287
Yavaş yeme	-0,001	0,995	0,042	0,666
Duygusal az yeme	-0,098	0,318	-0,166	0,088
Yemek seçiciliği	-0,064	0,516	-0,053	0,589
Gıda heveslisi	0,137	0,162	0,073	0,455

Spearman Korelasyon katsayısı kullanıldı.

gruplarının istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı içinde olmadığını göstermektedir.

DEA tespit edilmiş çocukların tedavi öncesi ve sonrası vücut kitle indekslerinin beslenme davranışlarıyla ilişkisi Tablo 7'de izlenmektedir. Tedavi öncesi VKİ değerlerinin, gıdadan keyif

Tablo 7. Tedavi öncesi ve sonrası VKİ değerlerinin ölçek alt puanları ile olan ilişkisi

Değişkenler	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası	
	r	p	r	p
Gıdadan keyif alma	0,228	0,019	0,260	0,007
Duygusal aşırı yeme	0,349	<0,001	0,274	0,004
İçme tutkusu	0,036	0,713	0,145	0,138
Tokluk heveslisi	-0,171	0,080	-0,241	0,013
Yavaş yeme	-0,194	0,047	-0,143	0,143
Duygusal az yeme	-0,087	0,378	-0,138	0,157
Yemek seçiciliği	0,030	0,760	0,158	0,106
Gıda heveslisi	0,090	0,357	0,272	0,005

Spearman Korelasyon katsayısı kullanıldı.

alma ve duygusal aşırı yeme ile zayıf pozitif bir ilişki içinde olduğu, yavaş yeme ile de istatistiksel olarak önemsenmeyecek düzeyde zayıf negatif bir ilişki içinde olduğu görülmektedir. Tedavi sonrasında ise; gıdadan keyif alma ve duygusal aşırı yeme ile VKİ değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı zayıf bir pozitif ilişki içerisinde olduğu görülmektedir. Tedavi sonrası tokluk heveslisi ve VKİ değerleri ise istatistiksel olarak anlamlı ve negatif zayıf bir ilişki içindedirler.

Çalışma sonrası tüm ölçek ve alt ölçeklerde post-power analizi yapılmış ve çalışmamızın gücünün %99 olduğu görülmüştür.

Tartışma

Demir eksikliği anemisi ise en sık ve önlenbilir anemi sebebidir.^[1,20] Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre DEA ülkeler arası büyük farklar göstermektedir. Bölgesel ve yaş gruplarına göre fark göstermekle beraber ülkemizde DEA sıklığının %15,2 ile %62,5 arasında olduğu bildirilmektedir.^[21-24]

Anemi; iştahsızlık, halsizlik, baş dönmesi, ciltte ve mukozalarda solukluk, süt çocuklarında huzursuzluk, iritabilite gibi bulgular yapabilir.^[3] Demirin vücutta oksijen taşıma dışında birçok esansiyel fonksiyonu olması nedeniyle eksikliği durumunda çocuklarda büyüme gelişme üzerinde olumsuz etkileri olduğu, mental ve psikomotor gelişim bozukluklarına neden olabileceği gösterilmiştir. DEA'nin özellikle aileler tarafından en sık farkına varılan ve hastaneye başvuru sebebi olan bulgularından biri iştahsızlıktır. İştah; yiyeceklere karşı duyulan istek olarak tanımlanabilir.^[5] Vücutta gıda alımı, kontrolü ve yönetimi temel olarak gastrointestinal sistem, beyin ve yağ dokusu arasındaki etkileşim ve koordinasyon ile sağlanmaktadır. Bu iletişim sempatik, parasempatik sistem ve bazı özelleşmiş peptit ve hormonlar yoluyla olmaktadır. Bilinen iştah açıcı tek molekül ghrelin iken, iştah baskılayıcı birçok diğer molekül ile beraber iştah kontrolünü sağlamaktadır.

Vitamin ve minerallerin iştah üzerine etkisi ile ilgili çeşitli deneyimler ve çalışmalar mevcuttur. Tanzanya'da yapılan bir çalışmada düşük doz demir desteğinin iştahı iyileştirdiği,^[25] Kenya'dan bir çalışmada demir tedavisinin anemik ilkökul çocuklarında iştah ve büyümeyi desteklediği görülmüştür.^[26] An-

cak Benin'de anemik ve gelişme geriliği olan çocuklarda demir, multivitamin-multimineral desteğinin iştahı arttırmadığı gösterilmiştir.^[27]

İştah durumunun değerlendirildiği çalışmalar incelendiğinde, iştahın belirlenmesinde temel olarak iki yöntemin kullanıldığı saptanmıştır; gözlemsel değerlendirme ve aile bildirimleri. Bazı çalışmalarda; ailenin muhatap olduğu bir ölçüt ile iştah durumu değerlendirilirken, bazı çalışmalarda çocuğun iştahının nasıl olduğu anneye sorularak verilen cevap üzerinden iştah yorumlanmaya çalışılmıştır.^[25,28] Gözlemsel olarak daha önceden belirlenmiş, kültürel olarak kabul görmüş standart bir gıdanın deney ortamında tüketimi ve tüketilen miktarın ölçümü şeklinde araştırmalar da mevcuttur.^[26,29] Bazı araştırmacıların da belli bir süre (ortalama 3 gün) çocuğun tükettiği tüm gıdaların aile tarafından kaydedilerek bunun daha sonra araştırmacı tarafından yorumlanması yoluyla iştah durumunu değerlendirdiği belirlendi.^[27]

Gözlemsel çalışmaların değerlendirmede en objektif ve kesin yöntem olduğu düşünülse de pratik olmayışı, çocuk davranışının gözlem esnasında değişebilecek olması nedeniyle çalışmamızda iştah değerlendirmesini gözlemsel çalışma yapmayı tercih etmedik. Çalışmamızda demir eksikliği anemisi tespit ettiğimiz 106 çocuğa ÇYDA uygulanmıştır.

Büyüme çağına olan bu çocukların tedavi almaya da büyüyecek olmaları göz önüne alındığında, başlangıç ve sonraki persentil değerlerini incelemenin daha doğru olabileceğini düşünüldü. Bu değerlere de bakıldığında, genel olarak çocuklarda persentil kazanımı olduğunu izlendi. Bu durum büyüme yanında çocukların bu süreçte artmış kalori alımı olduğu izlenimi veriyordu. Bu da demir tedavisinin DEA olan çocuklarda iştah artışına sebep olduğunu düşündürdüren bir bulgu olarak değerlendirildi. Bu veriler çocukların beslenme davranışı konusunda dolaylı olarak bir fikir veriyordu.

Temel olarak tedavi öncesi pozitif iştah tutumu sergilenen gıdadan keyif alma ve negatif iştah tutumu olan tokluk heveslisi en yüksek skorda davranışlar olarak izlenmekteydi. Sıvı, özellikle şekerli sıvı içeren gıdaları tüketme; yanında sürekli içecek bulundurma isteği olarak tanımlanabilen içme tutkusu tedavi öncesi en yüksek skordaki beslenme tutumuydu. Bu tutum; iştah açısından pozitif ya da negatif bir tutum olarak değerlendirilmemekle beraber, Ludwig ve arkadaşlarının çalışmalarına göre yüksek VKİ ile birliktelik gösterdiği görülmüş olan bir beslenme davranışı iken, bizim çalışmamızda VKİ ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.^[30] Ancak vücut ağırlığı persentil değerleri incelendiğinde tedavi öncesi persentil değerleri ile içme tutkusunun pozitif zayıf bir ilişki içerisinde olduğu görülmekteydi. Bu bulgu mevcut literatür bulguları ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Çalışmamız, iştah durumu ve vücut kitle indeksinin pozitif ilişki içerisinde olduğunu göstermektedir. Ek olarak tedavi sonrası tokluk heveslisi ve VKİ değerleri ise istatistiksel olarak anlamlı ve negatif zayıf bir ilişki içindedirler. Bu bulgu da iştah durumu ve VKİ ilişkisinin pozitif yönde olduğu düşüncesini desteklemektedir.

Çalışmamızda tedavi öncesi en düşük skor ise duygusal aşırı yeme davranışında gözlenmekteydi (%37,31). Benzer bir şekilde Wardle ve arkadaşları da çocuklarda duygusal aşırı yemenin diğer tutumlara göre daha az gözlendiğini belirtmişlerdi. Duygusal az yeme tutumu da nispeten daha fazla gözlenmekteydi.^[13] Bizim çalışmamızda da tedavi öncesi ve sonrası skorlara bakıldığında duygusal az yeme, duygusal aşırı yemeye göre daha yüksek skor göstermekteydi. Duygusal aşırı yeme pozitif iştah tutumu olarak izlenen, Yılmaz ve arkadaşlarının çalışmalarına göre gıda heveslisi ve içme tutkusu puanları ile beraber erkeklerde daha fazla gözlenen bir tutumdur.^[12] Yavaş yeme davranışı ise bu çalışmada kızlarda daha yüksek skorda izlenmişti. Biz ise çalışmamızda beslenme davranışı ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit etmedik.

Tedavi öncesi ve sonrası alt gruplar arasındaki değişim göz önüne alındığında en büyük farkın artış yönünde gıdadan keyif alma (%12), yemek seçiciliği (%12) ve içme tutkusunda (%10) olduğu görüldü. Sonuçlar ilk bakışta çelişkili görünse de, pozitif iştah tutumlarından olan gıdadan keyif almanın diğer sonuçlarla uyumlu olduğu görülmekteydi. Negatif iştah tutumlarından olan yemek seçiciliğinde artmış skor (ankette soruların sorulma biçiminden kaynaklanan, skorla tutumun ters orantılı olması durumu nedeniyle) yemek seçiciliğinde azalma olarak anlaşılmaktadır. İçme tutkusu davranışı ise bir iştah belirteci olmaktan çok, değişik karakteristiği olan, obezite ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiş olan bir beslenme davranışı olarak gözlenmekteydi. Bizim çalışmamızda da, tedaviden bağımsız olarak her iki dönemde de çocuklarda yüksek oranda izlendiği ve tedavi öncesi vücut ağırlığı persentilleriyle pozitif ilişkili olduğu gözlemlendi.

Tedavi öncesindeki ile benzer olarak en düşük skor duygusal aşırı yeme tutumunda izlendi. Strese artmış gıda alımı yanıtı olarak izlenen pozitif iştah tutumlarından biri olan bu beslenme davranışı, cinsiyet farkı gözetmeksizin çocuklarda daha az izlenen bir durum olarak izlendi. Sleddens ve arkadaşları; duygusal strese 7 yaşına kadar az yeme, 7 yaşından sonra ise çok yeme şeklinde bir cevap olduğu görülmüş; Yılmaz ve arkadaşları da, duygusal aşırı yeme davranışının erkeklerde daha belirgin olduğunu izlemişti.^[12,31] Bizim çalışmamızda bu tutuma yönelik cinsiyet farkı istatistiksel olarak gözlemlenmedi. Çalışmamızda hedeflediğimiz demir eksikliği anemisinde ve tedavi sonrasında beslenme davranışının nasıl değiştiğini belirlemek olduğundan; yaş değişkeni ve tutum arasında ilişki olup olmadığını incelemedik.

Yılmaz ve arkadaşlarının 2011'de yayınlanan çalışmasında GH, DAY ve IT puanlarının erkeklerde, YY puanlarının kızlarda daha yüksek olduğu saptanmıştı.^[12] İngiltere'de 2001 yılında yaptıkları çalışmada Wardle ve arkadaşları; sadece yemek seçiciliğinin cinsiyet farkı gösterdiği ve erkeklerde daha fazla gözlendiğini bildirmişti.^[13] Bizim çalışmamızda ise herhangi bir beslenme tutumu ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit etmedik.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. İlk olarak 1-18 yaş arası tüm çocuklar çalışmaya dâhil edilmiştir. Yaş arttıkça

iştahın da arttığı bilindiğinden demir eksikliği anemisi olan süt çocuğu ve küçük çocuklar bir grup, ergenler diğer bir grup olarak ayrılarak analiz edilmesi uygun olacaktır.^[13] Bu durumda daha fazla denek içeren çalışma ile daha kuvvetli sonuçlar elde edilebilir. İkinci olarak iştahı etkileyebilecek diğer faktörleri içeren ek bilgi formu oluşturulabilir.

Sonuç olarak demir eksikliği anemisi tedavisi ile negatif iştah tutumlarından olan tokluk heveslisi ve yavaş yeme dışında tüm alt boyutlarda artan skor gözlenmekteyken en yüksek skor gıdadan keyif alma (%73,09) ve içme tutkusu (%73,96) grubunda bulundu. Yine en düşük skor duygusal aşırı yeme alt boyutunda (%42,88) olduğu görüldü. Tedavi sonrası pozitif iştah tutumlarında cinsiyet farkı olmaksızın artan skorlar tespit edildi. Bu bulgular; DEA'de demir yerine koyma tedavisinin çocukların iştah durumunda pozitif bir etki oluşturduğunu göstermektedir.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

- Andrews NC, Ullrich CK, MD. F. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia In: Orkin S ND, et al., editor. Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood. 7 ed. Philadelphia: Saunders; 2009. p. 521-70.
- Yılmaz R, Aral YZ, Dallar Y. Çocuklarda demir eksikliği anemisi tedavisinde ağızdan günde tek, iki veya üç doz ferröz sülfat verilmesinin karşılaştırması. Çocuk Dergisi = J Child. 2011;11(3):102-7.
- Heeney M. Eritrosit hastalıkları ve anemi. In: Rudolph CD RA, Lister GE, First L, Gershon AA, editor. Rudolph Pediatri. 2. Ankara: Gunes Tıp Kitabevleri; 2013. p. 1543-6.
- Lerner NB, Sills R. Iron-Deficiency Anemia. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW III, Schor NF, RE B, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 19 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011.
- Fatih Ü. İştahsız Çocuklara Klinik Yaklaşım. Güncel Pediatri. 2011;9:79-84.
- Temizel İNS. İştahsız Çocuk. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. 2008;51:176-81.
- Wright C BE. risk factors for failure to thrive: a population based survey. Child Care Health Dev. 2000;26:5-16.
- Akarsu S UB, Gurgoze MK, Sen Y, Aygun AD. Plasma ghrelin levels in various stages of development of iron deficiency anemia. J Pediatr Hematol Oncol. 2007;29:384-7.
- Isguven P AI, Erol M, Yıldız M, Adal E, Erguven M. Serum levels of ghrelin, leptin, IGF-1, IGFBP-3, insulin, thyroid hormones and cortisol in prepubertal children with iron deficiency. Endocr J. 2007;54:985-90.
- Lawless JW L SL, Kinoti SN, Pertet AM. Iron supplementation improves appetite and growth in anemic Kenyan primary school children. J Nutr 1994;124:645-54.
- Dossa RA AEVRJ, de Graaf C, Hautvast JG. Multivitamin-multimineral and iron supplementation did not improve appetite of young stunted and anemic Beninese children. J Nutr. 2001;131:2874-9.
- Yılmaz R. EH, Erkorkmaz Ü. Çocuklarda Yeme Davranışı Anketinin Türkçe Uyarlama Çalışması. Anadolu Psikiyatri Der. 2011;12:287-94.
- Wardle J GC, Sanderson S, Rapoport L. Development of the Children's Eating Behaviour Questionnaire. J Child Psychol Psych 2001;42:963-70.
- Carnell S WJ. Appetite and adiposity in children: evidence for a behavioral susceptibility theory of obesity Am J Clin Nutr 2008;88:22-9.
- Utter J SR, Schaaf D, Fitzgerald E, Wilson N. Correlates of body mass index among a nationally representative sample of New Zealand children. Int J Pediatr Obes 2007;2:104-13.
- Dovey TM, Staples PA, Gibson EL, Halford JC. Food neophobia and 'picky/fussy' eating in children: a review. Appetite. 2008;50(2-3):181-93.
- Carruth BR SJ, Houck K, Moran J, Coletta F, Ott D. The phenomenon of 'picky eater': a behavioral marker in eating patterns of toddlers. J Am Coll Nutr 1998;17:180-6.
- Reau NR SY, Lebailly SA, Christoffel KK. Infant and toddler feeding patterns and problems: normative data and a new direction. Pediatric Practice Research Group J Dev Behav Pediatr. 1996; 17:149-53.
- Braet C VST. Assessment of emotional, externally induced and restrained eating behaviour in nine to twelve-year-old obese and non-obese children Behav Res Ther. 1997;35:863-73.
- Ağaoğlu L KZ. Anemiler. In: Neyzi O ET, editor. Pediatri. 2. 4 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2010. p. 1286.
- Gökçay G KA. Çocuklarda demir eksikliği anemisinin epidemiyolojisi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2000;43:3-13.
- Evlıyaoğlu N AD, Atıcı A. Anne sütü, inek sütü ve formula mamlarla beslenenlerde demir durumu. Türkiye Klinikleri J Pediatr 1996;5:249-59.
- Gür E YI, Celkan T. Prevalence of anemia and the risk factors among school children in İstanbul. J Trop Pediatr. 2005;51:346-50.
- Çetin E, Aydın A. İstanbul'da yaşayan Çocuk ve Adölesanlarda Anemi Prevelansı ve Anemilerin Morfolojik Dağılımı: Çocukların Yaş, Cinsiyet ve Beslenme Durumu ile Anne-Babaların Ekonomik ve Öğrenim Durumunun Anemi Prevelansı Üzerine Etkileri. Türk Ped Arş. 1999;34(1):29-38.
- Stoltzfus RJ CH, Montresor A, et al. Low dose daily iron supplementation improves iron status and appetite but not anemia, whereas quarterly antihelminthic treatment improves growth, appetite and anemia in Zanzibari preschool children. J Nutr 2004;134:348-56.
- Lawless JW L, Stephenson LS, Kinoti SN, Pertet AM. Iron supplementation improves appetite and growth in anemic Kenyan primary school children. J Nutr. 1994;124:645-54.
- Dossa RA AE, Van Raalji JM, de Graaf C, Hautvast JG. Multivitamin-multimineral and iron supplementation did not improve appetite of young stunted and anemic Beninese children J Nutr. 2001;131:2874-9.
- Topaloglu AK HO, Canim A, Duzovali O, Yilgor E. Lack of Association Between Plasma Leptin Levels and Appetite in Children With Iron Deficiency Nutrition. 2001;171":657-9.
- Mda S VRJ, MacIntyre UE, De Villiers FPR, Kok FJ. Improves appetite after multi micronutrient supplementation for six months in HIV infected South African Children. Appetite. 2010;54:150-5.
- Ludwig DS PK, Gortmaker SL. Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. Lancet 2001;357:505-8
- Sleddens EF KS, Thijs C. The Children's Eating Behaviour Questionnaire: factorial validity and association with Body Mass Index in Dutch children aged 6-7. Int J Behav Nutr Phys Act 2008; 5:49.



Retinal ven tıkanıklığına bağlı oluşan maküler ödem tedavisinde intravitreal dexametazon implantın erken dönem sonuçları

Early results of the intravitreal dexamethasone implant in the treatment of macular edema due to retinal vein occlusion

Şerife Gülhan Konuk,¹ Özlem Eşki Yücel,² Ertuğrul Can²

¹Turhal Devlet Hastanesi, Göz Polikliniği, Tokat, Turkey

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun, Turkey

Özet

Amaç: Santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT) ve retinal ven dal tıkanıklığına (RVDT) bağlı oluşan maküler ödem (MÖ) tedavisinde dexametazon implantın altı aylık etkisini ve yan etkilerini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Göz Hastalıkları Kliniğinde SRVT (n=19) ve RVDT (n=18) sonucu oluşan MÖ nedeniyle tek doz intravitreal dexametazon implant ile tedavi edilen 37 hasta (37 göz) çalışmaya dahil edildi. Hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. En az 6 ay boyunca, aylık olarak takip edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Başlangıç ve tedavi sonrası her kontrolde yapılmış olan; biyomikroskopik muayene bulguları, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) düzeyi ve spektral domain optik koherens tomografi (OKT) ile santral maküler kalınlık (SMK) ölçümleri ve yan etkiler kaydedilerek değerlendirildi.

Bulgular: RVDT olguları grup 1 (n=18), SRVT olguları grup 2 (n=19) olmak üzere hastalar 2 gruba ayrıldı. Tüm hastalarda tedavi sonrası EDGK 4. aya kadar anlamlı olarak artarken SMK değerleri anlamlı olarak azaldı (p<0.05). Tedavinin 4. ayından sonra ise EDGK değeri tedavi öncesine göre istatistiksel olarak farklı değildi. Maximum görme keskinliğindeki artış grup 2'ye kıyasla grup 1'de anlamlı olarak fazla idi. İki grup arasında ortalama SMK azalması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05). Tedavi edilen 8 hastada (%21,6) göz içi basınç artışı görüldü.

Sonuç: SRVT ve RVDT'na ikincil maküler ödem olgularında intravitreal dexametazon implant, ilk 6 ayda anatomik ve fonksiyonel düzelmeye sağlamıştır. Göz içi basıncı artışı dışında yan etki görülmemiştir.

Anahtar Sözcükler: Dexametazon implant; maküler ödem; retinal ven tıkanıklığı.

Abstract

Introduction: To evaluate the six-month effect and side effects of dexamethasone implant in the treatment of central retinal vein occlusion (SRVT) and retinal vein branch occlusion (RVDT) induced macular edema (MO).

Methods: Thirtyseven patients (37 eyes) who were treated with intravitreal dexamethasone implant due to SRVT (n=19) and RVDT (n=18) in the Ophthalmology Department were included in the study. Records of patients were reviewed retrospectively. Patients who were followed up monthly for at least 6 months were included in the study. It was performed at the beginning and after each treatment; slit-lamp biomicroscopic examination findings, best corrected visual acuity (EDGK), spectral domain optical coherence tomography (OKT) and central macular thickness (SMK) measurements were done and side effects were recorded.

Results: The patients were divided into two groups: RVDT group 1 (n=18), SRVT group 2 (n=19). In all patients, after the treatment, EDGK increased significantly up to the 4th month, whereas the values of SMK decreased significantly (p<0.05). There was no significant difference between EDGK after the 4th month. The increase in maximum visual acuity was significantly higher in group 1 than 2. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of mean SMK reduction (p>0.05). In 8 (21.6%) patients treated with intravitreal dexamethasone implant, intraocular pressure increased.

Discussion and Conclusion: Intravitreal dexamethasone implant provides anatomic and functional improvement in the first 6 months in patients with macular edema secondary to SRVT and RVDT. No side effects were seen except intraocular pressure.

Keywords: Dexamethasone implant; macular edema; retinal vein occlusion.



Retina ven tıkanıklığı (RVT) diyabetik retinopatiden sonra görme azlığına en sık neden olan retinal vasküler patolojidir.

[1] Santral retinal ven tıkanıklığı ve retinal ven dal tıkanıklığı olarak ikiye ayrılmaktadır. Hastalar genelde ani ağrısız görme kaybı şikâyeti ile başvururlar. Retinal ven tıkanıklığı sonrasında gelişen görme kaybının en önemli sebebi maküler ödem ve iskemidir.

RVT tedavisinde kanıtlanmış altın standart tedavi bulunmamaktadır. RVT tıkanıklığı tedavisinde laser fotokoagülasyon, medikal ve cerrahi yöntemler uygulanabilir.[2] Tedavi seçeneklerinden grid laser sonrasında retinada oluşan skarlı alanının genişlemesi, koroidal neovaskülarizasyon, subretinal fibrozis ve görme alanı defekti gibi komplikasyonların oluştuğu görülmüş ve buna bağlı RVT'ye bağlı maküla ödemi tedavisinde ilk seçenek olmaktan çıkmıştır. Panretinal fotokoagülasyon tedavisi ise günümüzde iskemik tip RVT, neovaskülarizasyon veya neovasküler glomok gibi komplikasyonların gelişmesi durumunda yapılmaktadır. Günümüzde maküla ödemi azaltıp görme oranını artırmak için ilk tedavi seçeneği ise intravitreal steroidler ve anti-VEGF ajanlardır. İntravitreal triamsinolon asetat hem glomok ve katarakt gibi yüksek komplikasyon riski hem de etkinliğinin 1 ay kadar olması nedeniyle yerini artık daha uzun etkili ve yan etkisi daha az olan intravitreal dexametazon implanta bırakılmaktadır.

