

e-ISSN:2146-409X



SAKARYA
TIP DERGİSİ
MEDICAL JOURNAL

Cilt / Vol: 10

Sayı / Issue: 2

Haziran / June: 2020



Dergimizin değerli okuyucuları,

Dergimizin de indekslendiği TR Dizin 2020 yılından geçerli olmak üzere bazı değişiklikler yapmıştır. Biz de dergimizin yazım kurallarını bu değişikliklere uygun olacak şekilde güncelledik. Özellikle etik kurul izinleri ile ilgili bölümü dikkatle incelemenizi öneriyorum. Bu şartları yerine getirmeyen ve/veya dergi yazım kurallarına uymayan çalışmalar kesinlikle değerlendirmeye alınmayacaktır. Tüm okurlarımıza iyi çalışmalar diliyorum.

Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER
Editör

EDİTÖRLER VE YAYIN KURULU
SAHİBİ VE YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ
Prof. Dr. Ramazan AKDEMİR

BAŞ EDİTÖR
Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER

EDİTÖR YARDIMCILARI
Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER
Prof. Dr. Alptekin YASİM
Prof. Dr. Süleyman KALELİ
Prof. Dr. Gamze ÇAN
Prof. Dr. Galip EKUKLU
Prof. Dr. Ufuk BERBEROĞLU
Dr. Öğr. Üyesi Elif KÖSE
Uzm. Dr. Fulya Aktan KİBAR
Uzm. Dr. Neşe AŞICI
Uzm. Dr. Abdülkadir AYDIN
Arş. Gör. Özgür SANCAR
Arş. Gör. Mine KESKİN
Arş. Gör. Gökhan OTURAK
Arş. Gör. Hilal KARAHAN

BİYOİSTATİSTİK EDİTÖRÜ
Doç. Dr. Ünal ERKORKMAZ

İNGİLİZCE EDİTÖRÜ
Uzm. Dr. Mustafa Baran İNCİ

KAPAK TASARIM DİZGİ
Öğr. Gör. Selçuk SELANİK

SEKRETERYA
Arş. Gör. Mine KESKİN

YAZIŞMA ADRESİ
Sakarya Tıp Dergisi
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Esentepe Kampüsü 54187 Serdivan - SAKARYA
Tel : 0 (264) 0 264 295 3134
Faks : 0 (264) 295 66 29
e-posta : hcekerbicer@gmail.com.tr

YAYINCI
Sakarya Üniversitesi
Sakarya üniversitesi Esentepe Kampüsü 54187 / SAKARYA

ULUSLARARASI BİLİMSEL DANIŞMA KURULU

Abdurrahim Çolak	Erzurum	İbrahim İkizceli	İstanbul
Abdurrahman Oğuzhan	Kayseri	İbrahim Kara	Sakarya
Ahmet Güzel	Samsun	İbrahim Keles	İstanbul
Ali Fuat Erdem	Sakarya	İbrahim Tekelioğlu	Sakarya
Ali Mert	İstanbul	Kazım Karaaslan	İstanbul
Ali Özer	Malatya	Leman Yel	USA
Ali Savaş Çilli	Sakarya	Mehmet Bülent Vatan	Sakarya
Ali Yıldırım	Sivas	Mehmet Emin Büyükokuroğlu	Sakarya
Alper Çelik	İstanbul	Mehmet Emin Özdoğan	Ankara
Alptekin Yasim	K.Maraş	Mehmet Güven	Sakarya
Arda Isık	Erzincan	Mehmet Halit Yılmaz	İstanbul
Atilla Akbay	Ankara	Mehmet Koçak	USA
Aydin Tunçkale	İstanbul	Mehmet Zileli	İzmir
Aysen Yücel	İstanbul	Merih Birlik	İzmir
Behçet Al	Gaziantep	Mesut Erbas	Çanakkale
Bulent Özgönenel	USA	Metin Ingeç	Erzurum
Cem Akın	USA	Muhsin Akbaba	Adana
Cengiz Isık	Bolu	Murat Aral	K.Maraş
Davut Ceylan	Sakarya	Murat Elevli	İstanbul
Doğan Atılgan	Tokat	Mustafa Altındis	Sakarya
Elvan Şahin	Sakarya	Mustafa Çelik	K.Maraş
Erdal Uysal	Gaziantep	Mustafa Tarık Ağaç	Sakarya
Ersan Tatlı	Sakarya	Namık Özkan	Denizli
Ertan Ural	Kocaeli	Nihat Uluocak	Tokat
Eyüp Murat Yılmaz	Aydın	Oğuz Karabay	Sakarya
Fahrettin Yılmaz	İstanbul	Özlem Güneysel	İstanbul
Fatih Altıntoprak	Sakarya	Öznur Küçük	İstanbul
Fatih Meteroğlu	Diyarbakır	Pervin Iseri	Kocaeli
Fatih Özkan	Samsun	Recep Demir	Erzurum
Feryal Çam Çelikel	İstanbul	Resul Yılmaz	Tokat
Fikret Ezberci	İstanbul	Samad Shams Vahdati	İran
Galip Ekuklu	Edirne	Selçuk Özden	Sakarya
Gökhan Özyigit	Ankara	Serap Günes Bilgili	Van
Gülsüm Semiha Kurt	Tokat	Serhan Cevrioğlu	Sakarya
Gürkan Kıran	İstanbul	Serhat Çelikel	İstanbul
Gürsoy Alagöz	Sakarya	Seyfi Emir	Tekirdağ
Habip Almis	Adıyaman	Süreyya Savaşan	USA
Hacı Ömer Ateş	Tokat	Taner Kale	K.Maraş
Hakan Ak	Yozgat	Tayfun Şahinkanat	K.Maraş
Hakan Aytan	Mersin	Turan Yıldız	Sakarya
Hakan Oguztürk	Malatya	Ufuk Berberoğlu	Uşak
Hakan Sarman	Bolu	Umut Tuncel	Samsun
Harika Çelebi	Ankara	Yahya Çelik	Edirne
Hasan Hüseyin Eker	İstanbul	Yasemin Gündüz	Sakarya
Hayrullah Yazar	Yozgat	Yavuz Sanisoğlu	Ankara
Helin Deniz Demir	Tokat	Yener Aydın	Erzurum
Hüseyin Gündüz	Sakarya	Yusuf Yürümez	Sakarya
Hüseyin Şener Barut	Tokat	Zafer Yüksel	K.Maraş
Işıl Babunoğlu	İstanbul	Zehra Kurdoğlu	Van
İbrahim Hakan Bucak	Adıyaman		

**General Information:**

Sakarya Medical Journal is a scientific journal that publishes retrospective, prospective or experimental research articles, review articles, case reports, editorial comment/discussion, letter to the editor, surgical technique, differential diagnosis, medical book reviews, questions-answers and also current issues of medical agenda from all fields of medicine and aims to reach all national/international institutions and individuals.

The manuscripts may be related to Emergency Medicine, Forensic Medicine, Family Medicine, Algology, Anatomy, Anesthesiology and Reanimation, Neurosurgery, Pediatrics, Dermatology, Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Physical Medicine and Rehabilitation, Medical Physiology, General Surgery, Thoracic Surgery, Pulmonary Medicine, Ophthalmology, Public Health, Aviation and Space Medicine, Hematology, Histology and Medical Embryology, Internal Medicine, Obstetrics and Gynecology.

Cardiovascular Surgery, Cardiology, Otorhinolaryngology, Neurology, Nuclear Medicine, Orthopedics and Traumatology, Plastic and Reconstructive Surgery, Radiation Oncology, Radiology, Psychiatry, Sports Medicine, Underwater Medicine and Hyperbaric Medicine, Medical Biochemistry, Medical Ecology and Hydroclimatology, Medical Pharmacology, Medical Genetics, Medical Microbiology, Pathology, Urology disciplines and the subdisciplines of all the above mentioned disciplines. The studies related to the disciplines of Dentistry, Nutrition and Dietetics, Health Care Management will be accepted only if they are related to the Preventive Medicine topics.

The journal is published four times in a year and in March, June, September and December. The official languages of the journal are Turkish and English, but English manuscripts are preferred. Any processes and submissions about the journal can be made from the website: <http://dergipark.gov.tr/smj> Past issues of the journal are also available at this website.

Scientific Policies and Ethics Responsibility:

The author(s) undertake(s) all scientific responsibility for the manuscript. All the authors must actively participate in the study. The author(s) guarantee(s) that the manuscript itself or any substantially similar content of the manuscript has not been published or is being considered for publication elsewhere. If the manuscript had been presented in a meeting before; the name, date and the province of the meeting should be noted.

The protocol of the clinical investigations must be approved by the appropriate ethical committee of the related institution. All manuscripts dealing with human subjects must contain, in the Materials and Methods section, a statement indicating that the study has been approved by the committee or there should be a statement that the research was performed following the Declaration of Helsinki principles (<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>). In research work which includes humans,

informed consent must be obtained prior to the study and this should be stated in the text. All papers reporting experiments using animals must include a statement in the Material and Methods section giving assurance that all animals have received humane care in compliance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html) and indicating approval by the institutional ethical review board.

Review Process:

The evaluation of the articles submitted to the journal is done in three stages. In the first stage, articles are assessed in terms of the journal publication standards and the articles that do not comply with the writing rules of journal are rejected. After the article is edited according to writing rules of journal, it can be uploaded to the journal with the same name again. In the second stage, the article is evaluated by the editorial board in terms of content and method. The articles that complete the first two stages are sent to the journal referees for the peer review process. If needed, some questions can be asked to the authors to answer; or some defaults may have to be corrected by the authors. The result can be acceptance, minor revision, major revision, rejection in the current form, or rejection. Accepted manuscripts are forwarded for publication; in this stage, all information and data are checked and controlled properly; the proof of the article to be published by the journal are forwarded to the writers for proof reading and corrections.

Copyright Statement:

In accordance with the Copyright Act of 1976, the publisher owns the copyright of all published articles. All manuscripts submitted must be accompanied by the "Copyright Transfer and Author Declaration Statement form" (with a blue pen and wet signature by all authors) that is available in <http://dergipark.gov.tr/smj> and send it through the DergiPark website.

- Ethics committee approval certificate should be uploaded to the system for scientific studies except case report / series and review articles.
- Studies for which data collection process is completed before December 2010 will not be accepted.
- Scientific studies should be uploaded to the DergiPark system including the names and surnames of the authors (all author names should be written and only the first letters of all the words (except connectors) in the title of the study.
- An author can only have one article published in an issue where she/he is the first author.
- Priority will be given to the works of the authors, who refer to any study published in the Sakarya Medical Journal in their studies published in the journals indexed in SCI, SSCI, SCIE, ESCI or A & HCl. (Information about the study and the link, if any, should be stated on the Presentation to the Editor Page and e-mail to heckerbicer@gmail.com).
- Priority will be given to studies where it is documented that an assistance has been obtained from professional institutions or organizations providing academic editing services in the writing of scientific studies in English, or in English abstracts of Turkish studies. Manuscript Preparation
- Author number for review articles should not exceed three.
- Author number for case report presentation should not exceed six.
- Articles should be written with double line space in 10 font size and right, left, upper and lower margins should all be 2.5 cm. Writing style should be Arial.
- Manuscripts should be written with Microsoft Word (including tables)
- Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned.
- Cover Letter: Cover letter should be written with Microsoft Word and should include statements about manuscript category designation, single-journal submission affirmation, conflict of interest statement, sources of outside funding, equipments (if so), approval for language for articles in English and approval for statistical analysis for original research articles.
- Title Page: Title should be written with Microsoft Word. Title also should be concise and informative (in Turkish and English). The title page should include a list of all contributing authors and all of their affiliations. Positions of authors and names of departments and institutions to which they are attached and the province should be written. Supply full correspondence details for the corresponding author, including phone, mobile phone, ORCID number and e-mail address.