Çalışmamızın amacı, RVT'ye bağlı oluşan maküla ödemi tedavisinde, intravitreal dexametazon implant sonrası anatomik ve fonksiyonel sonuçlarının değerlendirilmesi ve bu tedaviye bağlı oluşabilecek yan etkilerinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda Göz Hastalıkları Kliniği'nde SRVT (n: 19) veya RVDT'na (n: 18) bağlı maküla ödemi bulunan, bu nedenle tek doz 0.7 mg intravitreal dexametazon implant (ozurdex®; Allergan, Inc, Irvine, CA) enjeksiyonu uygulanan ve en az 6 ay izlemi olan 37 olgunun 37 gözüne ait tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. En az 6 ay boyunca, aylık olarak takip edilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Tüm olgulardan intravitreal dexametazon implant uygulaması öncesinde, ilacın ve uygulamanın yan etkileri konusunda detaylı olarak aydınlatılmış ve uygulama için onam alınmıştır. Dexametazon implant tüm olgulara steril ameliyathane şartlarında intravitreal olarak uygulanmıştır. Enjeksiyon; %0,5 proparakain hidroklorür ve %5 povidon iodine damlatılmasını takiben alt temporal kadrandan, limbusun 3-3.5 mm gerisinden skleradan yapılmıştır. Enjeksiyon sonrası tüm hastalar 5 gün süre ile %3 ofloksasin damla kullanmışlardır. Hastalar uygulama sonrasında enjeksiyona bağlı komplikasyonlar açısından

dan gözlenmiştir. Her hasta başlangıç ve tedavi sonrası her ay kontrolleri yapılarak; biyomikroskopik muayene bulguları, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) düzeyi ve spektral domain optik koherens tomografi (OKT) ile santral maküler kalınlık (SMK) ölçümleri ve yan etkiler kaydedilerek değerlendirilmiştir. Enjeksiyon öncesi ve kontrol muayenesinde maküler kalınlıkları arasında farkı değerlendirmek için Wilcoxon signed ranks testi kullanılırken, görme keskinliği değerleri arasındaki ilişki Paired t testi kullanılarak araştırılmış, p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya 20 (%54.1) erkek ve 17 (%45.9) kadın toplam 37 hasta dahil edildi. RVDT olguları grup 1 (n=18), SRVT olguları grup 2 (n=19) olmak üzere hastalar 2 gruba ayrıldı. Hastalar enjeksiyon sonrasında 6 ay boyunca takip edildi.

ETDRS eşeli kullanılarak elde edilen EDGK enjeksiyon öncesinde 0.159±0.13 Snellen iken 1. ayda 0.28±0.26, 2. ayda 0.27±0.26, 3. ayda 0.28±0.27, 4. ayda 0.274±0.28, 5. ayda 0.25±0.27, 6. ayda 0.28±0.27 olarak bulunmuştur (Tablo 1). En iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde tedavi öncesine göre 4. aya kadar anlamlı olarak artış tespit edilmiş, sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p<0.05, Paired t testi). SRVT ve RVDT grupları kendi içlerinde görme keskinliği değişimleri yönünden ayrı ayrı değerlendirildiğinde, aylara göre maksimum görme keskinliğindeki artış grup 1'de 2'ye kıyasla istatistiksel anlamlı olarak fazla idi (Tablo 2) (p<0.05).

Tedavi edilen 37 gözün enjeksiyon öncesi ve 6 ay boyunca yapılan kontrollerinde yapılan OKT sonuçları karşılaştırıldığında ise SMK değerleri enjeksiyon öncesine oranla anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (Tablo 3) (p<0.05). Ancak bu iki grup arasında ortalama SMK azalması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 4).

Dexametazon intravitreal implantı ile tedavi edilen 8 hastada (%21,6) göz içi basınç (GİB) artışı görülmüştür. Hiçbir hastada GİB artışı dışında endoftalmi, retina dekolmanı gibi uygulamaya bağlı komplikasyonlar ya da sistemik yan etki izlenmemiştir.

Tartışma

Retina ven tıkanıklığı diyabetik retinopatiden sonra ikinci sıklıkla karşılaşılan retina damar hastalığıdır ve toplumdaki prevalansı %1-2 olduğu bildirilmiştir. 50 yaşın üstündeki kişilerde daha sık görülür ve insidansı yaşla artar. Hipertansiyon, diabetes mellitus ve ateroskleroz sonucunda RVT oluşma riski artmaktadır.[3,4]

Tablo 1. Tedavi edilen tüm olguların Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliklerinin aylara göre karşılaştırılması

Ay	Tedavi öncesi	1	2	3	4	5	6
EDGK	0.159±0.13	0.281±0.26	0.277±0.26	0.280±0.27	0.274±0.28	0.247±0.27	0.265±0.27
P		0.04*	0.017*	0.035*	0.047*	0.295	0.063

p: istatistiksel anlamlılık değerleri; * istatistiksel olarak anlamlı sonuç (p<0.05) EDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği.

Tablo 2. Deksametazon implantasyon sonrasında SRVT ve RVDT olgularında EDGK karşılaştırılması

Ay	RVDT (n=18)	SRVT (n=19)	p
0	0,204±0.13	0,117±0,12	0,043*
1	0,388±0.27	0,180±0,22	0,015*
3	0,349±0.24	0,214±0,29	0,144
6	0,300±0.25	0,198±0,28	0,036*
Maximum harf artışı	0,200±0.17	0,00±0.219	0,043*

p: RVDT ve SRVT hastalarında dexametazon implant öncesi ve sonrasında EDGK istatistiksel anlamlılık değeri; * istatistiksel olarak anlamlı sonuç (p<0.05).

RVT'de görme kaybının en önemli nedeni makula ödemidir. Retinal ven tıkanıklıklarına bağlı olarak oluşan makula ödeminin tedavi protokolü tam olarak belirlenememiştir.^[5] Ancak günümüzde RVT tedavisinde intravitreal triamsinolon asetat (İVTA), intravitreal anti VEGF ve intravitreal deksametazon implant kullanılmaktadır. Intravitreal triamsinolonun makula ödeminin azaltma ve görsel sonuçları iyileştirme üzerine etkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.^[6] Ancak İVTA ile göz içi basınç artışı, katarakt gelişimi ve endoftalmi gibi ciddi komplikasyonlar bildirilmiştir.^[7,8]

CRUISE çalışmasında SRVT'li hastalara altı ay boyunca ayda bir intravitreal 0.3 mg ve 0.5 mg ranibizumab uygulanmış, 0.3 mg yapılan grupta ortalama 12.7, 0.5 mg yapılanlarda ortalama 14.9 harf kazancı saptanmıştır.^[9] BRAVO çalışmasında aynı tedavi rejimi RVDT'ye bağlı makula ödemi olan hastalara uygulanmış, 0.3 mg ranibizumab uygulanan hastalarda ortalama 16.6 harf, 0.5 mg yapılanlarda 18.3 harf kazancı saptanmıştır.^[10] COPERNICUS çalışmasında hastalara altı ay boyunca dört haftada bir 2 mg intravitreal aflibercept uygulanmış ve altıncı ayda ortalama 17.3 harf kazancı saptanmıştır.^[11]

GENEVA çalışmasında ise 1267 RVT hastasında dexametazon implantın etkinliği ve güvenilirliği araştırılmış. Bu çalışmada hastalar, 0.35 mg ve 0.7 mg dexametazon implant uygulanan ve sham grubu olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Deksametazon enjeksiyonları altı ayda bir uygulanmıştır. Bu çalışmada RVDT ve RVKT olgularının sonuçları birlikte verilmiştir. Görme keskinliğinde başlangıça göre en az 10-14 harf iyileşme oranı 30, 60 ve 90. günlerde her iki dexametazon implant (0.7 mg ve 0.35 mg) grubunda ilaç yapılmayan gruba göre istatistiksel anlamlı daha yüksek saptanmıştır. Yüz sekseninci günde başlangıça göre 10-15 harf iyileşme oranı 0.7 mg dexametazon implant grubunda ilaç yapılmayan gruba göre istatistiksel

Tablo 4. Deksametazon implantasyon sonrasında SRVT ve RVDT hastalarında santral maküler kalınlık değerlerinin karşılaştırılması

Ay	RVDT (n=18)	SRVT (n=19)	p
1	286±118 µ	319±194 µ	0.544
3	274±137 µ	365±197 µ	0.115
6	321±155 µ	409±218 µ	0.167

p: İstatistiksel anlamlılık değerleri; * İstatistiksel olarak anlamlı sonuç (p<0.05).

anlamlı daha yüksekken; 0.35 mg dexametazon implant ile ilaç yapılmayan grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışma boyunca 0.7 mg dexametazon implant yapılan grupta, ilaçsız izlem grubuna göre ortalama görme keskinliğinde istatistiksel anlamlı iyileşme saptanmıştır.^[12] Bizim çalışmamızda da 0,7 mg dexametazon uygulanan hastaların EDGK 4. aya kadar tedavi öncesine göre artış saptandı sonrasında ise anlamlı farklılık bulunamadı.

SHASTA çalışması, dexametazon implant üzerine yürütülen çok merkezli retrospektif bir çalışmadır. 289 RVT hastasına iki ile dokuz arasında (ortalama, 3.2) dexametazon implantı uygulanmıştır. Ortalama enjeksiyon aralığı 5.6 aydır. Bu çalışmaya göre üç veya daha fazla sıra (~0.3 logMAR veya 15 ETDRS harf) görme iyileşmesi olanların oranı RVDT hastalarında %27.9 iken RVKT hastalarında %20.6 bulunmuştur. Sonuç olarak çalışmada tek başına ya da diğer enjeksiyon tedavileri ile kombine edilmiş çok sayıda dexametazon implant enjeksiyonuyla tedavi edilen retinal ven tıkanıklığı hastalarında her bir enjeksiyondan sonra merkezi retina kalınlığında azalma ve görme keskinliğinde artma olmuştur. Ayrıca birden fazla implant sonrası yeni gelişebilecek olan yan etki veya güvenlik endişeleri yoktur denilmiştir.^[5]

Deksametazonun etkisini ve güvenilirliğini göstermek için yapılan başka bir çalışmada 36 RVT tanılı hastanın 36 gözü prospektif olarak araştırılmış. Hastaların 16'sında SRVT, 20'sinde ise RVDT mevcutmuş. Enjeksiyondan sonra EDGK ortalamalarına bakıldığında tedavi öncesine göre 1. 2. ve 3. aylarda anlamlı artış saptamışlar. Fakat 6. ayda 3. aya göre ortalama EDGK düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşme olmuştur. Ortalama SMK değerlerine bakıldığında tedavi öncesine göre 2. ayda anlamlı azalma olurken, 3. ve 6. ayda 2. aya göre SMK da istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış saptamışlardır.^[13] Bizim çalışmamızda da uyumlu olarak SMK 6. aya kadar tedavi öncesine göre anlamlı azalma saptandı.

Tablo 3. Tüm olguların santral maküla kalınlığının aylara göre karşılaştırılması

Ay	0	1	2	3	4	5	6
Santral maküler kalınlık (µ)	609±205	311±154	321±148	330±168	397±201	412±214	377±185
p	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*

p: İstatistiksel anlamlılık değerleri; * İstatistiksel olarak anlamlı sonuç (p<0.05).

Sonuç olarak SRVT ve RVDT'ye ikincil maküler ödem olgularında intravitreal dexametazon implant, anatomik ve fonksiyonel düzelme sağlamıştır. Retinal ven dal tıkanıklığı olgularında kök tıkanıklığına kıyasla daha fazla görme artışı elde edilmiştir. GİB artışı dışında yan etki görülmemiştir. EDGK artışında etki süresi 4 ay kadar sürmüştür.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the united states, europe, asia, and australia. *Ophthalmology*. 2010; 117: 313-9.
2. Hoerauf H. Branch retinal vein occlusion. In: Jousseaume AM, Gardner TW, Kirchhof B, Ryan SJ, eds. *Retinal Vascular Disease*. Philadelphia: Springer. 2007; 467-506.
3. O'Mahoney PR, Wong DT, Ray JG. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol*. 2008; 126: 692-9.
4. Cheung N, Klein R, Wang JJ et al. Traditional and novel cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion: the multiethnic study of atherosclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008; 49: 4297-302.
5. Capone A Jr, Singer MA, Dodwell DG et al. Efficacy and safety of two or more dexamethasone intravitreal implant injections for treatment of macular edema related to retinal vein occlusion. *Retina*. 2014; 34: 342-51.
6. Chen SD, Sundaram V, Lochhead J, Patel CK. Intravitreal triamcinolone for the treatment of ischemic macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2006; 141: 876-83.
7. Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Arch Ophthalmol*. 2009; 127: 1101-14.
8. Bardak Y, Yıldızoğlu Ü, Çekiç O. Intravitreal triamcinolon asetonid enjeksiyonunun kısa ve uzun dönem yan etkileri. *T Oft Gaz*. 2006; 36: 416-421.
9. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*. 2011; 118: 2041-9.
10. Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*. 2011; 118: 1594-602.
11. Brown DM, Heier JS, Clark WL et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion: 1-Year Results From the Phase 3 COPERNICUS Study. *Am J Ophthalmol*. 2013; 155: 429-37.
12. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr et al. Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2010; 117: 1134-46.
13. Michalska-Małecka K, Gaborek A, Nowak M, Halat T, Pawłowska M, Spiewak D. Evaluation of the effectiveness and safety of glucocorticoids intravitreal implant therapy in macular edema due to retinal vein occlusion. *Clin Interv Aging*. 2016; 11: 699-705.



Endoskopik ultrasonografi yapılan olgularda propofole ketamin veya fentanil ilavesinin sedo-analjezi kalitesi üzerine etkileri

Effects of ketamine or fentanyl addition to propofol on the quality of sedo-analgesia during endoscopic ultrasonography

Hayrettin Daşkaya,¹ Harun Uysal,¹ Ferda Yılmaz İnal,² Asım Esen,¹ Kazım Karaaslan¹

¹Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Turkey

²İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Turkey

Özet

Amaç: Endoskopik ultrasonografi işlemleri genellikle pron pozisyonunda ve sedo-analjezi altında yapılmaktadır. Bu prospektif çalışmada tanısız endoskopik ultrasonografi yapılan hastalarda propofol+ketamin ve propofol+fentanil kombinasyonları ile yapılan sedo-analjezinin etkinliği, hasta memnuniyeti ve endoskopist memnuniyeti farklılıklarının incelenmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Sedo-analjezi ile endoskopik ultrasonografi işlemi planlanmış 111 hasta çalışmaya dâhil edildi. Tüm hastalara 1mg/kg Lidokain ve 0,01 mg/kg Atropin yapıldıktan sonra Propofol+ketamin grubuna (Grup K) 1,5 mg.kg-1 Propofol, 1 mg.kg-1 Ketamin, Propofol+fentanil grubuna (Grup F) da 1,5 mg.kg-1 Propofol, 1 mcg. kg-1 Fentanil ile sedo-analjezi sağlandı. Hastaların intraoperatif dönemde Richmond Ajitasyon Skoru, kalp atım hızı, sistolik-diastolik-ortalama kan basıncı, periferik oksijen saturasyonu total işlem süresi ve bu esnada tüketilen toplam propofol miktarı kaydedildi. Tüm hastalarda Numerik Rank Skoru, vizüel ağrı skoru ve Aldrete derlenme skoru kaydedildi. İşlem bittikten sonra endoskopistten ve hastadan memnuniyetini 0-4 arasında puanlandırması istenip kaydedildi.

Bulgular: Her iki grupta demografik veriler ve total operasyon süreleri benzerdi. Toplamda tüketilen Propofol düzeyi grup F'de daha düşüktü ($p<0.001$). Grup F'de derlenme ünitesinde kalış süresi daha kısa gözlemlendi ($p<0.001$). Endoskopist memnuniyetinde herhangi bir fark gözlenmezken, hasta memnuniyetinde anlamlı fark tespit edildi ($p:001$). Grup K'da Intraoperatif kalp atım hızı ve tansiyon arteriyalde anlamlı artışlar gözlenirken, grup F'de bu değerler daha stabil seyr etti. Derlenme ünitesi giriş kalp atım hızları ve tansiyon değerleri grup K'da daha yüksek gözlemlendi.

Abstract

Introduction: Endoscopic ultrasonography procedures are usually performed in prone position with sedation. In this prospective study we investigated efficacy, patient and endoscopist satisfaction of sedation with propofol + ketamine or propofol + fentanyl combinations on patients who underwent diagnostic EUS.

Methods: 111 patients were included in the study who were planned for EUS with sedation. All patients received 1 mg/kg Lidocaine and 0.01 mg / kg Atropine. Propofol + ketamine group (Group K) sedated with 1,5mg/kg propofol, 1 mg/kg ketamine and propofol + fentanyl group (Group F) sedated with 1,5mg/kg propofol, 1mcg/kg fentanyl. In absence of sedation an additional dose of 0,2 mg/kg Propofol was applied in both groups. During intraoperative period patients were recorded with Richmond agitation score, heart rate, systolic-diastolic-mean blood pressure, peripheral oxygen saturation 5 minutes interval. Total time of the procedure and total amount of propofol consumed during this period were recorded. Postoperative nausea, vomiting Numeric Rank Score, for pain visual pain score and aldrete score were recorded. Endoscopist and patient satisfaction scores were requested between 0-4 and recorded.

Results: Each group has similar demographic data and operation time. Total amount of propofol usage was lower in group F ($p<0.001$). Group F has shorter Post-Anesthesia Care Unit stay ($p<0.001$). While endoscopist satisfaction were same, patient satisfaction were significantly different ($p:001$). Intraoperative heart rate and blood pressure were significantly increased in Group K while these values were more stable in Group F. Post-Anesthesia Care Unit entrance blood pressure and heart rates were higher in group K. Intraoperative SpO₂ were not significantly different.

Corresponding (İletişim): Hayrettin Daşkaya, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Vatan Caddesi, Posta Kodu: 34093, İstanbul, Turkey

E-mail (E-posta): h.daskaya@gmail.com

Received (Geliş Tarihi): 25.03.2019 **Accepted (Kabul Tarihi):** 31.05.2019



Sonuç: Endoskopik girişim yapılan hastaların büyük çoğunluğunun ileri yaş ve ek hastalık mevcudiyeti bulunmaktadır. Bu hastalarda anestezi ile yapılan işlemlerde anestejik ajan seçimi önem arz etmektedir. Bu açıdan bakıldığında endoskopik girişimlerde sedo-analjezi uygulamalarında fentanil propofol kombinasyonunun avantajlı olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Endoskopik ultrasonografi; sedo-analjezi; ameliyathane dışı anestezi.

Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği 49. Ulusal Kongresi Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi (TARK) 2015, Antalya, Türkiye
The European Anaesthesiology Congress 2016, Londra, İngiltere'de poster sunu olarak sunulmuş ve kongre bildiri özetleri kitabında yayımlanmıştır.

Endoskopik ultrasonografi (EUS), ilk başlarda sadece bir tanı aracı olarak kullanılmasına rağmen son dönemlerde terapatik uygulamalarda da sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. EUS, pankreatik psödokistlerin drenajı, pankreasın kistik lezyonlarının tedavisi, kolanjiyopankreatografi, mide varislerinin tedavisi, pankreas tümörlerinin lokalize tedavisi ve subepitelyal lezyonların tedavisi için giderek daha yaygın kullanılmaktadır.

Endoskopik işlemlerde ideal anestezi yönetimi hala tartışmalıdır. Bu tartışma önemli ölçüde işlemlerin; yöntem, süre ve inavaziflik derecesi açısından standardize olmamasından kaynaklanmaktadır. Endoskopik ultrasonografi işlemleri genellikle pron pozisyonunda ve sedo-analjezi altında yapılmaktadır. Yapılacak sedo-analjezinin niteliği ve sağladığı konfor kullanılan ilaç kombinasyonlarına göre farklılık arz edebilmektedir. Bu prospektif çalışmada tanısal endoskopik ultrasonografi yapılan hastalarda propofol+ketamin ve propofol+ fentanil kombinasyonları ile yapılan sedo-analjezinin; etkinliği, hemodinamik yansımaları, hasta memnuniyeti ve endoskopist memnuniyeti farklılıklarının incelenmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma için üniversite yerel etik kurul komisyonundan gerekli onamlar (Onay no: 71306642/050-01-04/84) alındı. Tüm hastalar işlem öncesi yapılacak uygulama hakkında bilgilendirilerek yazılı onamları alındı. Çalışmaya elektif EUS yapılacak, American Society of Anesthesiologists skoru (ASA) 1–2 ve 20–75 yaş arası 111 hasta dâhil edildi. Acil operasyon, morbit obez, daha önce nörolojik hastalık geçirmiş ve semptomu olanlar (TIA, senkop, demans, vs.), kullanılması planlanan ilaçlara karşı alerjisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar randomize iki gruba ayrıldı. Birinci gruba (Grup K) Propofol+ketamin ile sedo-analjezi uygulandı, ikinci gruba (Grup F) ise Propofol+Fentanil ile sedo-analjezi sağlanarak işlem uygulandı.

Tüm hastalara 18G intravenöz kanül ile damaryolu açıldıktan sonra preoperatif 0,03 mg/kg İV midozolam ile premedikasyon sağlandı. Hastalar işlem odasına alınarak kalp atım hızı (KAH), tansiyon arteriyel (TA), puls oksimetre (SpO₂) monitörizasyonu yapıldı. Her iki sedo-analjezi grubunda 1 mg.kg-1 Lidokain ve 0,01 mg.kg-1 Atropin yapıldıktan sonra Grup K'ya 1,5 mg.kg-1 Propofol, 1 mg.kg-1 Ketamin, Grup F'ye de 1,5 mg.kg-1 Propofol, 1 mcg.kg-1 Fentanil ile sedo-analjezi başlatıldı. İşlem esnasında sedasyon yetersizliğinde her iki gruba

Discussion and Conclusion: Considering that the majority of patients undergoing endoscopic procedures has comorbid conditions and elderly and statistically significant differences has in group K and group F; we think that combination of fentanyl and propofol is more advantageous for the sedation in endoscopic ultrasonography cases for esophagus, stomach and pancreas-biliary system.

Keywords: Endoscopic ultrasonography; sedo-analgesia; outpatient anesthesia.

Tablo 1. Demografik veriler

	Yaş	Boy	Kilo	ASA
Grup K	53.04±12.3	1.66±0.07	75±12.7	1.52±0.5
Grup F	54.04±10.1	1.66±0.08	76.9±12.9	1.36±0.4

ASA: American Society of Anesthesiologists skoru.

da 0,2 mg/kg Propofol ile ek doz uygulandı. Tüm hastalara sedasyon başlangıcından itibaren 2 lt/dk'dan nazal kanül ile oksijenizasyon sağlandı. Hastaların intraoperatif dönemde Richmond Ajitasyon Skoru (RAS), KAH, sistolik-diyastolik-ortalama kan basıncı (KB S/D/O), SpO₂ 5 dakika arayla kayıt altına alındı. İşlemin total süresi ve bu esnada tüketilen toplam propofol miktarı kaydedildi.

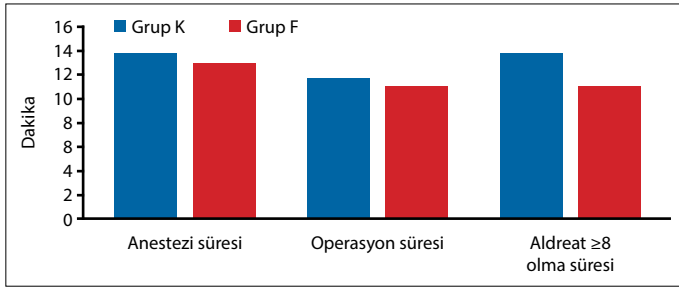
İşlemi biten hastalar; hemodinamik verileri uygun ise derlenmeye alınıp en az 30 dakika gözlemlendi. Burada post operatif bulantı, kusma Numerik Rank Skoru ile değerlendirildi, ağrı için vizüel ağrı skoru (VAS) kullanıldı. Aldrete derlenme skoru ≥9 olma süresi kaydedildi. VAS>4 olduğunda parasetamol 10 mg.kg-1 ek analjezik olarak uygulandı.

İşlem sonrası endoskopistten ve hastadan memnuniyetini 0-4 arasında (çok iyi (4), iyi (3), kötü (2), çok kötü (1)) puanlandırması istenip elde edilen veriler kaydedildi.