Statistical Note:

- The statistical method that used should be stated in detail that a knowledgeable reader can confirm the reported results.
- Statistical terms, abbreviations and symbols must be defined. The computer program and statistical method that used should be described completely.
- References to the study design and statistical method should be indicated if possible.
- In the presentation of the results, especially when giving the average and the percentage, 2 digits should be used after the comma in the display of the decimal places (instead of 112.2, such as 112.20 or 112.21).
- The values of p, t and z are exceptions and 3 digits should be given after the comma (instead of $p < 0.05$, exact value like $p = 0.001$).
- Two digits after comma in non-integer representations, three digits after comma in the presentation of statistical values (p, t, z, F, chi-square) and in the presentation of p values, it is necessary to show the exact p value with the test statistic instead of $p < 0.05$ or $p > 0.05$ (if this value is less than one thousandth, like $p < 0.001$ format).

Article Sections:

- The text file should include the title, keywords and abstract both in Turkish and English, the text of the article, references, tables (only one table for one page) and figure legends (if any), respectively.
- Within the text file, the names of the authors, any information about the institutions, the figures and images (jpeg or gif) should be excluded.

Original Research Articles:

Abstract: Turkish and English abstracts should be given with the title of the study.

Abstracts should be divided into Objective, Materials and Methods, Results and Conclusion and should not exceed 250 words.

Keywords: Turkish keywords should be indicated after the Turkish abstract and English keywords should be indicated after the English abstract.

Introduction: In the last paragraph of the introductory section, there should be a specific sentence that states the purpose of the study.

Materials and Methods: The type of research, ethical issues (the institution, date and number from which the ethical approval was obtained), statistical analysis methods used should be specified.

Results Discussion References

On the last page of the article, the institution, date and number of which the ethical consent was obtained should also be specified.

Case Report/Series Articles:

Abstract: Turkish and English abstracts should be given with the title of the article. Abstracts should be single-paragraph and must be 100-150 words.

Keywords: Turkish keywords should be indicated after the Turkish abstract and English keywords should be indicated after the English abstract.

Introduction Case Report Discussion References

*In case reports, informative volunteer / consent form should be included in the article.

Review Articles:

Abstract: Review abstracts should be short and single paragraph, 100-150 words on average, non-sectioned and Turkish (and English) or English only.

Keywords: Turkish keywords should be indicated after the Turkish abstract and English keywords should be indicated after the English abstract.

Introduction

Topic related titles Conclusion References

Letter to the Editor:

Letters should not exceed 500 words, excluding references. There is no need to Turkish and English abstracts. The number of references should be limited to 5. A letter can be written by up to 4 authors. Letters to the editor are excluded from the peer review process. However, the editor may ask the authors to respond to the letter when necessary.

Keywords:

- They should be minimally 3 and maximally 6 and should be written in Turkish and English.
- The words should be separated by semicolon (;), from each other.
- English key words should be appropriate to "Medical Subject
- Headings (MESH)" (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).
- Turkish key words should be appropriate to "Turkey Science Terms" (www.bilimterimleri.com)

References:

The authors are required to cite only those references that they can submit to the Journal in the event they are requested to do so. References in the text should be numbered as superscript numbers and listed serially according to the order of mentioning on a separate page, double-spaced, at the end of the paper in numerical order. All authors should be listed if six or fewer, otherwise list the first six and add the et al. Journal abbreviations should conform to the style used in the Cumulated Index Medicus (www.icmje.org). Only list the literature that is published, in press (with the name of the publication known) or with a doi number in references. It is preferred that number of references do not exceed 50 for research articles, 100 for reviews and 10 for case reports.

Follow the styles shown in examples below (please give attention to punctuation): Format for journal articles; initials of author's names and surnames, titles of article, journal name, date, volume, number, and inclusive pages, must be indicated. Example: Dilek ON, Yilmaz S, Degirmenci B, Ali Sahin D, Akbulut G, Dilek FH. The use of a vessel sealing system in thyroid surgery. *Acta Chir Belg* 2005;105(4):369-72.

Format for books; initials of author's names and surnames, chapter title, editor's name, book title, edition, city, publisher, date and pages. Example: Visser RJ, Abu-Laban RB. Acute and Chronic Pancreatitis. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds.), *Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*. 6th ed. New York: McGraw-Hill Co; 2005. p.573-77.

Format for on-line-only publications: DOI is the only acceptable on-line reference.

Figures, Pictures, Tables and Graphics:

- All figures, pictures, tables and graphics should be cited at the end of the relevant sentence.
- Explanations about figures, pictures, tables and graphics must be placed at the end of the article.
- Figures, pictures/photographs must be added to the system as separate .jpg or .gif files.
- The manuscripts containing color figures/pictures/tables would be published, if accepted by the Journal. In case of publishing colorful artwork, the authors will be asked to pay extra printing costs.
- All abbreviations used, must be listed in explanation which will be placed at the bottom of each figure, picture, table and graphic.
- For figures, pictures, tables and graphics to be reproduced relevant permissions need to be provided. This permission must be mentioned in the explanation.
- Pictures/photographs must be in color, clear and with appropriate contrast to separate details.

Conflict of Interest:

If any of the writers have a relationship based on self-interest, this should be explained.

Acknowledgment:

Only acknowledge persons and institutions who have made substantial contributions to the study, but was not a writer of the paper.

Checklist for Submitted Articles:

- Articles must be complete.
 - They must include the following:
 - Cover Letter
 - Title Page
 - Article sections
 - Turkish and English titles
 - Abstract (250 words) (Turkish and English)
 - Keywords (minimum 3; maximum 6)
 - Article divided into sections appropriate
 - Complete and accurate references and citations
 - List of references styled according to "journal requirements"
 - All figures (with legends) and tables (with titles) cited.
 - "Copyright Form" signed by the responsible author (with a blue pen and wet signature)
- Manuscripts lacking any of the above elements will be rejected from the review process.**

DERGİ HAKEM HEYETİ

Prof. Dr. Ufuk Berberoğlu	Doç. Dr. Okan Türk
Prof. Dr. Tuncay Müge Alvr	Doç. Dr. Hüseyin Bakkaloğlu
Prof. Dr. Hasan Altun	Doç. Dr. Zübeyir Huyut
Prof. Dr. Dilek Toprak	Doç. Dr. Hacer Sinem Büyüknacar
Prof. Dr. Leyla Küçük	Dr. Öğr. Üyesi Yavuz Emre Şükür
Prof. Dr. Mehmet Özdoğan	Dr. Öğr. Üyesi Merve Aydın Terzioğlu
Prof. Dr. Mustafa Kösecik	Dr. Öğr. Üyesi Esra Bozgeyik
Prof. Dr. Erhan Çapkın	Dr. Öğr. Üyesi Songül Doğanay
Prof. Dr. Tahir Kahraman	Dr. Öğr. Üyesi Eda Dokumacıoğlu
Prof. Dr. Kemal Nas	Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Öztürk
Prof. Dr. Osman Nuri Dilek	Dr. Öğr. Üyesi Kayıhan Karaman
Prof. Dr. Canan Hürdağ	Dr. Öğr. Üyesi Aliye Bulut
Prof. Dr. Müge Alvr	Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem Bozkır
Doç. Dr. Mustafa Yılmaz	Dr. Öğr. Üyesi Dr. Ali Çoner
Doç. Dr. Mustafa Balcı	Dr. Öğr. Üyesi Havva Sayhan Kaplan
Doç. Dr. Melahat Akdeniz	Dr. Öğr. Üyesi Sevim Cesur
Doç. Dr. Seda Güleç Geylani	Dr. Öğr. Üyesi Muammer Yılmaz
Doç. Dr. Sevgi Nehir	Dr. Öğr. Üyesi Zühal Örnek
Doç. Dr. Esra Yazıcı	Dr. Öğr. Üyesi Abdullah Yazar
Doç. Dr. Abdullah Tüten	Dr. Öğr. Üyesi Attila Önmez
Doç. Dr. Emre Gündoğdu	Dr. Öğr. Üyesi Erkan Maytalman
Doç. Dr. Kerem Özbek	Uzm. Dr. Savaş Özer
Doç. Dr. Efe Edem	Uzm. Dr. Altuğ Ösken
Doç. Dr. Ebru Özpelit	Uzm. Dr. Hasret Cengiz
Doç. Dr. Ender Onur	

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLES (183-298)

- 183 **A Service Hospital? Advanced End Surgery Hospital?: One Month Temporary Assignment Experience**
Hizmet Hastanesi Mi ? İleri Uç Cerrahi Hastanesi Mi ? : Bir Aylık Geçici Görevlendirme Deneyimi
Vahit Onur Gül, Sebahattin Destek, Sahin Kaymak
- 191 **The Effect of Anthracycline Chemotherapy on Arterial Stiffness**
Antrasiklin Kemoterapisinin Arteriyel Sertlik Üzerine Etkisi
Oğuzhan Ekrem Turan, Mustafa Yılmaz, Mürsel Şahin
- 197 **2018 Yılında Tek Merkezde Primer Perkutan Koroner Girişim Yapılan Hastaların Klinik Özellikleri, Anjiyografi İşleminin ve Hastane İçi Klinik Sonuçların Analizi**
Analysis of In-Hospital Clinical Outcomes and Angiography Procedures of Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention in a Single Center in 2018
Salih Şahinkuş, Muhammed Necati Murat Aksoy, Ercan Aydın, Emre Eynel, Çağla Akçay, İbrahim Kocayığıt, Yusuf Can, Harun Kılıç, Ramazan Akdemir
- 205 **Kan Grupları, Gestasyonel Diyabet için Bir Risk Faktörü Müdür?**
Is Blood Groups A Risk Factor for Gestational Diabetes?
Mahmut Apaydın, Özden Özdemir Başer, Taner Demirci, Ceyhan Varım
- 210 **Otizm Spektrum Bozukluğu ve Down Sendromlu Çocukların Bakım Verme Yüklerinin Zarit Bakım Verme Yükü Ölçeği ile Değerlendirilmesi**
Evaluation of Caregiving Load From Caring For Children With Autism And Down Syndrome Through Zarit Burden Interview
Turgay Çokyaman, Fatih Battal
- 216 **Evaluation of The Quality of Life of Patients with Postmenopausal Osteoporosis**
Postmenopozal Osteoporozlu Hastalarda Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi
Yaşar Keskin, Özgür Taşpınar
- 225 **Mean Platelet Volume is Lower in Coronary Artery Ectasia!**
Ortalama Trombosit Hacmi Koroner Arter Ektazisinde Düşüktür!
Çağrı Zorlu, Cemal Köseoğlu
- 231 **Çocuklara Önerilen D Vitamini Desteğinde Annelerin Bilgi, Tutum ve Davranışları**
Knowledge, Attitudes and Practices the Mothers Regarding Recommendation of Vitamin D Supplementation to Children
Gizem Kara Elitok, Lida Bülbül, Burhan Turan, Taha Yasin Akın, Sinan Uslu, Ali Bülbül
- 240 **Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Depresyon, Anksiyete, Stres Düzeyleri ve İlişkili Faktörler**
Depression, Anxiety, Stress Levels and Related Factors of Faculty of Medicine Students
Ayşe Pesen, Atilla Senih Mayda
- 253 **Mezuniyet Öncesi Tıbbi Biyokimya Eğitimine İlişkin Tutum Değerlendirmesi: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Örneği**
Attitude Assessment of Medical Biochemistry Education Before Graduation: The Case of Sakarya University Faculty of Medicine
Erdem Çokluk, Fatıma Betül Tuncer, M. Ramazan Şekeroğlu, Selin Tunalı Çokluk, Mehmet Akdoğan, Abdülkadir Şekeroğlu, Zehra Usta
- 264 **Analysis of the fatty acids from Ferula elaeochytris root extract by GC/FID**
GC/FID ile Ekstrakte Edilen Ferula elaeochytris Kök Ekstresinden Yağ Asidlerinin Analiz
Nadire Eser, Atilla Yoldas, Feridun Kocer
- 270 **Yetişkin Bireylerin Sağlık Okuryazarlığı ve Obeziteyle İlişkili Bazı Davranışlarının İncelenmesi**
Investigation of Health Literacy and Some Behavior Related with Obesity in Adult Individuals
Pınar Soyler, Bircan Ulaş Kadioğlu
- 277 **Is Premature Hair Whitening a Predictor of Hypertension for Healthy Young and Middle-Aged Men?**
Erken Saç Beyazlaması Sağlıklı Genç ve Orta Yaşlı Erkekler için Hipertansiyonun Belirleyicisi midir?
Ali Gökhan Özyıldız, Mustafa Çetin, Savaş Özer, Oğuzhan Ekrem Turan, Hüseyin Durak, Turan Erdoğan
- 285 **Retrospective Comparison of Matricectomy and Electrocauterization in the Treatment of Ingrown Toenail**
Batan Ayak Tırnağı Tedavisinde Matrisektomi ve Elektro-koterizasyonun Retrospektif Karşılaştırılması
Mehmet Okuducu, Baris Mantoglu
- 291 **Over Folliküllerinde ADAMTS 16 Ekspresyonu ve FSH, LH İlişkisi**
ADAMTS 16 Expression and Correlation with FSH and LH in Ovarian Follicles
Arzu Şahin, Havva Erdem, Mürüvvet Akçay Çelik, Beyhan Mollamehmetoğlu, Ali Aslan, Hilal Balta

OLGU SUNUMU / CASE REPORTS (299-325)

- 299 **İntrakraniyal Kanama Geçiren Hemofili B Olgusu**
Hemophyilia B with Intracranial Hemorrhage: A Case Report
Erkut Etçioğlu, Büşra Özoğlu, Deniz Şerife Cebeci
- 303 **Aşısız Mülteci Bir Çocukta Tetanos**
Tetanus in a unvaccinated refugee child
Ayşe Hamde Çamdağ, Öner Özdemir, Bahri Elmas, Emine Kürt
- 307 **Non-Meckel İleum Divertikül Perforasyonu: Olgu Sunumu**
Non-Meckel Ileum Diverticulum Perforation: Case Report
Kayhan Özdemir, Mustafa Yener Uzunoğlu, Enis Dikicier, Fatih Altıntoprak, Fehmi Çelebi
- 311 **Multivessel Vasospastik Angina with ST Segment Elevation and Total AV Block**
ST Segment Elevasyonu ve Total AV Blok'un Eşlik Ettiği Çoklu Damar Vasospastik Anjina
Ümmü Taş, Sedat Taş, Dayimi Kaya
- 317 **Hyponatremia and Hyperkalemia Caused by Moxifloxacin Use: A Case Report**
Moksifloksasin Kullanımının Neden Olduğu Hiponatremi ve Hiperkalemi: Olgu Sunumu
Kubilay İşsever, Erkut Etçioğlu, Emel Gönüllü
- 322 **Kifoskolyozlu Hastada Fiberoptik Bronkoskopi İle Perkütan Trakeostomi Uygulaması: Olgu Sunumu**
Percutaneous Tracheostomy with Fiberoptic Bronchoscopy in a Patient with Kyphoscoliosis: Case Report
Fatih Şahin, Alkan Kibar

DERLEME / REVIEW (326-364)

- 326 **Düzenleyici B Hücreleri ve Kanserdeki Rolü**
Regulatory B Cells and Role In Cancer
Berna Erdal, Bahar Yılmaz
- 334 **Kabul Edilmemesi Gereken Toplumsal Bir Gerçek: Yakın Partner Şiddeti**
A Social Fact That Should Not Be Accepted: Intimate Partner Violence
Müge Bulut, Rahime Aslan, Hülya Arslantaş
- 348 **Gebelikte Coronavirüs (Covid-19) Enfeksiyonu ve Yönetimi**
Management of Coronavirus İnfection in Pregnancy
Koray Gök, Osman Köse, Selçuk Özden
- 359 **Hayvan Çalışmalarında Uygun Model Seçim Kuralları ve Etik Durum**
Ethical Status and Rules for Selecting Models in Animal Studies
Ayşe Altun, İlknur Keskin

A Service Hospital? Advanced End Surgery Hospital?: One Month Temporary Assignment Experience

Hizmet Hastanesi Mi ? İleri Uç Cerrahi Hastanesi Mi ?:
Bir Aylık Geçici Görevlendirme Deneyimi

Vahit Onur Gül¹, Sebahattin Destek², Şahin Kaymak¹

¹ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği

² Bezmî Alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği

Yazışma Adresi / Correspondence:

Vahit Onur Gül

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği Etilik Ankara
T: +90 532 366 92 24 E-mail: vonurgul@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 21.02.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 16.03.2020

Orcid :

Vahit Onur Gül <https://orcid.org/0000-0001-9071-0732>

Sabahattin Destek <https://orcid.org/0000-0002-3569-4386>

Şahin Kaymak <https://orcid.org/0000-0003-4717-5791>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(2):183-190) DOI: 10.31832. 692564

Abstract

Objective	As a general surgeon who was assigned for a temporary period of time, we aimed to carry out the scientific analysis of the patients who were admitted and underwent surgery and received medical observation service during our one-month temporary service in the General Surgery Clinic of Hakkari State Hospital.
Materials and Methods	General surgery admissions evaluated by the emergency department and general surgery clinic in Hakkari State Hospital between 31 December 2017 - 31 January 2018 were retrospectively evaluated.
Results	Of the 521 patients admitted to the general surgery outpatient clinic directly as an outpatient or through the consultation request by the emergency department, 63.15% were the patients requiring emergency surgery and 44.73% were diagnosed with surgical acute abdomen. Two patients (5.26%) with an indication for surgery did not accept surgical treatment. On a patient presented with firearm injury, damage control surgery was performed for liver and colon injury. One patient who had intra-vehicle traffic accident was monitored in our hospital until transferred to an advanced center for observation and medical treatment due to grade I hepatic injury.
Conclusion	We are of the opinion that the presented data analysis of the simultaneous provision of surgical services to both catastrophic firearm injury cases and elective - emergency surgery cases for citizens during this mission, which involved the organization of advanced end surgical hospital, as well as the hospital providing healthcare services, will be a sample pilot study and will shed light in terms of the problems that inexperienced personnel to be assigned for such a mission may face with before the assignment and in terms of the case profile and being prepared for these.
Keywords	mobile surgery; hospital surgery department; Rural Hospitals

Öz

Amaç	Geçici bir süre için görevlendirilen bir genel cerrahi uzmanı olarak Hakkari Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde gerçekleştirdiğimiz bir aylık geçici hizmetimiz esnasında mürracaat eden cerrahi ve medikal gözlemlerle meticelenen olgularımızın bilimsel analizini gerçekleştirmeyi amaçladık.
Gereç ve Yöntemler	12 Aralık 2017 - 13 Ocak 2018 tarihleri arasında Hakkari Devlet Hastanesinde gerçekleşen acil servis ve genel cerrahi poliklinik servisi tarafından değerlendirilmeye alınan genel cerrahi başvuruları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.
Bulgular	Genel cerrahi polikliniğine doğrudan ayaktan veya acil servis üzerinden konsültasyon isteğiyle başvuran 521 hastanın (n) %63,15'i acil cerrahi müdahale gerektiren olgulardı. (n) %44,73'ü cerrahi akut batin tanısı aldı. Ameliyat endikasyonu olan 2 olgu (%5,26) cerrahi tedaviyi kabul etmedi. Ateşli silah yaralanması ile mürracaat eden bir olguda karaciğer ve kolon yaralanmasına yönelik hasar kontrol cerrahisi uygulandı. Araç içi trafik kazasına bağlı bir olgu grade I karaciğer yaralanması nedeniyle gözlem ve medikal tedavi amaçlı sevk edildiği ileri merkeze nakledilinceye kadar hastanemizde monitörize edildi.
Sonuç	Sağlık hizmeti verilen hastane olmak yanında ileri uç cerrahi hastane organizasyonunu da kapsayan bu görev esnasında hem katastrofik ateşli silah yaralanması olgularına hem de vatandaşlara yönelik elektif - acil cerrahi olgularına yönelik cerrahi hizmetin eş zamanlı olarak yürütülmesine ait sunduğumuz veri analizinin örnek bir pilot çalışma olacağını ve bu tip görevlendirmelere gidecek deneyimsiz personele görev öncesinde karşılaşılabileceği sorunlar ve bunlara hazırlıklı olması açısından vaka profili açısından ışık tutacağını değerlendirmekteyiz.
Anahtar Kelimeler	geçici cerrahi ; hastane cerrahi bölümü; kırsal hastaneler

Introduction

Today, the healthcare issue stands out as an economic, sociological and political phenomenon. The primary goal of producing healthcare services is to ensure that the entire community is healthy. Moreover, health problems of a country also give clues about the level of development of that country.^{1,2} The right to a healthy life is one of the most fundamental human rights and the use and protection of this right in our country is carried out within the limits of effective and efficient provision of healthcare services provided by the Ministry of Health and the private sector. In the face of the fact that the distribution of physicians present in our country is not equal between the regions and even among the provinces in the same region and this inequality is attempted to be solved by various regulations, practitioners and specialists are temporarily assigned to some provinces, when there is a need. With these assignments, it is envisaged not to cause any disruption in healthcare services, which is the most fundamental right of our citizens in the regions where healthcare services are needed, and to contribute to their treatments.

In our country, general surgery service is provided by training hospitals of state and foundation universities, public hospitals of the Ministry of Health, as well as private hospitals. General surgeons can serve in other hospitals with temporary assignments at different times like specialists of other branches. We did not find any literature of temporary assignment experience in the literature review. Therefore, in our study, we aimed to analyze the patients evaluated with surgery and medical observation during the one-month period of our service in Hakkari State Hospital as a general surgeon between December 12, 2017 and January 13, 2018. In the article, we wanted to refer to the provincial hospital on the border near the conflict zone with the term Advanced hospital.

Materials and Methods

The population of Hakkari city center is around 81,000. Along with some settlements around the city center, the

population served by Hakkari State Hospital (HSH) has been reported to be around 95,000.³ HSH has been serving in its new service building since 2008. The hospital with a capacity of 150 beds has four operating rooms and one tertiary (Level III) intensive care unit.

We analyzed the patients who underwent surgical interventions and received medical observation service within HSH during our one-month service between December 2017 and January 2018. Necessary permission was obtained from the hospital regarding the sharing of data. All patients who were directly admitted to the general surgery outpatient clinic or who were referred by the emergency department with the request of general surgery consultation were retrospectively evaluated.

The demographic data such as age, gender, and date and time of admission were classified. The patients' examinations, diagnoses and treatments were performed in the direction of medical anamnesis, physical examination and laboratory findings.

The reasons for admission of the patients admitted were classified. Accordingly, medical, emergency surgery or trauma-related surgical indication categories were determined. Type of trauma, armed conflict-related injury, emergency interventions, type of injury occurrence, distribution of injuries on the basis of geographical location, inpatient outcomes, resting information were recorded.

The patients' indications for surgery, type of anesthesia administered and type of surgery performed were analyzed. The data on postoperative morbidity, mortality and transfer to advanced hospitals were analyzed.

Statistical analysis of the data was carried out using SPSS 15.0 statistical software. $p < 0.05$ value was considered statistically significant. Categorical variables are shown with numbers and percentages, continuous variables with mean and standard deviation.

For this study, approval was received from Hakkari State Hospital with a letter dated 27.02.2020 and number 90549914/663.03.