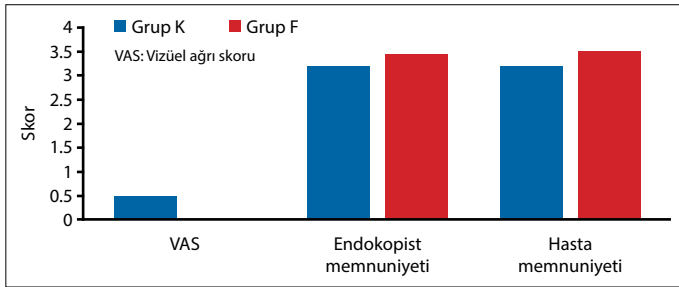
Verilerin nalizi, IBM SPSS Statistic 20 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Bilgisayar ortamında yapılan istatistiksel analizlerde değişkenleri birbiriyle karşılaştırmada Mann Whitney U testi ve Fisher'in kesin Ki-kare testi kullanıldı. Sürekli olarak dağıtılmış veriler için ANOVA uygulandı. Tüketilen propofol miktarı non-parametrik olduğu için Kruskal-Wallis testi ve ardından Mann-Whitney testi kullanıldı. Bulgular ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. P değerinin 0,05'ten küçük olması (p<0,05) istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

Bulgular

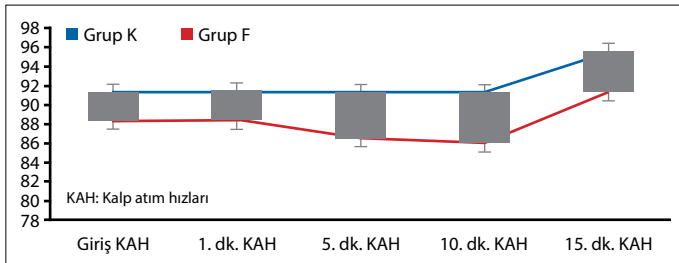
Her iki grupta demografik veriler ve total operasyon süreleri benzerdi. (Tablo 1). Gruplar arasında EUS uygulama endikasyonları ve ek hastalık mevcudiyet açısından anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi. Grup F ve Grup K'da toplam operasyon süreleri ve toplam anestezi süreleri açısından anlamlı bir fark gözlemlenmedi.



Şekil 1. İşlem süreleri.



Şekil 2. VAS ve memnuniyet skorları.



Şekil 3. İntraoperatif kalp atım hızları.

di. Postoperatif derlenme ünitesinde aldrete derlenme skoru ≥ 9 olma süreleri açısından anlamlı fark mevcuttu ($p < 0.005$). Grup F'de PACU kalış süresi daha kısa gözlemlendi ($p < 0.001$) (Şekil 1). Toplamda tüketilen propofol düzeyi grup F'de grup K'ya göre daha düşüktü ($p < 0.001$).

Endoskopist memnuniyetinde herhangi bir fark gözlenmezken, hasta memnuniyetinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p = 0.001$) (Şekil 2).

Grup K'da intraoperatif KAH ve TA de anlamlı artışlar gözlenirken, grup F'de bu değerler daha stabil seyir etti (Şekil 3).

PACU giriş KAH'ları ve TA değerleri grup K'da daha yüksek gözlemlendi. İntraoperatif SpO_2 değerleri açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Hastaların işlem sonrası derlenme ünitesindeki baş ağrıları VAS ile değerlendirildiğinde; Grup K'de ortalama VAS 1.85 ± 2.2 olarak gözlenirken Grup F'de ise hiç baş ağrısı gözlenmedi ve anlamlı farklılık mevcuttu ($p = 0.000$) (Şekil 2).

Tartışma ve Sonuç

EUS; üst gastrointestinal, pankreas ve karaciğer patolojilerini tanımlamada önemli bir araç olması yanı sıra tedavi amaçlı

invaziv işlemlerde de önemli bir araçtır. EUS, tanısal amaçla kullanmakla birlikte, işlem esnasında gerekli invaziv girişimler de yapılabilmektedir.^[1] EUS genellikle prone pozisyonunda uygulanabilen bir işlem olup invaziv işlem yapıldığında ise ağırlı olmaktadır. Bu tür işlemlerde tercih edilen anestezi yöntemi ve ilaç seçimi kurumdan kuruma ve uygulayıcıdan uygulayıcıya farklılık arz etmektedir. Uygulanan anestezi bilinçli sedasyon, derin sedasyon veya genel anestezi şeklinde farklılıklar arz etmektedir.^[2] Üst gastrointestinal sistem gastroskopisinde hafif sedasyonla işlem yapılabilirken EUS'da daha derin bir sedo-analjeziye ihtiyaç duyulmaktadır. EUS işlemi, incelenen alanda cihaz probunun uygulayıcının istediği pozisyonunda ve ultrasonografik değerlendirme sağlayacak sürede sabit durmasını gerektirmektedir. Bu sabit olma süresi uygulayıcının deneyimine göre farklılık arz etmektedir. Bu yüzden işlemin hemodinamik veri monitörizasyonu ile birlikte derin sedasyon veya genel anestezi altında yapılması gerekmektedir.^[3]

Son on yılda hasta konforu ve memnuniyetinin ön plana çıkması, endoskopistlerin yapacakları işlemi daha güvenli ve sorumluluk paylaşımı içinde yapma istekleri invaziv girişimlerde profesyonel anestezi uzmanları tarafından anestezi uygulanma talebini artırmıştır.^[2] Talep artışı, bu işlemlerde kullanılacak yeni farmasötik ajanlar ve medikal enstrümanların geliştirilmesi ve tasarlanmasında önemli bir itici faktör olmuştur. Uygulanan anestezinin etkinliği ve derlenme sonrası hasta memnuniyet farklılığı kullanılan ajan veya ajan kombinasyonlarına göre farklılık arz etmektedir. Sedo-analjezi uygulaması, anestezi bilgisi ve deneyimini bir sanat olarak ortaya koyabildiği bir alandır. Bu yüzden ki bu tür uygulamalarda ilaç kombinasyon türleri ve uygulama dozajları merkezler ve uygulayıcılar arasında farklılıklar arz edebilmektedir.

Sedo-analjezi uygulamalarında en sık kullanılan ajanlar; propofol, ketamin, midazolam, deksmetomidin, fentanil, pite-ridin, morfin v.s şeklindedir.^[3] Bu çalışmada en sık kullanılan ajan olan propofole, ketamin veya fentanil eklenmesi halinde anestezi kalitesi ve uygulayıcı ile birlikte hasta memnuniyeti karşılaştırılması amaçlanmıştır. İntraoperatif ve postoperatif süreçler de belli parametrelerle karşılaştırılmıştır.

Propofol endoskopik prosedürlerde sedasyon için yaygın olarak kullanılmaktadır.^[4] Santral sinir sistemi üzerinden etki göstermektedir. Uygun farmakokinetik profili ile uyanık sedasyon amaçlı gününbirlik işlemlerde kullanılmaktadır. Ancak, analjezik etkiye sahip değildir ve yüksek dozlarda kullanıldığında koruyucu hava yolu refleksleri kaybı, hipotansiyon, bradikardi gibi istenmeyen durumlarla karşılaşılabilir.^[4] Endoskopist ile aynı anatomik lokalizasyonda çalışan anestezi uzmanları, istenmeyen bu durumları azaltmak amacıyla propofolu mümkün olan en düşük dozda kullanmak isterler. Bu amaçla propofole ek ilaç kombinasyonları ile kullanılmaktadırlar (midazolam, opioidler, ketamin, v.s).^[5,6]

Toplam tüketilen propofol miktarı açısından bakıldığında grup F de istatistiksel olarak anlamlı bir düşük doz kullanım olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca grup F'de PACU da kalış süresi de kısa gözlemlenmiştir. Bu durum kısa vadeli maliyet analizi açısından

değerlendirildiğinde önem arz etmektedir.

EUS yapılan hasta popülasyonu değerlendirildiğinde, büyük çoğunluğunun ileri yaş ve komorbiditeleri olan hasta gruplarından oluştuğu gözlenecektir.^[7-9] Bu yüzdendir ki bu tür hastalarda intraoperatif hemodinamik stabilite ayrıca bir önem arz etmektedir. Çalışmada elde edilen veriler analiz edildiğinde grup F'de istatistiksel olarak anlamlı bir hemodinamik stabilite olduğu gözlenmektedir. Dolayısıyla bu tür hastalarda propofol ile birlikte fentanil uygulamasının tercih edilmesi gerektiği kanaatindeyiz. Her iki grupta da anestezi komplikasyonları ve desaturasyon açısından bir farklılık olmaması etkin anestezi oluşturma açısından bir fark olmadığını düşündürmektedir.

Hastalar PACU'ya kabul edildiğinde kaydedilen TA ve KAH'ları grup K'da Grup F'ye göre daha yüksek tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı gözlemlendi. Operasyona başlangıç değerleri açısından farklılık gözlenmezken derlenme girişinde anlamlı farklılık gözlenmesi kardiyak açıdan riskli hastalarda propofol-fentanil kombinasyonunun daha uygun bir tercih olabileceğini düşündürmektedir.

Endoskopik girişimlerde hastaların en çok şikâyetçi oldukları sorunlardan biri de işlem sonrası erken dönemde yaşanan baş ağrısıdır.^[10] Bizim çalışmamızda postoperatif hastaların baş ağrısı VAS skorları arasında anlamlı fark mevcuttu. Grup F'de anlamlı derecede baş ağrısı skoru düşüktü. Tüm operasyon boyunca homojen ve etkili bir oksijenizasyon ile birlikte fentanilin analjezik özelliğinin ön planda olmasının bu farkın oluşmasında önemli etken olduğunu düşünmekteyiz. Bunun da çalışmamızın sınırlayıcılarından olduğu kanaatindeyiz.

Endoskopist memnuniyeti açısından gruplar arasında herhangi bir farklılık gözlenmezken hasta memnuniyeti açısından ciddi bir farklılık söz konusuydu. Biz bu farklılığın endoskopistin değerlendirme ölçütü olarak işlem yaparken herhangi bir komplikasyon olup olmaması, işlemi rahat yapabilmesi gibi kriterlerini kullanmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Nitekim çalışmada elde edilen verilerde anestezi etkinliği ve komplikasyon oluşumu açısından bir farklılık olmaması da bu sonucu doğurmuştur. Hastaların değerlendirmelerinin ise, daha çok derlenme ünitesindeki deneyimlerinden postoperatif ağrı duyup duymama ve edindiği hoşnutluk hali vs.) kaynaklandığını kanaatindeyiz. Nitekim hasta memnuniyeti ile derlenme ünitesi verileri de paralellik arz etmektedir.

Endoskopik girişim yapılan hastaların büyük çoğunluğunun ileri yaş ve ek hastalık mevcudiyeti göz önünde bulundurulduğunda; özofagus, mide ve pankreas-biliyer sistem için yapılan endosonografi işlemlerinin sedo-analjezi uygulanmalarında fentanil propofol kombinasyonunun daha avantajlı olduğunu düşünmekteyiz.

Etik komite onayı: Çalışma için Bezmialem Vakıf Üniversitesi Yerel Etik Kurul komisyonundan gerekli onam (Onay no: 71306642/050-01-04/84) alınmıştır.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Kahaleh M, Hernandez AJ, Tokar J, Adams RB, Shami VM, Yeaton P. Interventional EUS-guided cholangiography: evaluation of a technique in evolution. *Gastrointest Endosc* 2006;64:52-9
2. American Association for Study of Liver Diseases; American College of Gastroenterology; American Gastroenterological Association Institute; American Society for Gastrointestinal Endoscopy; Society for Gastroenterology Nurses and Associates, Vargo JJ, DeLegge MH, Feld AD, Gerstenberger PD, Kwo PY, Lighthdale JR et al.. Multisociety sedation curriculum for gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2012;76:e1-e25
3. Paspatis GA, Manolaraki MM, Vardas E, Theodoropoulou A, Chlouverakis G. Deep sedation for endoscopic retrograde holangio-pancreatography: intravenous propofol alone versus intravenous propofol with oral midazolam premedication. *Endoscopy* 2008;40:308-13.
4. Khutia SK, Mandal MC, Das S, Basu SR. Intravenous infusion of ketaminepropofol can be an alternative to intravenous infusion of fentanilpropofol for deep sedation and analgesia in pediatric patients undergoing emergency short surgical procedures. *Indian J Anaesth* 2012;56:145-50.
5. Joo JD, In JH, Kim DW, Jung HS, Kang JH, Yeom JH, et al. The comparison of sedation quality, side effect and recovery profiles on different dosage of remifentanyl patientcontrolled sedation during breast biopsy surgery. *Korean J Anesthesiol* 2012;63:431-5.
6. American Society of Anesthesiologists Task Force on Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology*. 2002;96(4):1004-1017.
7. Kerker A, Hardt C, Schlieff HE, Dumoulin FL. Combined sedation with midazolam/propofol for gastrointestinal endoscopy in elderly patients. *BMC Gastroenterol*. 2010;10:11.
8. Eiji Umegaki, Shinya Abe, Satoshi Tokioka, Nozomi Takeuchi, Toshihisa Takeuchi, Yukiko Yoda et al. Risk management for gastrointestinal endoscopy in elderly patients: questionnaire for patients undergoing gastrointestinal endoscopy. *J Clin Biochem Nutr*. 2010;46(1):73-80.
9. Amornyotin S, Srikureja W, Pausawasdi N, Prakanrattana U, Kachintorn U. Intravenous sedation for gastrointestinal endoscopy in very elderly patients of Thailand. *Asian Biomed*. 2011;5(4):485-491.
10. Gullo A. Sedation and anesthesia outside the operating room: definitions, principles, critical points and recommendations. *Mi-nerva Anesthesiol* 2005;71:1-9.



Postoperatif hasta kontrollü analjezi uygulaması: Tek merkez deneyimi

Postoperative patient-controlled analgesia: A single center experience

Yeşim Şenaylı,¹ M. Alper Salman,² Altan Şahin³

¹SBÜ Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Turkey

²Ankara Güven Hastanesi, Anesteziyoloji Kliniği, Ankara, Turkey

³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Turkey

Özet

Amaç: Bu retrospektif çalışmada postoperatif hasta kontrollü analjezi (HKA) uygulanan hastaların demografik özelliklerinin, ağrı durumlarının, kullanılan analjezik ajanların ve yan etkilerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Hastanemizde Ocak 2000-Eylül 2001 tarihleri arasında yaklaşık 20 aylık periyotta HKA ile postoperatif analjezi tedavisi uygulanan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik bilgileri, klinik özellikleri, intravenöz veya epidural uygulama protokolleri kullanılarak servis şartlarında yaklaşık sekiz saat aralıklarla yapılan takip değerlendirme bulguları (ağrı, sedasyon, uykusuzluk, bulantı, kusma, kaşıntı) kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 810 hastanın %57,9'u kadın olup çoğu (%55,8) ortopedik cerrahi uygulanmış olan hastalardı. Hasta kontrollü analjezi, 730 (%90,4) hastada intravenöz, 80 (%9,6) hastada epidural yol ile uygulanmıştı. İntravenöz HKA kadınlarda, epidural HKA ise erkeklerde daha fazla tercih edilen bir uygulama idi. En sık tercih edilen analjezik ajan intravenöz uygulamada petidin iken, epidural uygulamada fentanil + bupivakain olarak saptandı. Hastalarda en sık görülen yan etkiler sedasyon/uyku hali, bulantı, kusma ve idrar retansiyonu idi.

Sonuç: Hastanemizde HKA uygulamasında intravenöz uygulamanın daha çok tercih edildiği, en sık tercih edilen analjezik ajanın intravenöz uygulamada petidin, epidural uygulamada fentanil + bupivakain olduğu görülmüştür. Hasta kontrollü analjezi ile ağrı tedavisi düşük yan etki düzeyleri ile iyi tolere edilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Hasta kontrollü analjezi, postoperatif ağrı, ağrı yönetimi

Abstract

Introduction: The aim of this retrospective study was to investigate demographic characteristics, pain conditions, analgesic agents used, and side effects in patients who received postoperative patient-controlled analgesia (PCA).

Methods: Patients who received postoperative analgesia with PCA for approximately 20-month period, between January 2000 and September 2001, in our hospital were retrospectively evaluated. Demographic information, clinical features and follow-up evaluation findings (pain, sedation, sleeplessness, nausea, vomiting, itching), which were obtained in approximately eight-hour intervals under service conditions using intravenous or epidural administration protocols, were recorded.

Results: Data of 810 patients were evaluated, of whom 57.9% were female and 55.8% underwent orthopedic surgery. PCA was administered by intravenous route in 730 patients (90.4%) and by epidural route in 80 patients (9.6%). Intravenous PCA was preferred more in females and epidural PCA was preferred more in males. While the most preferred analgesic agent was petidine in the intravenous PCA, it was fentanil + bupivacaine in the epidural PCA. The most common side effects were sedation/somnolence, nausea, vomiting, and urinary retention.

Discussion and Conclusion: In our hospital, it was seen that intravenous PCA was more preferred and that the most frequently preferred analgesic agent was petidine in intravenous PCA and fentanyl + bupivacaine in epidural PCA. Pain treatment with PCA is well tolerated with low levels of side effect.

Keywords: Patient-controlled analgesia, postoperative pain, pain management

Postoperatif ağrı yönetimi cerrahinin en önemli konularından biri olmaya devam etmektedir. Cerrahi bir işlemden

sonra hastaların yaklaşık %80'inin ağrıdan muzdarip olduğu, bunların da %86'sında orta düzeyde, ciddi veya aşırı miktarda



ağrı görüldüğü bildirilmektedir.^[1] Postoperatif ağrı hem hastanın hem de hekimlerin (özellikle cerrahlar ve anesteziyologlar) önemli endişelerinden biridir.^[2,3] Ağrının iyi yönetilememesi hastalarda memnuniyetsizlik sonucu bazen cerrahinin başarısını bile gölgede bırakmakta, hekimler de hastanın postoperatif ağrıya bağlı ortaya çıkabilecek sorunları ile baş etme konusunda endişe duymaktadır. İyi bir ağrı kontrolü, ağrı nedeniyle hastalarda ortaya çıkabilecek negatif sonuçları önlemede önem taşımaktadır.^[3,4] Cerrahi işlemlerden sonra ağrı yönetimi iyi yapılamazsa hastalarda vital kapasitede azalma, insomnia, taşikardi, hipertansiyon, miyokardial iskemi/infarktüs, alveolar ventilasyonda azalma, gecikmiş yara iyileşmesi ve kronik ağrıya geçiş gibi sorunlar ortaya çıkabilmektedir.^[3] Daha iyi bir ağrı yönetimi sağlamanın yanı sıra ilaçların (özellikle morfinin) yan etkilerini de azaltmak amacıyla günümüzde multimodal analjezi metotları uygulanmaktadır. Bu bağlamda farklı gruplardan ilaç kombinasyonlarının kullanılması, ilaçların farklı yollardan (oral, epidural, intravenöz, transdermal) uygulanması, nonfarmakolojik analjezi tekniklerinin kullanılması ve hasta kontrollü analjezi (HKA) gibi uygulamalar söz konusu olmaktadır.^[3] Cerrah, anesteziyolog ve cerrahi hemşirenin işbirliği içinde çalışması ve multimodal metotların multidisipliner bir yaklaşımla uygulanması da ağrı yönetiminin başarısında rol oynamaktadır.^[4]

Hasta kontrollü analjezi algılanan ağrı oranında hastanın kendine analjezik uygulamasına olanak vermektedir. Böylece etkin analjezi sağlanarak hasta memnuniyetinin artması, ilaca bağlı yan etkilerin en aza indirilmesi hedeflenmektedir.^[5] Hasta kontrollü analjezi modern tıbbın "tedavilerin kişiselleştirilmesi" yaklaşımı kapsamında da önem kazanan bir uygulamadır.

Hasta kontrollü analjezi intravenöz ve epidural yoldan uygulanabilir. Kullanılan analjezikler arasında başta opioidler (morfin, petidin, fentanil) olmak üzere, nonstroid antiinflamatuvar ilaçlar, lokal anestetikler (lidokain, prokain, mepivakain, bupivakain vb.) yer almaktadır.^[6]

Bu retrospektif çalışmada HKA kullanılarak postoperatif analjezi tedavisi uygulanan hastaların demografik özellikleri, ağrı durumları, kullanılan analjezik ajanlar ve yan etkiler incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Ocak 2000-Eylül 2001 tarihleri arasında HKA ile postoperatif analjezi tedavisi uygulanan 810 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik bilgileri, klinik özellikleri, intravenöz veya epidural uygulama protokolleri kullanılarak servis şartlarında yaklaşık sekiz saat aralıklarla yapılan takip değerlendirme bulguları (ağrı, sedasyon, uykusuzluk, bulantı, kusma, kaşıntı) kaydedildi. Ağrı değerlendirmesinde nümerik (sayısal) ağrı skalası kullanılmıştır. Sedasyon düzeyi ise "Uyanık; Sersem; Uykuya meyilli; Uykulu, emirlere yanıt var; Uykulu, ağrılı uyarılara yanıt var; Ağrılı uyarılara yanıt yok" olarak tanımlanan ifadelerle değerlendirilmiştir. Çalışma için Hacettepe Üniversitesi etik kurul onayı alındı.

Tablo 1. Hasta kontrollü analjezi uygulanan hastaların genel özellikleri

Özellikler	n	%
Cinsiyet		
Kadın	469	57.9
Erkek	341	42.1
Yaş, yıl (Ort.±SS)		
Kadın	45,1±19,7	
Erkek	49,8±18,9	
Operasyonu uygulayan bölüm		
Ortopedi	452	55.8
Kadın hastalıkları ve doğum	104	12.8
Üroloji	102	12.6
Toraks/ kalp ve damar cerrahisi	88	10.9
Genel cerrahi	44	5.4
Nöroşirürji	18	2.2
Plastik ve rekonstrüktif cerrahi	1	0.1
Kulak burun boğaz hastalıkları	1	0.1
HKA uygulanma şekli		
İntravenöz	730	90.4
Epidural katater	80	9.6

Ort.: Ortalama; SS: Standart sapma; HKA: Hasta kontrollü analjezi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 810 hastanın %57,9'u kadın olup çoğu (%55,8) ortopedik cerrahi uygulanmış olan hastalardı. Hastaların genel özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Hasta kontrollü analjezi, 730 (%90,4) hastada intravenöz, 80 (%9,6) hastada epidural yol ile uygulanmıştı. İntravenöz HKA kadınlarda, epidural HKA ise erkeklerde daha fazla tercih edilen bir uygulama idi. En sık tercih edilen analjezik ajan intravenöz uygulamada petidin iken, epidural uygulamada fentanil + bupivakain olarak saptandı (Tablo 2).

İntravenöz HKA uygulamasında farklı analjeziklere göre zaman içinde hastaların ağrı şiddetindeki değişimler Şekil 1'de gösterilmiştir. Epidural HKA uygulamasında farklı analjeziklere göre zaman içinde hastaların ağrı şiddetindeki değişimler Şekil 2'de gösterilmiştir. Yan etki olarak sedasyon düzeyleri intravenöz HKA uygulaması için Tablo 3'te, epidural HKA uygulaması için Tablo 4'te gösterilmiştir. Hastalarda HKA tedavisi sırasında görülen diğer yan etkiler Tablo 5'te özetlenmiştir.

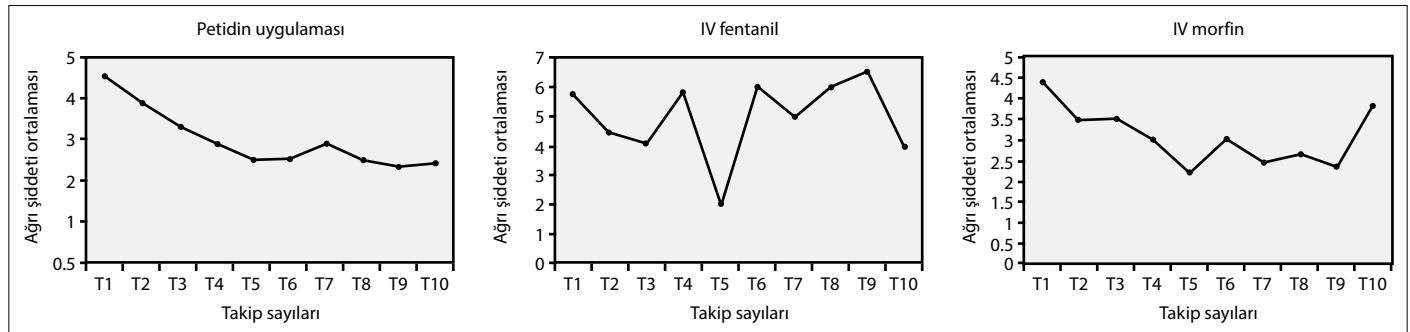
Tartışma

Hasta kontrollü analjezi, ağrı kontrolünü daha verimli bir aşamaya getiren bir uygulamadır ve ağrı tedavisinde yaygın kullanımı ile altın standart haline gelmiştir. Hasta kontrollü analjezi, beş dekat önce kullanıma girmesinden bu yana etkili ve güvenli yeni sistemlerin de ilavesi ile non-invaziv olması, kolay kullanımı, erken hasta mobilizasyonuna izin vermesi gibi ek yararlar sağlamış ve ağrı tedavisinde multimodal yaklaşımın vazgeçilmez bir parçası olmuştur.^[7] Hasta kontrollü analjezi uygulama-

Tablo 2. Hasta kontrollü analjezinin uygulanma şekline göre hastaların özellikleri

Özellikler	İntravenöz HKA (n=730)		Epidural HKA (n=80)	
	n	%	n	%
Cinsiyet				
Kadın	437	59.9	32	40.0
Erkek	293	42.1	48	60.0
Yaş, yıl (Ort.±SS)	46.3±19.7		52.7±17.3	
Yatış süresi, gün (Ort.±SS)	17.2±12.5		18.3±13.4	
ASA klasifikasyonu				
I	348	47.7	40	50.0
II	266	36.4	35	43.8
III	109	14.9	4	5.0
IV	7	1.0	1	1.3
Operasyon uygulayan bölüm				
Ortopedi	420	57.5	32	40.0
Kadın hastalıkları ve doğum	100	13.7	4	5.0
Üroloji	68	9.3	34	42.5
Toraks/ kalp ve damar cerrahisi	83	11.4	5	6.3
Genel cerrahi	39	5.3	5	6.3
Nöroşirürji	18	2.5	0	0.0
Plastik ve rekonstrüktif cerrahi	1	0.1	0	0.0
Kulak burun boğaz hastalıkları	1	0.1	0	0.0
Bazal infüzyonda kullanılan analjezik				
Petidin	641	87.8	–	–
Bupivakain	–	–	11	13.8
Fentanil + Bupivakain	–	–	33	41.3
Fentanil	10	1.4	28	35.0
Morfin	78	10.7	8	10.0
Tramadol	1	0.1		

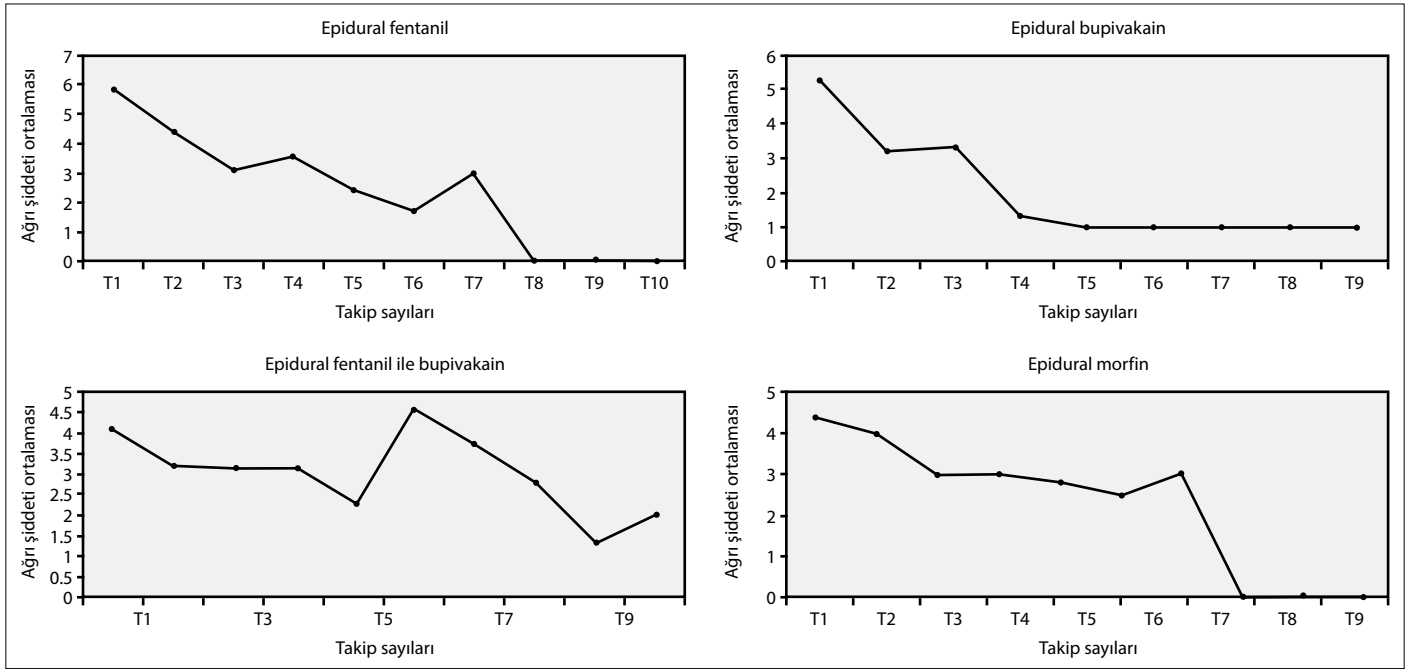
ASA: American Society of Anesthesiologist; HKA: Hasta kontrollü analjezi; Ort.: Ortalama; SS: Standart sapma.



Şekil 1. İntravenöz uygulamada zamana göre hastaların ağrı şiddetindeki değişimler.

sından hastalar da memnun kalmakta, yeterli ağrı giderilmesi, güvenli hissetme, yan etkilerin az oluşu gibi nedenlerle konvansiyonel metotlara kıyasla HKA hastalar tarafından daha olumlu bulunmaktadır.^[8] HKA uygulanan hastalar arasında yapılan bir araştırmada HKA hakkındaki "en iyi şey" sorulduğunda hastaların %50,5'i (n=100) "ağrıyı kontrol etmesi" olarak cevaplamış, HKA ile ilgili "en kötü şey" sorulduğunda ise hastaların %59,3'ü (n=118) "hoşlanmadığı bir şey bulamadığını" söylemiştir.^[9]

Çalışmamızda HKA uygulanan 810 hastanın özellikleri incelendiğinde hastaların çoğunun (%55,8) ortopedik cerrahi uygulanmış hastalar olduğu görülmüştür. Hastaların %90,4'ünde HKA intravenöz yoldan uygulanmıştır. İntravenöz HKA kadınlarda, epidural HKA ise erkeklerde daha fazla tercih edilen bir uygulama olmuştur. Almanya'da tek merkezde yaklaşık dokuz yıllık bir periyotta yapılan postoperatif ağrı tedavileri değerlendirilmiş ve PKA uygulanan 15814 hastanın %89,9'unda uygulamanın



Şekil 2. Epidural uygulamada zamana göre hastaların ağrı şiddetindeki değişimler.

Tablo 3. İntravenöz hasta kontrollü analjezi uygulamasında sedasyon değerlendirilmesi

Sedasyon düzeyi	Petidin		Fentanil		Morfin	
	n	%	n	%	n	%
Uyanık	388	60.5	8	72.7	40	51.9
Sersem	140	21.8	2	18.2	21	27.3
Uykuya meyilli	95	14.8	-	-	11	14.0
Uykulu, emirlere yanıt var	18	2.8	-	-	5	6.5
Uykulu, ağırlı uyaranlara yanıt var	-	-	-	-	-	-
Ağırlı uyaranlara yanıt yok	-	-	-	-	1	1.3

Tablo 4. Epidural hasta kontrollü analjezi uygulamasında sedasyon değerlendirilmesi

Sedasyon düzeyi	Bupivakain		Fentanil		Fentanil+Bupivakain		Morfin	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Uyanık	7	63.6	21	75.0	22	66.7	4	50.0
Sersem	-	-	5	17.9	6	18.2	2	25.0
Uykuya meyilli	4	36.4	1	3.6	4	12.1	2	25.0
Uykulu, emirlere yanıt var	-	-	1	3.6	-	-	-	-
Uykulu, ağırlı uyaranlara yanıt var	-	-	-	-	-	-	-	-
Ağırlı uyaranlara yanıt yok	-	-	-	-	1	3.0	-	-

epidural, %10,1'inde intravenöz yoldan olduğu bildirilmiştir.^[10]

Çalışmamızda en sık tercih edilen analjezik ajan intravenöz uygulamada petidin (%87,8) iken, epidural uygulamada fentanil + bupivakain (%41,3) olarak saptanmıştır. Wigfull ve Wechew^[11] postoperatif HKA uygulanan ve epidural yoldan

fentanil + bupivakain verilen 1057 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında hastaların %92,5'inde yeterli analjezi sağlandığını bildirmiştir. Cerrahi uygulanan hastalarda epidural HKA'nın etkili ve güvenli bir şekilde kullanılabileceğini vurgulamışlardır. Woodhouse ve ark.^[12] HKA uygulamasında kullanılacak opioid seçiminde morfin, petidin ve fentanil arasında

Tablo 5. Hasta kontrollü analjezi tedavisi sırasında görülen diğer yan etkiler

	n	%
Bulantı	214	26.4
Kusma	81	10.0
İdrar retansiyonu	59	7.3
Uykusuzluk	51	6.3
Kaşıntı	11	1.4
Hipotansiyon	13	1.6
Motor blok	2	0.2

tercihe neden olabilecek faktörleri değerlendirdikleri çalışmalarında hasta memnuniyeti açısından üç ilaç arasında bir fark olmadığını bildirmiştir. Mann ve ark.^[13] yaşlı hastalarda abdominal cerrahi sonrası intravenöz (morfin) veya epidural (bupivakain-sufentanil) yoldan HKA uygulamasının sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında her iki uygulamanın da etkili olduğunu bildirmiştir. Aynı çalışmada lokal anestezi ve bir opioid ile sağlanan epidural analjezinin, intravenöz yolla karşılaştırıldığında, daha iyi ağrı rahatlaması sağladığını ve mental durumu ve bağırsak aktivitesini iyileştirdiğini, ancak postoperatif deliryum insidansını ve kardiyorespiratuar morbiditeyi azaltmadığını bildirmişlerdir.

HKA uygulanan hastalarda görülen yan etkiler arasında uyku hali, sersemlik, bulantı, kusma, kaşıntı, hipotansiyon, baş dönmesi, solunum depresyonu, motor blok yer almaktadır.^[10,14,15] Konuya ilişkin bir meta-analizde yan etki olarak sedasyon görülme sıklığı epidural HKA için %26,1, intravenöz HKA için %38,6 olarak bildirilmektedir.^[16] Çalışmamızda en sık görülen yan etki çeşitli düzeylerde sedasyon olmuştur. Sedasyon açısından değerlendirme yapıldığında uykuya meyil ve uykulu olma hali intravenöz uygulamada petidin kullananlarda %17,6, morfin kullananlarda %20,5 olup fentanil kullananlarda hiç görülmemiştir. Uykuya meyil ve uykulu olma hali görülen hasta oranları epidural uygulamada bupivakain, fentanil, fentanil +bupivakain ve morfin kullananlar için sırasıyla %36,4, %7,2, %12,1 ve %25 olarak saptanmıştır.

Epidural ve intravenöz HKA uygulamalarında sedasyon dışı diğer yan etkilerin görülme sıklığı sırasıyla bulantı-kusma için %21,8 ve %33,4, kaşıntı için %26,1 ve %38,6, idrar retansiyonu için %5,2 ve %4,5, motor blok ise %3,2 ve %0 olarak bildirilmektedir.^[16] Çalışmamızda tüm hastalarda en sık görülen diğer yan etkiler bulantı (%26,4), kusma (%10) ve idrar retansiyonu (%7,3) olmuştur. Bir derlemede HKA uygulamasında konvansiyonel (hasta kontrollü olmayan) uygulamalara kıyasla hastaların daha yüksek doz ilaç kullanma eğiliminde oldukları ve daha fazla oranda kaşıntı şikâyetinden muzdarip oldukları bildirilmiştir. Ancak hasta kontrollü olan ve olmayan metotları kullanan hastalar arasında diğer yan etkiler açısından bir fark bulunmamıştır. Sonuçta HKA ile hastaların daha iyi ağrı kontrolü sağladıkları ve hasta memnuniyetinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir.^[17,18]

Sonuç

Hastanemizde HKA uygulamasında intravenöz uygulamanın daha çok tercih edildiği, en sık tercih edilen analjezik ajanın intravenöz uygulamada petidin, epidural uygulamada fentanil + bupivakain olduğu görülmüştür. HKA ile ağrı tedavisi düşük yan etki düzeyleri ile iyi tolere edilmektedir.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Finansal kaynak: Herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: Results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg* 2003;97(2):534-40, table of contents.
2. Rose DK, Cohen MM, Yee DA. Changing the practice of pain management. *Anesth Analg* 1997;84(4):764-72.
3. Vadivelu N, Mitra S, Narayan D. Recent advances in postoperative pain management. *Yale J Biol Med* 2010;83(1):11-25.
4. Rosenberg J, Kehlet H. Does effective postoperative pain management influence surgical morbidity? *Eur Surg Res* 1999;31(2):133-7.
5. Macintyre PE. Safety and efficacy of patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth* 2001;87(1):36-46.
6. Fitzgibbon DR, Ready LB. Drug choices for intravenous and spinal analgesia. *Eur Surg Res* 1999;31(2):108-11.
7. Morlion B, Schäfer M, Betteridge N, Kalso E. Non-invasive patient-controlled analgesia in the management of acute postoperative pain in the hospital setting. *Curr Med Res Opin* 2018;34(7):1179-86.
8. Chumbley GM, Hall GM, Salmon P. Why do patients feel positive about patient-controlled analgesia? *Anaesthesia* 1999;54(4):386-9.
9. Chumbley GM, Hall GM, Salmon P. Patient-controlled analgesia: An assessment by 200 patients. *Anaesthesia* 1998;53(3):216-21.
10. Pöpping DM, Zahn PK, Van Aken HK, Dasch B, Boche R, Pogatzki-Zahn EM. Effectiveness and safety of postoperative pain management: A survey of 18 925 consecutive patients between 1998 and 2006 (2nd revision): A database analysis of prospectively raised data. *Br J Anaesth* 2008;101(6):832-40.
11. Wigfull J, Welchew E. Survey of 1057 patients receiving postoperative patient-controlled epidural analgesia. *Anaesthesia* 2001;56(1):70-5.
12. Woodhouse A, Hobbes AF, Mather LE, Gibson M. A comparison of morphine, pethidine and fentanyl in the postsurgical patient-controlled analgesia environment. *Pain* 1996;64(1):115-21.
13. Mann C, Pouzeratte Y, Boccarda G, et al. Comparison of intravenous or epidural patient-controlled analgesia in the elderly after major abdominal surgery. *Anesthesiology* 2000;92(2):433-41.
14. Polanco-García M, García-Lopez J, Fàbregas N, Meissner W, Puig MM, PAIN-OUT-Spain Consortium. Postoperative pain management in Spanish hospitals: A cohort study using the PAIN-OUT registry. *J Pain* 2017;18(10):1237-52.
15. Woodhouse A, Ward ME, Mather LE. Intra-subject variability in post-operative patient-controlled analgesia (PCA): Is the patient equally satisfied with morphine, pethidine and fentanyl? *Pain* 1999;80(3):545-53.
16. Wu CL, Cohen SR, Richman JM, et al. Efficacy of postoperative pa-

- tient-controlled and continuous infusion epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia with opioids: A meta-analysis. *Anesthesiology* 2005;103(5):1079-88; quiz 1109-10.
17. McNicol ED, Ferguson MC, Hudcova J. Patient controlled opioid analgesia versus non-patient controlled opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(6):CD003348.
18. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği (TARD) Anestezi Uygulama Kılavuzları Postoperatif Ağrı Tedavisi, Mart 2006



Opioid kullanım bozukluğu olan ergende pregabalin kötüye kullanımı

The pregabalin abuse in adolescent case that opioid using disorder

Ömer Kardeş,¹ Burcu Kardeş²

¹Diyarbakır Selahaddin Eyyubi Devlet Hastanesi, Çocuk ve Ergen Madde Bağımlılığı Tedavi Merkezi (ÇEMATEM), Diyarbakır, Turkey

²Diyarbakır Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Diyarbakır, Turkey

Özet

Madde kullanım bozukluğu olan gençler genellikle esrar, ekstazi, amfetamin türevleri, eroin, sedative hipnotikler gibi maddelere bağımlılık geliştirmektedirler. Bununla birlikte medikal hastalıklarda ve psikiyatrik bozuklarda kullanılan bazı reçeteli ilaçların kötüye kullanımı da bildirilmiştir. Özellikle modafinil, venlafaksin, ketiapin, tianeptin, gabapentin ve pregabalin son zamanlarda öne çıkmaktadır. Bir anti epileptik olan pregabalin anksiyete bozukluklarında da kullanılmaktadır. Anksiyolitik ve öforizan etkisi bu ilaca bağımlılık gelişmesinde önemli etkenlerdir. Literatürde pregabalin kötüye kullanımı ile ilgili bir çok olgu sunumu mevcut olup ergen olguya rastlanmamıştır. Bu yazıda opiat kullanım bozukluğu tanısı ile izlenen, ilk esrar kullanımı sonrasında panik atak belirtileri yaşayan ve bu belirtilerle baş etmek için kullandığı pregabalinin yatıştırıcı ve öforizan etkileri nedeniyle bu ilaca bağımlılık geliştiren ergen olgunun sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Ergen; eroin bağımlılığı; madde kullanımı; pregabalin.

Abstract

Adolescents with substance use disorder often develop dependence on substances such as cannabis, ecstasy, amphetamine derivatives, heroin and sedative hypnotics. However, abuse of certain prescription drugs used in medical diseases and psychiatric disorders has also been reported. Especially modafinil, venlafaxine, quetiapine, tianeptine, gabapentin and pregabalin are prominent in recent years. Pregabalin, an antiepileptic, is also used in anxiety disorders. Anxiolytic and euphoric effects are important factors in the development of addiction to this drug. There are many case reports about pregabalin abuse in the literature and there are no adolescent cases. In this article, we aimed to present an adolescent case who was diagnosed with opiate use disorder, who had symptoms of panic attack after the first cannabis use and who had addictive and euphoric effects due to the sedative and euphoric effects of pregabalin.

Keywords: Adolescent; heroin addiction; substance use; pregabalin.

Madde kullanım bozukluğu başta ergenler olmak üzere tüm dünyayı etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur.^[1] Özellikle ergenlik dönemi fiziksel ve ruhsal değişimin maksimum düzeyde yaşandığı risklere açık bir dönemdir. Ülkemizde 2004 yılında lise ikinci sınıf öğrencileriyle yapılan araştırmada yaşam boyu en az bir kez esrar kullanım yaygınlığı %5,8, ekstazi %3,1, uçucu madde %5,9, sedatif-hipnotik ilaçlar %3,7, eroin %1,6, flunitrazepam %4,4'tür.^[2] Madde kullanım bozukluğu olan gençler genellikle sözü edilen bu maddelere bağımlılık geliştirmektedir. Bununla birlikte medikal hastalıklarda ve psikiyatrik bozuklarda kullanılan bazı reçeteli ilaçların kötüye kullanımı da bildirilmiştir. Özellikle modafinil, venlafaksin, ketiapin, tianeptin, gabapentin ve pregabalin

son zamanlarda öne çıkmaktadır.^[3] Ülkemizde yapılan ve cezaevlerinde kötüye kullanılan ilaçların araştırıldığı bir çalışmada pregabalin ve gabapentinin ilk sırada yer aldığı bildirilmiştir.^[4] Dünya sağlık örgütünün 2018 yılında yayınladığı rapora göre pregabalin kötüye kullanımı ve bağımlılığı prevalansının %0,25–22 arasında değiştiği görülmektedir. Aynı raporda madde kullanan bireylerde bu oranın %3–68 arasında değiştiği, opioid bağımlılarında yapılan bir çalışmada %7 olduğu bildirilmiştir.^[5] Pregabalin voltaja duyarlı kalsiyum kanalları üzerinden etki eden yeni kuşak bir anti epileptiktir. Glutamat, noradrenalin ve p maddesi gibi ekstatörük nörotransmitterlerin etkilerini baskılayan, GABA analogu yapısındadır.^[6] Epilepsi dışında nöropatik ağrı, fibromyalji, yaygın anksiyete

Corresponding (İletişim): Ömer Kardeş, Diyarbakır Selahaddin Eyyubi Devlet Hastanesi, Çocuk ve Ergen Madde Bağımlılığı Tedavi Merkezi (ÇEMATEM), Diyarbakır, Turkey

E-mail (E-posta): kardasomer@gmail.com

Received (Geliş Tarihi): 25.12.2018 **Accepted (Kabul Tarihi):** 04.02.2019



bozukluğu ve post-herpetik nevralji gibi hastalıklarda endikasyonu bulunmaktadır.^[7] Pregabalinin aşırı doz kullanımı ile ilgili literatürde olgu sunumları mevcut olup, destekteleyici tedavi ve gerektiğinde hemodiyaliz önerilmektedir.^[8,9] Geniş endikasyon yelpazesi olan pregabalinin yaygın anksiyete bozukluğu tanısında kullanılmaya başlandıktan sonra diğer psikiyatrik hastalıklar için de kullanılmasına dair çalışmalar yapılmaktadır. Alkol ve benzodiazepin bağımlılığı tedavisinde yeri olabileceği ancak ilaç ile ilgili kötüye kullanım riski olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir.^[10] İlacın kötüye kullanımının gabaerjik nörotransmitter modülasyonu ile ilgili olduğu düşünülmektedir.^[11] Bu yazımızda, eroin kullanım bozukluğu tanısı ile izlenen bir ergende yüksek dozda kullandığı pregabalinin etkileri, yoksunluk bulguları ve olgunun yönetiminin literatür eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

Olgu Sunumu

F.17 yaş 2 ay, erkek olgu. ÇEMATEM (Çocuk ve Ergen Alkol ve Madde Tedavi Merkezi) polikliniğine Ocak 2018'de eroin kullanımı ve yoksunluk bulguları nedeniyle ailesiyle birlikte başvurdu. Sigaraya 11 yaşında başladığı ve 1 paket/gün kullandığı öğrenildi. Alkol ve madde kullanım öyküsünde alkol, ekstazi, sentetik kannabinoid ve esrara 15 yaşında başladığı, eroine ise 16 yaşında başladığı, her gün kullandığı ve eroine başladıktan sonra diğer maddeleri kullanmadığı öğrenildi. Başka bir madde veya ilaç kullanımı olmadığını belirtti. Doğum ve gelişim öyküsünde anormalliğe rastlanmadı. Okulu 6. Sınıfta bıraktığı, sık disiplin sorunları yaşadığı ve akademik başarısının düşük olduğu öğrenildi. Adli öyküsü yoktu.

Ruhsal durum muayenesine bakıldığında; giyimi ve hijyeni azalmış, göz yaşarması ve burun akıntısı mevcuttu, bilinci açık, yönelimi tam, spontan dikkati azalmış, algı normal, göz teması var, duygudurumu anksiyöz-irritabl, affektü uyumlu, iç görüsü var, uyku ve iştah azalmış, konuşma miktarı azalmış, tedavi motivasyonu vardı. Klinik olarak normal mental kapasite düşünüldü. Yapılan toksikolojik analizde idrarda opiat pozitif olarak saptandı. Alınan öykü ve muayene sonucunda olguda; opiat kullanım bozukluğu komorbid anksiyete bozukluğu düşünüldü. Olgu ÇEMATEM yataklı servisine yatırıldı.

Olguya sertralin 50 mg/g, risperidon 2 mg/g başlandı. Beck depresyon ölçek skorunun 20, STAI (State-Trait Anxiety Inventory- Süreklilik Kaygı Envanteri) ölçek skoru 60, BAPİ (Bağımlılık Profil İndeksi) ölçek skoru 9,5 olarak değerlendirildi. Opiat yoksunluk belirtilerini monitorize etmek amacıyla opiat yoksunluk ölçeği uygulandı. Ölçek skorunun 14 olması üzerine buprenorfin/nalokson kombinasyonu 2 mg/g başlandı. İzlemede opiat yoksunluk belirtileri gözlenmedi. Opiyat yoksunluk ölçeği skoru 7'nin üzerine çıkmadı. Olgunun yatışından 24 saat sonra başlayan ve yaklaşık 1 hafta süren gün içinde yoğun kusma atakları, irritabilite ve halsizliği gözlemlendi. Bu durum öncelikle buprenorfin/nalokson kombinasyonuna bağlandı. Ancak daha önceki kullanımlarında ve böyle bir yan etkisinin olmadığı öğrenildi. Olgu ile tekrar görüşüldüğünde; 2 yıl önce ilk esrar kullanımı sonrasında başlayan çarpıntı, ölüm korkusu, huzur-

suzluk, boğulma hissi nedeniyle, pregabalini kötüye kullanan bir yetişkin tarafından kendisine 300 mg pregabalin verildiği öğrenildi. Bu ilacı kullandıktan sonra şikâyetlerinin azaldığını ve kendini mutlu hissettiğini belirtti. Daha sonra kullandığı miktarı artırdığı, her gün içtiği, günde ortalama 3000 mg kullandığı, en yüksek 6000 mg kullandığı öğrenildi. 2 yıllık sürede en uzun 4 ay bu ilacı kullanmadığı, bu dönemlerde kullandığı maddenin miktarını artırdığı öğrenildi. Bu bilginin öğrenilmesi üzerine epileptik nöbet riskine karşı antipsikotik dozu azaltıldı. Solunum depresyonu riski nedeniyle tedaviye benzodiazepin eklenemedi. Olgunun vital bulguları monitorize edildi. Kusma dışında anormallik saptanmadı. 1. haftanın sonuna doğru kusma atakları da geriledi. Vital bulguları normal sınırlarda değerlendirildi. Yatışının 14. gününde buprenorfin/nalokson kombinasyonu kesildi. Kesilme sonrası yoksunluk bulguları gözlenmedi. Yatışının 21. gününde hafta sonu iznine gönderilen olgu, 30. günde kısmi remisyonunda taburcu edildi.