Results

During the one-month study period, 456 patients were admitted to the general surgery outpatient clinic of Hakkari State Hospital. In addition, 54 patients were referred from the emergency department to the general surgery outpatient clinic for consultation. The mean age of the patients was 50.7 ± 9.7 (age range: 18-91 years); of the patients, 87.9% were male and 12.09% were female. Of the patients requiring surgical intervention, 63.15% were the patients requiring emergency surgical intervention and 44.73% were diagnosed with surgical acute abdomen. The patients' indications for surgery and types of surgery were presented in Table 1. Two patients (5.26%) with an indication for surgery did not accept surgical treatment. On a patient presented with firearm injury, damage control surgery was performed for liver and colon injury. One patient who had intra-vehicle traffic accident was monitored in our hospital until transferred to an advanced center for observation and medical treatment due to grade I hepatic injury. Fifteen patients underwent elective surgery. Two of these patients were operated with the diagnosis of cholelithiasis. However, two patients, who had an indication for surgery due to gastric perforation and ileus, voluntarily refused to undergo surgery. None of the patients developed postoperative complication.

Table 1a: Analysis of surgical interventions performed during temporary assignment								
			Anesthesia Type		Number of Patients	Emergency(E)/ Outpatient Clinic (O)	Female	Male
	Rectovaginal laceration	Primary repair	Local Anesthesia	Recovery	1	E	1	0
Acute Abdomen								
	Epiploic appendicitis	Epiploic appendicitis (Radiological Diagnosis)		Medical treatment + Recovery	1	E	0	1
	Acute appendicitis	Appendectomy	General Anesthesia	Recovery	8	E	2	6
	Perforated acute appendicitis	Appendectomy + Drainage	General Anesthesia	Recovery	6	E	1	5
	Gastric perforation	Antrum Primary suture	General Anesthesia	Recovery	1	E	0	1
	Gastric Perforation?			Refusal of Treatment	1	E	0	1
HPB*	Acute Calculous Cholecystitis	Open cholecystectomy	General Anesthesia	Recovery	1	E	1	0
		Laparoscopic cholecystectomy	General Anesthesia	Recovery	1	E	1	0
	Cholelithiasis	Laparoscopic cholecystectomy	General Anesthesia		1	O	0	1
	Choledocholithiasis			Safely referral for further treatment	1	E	1	0
Hernia								
	Inguinal hernia	Inguinal herniorrhaphy + mesh	Spinal Anesthesia	Recovery	3	O	0	3
	Recurrent inguinal hernia	Inguinal herniorrhaphy + mesh	Spinal Anesthesia	Recovery	1	O	0	1
	Irreducible inguinal hernia	Manual reduction		Recovery	1	E	0	1
Firearm injury								
	Fragmentation	Exploratory laparotomy Liver segment 6 resection Segmental resection of the right colon Bleeding control End colostomy	General Anesthesia	Safely referral for further treatment	1	E	0	1
leus	Ileus + Mass in the descending colon?			Safely referral for further treatment	1	E	1	0
Traffic Accident								
	Intra-vehicle	Grade I Injury at Liver segments 5-8		Referral for further monitoring	1	E	1	0
	Recurrent pilonidal sinus	Excision + Primary suture	Spinal Anesthesia	Recovery	1	O		1
	Pilonidal sinus	Excision + Primary suture	Spinal Anesthesia	Recovery	3	O	1	2
	Pilonidal abscess	Drainage	Local Anesthesia	Recovery	2	O	1	1

Table.1b Analysis of surgical interventions performed during temporary assignment

			Anesthesia Type		Number of Patients	Emergency(E)/ Outpatient Clinic (O)	Female	Male
Lipoma								
	Multiple Lipomas in the Scalp	Lipoma excision	Local Anesthesia	Recovery	2	O	1	1
	Left subcapular mass	Mass excision	Local Anesthesia	Recovery	1	O		1
	Left lumbar subcutaneous mass	Lipoma excision	Local Anesthesia	Recovery	1	O		1
Abscess								
	Subcutaneous extremity abscess	Abscess drainage	Local Anesthesia	Recovery	1	O		1
Anal Region								
	External hemorrhoid	Medical Treatment		Recovery	34	O	11	23
	Internal hemorrhoid	Medical Treatment		Recovery	5	O	1	4
	E. Thrombosed Hemorrhoid	Thrombectomy	Local Anesthesia	Recovery	3	O		3
	Anal Fissure	Medical Treatment		Recovery	26	O	16	10
Peripheral Venous Insufficiency								
	Varicose veins of lower extremities	Medical Treatment		Recovery	13	O	8	5
GI Diseases								
	GERD**	Medical Treatment		Recovery	18	O	7	11
	Gastritis	Medical Treatment		Recovery	32	O	13	19
	IBS***	Medical Treatment		Recovery	14	O	9	5
	Non-specific Abdominal Pain	Medical Treatment		Recovery	9	O	7	2
Thyroiditis								
	Nodular Goitre	Medical Treatment			15	O	8	7
	Thyroid Cancer			Referral for further treatment	2	O	1	1
Breast								
	Breast Mass	Monitoring			19	O	19	0
	Mastitis	Medical Treatment		Recovery	7	O	7	0
	Breast Cancer			Referral for further treatment	2	O	2	0
*:HPB: Hepato pancreato biliary **: GERD:Gastroesophageal Reflux Disease ***IBS: Irritable bowel syndrome								

Discussion

Physicians are of special importance in maintaining and improving the health statuses of individuals who make up the community. Surgeons who have to taken on responsibility of the patient, provide diagnosis, treatment and care to severely ill and fatal patients, as well as provide emotional support to the patients and their relatives in most cases are among the occupational groups that have an intensive workload, surgical labor is the hardest type of medical labor.⁴

It is a known fact that many general surgeons in our country are working under non-optimal and mostly inadequate conditions in terms of colleagues, allied health personnel and medical/surgical facilities. Another general determination is that the majority of general surgeons in our country work with dedication and usually longer than legal working hours, despite these unfavorable conditions. It has been observed that there are some difficulties of being a single doctor of the branch in the assigned province compared to serving as a second or third doctor. The most important of these was the absence of a colleague to consult with and receive an additional opinion regarding his own branch.

As in many countries, general surgeons are densely populated in large cities in our country, and the resulting distribution inequality is also present in our country. This inequality is attempted to be solved by various regulations, and as in our assignment, practitioners and specialists are temporarily assigned to some provinces, when there is a need. Although the number of surgeons that should be allocated to certain population has been reported as 1/25,000 in the international literature, this rate is 1.27 in our country. There is a 27% excess in total according to the standard.⁵ However, in the period between December 2017 and January 2018 when served as a general surgeon with temporary assignment, it was worked as the only general surgeon in Hakkari province including the surrounding districts and the rate of general surgeon per capita was determined as 1/95.000, which was under the interna-

tional standards.

One of the major problems encountered during the process of surgical intervention is the lack of identifying surgical hand tools and devices used and the inadequate knowledge of surgical team, which in turn leads to the prolongation of surgical intervention and increased stress of the surgical team. Therefore, the role of surgical materials in the success of surgical intervention is inarguable. One of the most important problems we also faced was the technical difficulties experienced by the surgeon because of the absence materials that he got used to and use or the presence of different materials.⁶

Social living conditions, geographical region, climate and lifestyle have a determinative effect on diseases. Therefore, the need for healthcare services in each region also varies.^{7,8} Factors such as cultural differences of different populations, tolerance to symptoms, and patients' acceptance of surgical risk affect the rate of surgical interventions. Despite the regional differences, the average number of operations per general surgeon per year is 255 in our country.⁵ Between December 2017 and January 2018, a total of 38 surgeries, elective and emergency, were performed in Hakkari State Hospital where we worked as a single surgeon, which is above the national average. However, two patients, who had an indication for surgery due to gastric perforation and ileus, voluntarily refused to undergo surgery.

The time required to be allocated to a patient by physicians is not a new topic in the medical literature. It has been shown that increasing the time allocated to the patient even by 1 minute leads to improvements in many issues from increased diagnostic accuracy to decreased error percentage.⁹⁻¹² In 2017 (January-October) period, Hakkari State Hospital ranked 44th among the top 100 hospitals with the highest emergency department examination rate.¹³ Between December 2017 and January 2018, outpatient clinic service was provided to a total of 670 patients,

including 124 patients who had emergency consultation examination.

The number of penetrating injuries has been increasing with increasing violence nowadays. Since the hospital is located in a region where terrorism activities take place, especially firearm injuries are more common. In firearm injuries, firearms are divided into 3 different groups as light, medium and high energy depending on their destructive energy. Almost all of the firearm injuries observed in this region were caused by high-energy weapons and their effect on the tissue is more destructive than light-energy weapons. And this led us to encounter unusual firearm injuries compared to firearm injuries observed in other regions.¹⁴⁻¹⁶

We are of the opinion that the presented data analysis of the simultaneous provision of surgical services to both catastrophic firearm injury cases and elective - emergency surgery cases for citizens during this mission, which involved the organization of advanced end surgical hospital, as well as the hospital providing healthcare services to the citizens, will be a sample pilot study and will shed light on in terms of the problems that inexperienced personnel to be assigned for such a mission may face with before the assignment and in terms of the case profile and being prepared for these.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests and any sources of funding for our publication.

For this study, approval was received from Hakkari State Hospital with a letter dated 27.02.2020 and number 90549914/663.03.

References

1. Ergüder T, Esin S, Kutlu L, Kanyılmaz D. Birinci Basamak Sağlık Hizmet Sunumunda Aile Hekimliği Genel Pratisyenlik. *Amme İdaresi Dergisi* 2000; 33(4): 103-111.
2. Tekin F. Türkiye'de Sağlık Hizmetleri Ve Finansmanı Sorunu. *Türkiye Maliye Eğitimi Sempozyumu, Gebze* 1987, 56-85
3. Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi Sonuçları, 2017. (2017,Aralık)
4. Altay B, Gönener D, Demirkıran C. Bir üniversite hastanesinde çalışan hemşirelerin tükenmişlik düzeyleri ve aile desteğinin etkisi. *Fırat Tıp Dergisi* 2010; 15: 10-16 .
5. Terzi C, Okman U, Eryılmaz M. Türkiye'de Genel Cerrahi İnsan Gücü İş gücü-İş Yükü Raporu. *Türk Cerrahi Derneği Yayınları-Ağustos 2009*
6. Işık A. Cerrahi Ekibin Vazgeçilmez Cerrahi El Aletleri: Bilinmesi Gerekenler. *Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi* 2014; 2: 91-99.
7. Cirhinhoğlu, Z. Sağlık sosyolojisi. Ankara: Nobel Yayınları ; 2001.
8. Sarı Ö, Atılgan K. G. Sağlık sosyolojisi: Hastalık ve Sağlığa ilişkin Kavramsal Tartışmalar. Konya: Karatay Akademi Yayınları; 2000.
9. Morrell DC, Evans ME, Morris RW, Roland MO. The five minute consultation: effect of time constraint on clinical content and patient satisfaction. *Br. Med. J.Clin.*1986; 292(3): 870-873.
10. Roland MO, Bartholomew J, Courtenay MJ, Morris RW, Morrell DC. The five minute consultation:effect of time constraint onverbal communication. *Br. Med. J.Clin.*1986; 292(3):874-876.
11. Landau D, Bachner YG, Elishkewitz K, Goldstein L, Barneboim E. Patients views on optimal visit length in primary care. *J. Med. Pract. Manage*, 2007; 23: 12-15.
12. Wilson A, McDonald P, Hayes L, Cooney J. Health promotion in the general practice consultation: a minute makes a difference. *BMJ* 1992; 304(1): 227-230.
13. Her Branşta İlk 100 Hastane' 2017 Yılı Ocak-Ekim Dönemi Poliklinik, Yatış, Yoğun Bakım Ve Acil Servis İstatistikleri.Ankara TC Sağlık Bakanlığı Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü;Aralık 2017
14. Pekdemir M, Cete Y, Eray O, Atilla R, Cevik AA,Topuzoglu A. Determination of the epidemiological characteristics of the trauma patients. *Ulusal Travma Dergisi* 2000; 64: 250-254.
15. Gül M. Epidemiological analysis of trauma cases applying to emergency department, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2003;119:33-36
16. Püsküllüoğlu S, Açıkalm A ,Ay MO ,Kozacı N Avcı A ,Gülen M , İçme F , Satar S. Analysis of Adult Trauma Patients Admitted to Emergency Department. *Cukurova Medical Journal* 2015;40(3):569-579.