Tartışma

Bu yazımızda opiat kullanım bozukluğu tanısı ile izlenen, ilk esrar kullanımı sonrasında panik atak belirtileri yaşayan ve bu belirtilerle baş etmek için kullandığı pregabalini yatıştırıcı ve öforizan etkileri nedeniyle bu ilaca bağımlılık geliştiren bir olgu sunulmuştur.

Olgunun madde kullanımı için riskli sosyal çevrede yaşaması ve bu çevrede tanıştığı bir kişiden pregabalin temin etmesinin bu ilaca ulaşmasında etkili olduğu düşünülmüştür. Çevresel faktörler ve ulaşılabilirlik gençler için maddeye başlamada önemli risk faktörleridir.^[12] Pregabalinin anksiyolitik etkisi nedeniyle olgunun ilaca bağımlılık geliştirdiği düşünülmüştür. Pregabalinin erişkinlerde yaygın anksiyete bozukluğunda endikasyonu bulunmaktadır. Pregabalinin voltaja bağımlı kalsiyum kanallarına özgüllüğü yüksektir. Glutamat, noradrenalin, aspartat, substans P, kalsitonin gen ilişkili peptid gibi uyarıcı kimyasal ileticilerin salınımını azaltması anksiyolitik etkisinden sorumludur.^[6] Pregabalinin yaygın anksiyete bozukluğundaki etkinliğine bakıldığında, ilacın 200–600 mg/gün aralığında etki ettiği, karaciğer fonksiyon testlerini etkilemediği, ilaç etkileşimi, tolerans ve kötüye kullanımın olmadığı belirtilmiştir.^[13] Pregabalin kötüye kullanımlarının birleştirildiği bir gözden geçirmede olguların çoğunda komorbid anksiyete bozukluğu bulunduğu dikkati çekmiştir.^[14] Ülkemizde yapılan erişkin bir olgu bildiriminde, olgunun bizim olgumuza benzer biçimde yaygın anksiyete belirtileri gösterdiği ve ilacın anksiyolitik etkisi nedeniyle pregabaline bağımlı olduğu bildirilmiştir.^[7]

Olgunun pregabalin kötüye kullanımında anksiyolitik etkisi yanında öforizan etkileri de etkili olmuştur. Pregabalinle ilgili yapılan olgu bildirimlerinde bu etkiden söz edilmiştir.^[7,10,11] Pregabalinle ilgili yapılan bir gözden geçirmede; fibromyalji, nöropatik ağrı, huzursuz bacak sendromu gibi endikasyonlarla kullanıldığı çalışmalarda hastaların önemli bir kısmının öforizan etkiden söz ettiği bildirilmiştir.^[14]

Pregabalin terapötik dozu erişkinler için 150–600 mg/gün olup 18 yaşın altında kullanım onayı yoktur. Olgunun kullandı-

ğı ortalama 3000 mg/gün, en yüksek 6000 mg/gün teröpotik aralığın çok üstündedir. Pregabalin kötüye kullanımı ile ilgili yapılan bir gözden geçirme çalışmasında, bu konuda yapılmış olgu sunumları ve klinik çalışmalar bir araya getirilmiştir. Bu çalışmadaki olgu sunumları erişkin yaş grubuna ait olup kullanılan dozlar 800–4500 mg/g arasında değişmektedir.^[14] Bunlar dışında ülkemizde bildirilen erişkin olgu sunumlarında olgumuzun kullandığı dozlara yakın dozların kullanıldığı karşımıza çıkmaktadır.^[15–17] Sadece 1 olgu bildiriminde yaklaşık 16.000 mg/gün gibi oldukça yüksek bir doz karşımıza çıkmıştır. Bu olguda da ilacı kullanmadığı dönemlerde bizim olgumuza benzer kusma atakları görüldüğü bildirilmiştir. Yüksek dozlarla kullanılan pregabalinin kesilmesine bağlı uykusuzluk, ishal, baş ağrısı, mide bulantısı gibi belirtiler olur. Benzodiazepin ve selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin çekilme belirtilerine benzer. Tedavide pregabalinin azaltılarak kesilmesi önerilmektedir. Ayrıca yoksunluk bulgularının kontrol edilmesinde benzodiazepinler ve klonidin önerilmektedir.^[18] Alanyazında pregabalinin kötüye kullanımı ve bağımlılığı olan ergen olguya rastlanmamıştır.^[7]

Erişkin yaş grubunda görülen ilaç kötüye kullanımı ergenlerde de görülebilir. Bu yazıda ergenlerde madde kullanım öyküsü alınırken ilaç kötüye kullanımlarının sorgulanması gerektiği ve bağımlılık tedavisinde görülebilen nonpesifik bulgular da ilaç kötüye kullanımının akılda tutulması gerektiği vurgulanmak istenmiştir.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Ögel K, Taner S, Yılmazçetin C. Ergenlerde madde kullanım bozukluklarına yaklaşım kılavuzu. İstanbul: IQ Yayıncılık; 2003.
2. Ögel K, Taner S, Eke C, Erol B. İstanbul'da Onuncu Sınıf Öğrencileri Arasında Tütün, Alkol Ve Madde Kullanım Yaygınlığı Raporu. Yeni-den Yayın, no:15, İstanbul, 2004.
3. Finch JW, Parran TV, Wilford BB. Clinical, ethical, and legal considerations in prescribing drugs with abuse potential. The ASAM Principles of Addiction Medicine Fifth Edition. Ries RK, Fiellin DA, Miller SC, Saitz R (Ed.), Wolters Kluwer Health-ASAM, China, 2014.
4. Şengül CB, Şengül C, Albuz B. Mahkûmlarca Kötüye Kullanılan İlaçlar Değişiyor mu? Cezaevi Hekimleri ile Gerçekleştirilen Bir Ön Araştırma, Bağımlılık Dergisi, 2015; 16(3):113-118.
5. World Health Organization. Clinical Review Report. Expert Committee on Drug Dependence 41. Meeting. Geneva, 12-16 November 2018.
6. Stahl SM. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi (Çev. Ed. İT Uzbay). İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul, 2012.
7. Aldemir E, Altıntoprak AE, Coşkunol H. Pregabalin Bağımlılığı: Olgu Sunumu. Türkiye psikiyatri dergisi. 2014;25.
8. Miljevic C, Cnobaric C, Nikolic S, Lecic-Tosevski D. A case of pregabalin intoxication. Psychiatrike= Psychiatriki, 2012;23(2), 162-165.
9. Belli E, Erkalp K, Yangın Z, Fadıllıoğlu S, Alagöl A. Yeni bir ağrı kesici: Pregabalin ve ilk zehirlenmeler. Ağrı. 2013;25(4):187-189
10. Schwan S, Sundström A, Stjernberg E. A signal for an abuse liability for pregabalin—results from the Swedish spontaneous drug reaction reporting system. Eur J Clin Psychopharmacol, 2010; 66:947–53.
11. Grosshans M, Mutschler J, Hermann D. Pregabalin abuse, dependence, and withdrawal: a case report. Am J Psychiatry, 2010; 167:869.
12. Pekcanlar Akay A, Ercan ES. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları. 1. Baskı. Ankara. Türkiye Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği Yayınları; 2016. p.250-257
13. Bech P. Dose-response relationship of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. A pooled analysis of four placebo-controlled trials. Pharmacopsychiatry 2007; 40:163-168.
14. Schjerning O, Rosenzweig M, Pottgård A, Damkier P, Nielsen J. Abuse potential of pregabalin. CNS drugs, 2016; 30(1), 9-25.
15. Köroğlu G. Sentetik Kannabinoid Kullanımı Olan Bir Olguda Pregabalin Bağımlılığı/Pregabalin addiction in a case with synthetic cannabinoid use. Dusunen Adam, 2017; 30(1), 62.
16. Oğuz G, Güven M, Batmaz S. Pregabalin dependence: a case report. Bağımlılık Dergisi-Journal of Dependence, 2015; 16(3), 160-163.
17. Yargıcı I, Özdemiroğlu FA. Pregabalin abuse: a case report. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology, 2011; 21(1), 64-66.
18. Evren C. Madde kullanım bozukluğunda tanı ve tedavi kılavuzu. 1. Baskı. İstanbul. Yerküre tanıtım ve yayıncılık hizmetleri. 2018;p.108-110.



Nadir bir neonatal adneksiyal kitle nedeni: Intrauterin over torsiyonu

A rare neonatal adnexial mass cause: Intrauterine over torsion

Fatma Hilal Yılmaz, Nazlı Dilay Gültekin, Mehmet Yücel, Nuriye Emiroğlu, Hüseyin Altunhan

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Yenidoğan Bilim Dalı, Konya, Turkey

Özet

Intrauterin ve yenidoğan döneminde ovaryen patolojilerle nadir karşılaşılmaktadır. En çok over kistleri olmak üzere, teratomlar, otoampüte overler veya fallop tüpü, mezenterik kistler, barsak duplikasyonları ve over torsiyonları karşılaşılan benign natürde kitlelerdir. Buna rağmen intrauterin over torsiyonu ise oldukça nadir karşılaşılan bir klinik durumdur. Bu vakada intrauterin dönemde teratom ön tanısı ile takip edilen, intrauterin over torsiyonu tanısı alan yenidoğan hasta sunulacaktır.

Anahtar Sözcükler: Adneksiyal kitle; intrauterin over torsiyonu; newborn

Ovaryen patolojilerle yenidoğanlarda nadiren karşılaşırlar. Buna rağmen son 10 yıl içerisinde gebelik izlemi boyunca ultrasonografi takipleri ve lüzum halinde başvuru halinde manyetik rezonans gibi gelişmiş görüntüleme teknikleriyle adneksiyal kitlelerle karşılaşılma sıklığı artmıştır.^[1,2] Over kistleri, teratomlar, otoampüte overler veya fallop tüpü, mezenterik kistler, barsak duplikasyonları ve over torsiyonları karşılaşılan benign natürde adneksiyal kitlelerdir. Buna rağmen intrauterin over torsiyonu ise literatürde oldukça sınırlı sayıda vaka takdimi olarak yer almaktadır. Burada intrauterin dönemde teratom ön tanısı ile takip edilip postnatal görüntülemelerinde intrauterin over torsiyonu tanısı alan yenidoğan hasta sunulacaktır.

Olgu Sunumu

Otuzyaşındaki annenin 3. gebeliğinden 3. canlı doğan olarak, spontan vajinal yolla, 40 hafta, 3800 gr dünyaya gelen hasta sol adneksiyal kitle ile yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Fizik muayenesi ve vital bulguları normal olan hastanın prenatal 32. haftadan itibaren sol overyen bölgede yerleşimli teratom ön tanılarıyla adneksiyal kitlesinin olduğu söylenmiş.

Abstract

Ovarian pathologies are rare in intrauterine and neonatal period. Teratomas, auto-ovaries or fallopian tubes, mesenteric cysts, bowel duplications and ovarian torsions are the most common benign masses. However, intrauterine ovarian torsion is a rare clinical condition. In this case, will be presented a newborn patient diagnosed with intrauterine ovarian torsion, intrauterine period was followed with the diagnosis of teratoma.

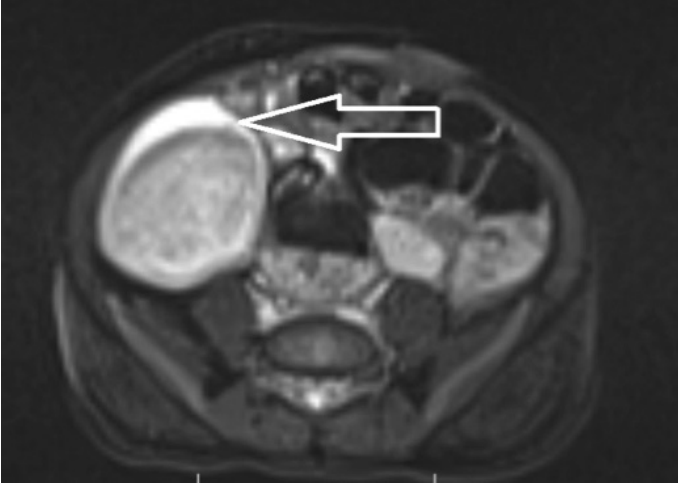
Keywords: Adnexial mass; intrauterine torsion; newborn

Hasta postnatal 15. gününde yapılan batin ultrasonografisinde sol adnekte 3,5x1,5 cm boyutlarında multiple septasyon içeren kistik yapı görüldü, over seçilemedi, sağ overde ise 2 cm çapında folikül kisti vardı. Teratom ekarte etmek amacıyla çekilen kontrastlı pelvik manyetik rezonans (MR) ise sol over seçilemedi ve sol adneksiyel lezyonun torsiyone, kanamış over dokusuna ait olduğu düşünüldü (Şekil 1). Hasta çocuk cerrahisi tarafından opere edildi. Çıkarılan kitlenin patolojisi makroskopik olarak; 4,5x3x3 cm ölçülerinde kahve renkli kistik doku parçası (Şekil 2). Kist iç ve dış yüzeyi düzgün görümlü olup duvar kalınlığı 0,1 cm'di. Mikroskopik olarak; nekrotik, inflame, kalsifik materyal olarak değerlendirildi. Postoperatif 2. günden itibaren oral beslenebilen genel durumu iyi olan hasta postoperatif onuncu gününde taburcu edildi.

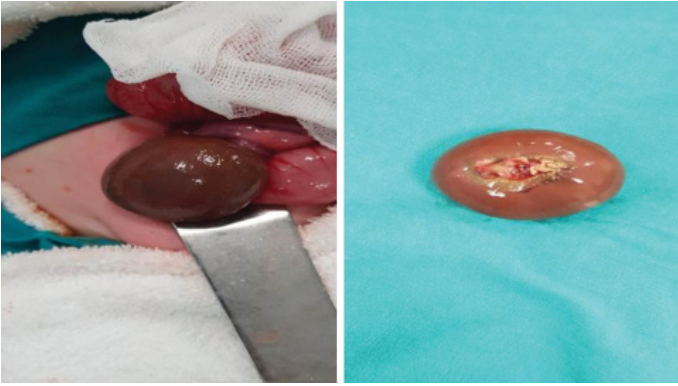
Tartışma

Overlerin kısmi ya da tam torsiyonu nadir görülen bir jinekolojik acildir ve aciliyet arzeden patolojiler içinde 5. sırada yer almaktadır.^[3] Embiyolojik dönemde batında pararenal bölgeden köken alıp pelvise doğru inen overlerin beklenmedik yerler-





Şekil 1. Hastanın MR kesitlerinde kitleye ait görüntü.



Şekil 2. Kitlenin intraoperatif görüntüleri.

de lokalize olabileceği ve torsiyona eğilimli olduğu bilinmektedir. Adneksin vasküler pedikülü etrafında kısmi veya tam rotasyonu sonucu ortaya çıkan bu klinik durum overi, fallop tüpünü veya her ikisini de içerebilir. Hastada ovarien venöz kan akımının bozulmasını takiben arteriyel akım kaybı ortaya çıkar. Bunun sonucunda adneksiyel ödem, iskemi ve nekroz kaçınılmaz hale gelir. Geri dönüşümsüz hasarın ortaya çıkması için yeterli süre net olarak belli değildir.

Paylaşılan olgu sunumları üzerinden tahmini insidansı yılda %0,3 ila 3,5 arasında değişmektedir.^[4] Ergenlik yaş dönemi ve doğurganlık yaşındaki kadınlarda sık görülmekte olup literatürde intrauterin tanımlanmış over torsiyonu sınırlı sayıda vaka bulunmaktadır. Hastamızı bu nedenle paylaşılmaya değer bulmaktayız.

Literatürde fetal-neonatal adneksiyel torsiyonların ele alındığı 20 vakalık bir seride ve erişkin yaş grubu çalışmalarda sağ adneksiyel torsiyonun daha sık görüldüğü vurgulanmıştır.^[5,6] Buna rağmen bizim vakamızda sol adneks tutulmuştu.

Intrauterin adneksiyel torsiyonlar her ne kadar az görülse de doğum sonrası dönemden ziyade antenatal dönemde daha sık meydana geldiği bilinmektedir.^[7] Bu vakaların da çoğunda ağrı, abdominal distansiyon, kusma, lökositoz, ateş, peritonit gibi herhangi bir semptomla rastlanılmamaktadır. Bizim vaka-

mızda da herhangi bir semptom yoktu.

Adneks ve over torsiyon etyolojisinde tanımlanmış risk faktörleri ve predispozan sebepler içerisinde over kistleri, matür kistik teratom gibi benign tümörler, malign natürde tümörler, daha çok erişkin yaş grubunda ise gebelik, polikistik over, ovülasyon indüksiyonu, adneksiyel venöz konjesyona yol açan patolojiler, tubal sterilizasyon ve tubal hastalıklar yer almaktadır.^[8] Vakamızın diğer overinde kist olmasına rağmen torsiyon olan tarafta herhangi bir kist emaresine rastlanmamıştır.

Ayrıca tanıda sıklıkla yer alan over kistleri için intrauterin ortamda plasenta ve maternal hormonların etkisi altında gelişime müsait bir zemin vardır. Fetal over kistleri genellikle küçük ve asemptomatik olup, insidansı yaklaşık olarak 1000 fetüste 1 olarak tahmin edilmektedir. Over kistleri; genellikle tek taraflıdır ve dışı fetüslerde en sık abdominal kitle lezyonlarıdır.^[9] Gebelik sonrası hormonların etkisinin azalması ile birlikte spontan rezolüsyonu siktir.^[10] Ancak 5 cm'den büyük kistlerin spontan kaybolma ihtimali düşüktür. Ayrıca torsiyon, intrakistik hemoraji, kitle etkisi, rüptür ve otoamputasyon gibi komplikasyonlara sebep olabilecekleri için cerrahi gerektirebilirler. Bizim vakamızın da sağ overindeki 2 cm'lik kiste müdahale edilmedi takibe alındı.

Over torsiyonu düşünüldüğü vakit overin ve üreme fonksiyonlarının kaybını önlemek adına acil müdahale gerekmektedir.^[11] Yakın monitörize edilen fetüslerin aneкоїk kist iken doğum sonrası birden hemorajik kiste dönmesi torsiyon için önemli bir parametre iken, müdahale için 1-2 hafta geçtikten sonra overi kurtarmak zordur. Bizim hastamızda olduğu gibi intrauterin başlangıçlı vakalarda maalesef acil yönetim süreci mümkün olmuyor. Bununla beraber torsiyon tanınırsa veya öngörülürse akciğer maturitesi sağlanmış fetüslerin doğurtulup detorsiyone edilmesini öneren yazarlar varsa da bilateral over kisti olmadıkça genel olarak kabul edilmiş bir yaklaşım değildir.^[12] Hastamızda doğuma kadar olan süreçte nekroz gerçekleşmiş idi. Torsiyonun komplikasyonları içinde hemoperitoneum, transüstasyondan kaynaklanan asitler, idrar ve bağırsak tıkanıklığına neden olan komşu organlarla adezyon ve yumurtalıkların oto-amputasyonu olmakla birlikte hastamızda hiçbirisi gelişmedi.

Postnatal yönetimde cerrahi yaklaşımı gerektiren sebepler; torsiyon komplikasyonu, her ne kadar 1 yaşına kadar nerdeyse tümü benign olsa da tümöral kitle olabileme şüphesi, otoamputasyon sonrası nekrotik doku bırakma korkusu ve intestinal obstrüksiyon komplikasyonudur.^[13] İzleme metodu önerenler ise doğum öncesi konan tanıyla doğum sonrası yapılan operasyonun etkin olmayacağı, yaşamın ilk altı ayında alınan anestezinin ciddi toksik etkileri olabileceği endişesi ve ilk bir yıl malignite olma ihtimalinin nerdeyse imkansız olmasına isnat etmektedirler.^[14] Bekle-gör protokolünü izleyen bir çalışmada 41 kompleks over kisti olan infantın adolesan olana kadar olan takiplerinde ultrasonografik incelemede % 40 tek over vizüelize edilmiş, %60'ında her iki over izlenmiştir. Ancak bu hastalarda tüm kistler 4 cm'den daha küçük tespit edilmiştir.^[14] Yirmi beş vakalık seride izleme rejiminde bir adet postnatal

torsiyon izlenmiş, o hastada da ooferektomi yapılmış. Ancak patolojide sağlam over dokusu izlenmiştir. Bu sebeple cerrahide önce detorsiyon sonra kistektomi önerisi mevcuttur.^[15]

Genelde laparotomi tercih edilse de laparoskopinin de 2 port ile etkin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Vakamızda açık yöntem tercih edildi. Bunun sebebi ise öncelikle cerrahın tercihi olmakla birlikte olası teratom ön tanılı hastada malignite ihtimali idi.

Sonuç olarak perinatoloji takiplerinin ve görüntüleme tekniklerinin gelişmesine rağmen intrauterin over torsiyonlarını belirlemede ultrasonografi yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle manyetik rezonans görüntüleme yapılmayacaksa ailelere ihtimal dahilindeki tanılarının tamamına yönelik bilgilendirme yapılmalıdır çünkü özellikle de intrauterin başlangıçlı vakalarda gonadal kayıp kaçınılmaz olmaktadır.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Brandt ML, Helmrath MA. Ovarian cysts in infants and children. *Semin Pediatr Surg* 2005;14:78–85
2. Catania VD, Briganti V, Di Giacomo V et al. Fetal intra-abdominal cysts: accuracy and predictive value of prenatal ultrasound. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29:1691–1699.
3. Childress KJ, Dietrich JE: Pediatric ovarian torsion. *Surg Clin North Am* 2017; 97:209
4. Oelsner G, Shashar D: Adnexal torsion. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49:459
5. Günay T, Yardımcı DO, Hocaoğlu M, Demirçivi Bör E, Erdem G. Ovarian Torsion and Surgical Treatment: Five-year's Experience of a Tertiary Center. *KSU Medical Journal* 2018;13(2): 38-42
6. Akın MA, Akın L, Özbek S et al. Fetal-neonatal ovarian cysts-- their monitoring and management: retrospective evaluation of 20 cases and review of the literature. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010; 2: 28-33.
7. Vogtlander MF, Rijntjes-Jacobs EGJ, van den Hoonaard ThL, Versteegh FGA. Neonatal ovarian cysts. *Acta Padiatr* 2003; 92: 498-501.
8. Huchon C, Fauconnier A. Adnexal torsion: a literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;150: 8-12.
9. Pilar S, Gamez F, Juan D, Carrillo JA, Martinez R. Quiste de ovario fetal: diagnostico prenatal, evolucion perinatal y tratamiento. *Ginecol Obstet Mex* 2012;80:84–90.
10. Perrotin F, Potin J, Haddad G, Sembely-Taveau C, Lansac J, Body G. Fetal ovarian cysts: a report of three cases managed by intrauterine aspiration. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000Dec;16(7):655-9.
11. Ngo AV, Otjen JP, Parisi MT, Ferguson MR, Otto RK, Stanescu AL. Pediatric ovarian torsion: a pictorial review. *Pediatr Radiol* 2015; 45:1845
12. Yılanlıoğlu NC, Semiz A, Akpak YK et al. Fetal Over Kist Torsiyonu: Antenatal Takip ve Yönetimi. *Bezmialem Science* 2016; 2: 80-2
13. Ozcan HN, Balci S, Ekinci S et al. Imaging findings of fetal-neonatal ovarian cysts complicated with ovarian torsion and autoamputation. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 205: 185-9
14. Cesca E, Midrio P, Boscolo-Berto R et al. Conservative treatment for complex neonatal ovarian cysts: a long-term follow-up analysis. *J Pediatr Surg* 2013;48: 510-5.
15. Papic JC, Billmire DF, Rescorla FJ et al. Management of neonatal ovarian cysts and its effect on ovarian preservation. *J Pediatr Surg* 2014; 49: 990-3; discussion 993-4.



Normal placental development and the triad of placental dysfunction: The maternal and fetal complications

Normal plasental gelişim ve plasental disfonksiyon triadı: Maternal ve fetal komplikasyonlar

Arielle Hough,¹ Sathees B. Chandra²

Biomedical Sciences Program, College of Nursing and Health Sciences, Barry University, Miami Shores, USA

Abstract

The placenta is crucial to the development of a fetus, playing a vital role from fertilization of an egg by sperm until the delivery of the fetus. Without the placenta, the fetus would not receive essential nutrients or oxygen from the mother and be able to rid itself of toxic wastes. Given the necessity of this temporary organ, improper formation of the placenta can lead to many health problems. These complications have an effect on the mother as well as the fetus given the essential link the placenta makes between fetal and maternal circulation. The main concerns with impaired placental function are commonly known as the triad of placental dysfunction. The triad of placental dysfunction includes preeclampsia, HELLP Syndrome, and (Intrauterine Growth Restriction) IUGR. The purpose of this review article is to explore the pathogenesis, the diagnostic and predictive criteria, and treatment for the disorders composing the triad of placental dysfunction to allow better outcomes for both the mother and fetus.

Keywords: Fetus; HELLP syndrome; IUGR (Intrauterine Growth Restriction); placenta; preeclampsia

The Placenta is a critical part of a healthy pregnancy. The placenta provides the developing fetus with oxygen and nutrients and removes waste products from the blood. The placenta rests on the wall of the uterus and gives rise to the umbilical cord that attaches the fetus to the maternal circulation. This organ is temporary and is delivered with the baby either vaginally or by C-section.^[1,2] The placenta is also the source of many hormones essential for a healthy pregnancy. Due to its pivotal role in pregnancy, correct development of the placenta is crucial. Abnormal development of the placenta can lead to a number of health conditions that further compli-

Özet

Amaç: Bir yumurtanın sperm tarafından döllenesinden, fetüsün doğuşuna kadar önemli bir rol oynayan plasenta, fetüsün gelişimi için çok önemlidir. Plasenta olmadan, fetus anneden gerekli besinleri ya da oksijeni alamaz ve toksik atıklardan kurtulamaz. Bu geçici organın gerekliliği göz önüne alındığında, plasentanın yanlış oluşması birçok sağlık sorununa neden olabilir. Fetal ve maternal dolaşım arasında yaptığı temel bağlantı nedeniyle plasentada oluşacak bu komplikasyonların fetusun yanı sıra anne üzerinde de etkisi vardır. Bozulmuş plasental fonksiyon ile ilgili ana endişeler, yaygın olarak, plasental disfonksiyonun üçlüsü olarak bilinir. Plasental disfonksiyon üçlüsünde preeklampsi, HELLP Sendromu ve IUGR (Intrauterin Büyüme Geriliği) bulunur. Bu derlemenin amacı hem anne hem de fetüs için daha iyi sonuçlara erişmek amacıyla plasental disfonksiyon üçlüsünü oluşturan hastalıkların patogenezi, tanı ve öngörü kriterlerini ve tedavisini araştırmaktır.

Anahtar Sözcükler: Fetus; HELLP sendromu; IUGR (Intrauterin Büyüme Geriliği); plasenta; preeklampsi

cate a pregnancy that could otherwise be potentially normal or healthy. These conditions include those that involve abnormal conditions of the placenta in the uterus: placenta abruptio, placenta Previa, and placenta accrete. Then, there are the more serious of the placental conditions that include preeclampsia, HELLP Syndrome, and Intrauterine Growth Restriction (IUGR). These three disorders are commonly referred to as the Triad of Placental Dysfunction.^[2-4]

Preeclampsia is defined as a multisystem disorder that affects almost 3% to 5% of all pregnancies worldwide and results in an estimated 60,000 maternal deaths annually.^[3-5] The disor-



der is characterized by a rise in blood pressure with concurrent proteinuria, with both of these occurring after 20 weeks' gestation. Preeclampsia is thought to be the result of abnormal formation of the placenta due to a combination of factors.^[1,2,5] The dysfunction can only be cured by delivery; the abnormal placenta is delivered with the baby and blood flow can begin to return to normal. However, even after a safe delivery, mothers are still at risk of developing complications and should be monitored closely. Severe manifestations of pre-eclampsia are described as a sustained blood pressure above 160 mmHg systolic and 110 mmHg diastolic, which can lead to other complications of pregnancy.^[6,7] One of these complications is classified as HELLP syndrome. The complication is characterized by hemolysis, elevation of liver enzymes, and a low platelet count. The severity of the complication is shown by the name and it requires an immediate need for emergency care. HELLP syndrome only affects less than 1% of pregnancies worldwide, but almost 24 percent of those cases results in death. HELLP syndrome is most commonly diagnosed antepartum but can also be diagnosed post-partum within 24 to 72 hours after delivery. Immediate treatment, monitoring in an Intensive Care unit, and surgery in some case is recommended.^[8]

Lastly, IUGR is the inability of the fetus to thrive while in the mother's uterus, this is said to have occurred in babies in less than the tenth percentile of height, weight, sex, and gestational age. The low birth weight can pose further complications for the baby both while in the uterus, during delivery, and after birth. Just as the mother should be monitored for Preeclampsia and possible development of HELLP syndrome, a baby should be monitored to see if there is a possibility of developing IUGR.^[6-8] Early detection of the triad of placental dysfunction is key to treatment and positive outcomes. The management of these complications begins with an understanding of how the placenta should develop under normal or ideal circumstances. The purpose of this review article is to explore the pathogenesis, the diagnostic and predictive criteria, and treatment for the disorders composing the triad of placental dysfunction to allow better outcomes for both the mother and fetus.

Normal development of the placenta

Once an egg is fertilized it becomes a blastocyst and embeds in the wall of the uterus, at this point development of both the fetus and the placenta begin. Major development of the placenta occurs until thirteen weeks gestation.^[1] The placenta begins as a low oxygen area, but as development occurs it becomes a high oxygen area given its function to perform the actions of all fetal organ systems until delivery.^[8] The main function of the placenta is to deliver both oxygen and nutrients to the fetus and remove harmful wastes from the fetus. At implantation, a blastocyst forms the trophoctoderm that allows implantation into the endometrium, and the chorioallantoic placenta develops.^[9] The chorioallantoic placenta is composed of intermediate and smaller sized villi, these villi will eventually become engulfed in maternal blood by remodeling done by the spiral arterioles.^[10] The main cell

necessary for the remodeling of spiral arterioles is the progenitor cytotrophoblast cell, also known as the stem cell of the placenta. These cells can further differentiate into either a villous cytotrophoblast or an extravillous cytotrophoblast. The villous cytotrophoblast further differentiates into the syncytiotrophoblast that performs many essential functions of the placenta. These cells line the exterior villi of the placenta and their specialized epithelium allows for nutrients, and peptide products to be transported from mother to fetus. The transport of these items is necessary for proper functioning of both fetal and maternal processes.^[2]

The placental villi are lined with extravillous cytotrophoblasts and syncytiotrophoblast cells, and as development continues, these villi become increasingly more branched. The Uterine wall is normally lined with blood vessels known as spiral arteries that have to be remodeled to support the placenta. The extravillous cytotrophoblast cells of the placenta penetrate the wall of the uterus and replace the cells of the spiral arteries.^[2] This process allows the spiral arteries to become larger than normal to support the necessity for increased blood flow to supply the fetus. In order for a normal pregnancy devoid of placental complications to occur, the cytotrophoblasts must completely remodel the spiral arterioles. Complete remodeling of the spiral arterioles allows for sufficient blood flow and therefore oxygenation.^[1,10] When any or all of these mechanisms goes wrong, complications can and will occur during pregnancy that can affect both the mother and the fetus. Severe complications include preeclampsia, HELLP Syndrome and Intrauterine Growth Restriction (IUGR), these are sometimes referred to as the triad of placental dysfunction.^[11] The first sign of abnormal development of the placenta is the onset of preeclampsia, the mechanism of placental development that goes wrong in preeclampsia is explained below. Detection of this dysfunction involves being aware of the diagnostic criteria for preeclampsia.^[6]

Pathogenesis and diagnostic criteria for the detection of preeclampsia

Pre-eclampsia is thought to develop due to abnormalities in the placenta, this is credited to the fact that the only known cure for preeclampsia is delivery and removal of the placenta. Onset is thought to be the result of dysfunction of the endothelium and the extravillous cytotrophoblasts. The cytotrophoblasts fail to completely remodel the spiral arteries.^[12] Cytotrophoblasts are responsible for the switching of the integrin surface proteins that give the arterioles an endothelial phenotype. This switching of cell surface markers on integrin's is a process known as pseudovasculogenesis. In preeclampsia, the cells fail to complete the change.^[10] This abnormal development leads to placental ischemia and further releases substance into the mother's blood stream that cause the clinical symptoms present in mothers with preeclampsia. The endothelial derived vasoactive factors are unbalanced and vasoconstrictive substances such as endothelin and thromboxane A2 predominate in the vasculature. Excess

vasoconstrictive factors decrease the diameter of major arteries and explain the increase in blood pressure.^[13] Despite the increase in blood pressure, the placenta does not receive enough blood and must compensate. Therefore, Microcirculation takes over in a process known as angiogenesis and vast networks of small vessels form. However, this process is not sufficient to provide optimal oxygenation.^[14] The placenta is mainly responsible for preeclampsia development but other environmental factors can also come into play, more research is necessary to determine how these immunologic, genetic, and environmental factors come into play.^[2,3] Given the complex nature of preeclampsia, management of the disease is crucial to prevent adverse neonatal outcomes, including IUGR. Preeclampsia is suspected during pregnancy when a mother presents with elevated blood pressure. High blood pressure occurring in pregnancy can be divided into 5 groups: preeclampsia, gestational hypertension, concurrent preeclampsia and preexisting hypertension, chronic hypertension and postpartum hypertension. Of these groups, Preeclampsia is a systemic disorder that occurs after 20 weeks of gestation and is marked by a sudden elevation in blood pressure. The sudden elevation in blood pressure is accompanied by proteinuria (protein in the urine).^[15] The continuum of preeclampsia ranges from mild to severe.^[16] The designation of disease severity is critical to the treatment plan, but the severity classification is commonly debated due to the disagreement on the pathophysiology.^[17]

Severe Pre-eclampsia starts with a systolic blood pressure reading above 160 mmHg and a diastolic reading above 110 mmHg for two readings taken 6 hours apart. Mild manifestations of preeclampsia, on the other hand, is classified by a systolic reading above 140 mmHg and a diastolic above 90 mmHg, the same criteria applies for the sustained nature of the hypertension, two readings 6 hours apart.^[16,17] The protein excretion in the urine decreased to 300 mg in a 24-hour collection period for mild cases. However, preeclampsia has a sudden onset sometimes in women with no history of elevated blood pressure or excess protein excretion in the urine. Another criterion used in the diagnosis of pre-eclampsia versus regular high blood pressure is the presence of other concurrent symptoms and signs of organ damage.^[18] These symptoms include neurologic disturbances (including headaches, vision loss, seizures), pulmonary edema, renal compromise, hepatic dysfunction, thrombocytopenia, placental abruption, and oligohydramnios.^[19] The diagnostic criteria should be used in conjunction with biochemical markers that are related to preeclampsia and the placental dysfunction.

Biochemical prediction markers for early detection of preeclampsia

The key to correctly managing and preventing adverse maternal and fetal outcomes is prediction and early detection of preeclampsia. Over the years, scientists have come up with different angiogenic factors and proteins that play a role in the pathologic process occurring in preeclampsia. First, Vascular

Endothelial Growth Factor (VEGF), was found to be associated with preeclampsia and most importantly endothelial dysfunction.^[20] This correlation was made when it was discovered that cancer patients who were treated with the antagonist of VEGF exhibited the same symptoms as those with pre-eclampsia. Therefore, changes in VEGF signaling in endothelial cells can contribute to the manifestation of preeclampsia.^[21]

In addition, Placental Growth factor-1 is necessary for angiogenesis of the placenta and embryogenesis of the fetus. PGF-1 is said to be secreted from trophoblast cells which are a key factor in placental development.^[21] Soluble fms-like tyrosine kinase 1 (SFLT-1) is found in the blood of mothers with preeclampsia in higher than normal amounts. This protein is secreted from the placenta into the blood stream. SFLT-1 is circulated in the blood and binds to the VEGF and PGF-1 protein receptors. When bound to SFLT-1 these proteins lose their function and the endothelium of the placenta is no longer able to maintain its anticoagulant and vasodilatory properties.^[22] An ELISA test can be performed in mothers exhibiting no symptoms and those exhibiting early signs of pre-eclampsia to determine the SFLT-1/PGF ratio. In a normal pregnancy this ratio is low, while in a pregnancy with preeclampsia the ratio is high. The higher the ratio the more severe the symptoms of pre-eclampsia. The imbalance in the ratio can occur 5 to 6 weeks before a mother will present with symptoms. This assay proves to be helpful in the early stages of the second trimester.^[23] Consequently, even mothers who will never develop preeclampsia in pregnancy may have high levels of SFLT-1 compared to PGF-1 and VEGF. Therefore, a higher ratio is not a definite diagnosis but an indicator of preeclampsia. This indicator will allow for stricter monitoring and a more accurate diagnosis of symptoms if they present. Early diagnosis is key in managing this disease.^[20]

The SFLT-1 and PGF ratio described has proven to be unhelpful in determining the risk of preeclampsia in the first trimester. Doctors have instead used the levels of PGF-1. Low levels of PGF-1 and a uterine artery Doppler can be performed to help predict preeclampsia as early as the first trimester.^[23] The uterine artery Doppler can measure the placental blood flow and determine if the flow is insufficient, a condition present in preeclampsia and known as placental ischemia. These techniques can improve the outcomes of a patient with preeclampsia and effect how the patient's pregnancy is managed by obstetricians. These biochemical markers can help in the early diagnosis of preeclampsia to help obstetricians better manage preeclampsia and monitor the fetus more closely as well as the prevention of preeclampsia using medication such as acetylsalicylic acid (ASA).^[20]

Management and neonatal outcomes of preeclampsia

The only curative measure in cases of preeclampsia is delivery, removing the placenta will in most cases cure the high blood pressure.^[24] The options depend on the severity and the week of gestation when the preeclampsia is diagnosed. Severe preeclampsia occurring in 36 to 37 weeks of gestation is managed

by inducing labor. From 24 to 34 weeks of gestation, the management will depend on the severity of the symptoms. Immediate delivery is needed after corticosteroid therapy to mature the fetal lungs if a number of other symptoms of comorbidity are present. These symptoms include eclampsia (seizures), acute pulmonary edema, subcapsular hepatic hematoma, and thrombocytopenia.^[25] The common corticosteroid treatment is injection of 12 mg of betamethasone 24 hours apart. In all cases of severe preeclampsia, medications must be used to reduce the blood pressure. A severe reduction in blood pressure can help the mother, but it could also harm the fetus if the blood pressure is reduced suddenly. If administration of drugs is determined to provide more benefit than harm, the drugs used in the management of blood pressure are labetalol, dihydralazine, clonidine, and nicardipine. Once delivered, the mother should still be monitored for continued high blood pressure and nervous system disturbances. Laboratory test should also be performed for 72 hours following delivery to rule out other related comorbidities.^[26]

Preeclampsia has significant effects on the fetus, these affects are due to the abnormal placentation described in the pathophysiology of the disorder. The placenta is the main source of blood flow and nutrients between the mother and the fetus. The different adverse effects on the fetus most commonly include IUGR, Oligohydramnios, and Placental abruption.^[27] IUGR, is insufficient fetal growth, and inability to reach a pre-determined standard while in the mother's uterus. As noted in preeclampsia, the main cause of IUGR is due to the impaired remodeling of the spiral arterioles, this will lead to hypoxia in the fetus. IUGR which will be discussed further, is part of the triad of placental dysfunction and is a leading factor in cases of perinatal mortality and morbidity.^[28] The next fetal affect is oligohydramnios or the lack of amniotic fluid found in the amniotic cavity, this poor development of amniotic fluid is also linked to the abnormal placentation found in preeclampsia. The placenta is insufficient to maintain the amniotic fluid and will cause cord compression, and even fetal death.^[29] The last, and one of the more severe of the effects of preeclampsia on the fetus is placental abruption, placenta abruption is when the placenta separates from the uterine wall before delivery. The mother will exhibit symptoms of vaginal bleeding, lower abdominal pain and drop in blood pressure.^[30] Preterm abruption of the placenta is more common in preeclampsia and full-term abruption of the placenta is more common in pregnancies complicated by smoking, gestational diabetes, and obesity. Placental abruption causes the need for immediate delivery, resulting in most cases in a preterm birth.^[2] Patients with preeclampsia are at risk for developing the complication HELLP syndrome, patients should have bloodwork to rule out HELLP syndrome and be mindful of the symptoms associated.

Diagnostic criteria used for the determination of HELLP syndrome

HELLP Syndrome, is observed in an estimated 10 to 20% of severe preeclamptic mothers.^[31] The disorder can develop an-

tepartum or post-partum, 70% of these cases are diagnosed before delivery in the 27th to the 37th week of gestation. Post-partum cases make up the remainder and are diagnosed within 48 hours after delivery. A patient presents upon physical examination with right upper quadrant abdominal pain, generalized edema, and significant weight gain. Diagnosis in the early stages is done using laboratory tests to identify, hemolysis, altered liver function, and renal dysfunction.^[32] According to the Tennessee Classification system, all three elements must be present.^[33] The first element, hemolysis, diagnosed by a LDH (Lactate dehydrogenase) levels above 600 UI/L, accompanied by a decrease in haptoglobin levels. Second, is elevated liver enzymes, given by the enzymes aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT). ALT and AST levels must be found to be greater than 70 UI/L. The last element is the low platelet count. The platelet count is found to be less than 100,000/mm³.^[34]

Imaging is also required due to the possibility of subcapsular or intraparenchymal hemorrhage and hepatic rupture. The diagnostic markers for HELLP syndrome should be evaluated carefully because they can sometimes mimic those of other liver related disorders in pregnancy.^[35] One such disorder is Acute fatty liver of pregnancy (AFLP); a liver biopsy may be done to determine the difference between the two but is not necessary.^[19] Liver biopsy of a patient with HELLP syndrome will show focal parenchymatous necrosis, periportal hemorrhage, and macrovascular steatosis.^[36] If the patient presented with AFLP as opposed to HELLP syndrome, the liver biopsy would show fatty infiltration of the liver, and diffuse/ peri-venular microvascular steatosis. Although liver biopsy is considered the gold standard for diagnosing the difference between these two common disorders of pregnancy. However, there is a risk of hemorrhage associated with the biopsy and it is therefore not feasible.^[37] An easier way to differentiate and confirm a diagnosis of HELLP syndrome involves the absence of hypoglycemia, encephalopathy, and prolonged prothrombin time, these are symptoms commonly seen in AFLP. Conversely, HELLP syndrome is characterized by the presence of severe renal dysfunction and hypertension. Both of these disorders require immediate delivery, so an accurate diagnosis is not top priority.^[33] These symptoms are best understood in conjunction with the understanding of the pathophysiology of HELLP Syndrome.

The pathologic process in HELLP syndrome

The pathologic process that occurs in HELLP syndrome is not concrete and necessitates further research. However, it is believed that the syndrome results from abnormal development of the placenta and certain immune mechanisms. The mother develops an immune intolerance to the fetus. Immune complexes, and the anaphylatoxins C3A, C5A, and C5B-9 complement complexes.^[35] Vascular active compounds are synthesized from platelets when activated by macrophages and white blood cells. The vascular active compounds cause vasoconstriction explaining the increase in blood pressure and

concurrent platelet aggregation and consumption. The Renin Angiotensin (RAS) system also plays a vital part in maintaining blood pressure and in HELLP syndrome. Normal RAS involves juxtaglomerular cells of the kidney that convert pro-renin into renin.^[36] Renin then converts angiotensin that is released by the liver into angiotensin 1. The ACE enzyme found on the surface of vascular endothelial cells converts angiotensin 1 to angiotensin 2. Angiotensin 2 promotes intense vasoconstriction and subsequent release of aldosterone that stimulates the absorption of sodium and water into the blood stream. HELLP syndrome is thought to be related to an increase in the amount of Angiotensin 2 produced. In the cases of HELLP syndrome, angiotensin 1 receptors are stimulated by an agonist like effect, further increasing the amount of angiotensin 2 in the blood stream. However, the exact mechanism requires further research.^[38]

As in the cases of preeclampsia, patients show elevated levels of sFLT-1, but this value alone is not sufficient to explain different comorbidities associated with pre-eclampsia. sENG is the casual factor that seems to be associated with HELLP syndrome and its associated symptoms. endoglin is an angiogenic factor that regulates vascular tone, angiogenesis, and coagulation. sENG, an anti-angiogenic factor, is similar in form to endoglin and thus prevents endoglin from interacting with the appropriate receptor needed to function.^[35] The expression of sENG is upregulated in patients with HELLP syndrome and it inhibits endothelial capillary formation. The inability of the endothelial capillary formation to occur results in decreased placental function. Other angiogenic factors, such as miRNA have proven to be crucial to the development of angiogenic factors and deficient in HELLP syndrome, but the regulation of these factors is unclear.^[36] Given the complex pathophysiology and the little understanding we have, further research is necessitated, just as further research is needed for the treatment of HELLP syndrome. The main treatment used today is the administration of high-dose corticosteroids.

Corticosteroid therapy as treatment for HELLP syndrome

Antepartum cases of HELLP syndrome require immediate delivery in most cases. However, in patients with a fetus with less than 34 weeks gestation, corticosteroid therapy has been used and has shown to be effective. High doses of Corticosteroids have been shown to remedy the critical laboratory values associated with HELLP syndrome.^[38] AST, ALT and LDH levels were shown to be significantly affected. Also noted in the study, was an inverse relationship between LDH levels and base platelet count. The lower the platelet count before treatment, the more drastic the change in LDH levels that were observed. The ability of the corticosteroids to return the critical levels to more normal values can prolong the gestation. In most cases delivery can be pushed off for 48 hours and sometimes longer in the less severe cases.^[39] The severity of HELLP syndrome is associated with the platelet count and the LDH levels, therefore these levels are highly indicative of the effec-

tiveness of the corticosteroid treatment.^[40]

In preeclampsia, before the disorder leads to HELLP syndrome, the disease begins with dysfunction of the vascular endothelium. When administered, Corticosteroids function to stabilize the vascular endothelium. The stabilization of vascular endothelium helps to prevent hemolysis of erythrocytes and destruction of platelets. Corticosteroid treatment reduces the necessity for cesarean delivery, blood transfusion, and concomitant infections.^[39] However, the study noted no difference in the overall morbidity and mortality of patients treated with corticosteroids in comparison to those who did not receive the treatment. The morbidities noted in both groups, despite the treatment, were placental abruption, adult respiratory distress syndrome, hypoxic ischemic encephalopathy, and retinal detachment.^[38] While corticosteroid therapy treatment has shown to improve some outcomes of HELLP syndrome, the key component in reducing maternal morbidity and mortality does not lie in the treatment but ultimately in the early detection of the syndrome.^[40] The complications and comorbidities of HELLP syndrome that occur after the onset of symptoms will also require evaluation and treatment.

Evaluation and management of complications associated with HELLP syndrome

In cases of HELLP syndrome, the most severe part is the aftermath and the complications that come along with the common symptoms as described above. Therefore, these symptoms pose a serious threat to maternal health. These complications can occur soon after diagnosis of HELLP syndrome, but they are sometimes over looked given the beginning of the disease starts with nonspecific symptoms. These symptoms include, headache, nausea, vomiting, flu-like symptoms, malaise, and epigastric pain. The gravest of these complications and therefore the most important is hepatic rupture and hematoma. A Hematoma develops with the collection of blood outside the vessels, thought to be part of the vascular endothelial injury present in the pathogenesis of HELLP syndrome. The patient can be monitored with CT, MRI, and ultrasound and blood transfusions can be administered. The coagulopathy must also be corrected, but the patient is still at risk of liver rupture and in some cases a liver transplant is necessary. Due to the hemodynamic instability caused by HELLP syndrome, patients can go into respiratory failure and the need for ventilation and intubation is imperative. Patients have also presented with Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), while it only occurs in less than 1% of patients with HELLP syndrome, intubation is needed as well, but sometimes is not curative. Patients present with laryngeal edema which complicates the intubation process and death can occur. ARDS occurring antepartum in cases of HELLP syndrome results in death in 23% and 50% in patients presenting with ARDS after HELLP syndrome postpartum.^[41]

The main symptoms and diagnosis of HELLP syndrome involves the coagulopathy and the risk for hemorrhage. These severe symptoms can lead to DIC. When a patient enters DIC or dissem-

inated intravascular coagulation bleeding occurs from many different sites within the body and it is fatal in 38% of those patients. Management is multidisciplinary and requires hemostatic management, with both a massive blood transfusion and different pharmacological agents. Along with the problems imposed on the liver, HELLP syndrome can cause acute kidney failure in 7.4% of cases. Patients in kidney failure have an increase vascular permeability and therefore management of fluids is difficult and requires close monitoring. Kidney failure is treated in both antepartum and post-partum cases with dialysis, fluid balance, hemodynamic stabilization, and correction of electrolytes. Lastly, both pre-eclampsia and HELLP syndrome increases the risk of adverse cardiovascular outcomes in the future by 2 to 4 times, this is the same as the increase in cardiovascular risk in patients who smoke. Future complications include chronic hypertension and myocardial infarction. Although the correlation is not concrete, patients should still be monitored closely by a cardiologist. Lifestyle modifications such as diet, aerobic exercise, and subsequent weight loss is also recommended.^[41] The severe effects of both preeclampsia and HELLP syndrome also affect the fetus, leading to IUGR.