The Effect of Anthracycline Chemotherapy on Arterial Stiffness

Antrasiklin Kemoterapisinin Arteriyel Sertlik Üzerine Etkisi

Oğuzhan Ekrem Turan¹, Mustafa Yılmaz², Mürsel Şahin¹

¹ Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Bölümü, Trabzon, Türkiye

² Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bölümü, Trabzon, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Oğuzhan Ekrem Turan

Üniversite caddesi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Bölümü, Ortahisar, 61080, Trabzon, Türkiye

T: +90 530 416 35 03 E-mail: oguzhanekrem@ktu.edu.tr

Geliş Tarihi / Received: 12.01.2020 Kabul Tarihi / Accepted: 21.04.2020

Orcid:

Oğuzhan Ekrem Turan; <https://orcid.org/0000-0003-3557-1682>

Mustafa Yılmaz; <https://orcid.org/0000-0002-1816-0729>

Mürsel Şahin; <https://orcid.org/0000-0003-0245-2038>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(2):191-196) DOI: 10.31832. 673754

Abstract

Objective	Anthracycline-derived chemotherapy for cancer treatment may cause dose-dependent irreversible heart failure. Arterial stiffness is a predictor of cardiovascular events. We aimed to investigate the relationship between chemotherapy and arterial stiffness.
Materials and Methods	Patients diagnosed non-Hodgkin's lymphoma, agreed to receive anthracycline chemotherapy, were included in the study. Arterial stiffness was evaluated with applanation tonometer before, first and sixth cycles of chemotherapy.
Results	There was a tendency to increase first and sixth cycles pulse wave velocity values before anthracycline chemotherapy [9.08 (8.12-9.76), 10.31 (8.22-12.62), 9.64 (8.22-12.62) m/s, $p = 0.053$] but those changes were not reach statistically significance. Augmentation index change did not significantly change between anthracycline chemotherapy cycles ($p = 0.810$). There was also a tendency to decrease first and sixth cycle subendocardial viability ratio values before 151.60 (122.20-188.70) and after 124.30 (94.50-154.10), $p = 0.058$ chemotherapy.
Conclusion	Anthracycline chemotherapy tends to impair arterial stiffness parameters.
Keywords	Chemotherapy; arterial stiffness; anthracycline

Öz

Amaç	Kanser tedavisinde kullanılan antrasiklin türevli kemoterapi doz bağımlı olarak geri dönüşümsüz kalp yetersizliğine sebep olabilmektedir. Arteriyel sertlik kardiyovasküler olayların öngördürücüsüdür. Kemoterapi ile arteriyel sertlik arasındaki ilişkiyi araştırmak amaçlandı.
Gereç ve Yöntemler	Çalışmamıza, Hodgkin dışı lenfoma tanısı alan ve antrasiklin kemoterapisi alacak olan hastalar dahil edildi. Hastaların kemoterapi öncesi, ilk ve altıncı kür kemoterapi sonrası arteriyel sertlik parametreleri aplanasyon tonometri ile değerlendirildi.
Bulgular	Antrasiklin kemoterapi sonrası 1.kür ve 6.kür nabız dalga hızı değerlerinde bazale göre artış eğilimi vardı [9.08 (8.12-9.76), 10.31 (8.22-12.62), 9.64 (8.22-12.62) m/s, $p = 0.053$]. Antrasiklin kemoterapisiyle augmentasyon indeksinde anlamlı değişim olmadı ($p=0.810$). Tedavi öncesi bazal ve altıncı kür kemoterapi sonrası subendokardiyal viabilite oranı değerlerinde azalma eğilimi vardı. [151.60 (122.20-188.70) and 124.30 (94.50-154.10), $p = 0.058$].
Sonuç	Antrasiklin kemoterapisi arteriyel sertlik parametrelerini bozma eğilimi göstermektedir.
Anahtar Kelimeler	Kemoterapi; arteriyel sertlik; antrasiklin

INTRODUCTION

Chemotherapy plays a major role in the management of cancer patients. Anthracycline based chemotherapy developed important improvement in the management of solid and hematologic malignancies.¹ Despite this success, anthracyclines also have undesirable effects. Cardiotoxicity is the best known and may be the most important one. It can occur weeks or months after exposure of anthracyclines.²⁻⁴ Toxicity causes myocardial injury and subsequently reduction of left ventricular ejection fraction (LVEF) can lead to congestive heart failure (HF). It is important to define patient at risk and predict before HF develops.

Arterial stiffening generally occurs as a consequence of multiple factors such as individual properties (e.g. biological aging) and chronic diseases (e.g. hypertension, diabetes, coronary artery disease).⁵ Stiffening in the larger central arterial system significantly associated with systolic hypertension, coronary artery disease, stroke and heart failure.⁶⁻⁸ Also stiffening large arteries increase left ventricular (LV) afterload thus causes LV hypertrophy. As a consequence of these pathological processes HF can be developed. It has been shown that anthracyclines could impair arterial stiffness in cancer patients at the mid and long term.^{9,10} In this study we aim to compare arterial stiffness parameter differentiations between chemotherapy cycles in non-Hodgkin's lymphoma patients.

MATERIAL and METHODS

This study was approved by Karadeniz Technical University Ethic committee (Approved number: 2012/170 and date:12.02.2013), all participants provided informed consent. This study was prognostic cohort study. The study consisted of 10 newly diagnosed non-Hodgkin's lymphoma patients who agreed to receive 6 cycle anthracycline based chemotherapy. Patients were enrolled the study between March 2013 to December 2013. Patients with history of coronary artery disease, heart failure, chronic kidney disease, carotid sinus syndrome and/or unable to measure arterial stiffness parameters because of local infection were

excluded.

Measurement of Arterial Stiffness

SphygmoCor system (AtCor Medical, Sydney, Australia) was used to assess the arterial wall properties with the foot-to-foot method for aortic pulse wave velocity (PWV).¹¹ Aortic PWV was calculated with the time shift between the appearance of both waves at the first and the second sites. The distance between the carotid to femoral side was measured on the body surface to determine aortic PWV. The average of measurements gained from calculation over 9-10 cardiac cycles of a period after the exclusion of extreme values. Radial artery pressure waveforms were recorded at the wrist, using applanation tonometry with a high-fidelity micromanometer (Millar Instruments, Houston, Texas). After 20 sequential waveforms had been acquired and averaged, a validated generalized mathematical transfer function was used to synthesize the corresponding central aortic pressure waveform.¹² Augmentation index (AIx) and augmentation pressure (AP) were derived from this with the technique of pressure waveform analysis.¹¹ The AIx was defined as the AP divided by pulse pressure and expressed as a percentage. AIx is dependent upon the elastic properties of the entire arterial tree (elastic and muscular arteries). In addition, because AIx is influenced by heart rate, an index normalized for heart rate of 75 bpm (AIx@75) was used which described before.¹³ Only high-quality recordings, defined as an in-device quality index of > 80% were included in the analysis. All measurements were performed with the patient in the supine position in a quiet temperature-controlled room after a brief rest period of at least 5 minute by an experienced cardiologist. All parameters were measured for each patient within 24 hours at baseline, after first and sixth cycle of chemotherapy.

Echocardiography

All patients were evaluated in the echocardiography laboratory using a Vivid 7 system (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway). Echocardiographic examination was

performed in the left lateral outward position in all subjects on standard parasternal and apical images. Left ventricular end systolic and diastolic diameters and volumes and diastolic function parameters were measured within 24 hours after basal and final chemotherapy cycles. Ejection fraction was measured with modified Simpson's method.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed by using the SPSS software (Version 23.0, SPSS, Inc., Chicago, IL). Variables were investigated using visual (histograms, probability plots) and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk's test) to determine whether or not they were normally distributed. All variables were non-normally distributed and they were represented using median, minimum and maximum values. For continuous dependent variables Friedman test was used to compare the differences. After Bonferroni correction p-values less than 0.017 were considered statistically significant. After the significance determined Wilcoxon test was used to compare binary groups. A p-value less than 0.05 were considered statistically significant to this subanalysis.

RESULTS

The median age of the patients was 52 years old and 80% were female. Other characteristics of the patients are given in Table 1. The mean total cumulative dose of doxorubicin treatment was 436 ± 94 mg/m² of all patients. Before and after chemotherapy LV end-systolic diameter (LVSD) (27 and 29 mm, $p = 0.010$ respectively) was significantly increased and LVEF was significantly decreased (65.50 to 62%, $p < 0.05$). The Tei index was found to be similar with at the baseline and after sixth chemotherapy cycles. Table 2 shows echocardiographic data of the study patients before and after chemotherapy.

Table 1. Baseline demographic and laboratory parameters of the study patients (n=10)

Variables	Values
Age (years)	52 (36-68)
Female gender, n %	8 (80%)
Hypertension, n (%)	2 (20%)
Dyslipidemia, n (%)	2 (20 %)
Smoking, n (%)	1 (10 %)
ACE inh., n (%)	2 (20%)
Beta blocker, n (%)	2 (20 %)
Statin, n (%)	2 (20 %)
BMI (kg/m ²)	25 (22-29.50)
BSA (m ²)	1.80 (1.60-1.90)
Systolic blood pressure, mmHg	124.50 (111.50-133.50)
Diastolic blood pressure, mmHg	75 (67-82)
Glucose (mg/dl)	90 (77-101)
Creatinine (mg/dl)	0.82 (0.66-1.01)
Hemoglobin (g/dl)	12.30 (11.70-12.90)
Platelet (103/mm ³)	259 (188-302)

All continuous variables represented as median (min-max). Categorical variables represented as number and percentages.
 Abbreviations: SD: Standart deviation, ACE: Angiotensinogen converting enzyme, BMI: Body mass index, BSA: Body surface area

Table 2. Echocardiographic data of the study patients before and after chemotherapy

Variables	Before chemotherapy	After chemotherapy	P value
LVSD (mm)	27 (23.50-31)	29 (26.50-31.50)	0.010
LVDD (mm)	44.50 (42-49.50)	47 (44-50.50)	0.060
LVSV (ml)	31 (23.50-38)	33.50 (25-41)	0.400
LVDV (ml)	90.40±23.20	83±10.20	0.240
EF (%)	65.50 (63-68.50)	62 (59-65.50)	0.010
LA (mm)	34.50 (31.50-36-50)	35 (32-38)	0.320
E/A	1.24 (1-1.55)	1.1 (0.90-1.30)	0.220
DT (ms)	238.90 (155.40-291.50)	196.70 (145.60-233.80)	0.180
Tei index	0.34 (0.26-0.45)	0.32 (0.23-0.42)	0.130

All continuous variables represented as median (min-max). Categorical variables represented as number and percentages. Wilcoxon test was used to compare the groups.
 Abbreviations: SD: Standart deviation, LVSD: Left ventricle systolic diameter, LVDD: Left ventricle diastolic diameter, LVSV: Left ventricle systolic volume, LVDV: Left ventricle diastolic volume, EF: Ejection fraction, LA: Left atrium, DT: Deceleration time

A statistically significant difference was not found between all groups PWV values [9.08 (8.12-9.76) vs 10.31 (8.22-12.62) and 9.64 (8.22-12.62); baseline, first and sixth cycles of chemotherapy, respectively $p = 0.053$] (Figure 1A)

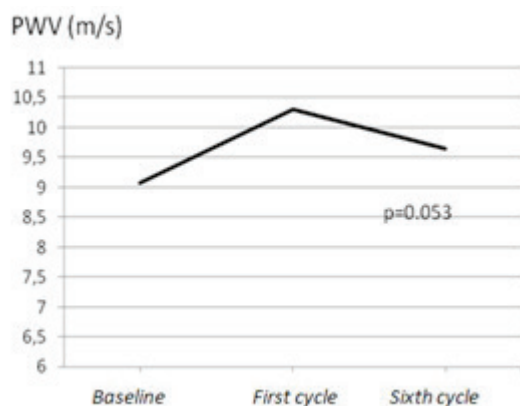
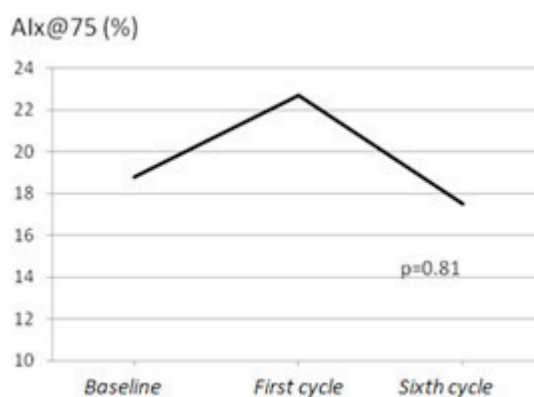


Figure 1. Arterial stiffness parameters changes between baseline and after chemotherapy cycles. A (upper): PWV, B (lower): Alx@75 (%), C (right): SEVR (%)

Also Alx @ 75 % values were not found to be statistically different between baseline and anthracycline chemotherapy cycles ($p=0.400$) (Figure 1B)



The median basal subendocardial viability (SEVR %) rate was 151.60. The SEVR % decreased to 130.60 after first cycle but not statistical significantly ($p=0.060$). However SEVR % was significantly decreased after sixth cycle of chemotherapy compared to baseline [151.60 (122.20-

188.70) vs 124.30 (94.50-154.10), $p=0.047$] (Figure 1C).

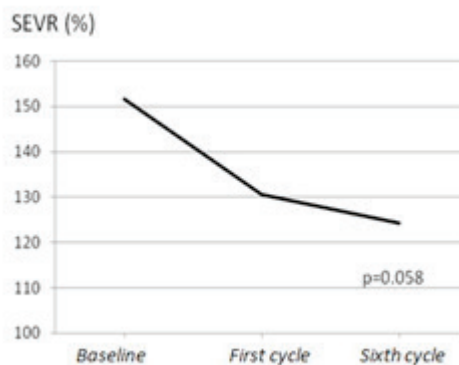


Table 3 presents the median values of baseline, first and sixth cycle chemotherapies arterial stiffness parameters.

Variables	Baseline	First cycle	Sixth cycle	P value
PWV, m/s	9.08 (8.12-9.76)	10.31 (8.22-12.62)	9.64 (8.22-12.62)	0.053
AP, mmhg	8.60 (2-15.50)	9.40 (2.80-14.40)	8 (2-12.40)	0.547
Alx@75, %	18.80 (7-27.80)	22.70 (9-33.60)	17.50 (4-33.70)	0.810
SEVR, %	151.60 (122.20-188.70)	130.60 (98-160.60)	124.30 (94.50-154.10)	0.058
Heart rate, bpm	69 (58-71)	72 (60-84)	77 (69-86)	0.121

All continuous variables represented as median (min-max). Categorical variables represented as number and percentages. Freidman test was used to compare the differences between all grupos. After the significance determined Wilcoxon test was used to compare binary groups
 Abbreviations: SD: Standart deviation, PWV: Pulse wave velocity, AP: Aortic augmentation pressure, Alx@75: Augmentation index normalized with 75 bpm heart rate, SEVR: Subendocardial viability rate

DISCUSSION

Our study results revealed between anthracycline chemotherapy cycles PWV increased, SEVR decreased, Alx not changed. But all those changes did not reach statistically significance. Those findings have some contributions to the management of cancer survival patients.

Patient and therapy related risk factors play important role in chemotherapy induced HF.¹⁴ Patient related risk factors

were advanced age, hypertension, diabetes mellitus and coronary artery disease.¹⁵ In our study 20% of patients had hypertension and they were at the mid ages. Therapy related risk factors mainly related to total cumulative dosage of anthracyclines. Also combination of cancer therapy with other chemotherapeutic agents and mediastinal irradiation increase the risk. The total cumulative dosage exceed 400–600 mg/m² HF risk increased.¹⁵ Our study patients were consisted of non-Hodgkin lymphoma with same therapy cycle protocole and they did not receive mediastinal irradiation but received 436 ± 94 mg /m² total cumulative dosage which potentially had a risk of HF developing. In the literature anthracycline cardiotoxicity is defined as 20% and more decrease in LVEF when baseline LVEF is normal (≥50%), or 10% or more decrease when baseline LVEF is not normal.¹⁶ There were significantly LVEF reduction determined in our study but those levels were not met the systolic dysfunction level. Also the Tei index, which shows global (systolic and diastolic) function of LV, was not affected by the exposure of anthracycline chemotherapy. Between anthracycline therapy cycles arterial stiffness tent to impair in our study. Thus could be an early marker of subclinical changes.

The mechanism of anthracycline-induced cardiotoxicity remains unclear, though it is likely to be reactive oxygen species related DNA damage.¹⁷ Anthracyclines cause nitric oxide (NO) synthesis corruption in vascular endothelium and thus cause endothelial dysfunction.^{18,19} It has been shown that decreased nitric oxide production was associated with arterial stiffness.²⁰ In addition, a decrease in total antioxidant capacity levels also has been shown to be associated with arterial stiffness.²¹ These effects of anthracyclines may lead to an increase arterial stiffness parameters in the first encounter and after-treatment. Recently a magnetic resonance imaging modality used arterial stiffness measurements study showed within 4 months of exposure to an anthracycline results a significant increase in aortic stiffness.¹⁰ This study consisted of 53 solid and hematologic malignency patients. They found aortic distensibility and

PWV were related aortic stiffness that is an independent predictors of cardiovascular diseases. We used an another arterial stiffness measurement method which was well established and had an at the border changes PWV and other aortic stiffness parameters.

Our study has some limitations. First is the small number of patients. Second we did not follow patients' HF symptoms and thus prevented to compare the relation between subclinical ejection fraction impairment with clinical symptoms.

In conclusion, arterial stiffness parameters might be use for a marker of subclinical myocardial dysfunction of anthracycline chemotherapy patients. Needs for further clinical follow up trials to show also arterial stiffness parameters could be a potential marker in the long term.

This study was approved by Karadeniz Technical University Ethic committee (Approved number: 2012/170 and date:12.02.2013), all participants provided informed consent

References

1. Volkova M, Russell R 3rd. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Curr Cardiol Rev* 2011;7:214-220.
2. Gianni L, Herman EH, Lipshultz SE, Minotti G, Sarvazyan N, Sawyer DB. Anthracycline cardiotoxicity: From bench to bedside. *J Clin Oncol* 2008;26:3777-3784.
3. Singal PK, Iliskovic N: Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1998;339:900-905.
4. Carver JR, Shapiro CL, Ng A, Jacobs L, Schwartz C, Virgo KS, Hagerty KL et al.: American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: Cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol* 2007;25:3991-4008.
5. Shirwany NA, Zou MH. Arterial stiffness: a brief review. *Acta Pharmacol Sin* 2010;31:1267-1276.
6. Franklin SS, Gustin Wt, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. *The Framingham Heart Study. Circulation* 1997;96:308-15.
7. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitchalam L, Kupelian V, Simonsick EM, et al. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation* 2005;111:3384-90.
8. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 1999;281:634-9.
9. Herceg-Cavrak V, Ahel V, Batimica M, Matec L, Kardos D. Increased arterial stiffness in children treated with anthracyclines for malignant disease. *Coll Antropol*. 2011;35:389-95.
10. Chaosuwanakit N, D'Agostino R Jr, Hamilton CA, Lane KS, Ntim WO, Lawrence J et al. Aortic stiffness increases upon receipt of anthracycline chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28:166-72.
11. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D et al. European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27:2588-605.
12. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension* 2001;38:932-7
13. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol* 2000;15:263-70.
14. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozenzweig Met al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91:710-7.
15. Bloom MW, Hamo CE, Cardinale D, Ky B, Nohria A, Baer L et al. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure: Part 1: Definitions, Pathophysiology, Risk Factors, and Imaging. *Circ Heart Fail* 2016;9:e002661.
16. McGowan JV, Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017;31:63-75.
17. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1998;339:900-5.
18. Wolf MB, Baynes JW. The anti-cancer drug, doxorubicin, causes oxidant stress-induced endothelial dysfunction. *Biochim Biophys Acta* 2006;1760: 267-71.
19. Duquaine D, Hirsch GA, Chakrabarti A, Han Z, Kehrher C, Brook R et al. Rapid-onset endothelial dysfunction with adriamycin: evidence for a dysfunctional nitric oxide synthase. *Vasc Med* 2003;8:101-7.
20. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JB, Usui M, Ueda S, Okuda Set al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999;99:1141-1146.
21. Gedikli O, Ozturk S, Yilmaz H, Baykan M, Kiris A, Durmus I et al: Low total antioxidative capacity levels are associated with augmentation index but not pulse-wave velocity. *Heart Vessels* 2009;24:366-70

2018 Yılında Tek Merkezde Primer Perkutan Koroner Girişim Yapılan Hastaların Klinik Özellikleri, Anjiyografi İşleminin ve Hastane İçi Klinik Sonuçların Analizi

Analysis of In-Hospital Clinical Outcomes and Angiography Procedures of Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention in a Single Center in 2018

Salih Şahinkuş¹, Muhammed Necati Murat Aksoy¹, Ercan Aydın², Emre Eynel¹, Çağla Akçay¹, İbrahim Kocayigit¹, Yusuf Can¹, Harun Kılıç¹, Ramazan Akdemir¹

¹ Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, SAKARYA

² Vakfıkebir Devlet Hastanesi, TRABZON

Yazışma Adresi / Correspondence:

Salih Şahinkuş

Güllük Mah. Adnan Menderes Cd. Sağlık Sk. Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adapazarı/Sakarya

T: +90 506 471 35 99 E-mail : drsalihshankus@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 12.12.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 01.05.2020

Orcid :

Salih Şahinkuş <https://orcid.org/0000000315585761>

Muhammed Necati Murat Aksoy <https://orcid.org/0000000277220330>

Ercan Aydın <https://orcid.org/0000000187433762>

Emre Eynel <https://orcid.org/0000000284593418>

Çağla Akçay <https://orcid.org/000000030924352X>

İbrahim Kocayigit <https://orcid.org/0000000182959837>

Yusuf Can <https://orcid.org/0000000245357367>

Harun Kılıç <https://orcid.org/0000000213585015>

Ramazan Akdemir <https://orcid.org/0000000222623087>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(2):197-204) DOI: 10.31832 smj.658235