Predictive markers and diagnosis of IUGR

IUGR, as stated above, is the failure of the fetus to thrive and develop while in the uterus.^[29] This is explained by the fact that IUGR develops when the placenta does not provide sufficient nutrients for the developing fetus. IUGR is linked to the placental insufficiency that occurs when the spiral arteries are not remodeled properly, as described in the development of preeclampsia. This leads to insufficient utero-placental circulation, depriving the fetus of essential nutrients.^[42] Studies have been conducted that linked the impaired process of placentation to the concentration of serum placental products found in the blood. These tests need to be used in combination with other biophysical parameters however. The placental volume and function has been shown to be linked to an insulin-like growth factor binding protein, pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A), and the levels of beta human chorionic gonadotropin hormone (b-HCG). Low levels of b-HCG and PAPP-A in the 10th to 14th week of gestation has been linked to pregnancy complications including but not limited to IUGR.^[43] A-disintegrin and metalloproteinase 12 (ADAM-12) is also an insulin-like growth factor binding protein-protease produced by the placenta, this can be used as another biomarker when low levels are diagnosed in the first trimester, however, the predictive value is low ranging only from 7% to 20%. As in the case of pre-eclampsia, an imbalance between the angiogenic and antiangiogenic factors linked to preeclampsia can also be used to indicate possible development of IUGR and the need for close monitoring.^[44] Another marker commonly used in the diagnosis of IUGR with a placental pathology is the use of Placental growth factor (PIGF) circulating in the mother's blood stream. The normal values for PIGF ranges from 12-3000 pg/ml and depends on gestational age. Using PIGF for indication of IUGR with a placental pathology involves determining

a value in less than the 5th percentile, which varies for gestational age.^[45]

Mitochondrial DNA levels have also been linked to IUGR. Mitochondria provide the fetus and mother with energy in the form of ATP, but in the process, they consume O₂. Higher mitochondrial DNA have reported in maternal blood of a fetus with IUGR. This is thought to be due to the fact that the placental PO₂ pressure gradient is increased, more O₂ will be taken up by the placenta and therefore less oxygen will be delivered to the fetus.^[45,46] Another common marker used for the development of IUGR is the use of Doppler ultrasound sampling of Uterine Arteries (UAD). This procedure is non-invasive and focuses on the hemodynamic compartment of fetal and maternal circulation.^[46] The UAD can detect when the spiral arteries have failed to remodel completely in the placenta, this is indicated by failure of the vascular compartment to form from high to low resistance. The resistance index (RI) and the pulsatility index (PI) in the 90th to 95th percentile is indicative of both future preeclampsia and IUGR. A single UAD performed with insufficient RI and PI values is not sufficient for a concrete diagnosis, a UAD should be performed between the first and second trimester with sustainably low values during both periods. The UAD results should be combined with other markers for diagnosis. This technique should be especially used in those groups who have been diagnosed with other diseases related to placental dysfunction and are identified as a high-risk group for IUGR. All the parameters described cannot be used as a sole predictor of IUGR. Instead a combination of these parameters should be used. The clinical and biochemical parameters should be combined with the Doppler ultrasound to predict the occurrence of IUGR. The Doppler ultrasound indicates inadequate invasion of the spiral arterioles, while the biochemical values indicate the function of the placenta. IUGR is relatively rare among pregnancies occurring in only about ten percent of pregnancies worldwide, but further research is needed to aid in more predictive early diagnosis of IUGR, given the severe effects on the developing fetus both in the womb and after delivery.^[44] It is important to use the markers described above to distinguish whether or not the fetus in fact has placental mediated IUGR or if it is just constitutionally small. This will allow for proper treatment and the avoidance of invasive fetal monitoring or the need for a pre-term delivery.^[43] IUGR causes severe effects on the neurological development of the fetus.

Postnatal neurodevelopmental deficits

Intrauterine Growth Restriction detection is essential to minimize the adverse outcomes present in early childhood in infants with IUGR. More prominent are the neurodevelopmental delays. Survivors of IUGR are at an increased risk for learning impairments, cognitive impairments, motor and sensory deficits, and cerebral palsy. Brain sparing causes the neurodevelopmental deficits to present in infants with IUGR. Brain sparing is when early hypoxia causes vasodilation and increased flow in the anterior cerebral artery.^[47] When the hypoxia continues into the third trimester, the middle cerebral

artery becomes dilated instead and cerebral blood flow increases to favor the deep grey matter of the brain. When brain sparing advances to the middle cerebral artery it is shown to be indicative of more severe neurodevelopmental deficits. The lack of placental blood flow causes chronic hypoxia, and the body adapts to this by redistributing blood flow to the brain as opposed to other fetal body parts. After birth, the infant with brain sparing shows less white brain matter and less content of myelin in the brain.^[46,48]

Functional deficits occur from infancy to adolescence and young adulthood. A fetal MRI will show less white matter and a delay in myelination of the neurons. The delayed myelination will decrease the speed at which the impulse travels long the neuron. This will manifest in the infant as attention deficits and abnormal behaviors. The MRI also shows a significant decrease in volume in both the cerebellum and the hippocampus. These areas are especially susceptible to the hypoxia imposed on the fetus by the impaired function of the placenta. The hippocampus being responsible for memory and the cerebellum being responsible for coordination and balance will further impair many important functions of the brain.^[48] When the IUGR fetus reaches school age, the child will have a lower IQ and will perform below expected levels as compared to the non-IUGR counterparts. The same symptoms of cognition and abnormal behaviors do continue into adulthood, but the adolescent will also show impaired motor ability. The impaired motor ability can be traced back to the lower volume of the cerebellum on a fetal MRI. The abnormal behaviors described will manifest well into adulthood as problems with attention, interaction, anxiety, hyperactivity, irritability, and mood disorders. The amount of brain sparing present does depend on sex, weight at birth, and whether or not the infant was carried to term. Nevertheless, brain sparing poses serious complications for the fetus.^[47]

Concluding remarks

Correct formation of the placenta and remodeling of the spiral arteries will allow sufficient blood flow to occur between the mother and the fetus. However, as discussed there are instances when this does not occur and the mother is at risk of developing severe complications. One of these complications is preeclampsia; this hypertensive state of the mother can have many adverse effects on all organs in the body, mainly the liver, kidneys and brain. Preeclampsia extends from just high blood pressure and can lead to different placental mediated complications of pregnancy and pose a risk on the developing fetus. One of the more severe complications for the mother is the development of HELLP syndrome. HELLP syndrome, can and will result in death unless immediate treatment is received. Although development of HELLP syndrome is rare, the complications are severe for both the mother and baby. Further research is needed to determine different environmental and genetic factors of the disease so preventative measures can be taken and at-risk groups identified. The fetus will also suffer the consequences of this dysfunction and can develop IUGR. IUGR is also linked to the placental development; the fe-

tus suffers from the lack of available oxygen to the placenta. Our body depends on an adequate supply of oxygen to survive, and the fetus will require just as much oxygen to develop the organs necessary for survival outside the womb. The brain is the organ that pays the major price in the cases of infants with IUGR, manifesting as neurodevelopmental delays. Understanding the complex symptoms and prediction markers available for the diagnosis of the triad of placental dysfunction can help to minimize adverse outcomes leading to the best quality of life for the mother and for the baby. Given the rare occurrence of the triad of placental dysfunction more research is necessary. Further research can better understand preventative measures that can be taken to prevent or predict the abnormal formation of the placenta and to help treat the triad of diseases that can follow placental dysfunction.

Conflict of interest: There are no relevant conflicts of interest to disclose.

References

1. Cartwright, J. E., & Whitley, G. S. Strategies for investigating the maternal-fetal interface in the first trimester of pregnancy: What can we learn about pathology? *Placenta* 2017; 60:145-149.
2. Guttmacher, A., Maddox, Y., & Spong, C. The Human Placenta Project: Placental structure, development, and function in real time. *Placenta* 2014; 35(5): 303-304.
3. Hoffman, M. C., Rumer, K. K., Kramer, A., Lynch, A. M., & Winn, V. D. Maternal and fetal alternative complement pathway activation in early severe preeclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2013; 71(1): 55-60.
4. Duhig, K., Vandermolten, B., & Shennan, A. Recent advances in the diagnosis and management of pre-eclampsia. *F1000Res.* 2018;7:242.
5. Savaj, S., & Vaziri, N. D. An Overview of Recent Advances in Pathogenesis and Diagnosis of Preeclampsia. *Iran J Kidney Dis.* 2012; 6(5):334-8.
6. Weissgerber, T. L., & Mudd, L. M. Preeclampsia and diabetes. *Curr Diab Rep.* 2015;15(3):579-585.
7. Martin, J. N., Blake, P. G., Perry, K. G., Mccaull, J. F., Hess, L. W., & Martin, R. W. The natural history of HELLP syndrome: Patterns of disease progression and regression. *Am J Obstet Gynecol. ogy.* 1991; 164(6): 1500-1513
8. Cakmak, B., Toprak, M., Nacar, M. C., & Karatas, A. Late Postpartum HELLP Syndrome 60 Hours after Delivery Associated with Mild Pre-eclampsia. *J Clin Diagn Res.* 2013; 7(12): 2998-9.
9. Jebbink, J., Wolters, A., Fernando, F., Afink, G., Post, J. V., & Ris-Stalpers, C. Molecular genetics of preeclampsia and HELLP syndrome — A review. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2012;1822(12): 1960-1969.
10. Burton, G. J., Fowden, A. L., & Thornburg, K. L. Placental Origins of Chronic Disease. *Physiol Rev.* 2016; 96(4): 1509-65.
11. Soares, M. J., Iqbal, K., & Kozai, K. Hypoxia and Placental Development. *Birth Defects Res.* 2017;109(17): 1309-1329.
12. Amaral, L. M., Wallace, K., Owens, M., & LaMarca, B. Pathophysiology and Current Clinical Management of Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep.* 2017; 19(8): 61.
13. Pinheiro, M. B., Carvalho, M. G., Martins-Filho, O. A., Freitas, L. G.,

- Godoi, L. C., Alpoim, P. N., Dusse, L. M. Severe preeclampsia: Are hemostatic and inflammatory parameters associated? *Clin Chim Acta*. 2014; 427:65-70.
14. Uzan, J., Carbonnel, M., Piconne, O., Asmar, R., & Ayoubi, J. M. Preeclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag*. 2011; 7: 467-74.
 15. Hladunewich, M., Karumanchi, S. A., & Lafayette, R. Pathophysiology of the Clinical Manifestations of Preeclampsia. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007; 2(3): 543-549.
 16. Cornette, J., Herzog, E., Buijs, E., Duvekot, J., Rizopoulos, D., Hop, W., Tibboel D, Steegers, E. Microcirculation in women with severe pre-eclampsia and HELLP syndrome: A case-control study. *BJOG*. 2014; 121(3):363-70.
 17. Jeyabalan A. Epidemiology of preeclampsia: impact of obesity. *Nutr Rev*. 2013; 71 Suppl 1(0 1): S18-25.
 18. Chaiworapongsa, T., Chaemsaitong, P., Korzeniewski, S. J., Yeo, L., & Romero, R. Pre-eclampsia part 2: prediction, prevention and management. *Nat Rev Nephrol*. 2014; 10(9): 531-40.
 19. Chaiworapongsa, T., Chaemsaitong, P., Yeo, L., & Romero, R. Preeclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol*. 2014; 10(8): 466-80.
 20. Steegers, E. A., Daddelen, P. V., Duvekot, J. J., & Pijnenborg, R. Preeclampsia. *Lancet*. 2010; 376(9741): 631-644.
 21. Goel, A., Jamwal, K. D., Ramachandran, A., Balasubramanian, K. A., & Eapen, C. E. Pregnancy-Related Liver Disorders. *J Clin Exp Hepatol*. 2014; 4(2); 151-162.
 22. Hagmann, H., Thadhani, R., Benzing, T., Karumanchi, S. A., & Stepan, H. The Promise of Angiogenic Markers for the Early Diagnosis and Prediction of Preeclampsia. *Clin Chem*. 2012; 58(5): 837-845.
 23. Hund, M., Verhagen-Kamerbeek, W., Reim, M., Messinger, D., Does, R. V., & Stepan, H. Influence of the sFlt-1/PlGF ratio on clinical decision-making in women with suspected preeclampsia – the PreOS study protocol. *Hypertens Pregnancy*. 2015; 34(1): 102-115.
 24. Redman, C. W., & Staff, A. C. Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213(4 Suppl):S9.e1, S9-11
 25. Metz, T. D., Allshouse, A. A., Euser, A. G., & Heyborne, K. D. Preeclampsia in high risk women is characterized by risk group-specific abnormalities in serum biomarkers. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Nov; 211(5): 512.e1–512.e6
 26. Amorim, M. M., Katz, L., Barros, A. S., Almeida, T. S., Souza, A. S., & Faúndes, A. Maternal outcomes according to mode of delivery in women with severe preeclampsia: A cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015 ;28(6):654-60.
 27. Kinay, T., Kucuk, C., Kayikcioglu, F., & Karakaya, J. Severe Preeclampsia versus HELLP Syndrome: Maternal and Perinatal Outcomes at <34 and ≥34 Weeks' Gestation. *Balkan Med J*. 2015; 32(4): 359-363.
 28. Herzog, E. M., Eggink, A. J., Reijniers, A., Kerkhof, M. A., Krijger, R. R., Roks, A. J., Steegers-Theunissen, R. P. Impact of early- and late-onset preeclampsia on features of placental and newborn vascular health. *Placenta*. 2017;49: 72-79.
 29. Carter, E. B., Conner, S. N., Cahill, A. G., Rampersad, R., Macones, G. A., & Tuuli, M. G. Impact of fetal growth on pregnancy outcomes in women with severe preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2017; 8: 21-25.
 30. Dacaj, R., Izetbegovic, S., Stojkanovic, G., & Dreshaj, S. Elevated Liver Enzymes in Cases of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction. *Med Arc*. 2016; 70(1): 44-7
 31. Bokslag, A., Weissenbruch, M. V., Mol, B. W., & Groot, C. J. Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate. *Early Hum Dev*. 2016; 102: 47-50.
 32. Berry, E. L., & Iqbal, S. N. HELLP Syndrome at 17 Weeks Gestation: A Rare and Catastrophic Phenomenon. *J Clin Gynecol Obstet*. 2014; 3(4): 147-150.
 33. Haram, K., Mortensen, J. H., & Nagy, B. Genetic Aspects of Preeclampsia and the HELLP Syndrome. *J Pregnancy*. 2014: 1-13.
 34. Rao, D., Chaudhari, N. K., Moore, R. M., & Jim, B. HELLP syndrome: a diagnostic conundrum with severe complications. *BMJ Case Rep*. 2016: bcr2016216802.
 35. Haram, K., Svendsen, E., & Abildgaard, U. The HELLP syndrome: Clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2009;9(1).
 36. Weiner, E., Schreiber, L., Grinstein, E., Feldstein, O., Rymer-Haskel, N., Bar, J., & Kovo, M. The placental component and obstetric outcome in severe preeclampsia with and without HELLP syndrome. *Placenta*. 2016; 47: 99-104.
 37. Turgut, A., Demirci, O., Demirci, E., & Uludoğan, M. Comparison of maternal and neonatal outcomes in women with HELLP syndrome and women with severe preeclampsia without HELLP syndrome. *J Prenat Med*. 2010; 4(3): 51-8.
 38. Miha D, Costin N, Miha CM, Seicean A, Ciortea R. "HELLP Syndrome - a Multisystemic Disorder." *J Gastrointest Liver Dis*. 2007;16(4):419-24
 39. 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; 166(2): 117-123.
 40. Yang, L., Ren, C., Mao, M., & Cui, S. Prognostic Factors of the Efficacy of High-dose Corticosteroid Therapy in Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet Count Syndrome During Pregnancy. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(13):e3203. doi: 10.1097/MD.0000000000003203
 41. Mao, M., & Chen, C. Corticosteroid Therapy for Management of Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet Count (HELLP) Syndrome: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 2015; 21: 3777–3783.
 42. Martin, J. N., Thigpen, B. D., Rose, C. H., Cushman, J., Moore, A., & May, W. L. Maternal benefit of high-dose intravenous corticosteroid therapy for HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(3): 830-834.
 43. Lam, M. C., & Dierking, E. Intensive Care Unit issues in eclampsia and HELLP syndrome. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2017; 7(3): 136. doi:10.4103/ijciis.ijciis_33_17
 44. Thilaganathan, B. Placental syndromes: Getting to the heart of the matter. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017; 49(1): 7-9.
 45. Manokhina, I., Wilson, S. L., & Robinson, W. P. Noninvasive nucleic acid-based approaches to monitor placental health and predict pregnancy-related complications. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213(4 Suppl):S197-206.
 46. Albu, AR, Anca, AF, Horhoianu, VV and Horhoianu, IA. Predictive factors for intrauterine growth restriction. *J Med Life*. 2014; 7(2): 165–171.
 47. Benton, S. J., Mccowan, L. M., Heazell, A. E., Grynspan, D., Hutcheon, J. A., Senger, C., Daddelen, P. V. Placental growth factor as a marker of fetal growth restriction caused by placental dysfunction. *Placenta*. 2016; 42: 1-8.
 48. Mandò C, De Palma C, Stampalija T, Anelli GM, Figus M, Novielli C, Parisi F, Clementi E, Ferrazzi E, Cetin I. Placental mitochondrial content and function in intrauterine growth restriction and preeclampsia. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014 Feb 15;306(4):E404-13.



Her okula bir hemşire: Kaynaştırma öğrencileri ve sağlık gereksinimleri

A nurse for each school: Inclusive students and their health needs

Esmâ Kabasakal

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Halk Sağlığı Hemşireliği, Ankara, Turkey

Özet

Astım, diyabet, kanser ya da böbrek yetmezliği gibi kronik hastalıklar, işitme, görme engeli ve ortopedik engel gibi farklı sağlık problemleri olan kaynaştırma öğrencileri; ilaç kullanımı, kriz veya nöbet durumunda acil müdahale, düşme ve yaralanmalarda müdahale, yürüme desteğinin sağlanması, öz bakım desteğinin sağlanması gibi çeşitli sağlık gereksinimlerine sahiptir. Çocuğun yaşamında önemli bir yer tutan okul süresince bu gereksinimlerin karşılanması, sağlıklı bir büyüme ve gelişmenin sağlanmasının yanı sıra eğitimin de başarıya ulaşması için son derece önemlidir. Sağlık problemi olan çocuklar okula düzenli devam etme ve öğrenme süreçlerine etkin katılmada da güçlük yaşayabilmektedir. Okul sağlığı hemşireleri, kaynaştırma öğrencilerinin okul yaşantısında ailesi ile bütüncül olarak değerlendirilmesi, sağlık gereksinimlerinin karşılanması, izlenmesi, ve iş birliği yapılması bakımından önemli bir rol ve sorumluluğa sahiptir. Bu makalede kaynaştırma öğrencilerinin sağlık gereksinimleri ve okul sağlığı hemşiresinin rolü üzerinde durulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Hemşire; kaynaştırma; kaynaştırma öğrencisi; okul; okul sağlığı; öğrenci.

Bireysel özellikleri ve eğitim yeterlilikleri açısından çeşitli nedenlerle akranlarından anlamlı derecede farklılık gösteren çocuklar kişisel farklılıkların gözetildiği eğitime gereksinim duymaktadır. Kaynaştırma eğitimi olarak adlandırılan bu eğitim, özel gereksinimi olan çocukların yetersizliği olmayan akranlarıyla birlikte eğitim ve öğretimlerini sürdürmeleri esasına dayanan, destek hizmetlerin sağlandığı bir eğitim uygulamasıdır.^[1] Millî Eğitim Bakanlığı yönetmeliğine göre kaynaştırma eğitimine dahil edilen çocuklar; işitme yetersizliği, dil ve konuşma güçlüğü, zihinsel yetersizlik, görme yetersizliği, bedensel yetersizlik, özgül öğrenme güçlüğü, otizm, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, süregen hastalık, özgül öğrenme güçlüğü ve yaygın gelişimsel bozukluğu olan çocuk-

Abstract

Inclusive students with different health problems such as chronic diseases, asthma, diabetes, cancer or kidney failure, hearing and visual impairment and orthopedic disability have various health needs like medicine use, emergency response in case of crisis or seizure, intervention in falls and injuries, support for walk and self-care. Meeting these needs during the school, which has a significant place in the life of a child, is vital for the healthy growth and development as well as achieving success in education. Children with health problems may also have difficulty in attending school regularly and actively participating in learning processes. School health nurses have an important role and responsibility in monitoring and meeting health needs of inclusive students and collaborating with their families during their school life. Health needs of inclusive students and the role of school health nurses are emphasized in this article.

Keywords: Nurse; inclusive; students with disabilities; school; school health; student.

lardır. Mevcut verilere göre Türkiye'de 37 554 çocuk ilköğretim, 40 543 çocuk ortaokul, 15 121 çocuk lise düzeyindeki sınıflarda kaynaştırma eğitimi görmektedir. Özel eğitim şeklinde örgün eğitim gören toplam çocuk sayısı ise 128 882'dir.^[2]

Dünya genelinde özel gereksinimli çocukların görülme sıklığı giderek artmaktadır. Banks ve McCoy (2011) dünya genelinde okul çocuklarının yaklaşık %25'inin özel gereksinimli çocuklar olduğunu belirtmektedir.^[3] Avrupa genelinde 30 ülkede yapılan araştırma sonuçlarına göre okullarda özel gereksinimli çocukların tanılma oranı %1,06 ile %20,50 arasında değişmekte olup toplam ortalama %4,44'tür. Bu çalışma sonuçlarına göre Birleşik Krallık İngiltere'de (İskoçya) okul çocuklarının %21'i, İzlanda'da %16'sı, Litvanya'da %13'ü, Slovakya'da



%12'si, Almanya'da %6'sı, Danimarka'da %5'i, İngiltere'de %3'ü özel gereksinimli öğrencilerden oluşmaktadır.^[4] Çocukların özel ihtiyaçlara sahip olma durumu ABD'de 2015–2016 yılları arasında %13, Japonya'da %22,9, Kanada'da ilköğrencilerinde %17 ve ortaokul öğrencilerinde %27'dir.^[5–7] Kaynaştırma eğitimi içerisinde yer alan çocukların süregelen hastalıkları; astım, diyabet, kanser ya da böbrek yetmezliği gibi kronik hastalıklar ya da görme, işitme ya da ortopedik engellilik gibi fiziksel yetersizliklerdir.^[2] Kronik hastalığa sahip, fiziksel engeli veya yetersizliği olan bu çocukların okul içerisinde çeşitli sağlık gereksinimleri olabilmektedir. Başlıca sağlık gereksinimleri; ilaç kullanımı, kriz veya nöbet durumunda acil müdahale, düşme ve yaralanmalarda müdahale, yürüme desteğinin sağlanması, öz bakım desteğinin sağlanması şeklinde ele alınabilir.^[8] Çocuğun yaşamında önemli bir yer tutan okul süresince bu gereksinimlerin karşılanması, sağlıklı bir büyüme ve gelişmenin sağlanmasının yanı sıra eğitimin de başarıya ulaşması için son derece önemlidir.