Öz

Amaç	Primer perkutan koroner girişim (pPKG), ST elevasyonlu miyokard infarktüsünde (STEMI) ölüm başta olmak üzere klinik sonuçları fibrinolitik tedaviye kıyasla daha iyi olması üzerine, önerilen ve gittikçe daha yaygın kullanılan tedavi yöntemidir. Amacımız hastanemizde bir yıl içinde yapmış olduğumuz pPKG işlemlerinin ve hastane içi klinik sonuçlarının istatistiksel analizini yapmaktır.
Gereç ve Yöntem	Ocak 2018 ile Aralık 2018 arasında pPKG ile tedavi edilmiş STEMI hastaları retrospektif olarak hastane kayıtlarından belirlendi, anjiyografi görüntüleri izlendi, hastane içi mortalite ve iskemik-kanama-prosedürel komplikasyon oranları analiz edildi.
Bulgular	Acil pPKG tedavisi amacıyla kateter laboratuvarına alınmış olan 982 hasta belirlendi. İşlem başarısı oranı %96.9 idi. Ortalama (Ort.) yaş kadın hastalarda (69±11) erkeklerde (59±12) göre daha fazlaydı. Ortalama kapı-balon zamanı (KBZ) 60.0±18 dk. olup, hastaların %94.5'inde <90dk. KBZ hedefine ulaşıldı. Ponskiyon yeri ile ilişkili komplikasyon oranına bakıldığında radyal ponskiyon femoral ponskiyona göre daha güvenli bulundu (%1.4 v.s. % 3.5, p=0.037). Kardiyojenik şokta olan hastaların mortalite oranı %76.0'di. STEMI hastane içi mortalite oranı %8.6 saptandı. Mortal seyreden grupta yaş ort. sı daha yüksekti (69±14 v.s. 60±12, p<0.001) ve kadın cinsiyette ölüm oranı (%15.0 v.s. % 6.8, p<0.001) erkeklerdeki ölüm oranına göre anlamlı olarak daha fazla saptandı.
Sonuç	Verilerimiz neticesinde, STEMI hastalarında mortalite özellikle kardiyojenik şok tablosundaki hastalar ile, ileri yaş ve kadınlarda daha yüksek saptanmıştır. STEMI hastalarında pPKG kliniğimizde yüksek başarı oranı ile uygulanmaktadır.
Anahtar Kelimeler	Primer perkutan koroner girişim; miyokard infarktüsü; koroner arter hastalığı

Öz

Objective	Primary percutaneous coronary intervention (pPCI) in the treatment of STEMI is the recommended and increasingly widely used treatment modality, since the clinical outcomes are better than fibrinolytic therapy. The aim of this study is to evaluate of pPCI procedures and in-hospital clinical outcomes in one year period.
Materials and methods	Between January 2018 and December 2018, patients with STEMI who underwent pPCI were reviewed from hospital records retrospectively. Ischemic-bleeding-procedural complications and in-hospital mortality rates were analyzed.
Results	982 patients with STEMI who were admitted to emergency department for pPCI were identified. The success rate of the procedure was 96.9%. The mean age of the patients was higher in female patients (69 ± 11) than in men (59 ± 12). Average door-to-balloon time (DBT) was 60.0 ± 18 min. Target DBT (<90min) was achieved in 94.5% of the cases. Radial puncture was found safer than femoral puncture (1.4% vs. 3.5%, p = 0.037). Mortality rate of the patients with cardiogenic shock was 76.0%. In-hospital mortality rate of the STEMI patients was 8.6%. Patients who died were older than the survivors (69 ± 14 v.s. 60 ± 12, p < 0.001). Mortality rate in females was higher than that in men (15.0% v.s. 6.8%, p < 0.001).
Conclusion	In conclusion, in patients with STEMI mortality was higher especially in cardiogenic shock, elder age and female sex. pPKG is applied with high success rate to the patients with STEMI in our clinic.
Keywords	Primary percutaneous coronary intervention; myocardial infarction; coronary artery disease

GİRİŞ

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en sık görülen ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Bunun %60'ı da koroner arter hastalığı (KAH) ile ilişkilidir.¹ ST elevasyonlu miyokard infarktüsünde (STEMI) akut KAH'ın en ölümcül tipi olup, mortalitesi %20'ye kadar çıkmaktadır.² Acil reperfüzyon tedavisinde dakikaların bile çok önemli olduğu STEMI'da, mortaliteyi ve komplikasyonları azaltması nedeniyle primer perkutan koroner girişim (pPKG) önerilen tedavi stratejisidir.³

Çalışmamızda bir yıl içinde, sadece tek merkezde STEMI tanısıyla, pPKG amacıyla kateterizasyon laboratuvarına alınan toplam 982 hastanın klinik özelliklerini, anjiyografik işlemin özelliklerini ve sonuçlarını, hastane içi komplikasyon ve ölüm oranlarını inceledik ve bazı alt gruplarda karşılaştırmalar yaptık. Amacımız pPKG sonuçlarımızın verilerine göre kliniğimiz açısından eksiklerimizin giderilmesi ve literatüre STEMI popülasyonu yoğun olan merkezimizin vaka sayısı ve özellikleri ile katkıda bulunmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız kesitsel tipte tanımlayıcı olarak planlanmış, retrospektif bir çalışmadır. 1 Ocak-31 Aralık 2018 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi kardiyoloji kliniğinde anjiyografi yapılan yaklaşık 6000 hasta arasından, pPKG amacıyla kateter laboratuvarına alınan 982 hastanın verilerine kateter laboratuvarı ve hastane veri tabanı kayıtlarından ulaşıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar elektrokardiyografide (EKG) ST segment elevasyonu saptanması üzerine acil pPKG amacıyla işleme alınan hastalardı. Hastanemizde 7 gün 24 saat sürekliliği pPKG hizmeti verilmesi nedeniyle primer fibrinolitik tedavi uygulanan hastamız yoktu. Dış merkezden fibrinolitik tedavi sonrası kurtarıcı PKG amacıyla merkezimize yönlendirilen hastalar dışlama kriteriydi.

Demografik özellikler, hastane içi komplikasyon ve mortalite sonuçlarına hasta dosyalarından ve epikriz bilgilerinden ulaşıldı. Hastanın koroner arterleri ile ilgili verilere

kateter laboratuvarındaki kayıtlardan ulaşıldı. İşlem süresi, hastanın anjiyografi masasına yatışı esnasında yapılan giriş kaydı ile anjiyografide alınan son görüntü kaydı arasındaki zaman olarak belirlendi. Laboratuvar-balon zamanı (LBZ), hastanın pPKG amacıyla kateter laboratuvarına girişi ile STEMI'dan sorumlu lezyonun kılavuz tel ile geçilmesi arasındaki süre olarak değerlendirildi. Kapı-balon zamanı (KBZ) ise, hastanın acil servise başvuru dakikası hastane veri tabanından elde edilerek, bu dakika ile kılavuz telin STEMI'dan sorumlu koroner lezyondan geçmesi arasındaki zaman aralığı olarak belirlendi.

Ejeksiyon fraksiyonu (EF), hastanın pPKG işlemi sonrası koroner yoğun bakımda ilk 24 saat içinde yapılan ekokardiyografisinde, kontrol EF ise taburculuk öncesi yapılan ekokardiyografideki EF değeri olarak tanımlandı. Aritmi, hastanın pPKG işlemine alınmadan önce veya pPKG işlemi esnasında saptanan ventriküler fibrilasyon (VF), ventriküler taşikardi (VT) ve 2.-3. derece atriyoventriküler (AV) bloklar olarak tanımlanmıştır.

Etik kurul onamı alınmıştır, tarih: 02/12/2019, no: 71522473/050.01.04/182. Sakarya Üniversitesi etik kurulu.

İstatiksel Analiz

Hasta verilerinin istatiksel analizi SPSS 22.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler sayı veya yüzde, sürekli değişkenler ortamala \pm standart sapma olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma sahip olup olmadığına Kolmogorov-Smirnov testiyle bakılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Bağımsız grupların karşılaştırılmasında parametrik Student t test ile yapıldı. 0.05 in altındaki p değerleri istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

9 yıldır pPKG tedavisi uygulayan merkezimizde, STEMI nedeni non-obstruktif koroner arterler (MINOKA) olan durumlar ve sorumlu koroner arterdeki anatomik-patolojik nedenlerle invaziv kardiyoloğun acil stentleme tedavisi-

ni tercih etmemesi gibi nedenler dışlandığında kliniğimizin pPKG başarı oranı % 96.9 olduğu saptanmıştır.

40 hastada koroner anjiyografide (KAG) aterosklerotik tıkanıcı koroner arter hastalığı saptanmamış olup, EKG'de ST elevasyonuna neden olan durumlar tablo 1'de belirtilmiştir.

Tanı	Sayı	Yüzde
Vazospastik angina	16	%40
Yavaş akım	8	%20
Miyoperikardit	4	%10
Miyokardiyal köprüleşme	4	%10
Ani kardiyak ölüm	4	%10
Koroner çıkış anomalisi	2	%5
Erken repolarizasyon	1	%2.5
Non-Kompakt kardiyomyopati	1	%2.5

STEMI= ST elevasyonlu miyokard infarktüsü, MINOKA= Miyokardial infarktüsün nedeni non-obstruktif koroner arterler

Vasospastik angina tanısı, anjiyografik görüntülemeye kritik darlığı olup, intrakoroner olarak uygulanan nitrat tedavisi sonrası yapılan kontrol görüntülemeye koroner arter lezyonunun olmadığı tespit edilerek konulmuştur. Ani kardiyak ölüm (AKÖ) tanılı 4 hasta ise anjiyografik olarak koroner arterlerinde lezyon-diseksiyon-trombus gibi herhangi bir intrakoroner patoloji saptanmamış, anjiyografik açıdan normal koroner arterleri olan, AKÖ nedeni olarak Akut koroner sendrom (AKS) düşünülmeyen, sonrasında klinik takibinde ekstrakardiyak tanı konulmuş hastalardır.

Yapılan KAG sonucunda pPKG yapılması planlanan 942 hasta saptanmıştır. Hastaların %78'i erkek, %22'si kadındır. Yaş ort.ı erkek hastalarda 59±12 yaş ve kadın hastalarda 69±11 olarak saptanmıştır. Cinsiyetler arasında yaş ve bazı klinik özgeçmişler istatistiksel olarak anlamlı farklıdır (Tablo 2).

Tablo 2. STEMI tanılı hastalarda cinsiyetlere göre temel klinik özelliklerin karşılaştırılması.

Klinik özgeçmiş	Erkek n=735 (%78)	Kadın n=207 (%22)	P değeri
Yaş, ortalama±SD	59±12	69±11	<0.001
Aktif sigara içiciliği, n (%)	477 (%78.5)	66 (%31.9)	<0.001
Hipertansiyon, n (%)	252 (%34.3)	129 (%62.3)	<0.001
Diyabetes mellitus, n (%)	145 (%19.7)	71 (%34.3)	<0.001
Dislipidemi, n (%)	90 (%12.2)	26 (%12.6)	0.903
Koroner arter hastalığı, n (%)	136 (%18.5)	33 (%15.9)	0.396
Stent öyküsü, n (%)	94 (%12.8)	24 (%11.6)	0.646
Koroner by-pass öyküsü, n (%)	30 (%4.1)	6 (%2.9)	0.433
İskemik inme, n (%)	14 (%1.9)	6 (%2.9)	0.381

SD=Standart sapma.

Anjiyografik ve prosedürel veriler

Hastaların acil servise başvuru saatlerine göre gündüz, akşam ve gece olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. 08:00-15:59 saatleri arasında başvuran hastalar gündüz, 16:00-23:59 saatleri arasında başvuran hastalar akşam, 00:00-07:59 saatleri arasında başvuran hastalar ise gece başvurmuş olarak kabul edilip kategorize edilmiştir. Klinik özellikleri, komplikasyon oranları ile başvuru saatleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ölüm sayısal olarak gece daha sık saptanmış (gece %11.7, gündüz %6.4, akşam %9.8, p = 0.074) ancak istatistiki açıdan anlamlı değere ulaşmamıştır.

Hastaların %42.2'si anterior MI, %51.8'i inferior MI, %2.9'u lateral MI, %1.7'si posterior MI, %0.9'u ana koroner/ 3 damar hastalığı ve %0.6'sı ani kardiyak ölüm tanıları ile işleme alınmıştır.

942 hastanın ortalama syntax skoru 8.0±3 olup, syntax skoru <22 olan 917 (%97.3) hasta ve ≥22 olan 25 (%2.6) hasta saptanmıştır.