Kaynaştırma eğitimi içerisinde yer alan zihinsel engele sahip çocukların sağlıklı çocuklara göre fiziksel ve ruhsal sağlık sorunlarının daha fazla olduğu,^[9,10] %20–25'inde epilepsinin de eşlik edebildiği bilinmektedir.^[11–13] Zihinsel engelli çocuklarda görme bozukluğu,^[14] obezite,^[15] nöbet ve işitme sorunlarının görülme olasılığı sağlıklı yaşlılarına göre daha fazla olup yaşlılarından 3–5 kat daha fazla problemlili davranışlara sahip olabilmektedirler.^[16–18] Bu nedenle özel gereksinime sahip çocuklarda fiziksel sağlığı geliştirmenin yanı sıra psiko sosyal yönden ruh sağlığını geliştirici faaliyetler oldukça önemlidir. Kaynaştırma öğrencisi içerisinde yer alan bir diğer grup otizm spektrum bozukluğu olan çocuklardır. Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda duyu problemleri, nöbet, zihinsel sorunlar, yaralanma gibi sağlık risklerinin yanı sıra fiziksel, bilişsel ve davranışsal gelişim geriliği olabilmektedirler. Otizm spektrum bozukluğu olan çocukların yiyecek alımı belirli maddelere göre (buğday, süt veya gluten içeren gıdalara toleranssızlık ve alerjiler) kısıtlı olabilmekte ve çocuklar öz bakım yetersizliği nedeniyle zorluk yaşayabilmektedir.^[19]

Kabasakal ve ark. (2018) tarafından ilköğretim okullarında okuyan kaynaştırma öğrencilerinin sağlık gereksinimlerinin araştırıldığı çalışmada 404 kaynaştırma öğrencisi değerlendirilmiştir.^[20] Araştırma bulgularına göre, kaynaştırma öğrencisi çocukların %13,4'ü kronik bir hastalığa, %9,5'i acil gelişebilecek bir sağlık sorununa (epilepsi nöbeti, bayılma, düşme vb.) sahiptir. Okul saatleri içerisinde genellikle veya ara sıra sağlık gereksinimi olan kaynaştırma öğrencisi oranı %39,9'dur. Öğrencilerin %49'unda okulda bulunduğu süre içerisinde ortaya çıkan herhangi bir sağlık problemi karşılanabilmiştir. Bu çocukların okul süresince sağlık gereksinimini karşılayanların %74,8'i öğretmen, %19,7'si ise anne-babadır. Yine bu çalışmada ebeveynlerin %50,2'si okul personelinin sağlık bilgisini yeterli bulmamaktadır. Ailelerin %21,8'i araştırmanın yapıldığı tarihten önceki son bir hafta içerisinde, çocuklarının okulda sağlık bakımına gereksinimleri olduğunu belirtmişlerdir.^[20] Söz konusu bilgiler ışığında özel eğitim gereksinimi olan kaynaştırma öğrencilerinin süregelen sağlık sorunlarının okul

süresince devam ettiği görülmektedir. Bu durumun okula devamsızlık, başarısızlık, dışlanma gibi olumsuz sonuçlara neden olabileceği açıktır. UNICEF'e göre özel eğitim gereksinimi olan çocuklarda sağlık sorunları dışlanmanın ana nedenleri arasında yer alabilmektedir.^[21]

Kaynaştırma öğrencilerinin mevcut sağlık problemleriyle okul içerisinde baş edebilmesi, profesyonel hizmet sunucular tarafından desteklenmesi gerekmektedir. Literatürde öğretmenlerin kronik hastalıklar gibi çeşitli sağlık sorunlarıyla ilgili yeterli eğitim almadıkları bilinmektedir.^[22–24] Nayır ve Kepenekçi (2014) sınıfında kaynaştırma öğrencisi bulunan öğretmenler üzerinde yaptığı çalışmada öğretmenlerin %20'si okulda tıbbi bakım olanağı olmadığını, %17,5'i bu konuda destek olunması gerektiğini ve %5,0'i tıbbi bakımın sadece okulda bulunan bir ecza dolabından ibaret olduğunu belirtmişlerdir.^[25] Literatür doğrultusunda okullarda çocukların sağlıkla ilgili risklerinde veya acil bir durumda tıbbi müdahale sağlayabilecek bir okul sağlığı hemşiresinin bulunmasının oldukça önemli bir ihtiyaç olduğu söylenebilir. Okul sağlığı hemşiresinin gerektiğinde acil durumları hızlı bir şekilde değerlendirmesi ve çocuğa uygun sağlık bakımı sağlaması gerekmektedir.

Kaynaştırma eğitimine devam eden çocukların ebeveynlerinin eğitim sürecine dahil edilmesi ve gerekli desteğin sağlanması eğitimin başarısı için önemlidir.^[26] Literatürde okul personelinin yetersiz olması, özel eğitim öğretmeninin olmaması ve her okulda yeterli lojistik desteğin sağlanamaması gibi nedenlerle ebeveynlere yönelik gerekli desteğin sağlanamadığı belirtilmektedir. Bu durum ailelerin çocuğunun tanısına yönelik bilgilerinin yetersiz olmasına ve eğitim sürecinde iş birliği sağlayamamalarına neden olmaktadır.^[27–29] Ailelerin çocuğun fiziksel, ruhsal ve mental sağlığına ilişkin bilgi gereksinimlerinin belirlenmesi ve giderilmesi okul sağlığı hemşiresinin görevleri arasındadır. Okul sağlığı hemşireleri kaynaştırma öğrencilerinin günlük yaşantılarının 1/3'ünün geçtiği oku ortamında sağlık gereksinimlerinin karşılanması, sağlık problemlerini çözme ve sağlığı geliştirmede çocuk ve aileye yönelik öğrenci merkezli bir yaklaşım sunarak bakım, sağlık eğitimi, araştırma, danışmanlık, karar verici, koruyucu, gözetleyici ve savunucu rollerini uygulayabilir.^[30] Bu bağlamda kronik sağlık problemleri olan öğrenciler; tanı konulması, tedavi sürecine uyum, mevcut sağlık problemi ile hayatını sürdürme, sağlıklı yaşam tarzı davranışı kazanma gibi sağlığın belirleyicileri açısından önemli hususlarda doğru bilgi kaynağına ve sağlık bakımına okul hemşiresi aracılığıyla erişebilir. Okul hemşiresi elbette sadece akut veya kronik hastalıkların yönetiminde değil sağlığın geliştirilmesinde de kilit role sahiptir. Pozitif okul atmosferinin geliştirilmesi, bireysel ve grup sağlık eğitimi müdahaleleri, öğrenmeyi destekleyici akran girişimleri, atölye çalışmaları, koruyucu ve önleyici müdahaleler, ulaşılabilir sağlık odası gibi metotlar kullanarak öğrencilerin sağlık konusunda bilgiye ve hizmete ulaşmaları sağlanabilir. Her okulda görev yapacak bir okul sağlığı hemşiresi; sağlığın değerlendirilmesi, korunması ve geliştirilmesine yönelik bilinç, farkındalık ve davranış değişikliği kazandırmayı hedefleyen bu çalışmaları yerine getirebilir.

Tablo 1. Doğu ve batı ülkelerinde okul hemşirelerinin rolü

Batı		Doğu	
Amerika	İngiltere	Kore-Tayvan	Hong Kong
Ulusal Okul Hemşireleri Birliği okul hemşireliğini “çocukların sağlığını ve akademik başarısını teşvik etmek için gelişmiş, uzman bir hemşirelik uygulaması” olarak tanımlamaktadır. ^[40] NASN, 2006 yılında 1: 700 hemşire-öğrenci oranını tavsiye etmiştir. Hemşireler okul sağlık hizmetlerinin sunumunda eşsiz bir rol oynamaktadır. Okul hemşiresi sağlıklı çocuklar, kronik ve özel bakımı gerektiren farklı düzeylerde sakatlıklara hastalıklara sahip çocuklar için eşsiz bir sağlık hizmeti vermektedir.	Kraliyet Hemşirelik Koleji okul hemşiresinin geleneksel toplum sağlığı ziyaretçisi rolü ve sorumluluğunun son 25 yılda okuldaki hasta ve engelli çocukları desteklenmesinde önemli ölçüde değiştirdiğini belirtmektedir. Okul hemşireliğinin bu genişleyen rolü, okul çocuklarının “özel gereksinimler” gibi çoklu karmaşık sağlık ihtiyaçlarını multidisipliner bir yaklaşımla ele almaktadır. ^[41]	Kore’de 1996’dan bu yana tüm illerde “Bir okul, bir hemşire” politikası uygulanmaktadır. ^[42] Okul hemşiresi Kore’de özel ihtiyaçları olan çocuklarla çalışmaktadır. ^[43] Tayvan 2002 yılında “bir okul-bir hemşire” uygulamasına geçmiştir. ^[44] Normal ve özel okullardaki okul hemşirelerinin rolünü içeren protokoller ve anlaşmalar güncellenmiştir. ^[45]	Hong Kong’da, 1996 yılından beri özel okullarda sağlık ihtiyaçlarını gidermek için okul hemşireleri görev yapmaktadır. Hong Kong’da, okul hemşirelerinin rolü, sağlık hizmeti sağlayıcısı ve değerlendiricisi olarak ele alınmıştır. Hong Kong Okul Hemşireleri Birliği, 2008 yılında Hong Kong’daki özel ve uluslararası okullardaki okul hemşirelerinin rolünü inceleyerek NASN tarafından açıklananlara benzer rolleri belirleyen çalışmalar yürütmüştür. ^[46]
Kaynak: Lee ve ark. (2014) ^[39]			

Dünyada, çocuk ve adölesan sağlığı çok boyutlu olarak ele alınmakta ve okul hemşireleri dahil olmak üzere çeşitli profesyonellerle iş birliği önerilmektedir. Amerika Ulusal Okul Hemşireleri Birliği (1999), okul hemşireliğini “refahı ilerleten özel bir profesyonel hemşirelik uygulaması” olarak tanımlamaktadır.^[31] Buna göre okul hemşiresi, çocukların yaşam boyu sağlık kazanımlarını ve eğitim başarısını artırmak için belirlenen yedi temel rolü yerine getirmektedir. Bu roller; Doğrudan bakım vermek, Sağlık hizmetlerinin sunumunda liderlik yapmak, Sağlık koşullarına yönelik tarama ve yönlendirme yapmak, Duygusal olarak güvenli bir ortam sağlamak, Sağlığın teşviki ve geliştirilmesi faaliyetlerini planlamak, yürütmek ve değerlendirmek, Sağlık politikaları ve programlarına liderlik yapmak, Okullarda personel, aile ve sağlık uzmanları arasındaki iletişim, bağlantı ve koordinasyonu sağlamak şeklinde ele alınabilir. Bu roller doğrudan okul sağlığı hemşirelerinin, özel sağlık gereksinimi olan çocuklar hakkında bilgi toplaması, gelişimini izlemesi, multidisipliner okul ekibi iş birliğinde süreci değerlendirmesi ve bunları rutine dönüştürmesi beklenmektedir.

Okullarda özellikle kronik hastalıklı ve engelli çocuklara rahat bir okul yaşantısı sağlamak için 750 öğrenciye 1 hemşire oranı (1: 750) önerilmektedir.^[32] Ancak 1: 750 modeli, okul hemşiresi sayısının güvenli bir yöntemle belirlendiğine dair yeterli kanıtlarla desteklenmemektedir. Bu model, okul popülasyonunda bulunan çeşitli tıbbi koşulları, sosyal belirleyicileri ve engelleri, dolaylı hemşirelik bakımı, idari görevler ve profesyonel hemşirelik gelişimi gibi faktörleri içermez.^[33] Okul sağlığı alanında hemşire sayısının belirlenmesine yönelik kanıta dayalı metotlara ihtiyaç duyulmuştur.^[34] Daha bilimsel temelli bir yaklaşımla gerekliliği sonucunda okul hemşire sayısı “iş yükü” ile belirlenmeye çalışılmıştır.^[35] Hemşireler için iş yükünün kapsamlı bir tanımı “bir hemşirenin hastalara, işyerine ve mesleki gelişime (doğrudan ve dolaylı olarak) ayırabileceği zaman ve bakım

miktarı” olarak tanımlanmaktadır.^[36] Okul hemşireliği bir temel halk sağlığı uzmanlığı olmasına rağmen^[37] iş yükünün tam kapsamını anlamak ve belirlemek için öğrenci nüfusu ve çevresinin değerlendirilmesi, akademik başarının desteklenmesi, öğrenci sağlığı gereksinimlerinin karşılanması, okul toplumunun gereksinimlerinin belirlenmesi ve öğrenci sağlığını belirleyici faktörlerin ortaya koyulması gerekir. Bu belirleyiciler zihinsel / duygusal ve sosyal sağlığı etkileyen belirleyicilerdir. Okul sağlığı hemşiresi kaliteli bir sağlık hizmeti sağlamada öğrenci çıktılarına odaklanmalı, okul hemşiresi, okul personeli ve öğrenci arasındaki sağlık ilişkisini tanımlamalı, akademik başarı ve memnuniyeti değerlendirebilmelidir.^[38] Dünya genelinde okul hemşireliği uygulamalarına Tablo 1’de kısaca yer verilmiştir.^[39]

Türkiye’de okul sağlığı hizmetleri, Dünya Sağlık Örgütü’nün birçok Avrupa ülkesinde yürüttüğü “Sağlığı Geliştiren Okullar Projesi” çalışmaları (1994) ve “Avrupa’da Sağlığı Geliştiren Okullar Ağı” sistemi (1995) kronik dejeneratif hastalıklarla ilgili doğru sağlık davranışlarını okullarda benimsetilmesi çalışmaları doğrudan yürütülmektedir.^[47] Sağlık Bakanlığı ile Milli Eğitim Bakanlığı arasında 17.05.2016 tarihli “Okul Sağlığı Hizmetleri İş Birliği Protokolü” imzalanarak çeşitli okul sağlığı programlar planlanmakta ve yürütülmektedir.

Bu kapsamda Beyaz Bayrak Projesi, Beslenme Dostu Okul Projesi, Okulda Sağlığın Korunması ve Geliştirilmesi Programı, Okullarda Diyabet Programı, Ağız ve Diş Sağlığı Bilincinin Geliştirilmesi İş Birliği Projesi ve Okul Sağlık Eğitimleri (ilk yardım, bağımlılık, ergenlik, sınav kaygısı, pozitif ruh sağlığının geliştirilmesi, bağışıklama vb.) faaliyetleri yürütülmektedir. Türkiye’de bir ilk olarak Üniversite ve İl Milli Eğitim Müdürlüğü arasında 20.02.2019 tarihinde “Okul Sağlığı Hemşireliği Saha Uygulaması Protokolü” imzalanarak protokol kapsamında öğrenci, okul personeli ve velilere yönelik sağlık eğitimi, bilgilendirme, atölye çalışması ve danışmanlık faaliyetleri yürütülmektedir.

[48] Ülkemizde Millî Eğitim Bakanlığı kurumlarında standart bir uygulama haline getirilen yapılandırılmış bir okul sağlığı hemşireliği uygulaması henüz mevcut değildir. Okul sağlığı hemşireliği uygulamasının ülkemizde uygulamaya yansıtılması okul toplumunun yanı sıra kaynaştırma öğrencisi gibi dezavantajlı ve sağlık bakım gereksinimi olan çocukların sağlıklarını koruma ve geliştirmede önemli bir ihtiyacı karşılayacaktır.

Sonuç

Kaynaştırma öğrencisi olan çocuklarda kronik hastalık, genetik hastalık ve acil gelişebilecek bir sağlık sorunu gibi okul yaşantısına uyum ve kabulü güçleştirecek, büyüme ve gelişmeyi olumsuz etkileyebilecek sağlık sorunları söz konusudur. Okullarda istihdam edilecek okul sağlığı hemşiresi okul toplumunun yanı sıra kaynaştırma öğrencisi gibi özel sağlık gereksinimi olan çocuklarda sağlığın korunması, geliştirilmesi, kronik hastalıkların yönetilmesi, acil durumlarda ön belirti ve semptomlarının tanınması, izleme ve değerlendirmelerin yapılması bakımından önemli bir gereksinimi karşılayacaktır. Halk sağlığı hemşireliğinin bir kolu olan ve 2011 Hemşirelik Yönetmeliğinde rol ve sorumlulukları belirlenen okul sağlığı hemşireliği uygulamalarının “her okula bir hemşire” yaklaşımıyla tüm okullarda hayata geçirilmesi, sağlıklı bir toplumun inşası ve uluslararası okul sağlığı standartlarına erişebilmek için önemli bir adım olacaktır.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

- Çelik, İ., Eratay, E. Kaynaştırma sınıfı ve özel eğitim sınıfı öğretmenlerinin sınıflardaki zihni engelli öğrencilere yönelik pekiştirici ve ceza uygulamalarının belirlenmesi. *AİBÜ Eğitim Fakültesi Dergisi*, 2007;7(1):47-63
- Millî Eğitim İstatistikleri Örgün Eğitim National Education Statistics, Formal Education. 2017/18. [Cited: 10.03.2019] Available from: https://sgb.meb.gov.tr/meb_ıys_dosyalar/2018_09/06123056_meb_ıstatistikleri_organ_egitim_2017_2018.pdf
- Banks J., & McCoy S. A study of the prevalence of special educational needs: National Council of Special Education Research Reports No.9. London: National Council of Special Education. 2011.
- European Agency for Special Needs and Inclusive Education 2018. [Cited: 10.03.2019] Available from: <https://www.european-agency.org/resources/publications/european-agency-statistics-inclusive-education-2016-dataset-cross-country>
- ABD, National Center for Education Statistics, 2016. [Cited: 10.03.2019] Available from: https://nces.ed.gov/programs/coe/indicator_cgg.asp
- National Institute of Special Needs Education “Statistics and indicators in Asia-Pacific countries. Summaries on education for children with disabilities in Asia-Pacific countries”. Japan: International Comparison. 2007. [Cited: 10.03.2019] Available from: https://www.nise.go.jp/kenshuka/josa/kankobutsu/pub_d/d-262/d-262_3.pdf
- People for Education, 2018 Annual report on schools: The new basics for public education. [Cited: 10.03.2019] Available from: https://peopleforeducation.ca/wp-content/uploads/2018/06/AnnualReport18_Web.pdf
- Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med*. 2011;365:1876–85.
- Storrie, K., Ahern, K., & Tuckett, A. A systematic review: students with mental health problems a growing problem. *International journal of nursing practice*. 2010;16(1):1-6.
- Janicki, M. P., Davidson, P. W., Henderson, C. M., McCallion, P., Taets, J. D., Force, L. T., & Ladrigan, P. M. Health characteristics and health services utilization in older adults with intellectual disability living in community residences. *Journal of Intellectual Disability Research* 2002;46(4):287-298.
- Forsgren L., Edvinsson S.O., Blomquist H.K., Heijbel J., & Sidenvall R. Epilepsy in a population of mentally retarded children and adults. *Epilepsy Research*.1990;6:234-248.
- Steffenburg U., Hagberg G., Viggedal G., & Kyllerman M. Active epilepsy in mentally retarded children. I. Prevalence and additional neuro-impairments. *Acta Paediatrica*. 1995;84:1147-1152.
- Airaksinen E.M., Matilainen R., Mononen T., Mustonen K., Partanen J., Jokela V., & Halonen P. A population-based study on epilepsy in mentally retarded children. *Epilepsia*. 2002;41:1214-1220.
- Mervis C.A., Boyle C.A., & Yeargin-Allsopp M. Prevalence and selected characteristics of childhood vision impairment. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2002;44:538-541.
- Maïano, C., Aimé, A., Salvat, M. C., Morin, A. J., & Normand, C. L. Prevalence and correlates of bullying perpetration and victimization among school-aged youth with intellectual disabilities: A systematic review. *Research in developmental disabilities*. 2016;49:181-195.
- Admiraal R.J. & Huygen P.L. Causes of hearing impairment in deaf pupils with a mental handicap. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 1999;51:101-108.
- Evenhuis H.M. Prevalence of visual and hearing impairment in a Dutch institutionalized population with intellectual disability. *Journal of Intellectual Disability Research*. 2001;45:457-464.
- Emerson E. Mothers of children and adolescents with intellectual disability: social and economic situation, mental health status, and the self-assessed social and psychological impact of the child's difficulties. *Journal of Intellectual Disability Research*. 2003;47:385-399.
- Bandini, L.G., Anderson, S.E., Curtin, C., Cermak, S., Evans, E.W., Scampini, R., et. al. Food Selectivity In Children With Autism Spectrum Disorders And Typically Developing Children. *J. Pediatr*. 2010;157(2):259–264.
- Kabasakal, E., Özcebe, H., & Arslan, U. Are the health needs of children with disabilities being met at primary schools?. *Journal of Intellectual Disabilities*. 2019;1-11
- UNICEF. Okul Dışındaki Çocuklar Küresel Girişimi, Türkiye Ülke Raporu.2012. [Cited: 16.04.2019] Available from: <http://education-equity.org/wp-content/uploads/2014/02/%C3%B6LKE-RA-PORU-Tr-14.1.2014.pdf>
- Nurmi M.A. & Stieber-Roger K. Parenting children living with type 1 diabetes: a qualitative study. *The Diabetes Educator*.2012;38:530–536.
- Roberts J. & Whiting C. Caregivers of school children with epilepsy: findings of a phenomenological study. *British Journal of Special Education*.2011;38:169–177.
- Nabors L.A., Little S.G., Akin-Little A. & lobst E.A. Teacher knowledge of and confidence in meeting the needs of children with chronic medical conditions: pediatric psychology's contribution

- to education. *Psychology in the Schools*.2008;45:217–226
25. Nayır, F., Kepenkçi Y. Kaynaştırma Öğrencilerinin Haklarına İlişkin Sınıf Öğretmenlerinin Görüşleri” *Eğitim Bilimleri Araştırma Dergisi*, Uluslararası e dergi. 2013;3(2).
 26. Sucuoğlu B. Türkiye’de Kaynaştırma Uygulamaları: Yayınlar/Araştırmalar. Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Fakültesi Özel Eğitim Dergisi. 2009;5(02).
 27. Bilen, E. Sınıf Öğretmenlerinin Kaynaştırma Uygulamalarında Karşılaştıkları Sorunlarla İlgili Görüşleri ve Çözüm Önerileri, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü.2007.
 28. Sadioğlu, Ö., Batu, E.S.ve Bilgin, A. Sınıf öğretmenlerinin özel gereksinimli öğrencilerin kaynaştırılmasına ilişkin görüşleri, Uludağ Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi.2012; 25(2):399- 432.
 29. Vural, M. ve Yıkılmış, A. Kaynaştırma sınıfı öğretmenlerinin öğretimin uyarlanmasıyla ilişkin yaptıkları çalışmaların belirlenmesi. *Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*. 2008; 8(2):141-159.
 30. Kabasakal E, Emiroğlu ON. Okul Sağlığı Hemşireliğinde Öğrenci ve Aile Odaklı Bakım. *Türkiye Klinikleri J Public Health Nurs-Special Topics* 2017;3(2):88-95
 31. National Association of School Nurses. Definition of School Nursing. Silver Spring, MD: National Association of School Nurses; 1999. Cited: 18.05.2019. Available from: www.nasn.org/Default.aspx?tabid=57.
 32. National Association of School Nurses. School nurse workload: Staffing for safe care. *NASN School Nurse*, 2015;30:290–293.
 33. Grafen, M., & Mackenzie, F. C. Development and early application of the Scottish Community Nursing Workload Measurement Tool. *British Journal of Community Nursing*, 2015;20:89–92.
 34. Taras, H. L. School nursing—Beyond medications and procedures. *JAMA Pediatrics*, 2014;168:604–605.
 35. Combe, L. G., Bachman, M., Dolatowski, R., Endsley, P. E., Hassey, K., Minchella, L., & Zeno, E. School nurse workload: Students are more than just numbers. *NASN School Nurse*, 2015;30:283–288.
 36. Alghamdi, M. G. Nursing workload: A concept analysis. *Journal of Nursing Management*, 2016;24:449–457.
 37. Vessey, J. A., & McGowan, K. A. A successful public health experiment: School nursing. *Pediatric Nursing*, 2006;32:255–263.
 38. Neill, D. Nursing workload and the changing health care environment: A review of the literature. *Administrative Issues Journal: Education, Practice and Research*. 2011;1:32-143.
 39. Lee Regina Lai Tong; YIP, Ka Huen. The role of school nurses in delivering health services for children with special needs: A literature review. *Hong Kong nursing journal*, 2014;40(7):771-9
 40. American Academy of Pediatrics. The role of the school nurse in providing school health services. *Pediatrics*, 2001;108(5):1231-1232.
 41. Royal College of Nursing. Pillars of the community: the RCN's UK position on the development of the registered nursing workforce in the community. London: Royal College of Nursing.2010. [Cited: 18.05.2019] Available from: <https://www.rcn.org.uk/professional-development/publications/pub-003843>
 42. Royal College of Nursing. The RCN's UK position on school nursing. London: Royal College of Nursing.2012. [Cited: 18.05.2019] Available from: <https://www.rcn.org.uk/professional-development/publications/pub-004209>
 43. National Institute of Special Needs Education. Statistics and indicators in Asia-Pacific countries 2007: Summaries on education for children with disabilities in Asia-Pacific countries. Japan: International Comparison.2007.
 44. Department of Health, R.O.C. Nursing Care in Taiwan, Chen L.E. School Health Nursing. In Chapter 3 Section VIII, 2008. [Cited: 18.05.2019] Available from: <https://www.mohw.gov.tw/cp-138-540-2.html>
 45. Liu S.C., & Chen H.Y. Rethinking school nursing in Taiwan: the view of professionalization. *Journal of School Health Nursing*, 2011;22:25-26.
 46. Lee R.L.T., Loke A.Y., Wu C., Ho A.P.Y., Cheng C.H., Chow C.B., Lai A. A school-based nurse-led health programme: an interdisciplinary approach. 2007:21-24
 47. Milli Eğitim Bakanlığı (2017) “Okulda Sağlığın Korunması ve Geliştirilmesi Programı” [Cited: 18.05.2019]. Available from: <http://okulsagligi.meb.gov.tr/www/okul-sagligi-hizmetleri-ismirligi-protokolu-okulda-sagligin-korunmasi-ve-gelistirilmesi-programi-uygulama-kilavuzu/icerik/50>
 48. Ankara İl Milli Eğitim Müdürlüğü, 2019. [Cited: 18.05.2019] Available from: <https://ankara.meb.gov.tr/www/yildirim-beyazit-universitesi-ile-ankara-milli-egitim-mudurlugu-arasinda-okul-sagligi-hemsireligi-uygulamasi-ismirligi-protokolu-imzalandi/icerik/1302>