Ort. KBZ 60.0±18dk.saptanmıştır (minimum[*min.*] 11dk, maksimum[*maks.*]704 dk.). Acil serviste EKG ile STEMI tanısı konulamamış, kardiyoolojiye non-STEMI ön tanısıyla troponin takibi yapıldıktan sonra konsulte edilen ve bu nedenle STEMI tanısı ve pPKG işlemi geciken hastalar dışlandığında ort. KBZ 44.7±16dk'dır (min. 11 dk, maks. 212 dk). KBZ<60dk. olan hasta sayısı 691 (%84.8), 60-90 dk. arasında 79 (%9.7), > 90dk olan hasta sayısı 45 (%5.5) dir. Ort. LBZ 20.0±8dk. olup (min.4dk, maks. 86 dk.), ort. pPKG işlem süresi ise 33.8±16dk'dır (min. 11 dk., maks. 112 dk.).

Trombüs aspirasyonu yapılma oranı %4.8, non-compliant (NC) balon ile postdilatasyon yapılma oranı %9.3, pPKG işlemi esnasında kompleks işlem uygulama oranı %2.2 olduğu saptanmıştır. NC ile postdilatasyon yapılan hastalarda postdilatasyon yapılmayan hastalara göre, aktif sigara içiciliğinin (%81.9 v.s. % 66.9, p=0.002), stent öyküsü olmasının (%23.9 v.s. %11.4, p=0.001) ve işlem sonrası hastane içi stent trombozu (%9.1 v.s. % 2.8, p=0.002) gelişmesinin daha yüksek oranda olduğu belirlenmiştir. Postdilatasyon yapılan hastalarda stent trombozunun daha sık görülmesi, stent ile istenilen optimal açıklığa ulaşamayan, daha tromboze, daha kalsifiye daha zor koroner lezyonlarda NC balon ile postdilatasyon uygulanması zorunluluğu açıklanabilir.

512 (%54.3) hastaya radyal ponksiyon ile, 341 (%36.1) hastaya femoral ponksiyon ile işlem yapılmış olup, 89 (%9.4) hastada ise radyal ponksiyonla işleme başlanmış ancak işleme femoral yol ile devam edilmesi gerekmiştir. Femoral ponksiyon ile işlem yapılan hastaların yaş, ko-morbid hastalıklar ile KAH ve CABG öyküsü oranları radyal ponksiyon grubuna göre anlamlı olarak yüksektir (Tablo 3). Yaşı daha ileri, daha çok risk faktörü bulunan hastalarda femoral ponksiyon tercih edildiği için, bu grupta mortalite doğal olarak daha yüksektir. Giriş yeri komplikasyon oranları femoral ponksiyon aleyhine anlamlı olarak farklıdır. Radyal ponksiyon ile yapılan pPKG işlemlerinde ortalama KBZ 8.6 dk. daha fazladır.

Tablo 3. Radyal ve femoral yol ile pPKG yapılan hastalarda klinik özelliklerin ve komplikasyon oranlarının karşılaştırılması.

Özellikler	Radyal n=512 (%60)	Femoral n=341 (%40)	P
Yaş, ortalama±SD	58±11	65±13	<0.001
Erkek, n (%)	429 (%83.8)	242 (%71)	<0.001
Kadın, n (%)	80 (%16.2)	99 (%29)	
Aktif sigara içiciliği, n (%)	396 (%77.3)	194 (%56.9)	<0.001
Hipertansiyon, n (%)	171 (%33.4)	169 (%49.6)	<0.001
Diyabetes mellitus, n (%)	104 (%20.3)	86 (% 26.1)	0.048
Dislipidemi, n (%)	41 (%8.0)	59 (%17.3)	<0.001
Koroner arter hastalığı, n (%)	67 (%13.1)	85 (%24.9)	<0.001
Stent öyküsü, n (%)	56 (%10.9)	48 (%14.1)	0.170
Koroner by-pass öyküsü, n (%)	3 (%0.6)	32 (%9.4)	<0.001
İskemik inme, n (%)	8 (%1.6)	12 (%3.5)	0.064
Kapı balon zamanı, dk (ort.±SD)	61.6±18	53.0±15	0.047
Aritmi, n (%)	24 (%4.7)	70 (%20.5)	<0.001
Giriş yeri komplikasyonu, n (%)	7 (%1.4)	12 (%3.5)	0.037
Kontrast madde nefropatisi, n (%)	12 (% 2.3)	7 (%2.1)	0.778
Ölüm , n (%)	14 (%2.7)	62 (%18.2)	<0.001

pPKG= Primer perkutan koroner girişim, SD=Standart sapma.

Hastaların %68.2'si tek damar , %23.2'si iki damar, %8.4'ü çok damar KAH hastasıdır. Çok damar KAH olanlarda ölüm insidansı artmaktadır (tek damar KAH: %6.4, iki damar KAH: %11.4, çok damar KAH: %19.3, p<0.001).

Bir hastaya kardiyojenik şok nedeniyle intraaortik balon pompası takılmıştır. Biri RCA çıkış anomalisi nedeniyle acil pPKG ile revaskülarize edilememesi, biri lezyonun tel ile geçilememesi nedeniyle 2 hastaya anjiyografi sonrası trombolitik tedavi uygulanmış olup, biri sonrasında stent ile biri medikal tedavi edilmiştir. 1 hasta gebe iken STEMI geçirmiştir ve post-MI 4. gün ex olmuştur. 5 tane konjenital koroner çıkış anomalisi, 2 tane konjenital sağ subklavyan arter çıkış anomalisi (arteria lusoria) saptanmıştır. 1

tane koroner-pulmoner arter fistül saptanmıştır. 5 hastanın aktif malignitesi bulunmaktaydı (1 akciğer, 1 karaciğer, 1 mesane, 1 testis ve 1 pankreas tümörü). 1 hasta böbrek transplantlı idi. 7 tanesi atriyal fibrilasyon 1 tanesi protez mekanik mitral kapak nedeniyle olmak üzere 8 hasta coumadin kullanmaktaydı. 9 hastanın bilinen periferik arter hastalığı öyküsü mevcuttu. 1 hastada poliklinikte efor testi esnasında STEMI gelişti ve pPKG ile tedavi edildi. 10 hasta diğer kliniklerde yatmakta iken STEMI teşhisi ile devir alındı ve bunlardan 2 tanesi postoperatif MI tanılıydı. 2'si acil teşhisi konularak, operasyon için kalp damar cerrahisine devredildi.

pPKG işlemi esnasında 799 (%84.8) hastaya stent işlemi uygulanmıştır. Stent takılmayan 143 hastadan 70 (%48.9) hastaya sadece balon ile revaskülarizasyon işlemi uygulanmıştır. Stent takılmamasının başlıca nedenleri; sorumlu koroner arterin ince-tortioz-kalsifik olması, yoğun trombus nedeniyle balon ile pPKG uygulanıp, antiagregan-anti-koagülan infüzyonu sonrası kontrol KAG önerilmesi, eski stent trombozuna balon ile pPKG yapılması ve cerrahi koroner revaskülarizasyon önerilmesi gibi durumlardır.

Komplikasyonlar

Yapılan pPKG işlemi sonucu 25 (%2.6) hastada hastane içi stent trombozu (ST) gelişmiştir. Bunların 13'ü (%52) akut olup beş hastaya tekrar stentleme yapılmıştır, 12'si(%48) subakut ST olup, 8 hastaya tekrar stent implante edilmiştir. Tüm ST vakalarımıza GpIIb/IIIa antagonisti infüzyonu verilmiştir. Genel olarak 942 hastada pPKG işlemi sonrası GpIIb/IIIa antagonisti infüzyonu kullanılma oranı ise %6.9'dur.

Başarılı revaskularizasyon uygulanana dek, işleme alınmadan önce veya işlem esnasında kateter laboratuvarında aritmi insidansı %10.8 (102 hasta) olup; 59 VF, 6 VT, 36 AV tam blok ve 1 Mobitz tip 2 blok görüldüğü belirtilmiştir. AV tam blok ile başvuran hastaların %72.2'sine geçici pacemaker implante edilmiştir.

Hastane içi görülen MI komplikasyonu, 75 kardiyojenik şok, 1 iskemik mitral yetersizliği, 1 apikal trombus, 1 ventriküler anevrizma ve 2 post-MI perikardit olmak üzere 80 (%8.1) vaka saptanmıştır. Post-MI, 3 tanesi birinci gün, 1 tanesi ikinci gün ve 1 tanesi dördüncü günde olmak üzere toplam 5 hastada iskemik inme gelişmiştir. İşlem ile ilgili komplikasyon olarak, 3 radyal oklüzyon, 1 sağ boyun hematomu, 3'ü kolda, 8'i kasıkta olmak üzere toplam 11 tane ponksiyon yerinde anlamlı hematoma, 1 femoral A-V fistül, 2 psödoanevrizma, 1 tane sonrasında greft stent ile perkutan olarak tedavi edilen sağ ilyak arter rüptürü, 1 tane RCA'da stent sıyrılması olmak üzere toplam 20 (%2.1) hastada komplikasyon gelişmiştir. Toplam 19 (%2.0) hastada kanama görülmüş olup 15'i giriş yeri ile ilişkili, 4 tanesi ise üst gastrointestinal sistem kanamasıdır.

27 (%2.74) hastada kontrast madde ilişkili nefropati (CIN) gelişmiş olup, 22'si medikal tedavi ile düzelmiş, 5'i hemodiyalize alınmış ve bunlardan bir tanesinin hemodiyaliz tedavisi kronik hale gelmiş, hasta post-MI 3. ayda ex olmuştur. CIN gelişen hastaların yaş ortalaması daha yüksek (68.0 v.s. 61.1, p=0.002), EF'si daha düşük (%37 v.s. %44, p=0.01) ve no-reflow komplikasyonu gelişen hastalarda (%11.1 v.s. %2.3, p=0.004) daha sık CIN geliştiği görülmüştür. CIN gelişen hastalarda hastane içi mortalite görülmemiştir.

STEMI tanısı ile kateter laboratuvarına alınmış toplam 982 hastanın verilerinin analizinde, 12 hasta kateter laboratuvarında işlem esnasında (9'u pPKG işlemine başlanmadan), ilk gün 33, 2. gün 21 hasta olmak üzere, hastane içi mortalite oranı %8.6 saptanmıştır. Ölüm ile ilişkili istatistikler tablo 4'de gösterilmiştir. Mortalitenin olduğu grupta sigara içiciliği daha az oranda görülmesinin nedeni; sadece aktif sigara içenlerin bu gruba dahil edilmesidir, daha öncesinde sigara kullanıp bırakmış olan hastalar aktif sigara içmiyor grubuna dahil edilmiştir. Mortalite grubundaki 85 hastadan 57'si gelişinde kardiyojenik şoktaydı. Kardiyojenik şokta başvuran toplam 75 (%7.9) hasta vardı ve kardiyojenik şok ile başvurma sonucu mortalite %76.0 olarak

saptandı. Yatışı süresince entübe olmuş 106 (%11.2) hasta vardı ve entube hastaların mortalitesi % 28.3 idi.

Tablo 4. Mortalite gelişen veya gelişmeyen hastalarda klinik ve anjiyografik durumların karşılaştırılması.

	Ölüm (+) n=85 (%8.6)	Ölüm (-) n=897 (%91.3)	p
Yaş, ortalama±SD	69±14	60±12	<0.001
Erkek, n (%)	52 (%6.8)	242 (%71)	<0.001
Kadın, n (%)	33 (%15.0)	710 (%93.1)	
Aktif sigara içenler, n (%)	37 (%44.6)	606 (%70.5)	<0.001
Hipertansiyon, n (%)	45 (%54.2)	336 (%39.1)	0.007
Diyabetes mellitus, n (%)	20 (%24.1)	196 (%22.8)	0.791
Dislipidemi, n (%)	16 (%19.3)	100 (%11.6)	0.043
Koroner arter hastalığı, n (%)	23 (%27.7)	146 (%17.0)	0.015
İskemik inme, n (%)	6 (%7.2)	14 (%1.6)	0.001
Anterior MI, n (%)	37 (%9.3)	412 (%90.7)	0.488
İnferior MI, n (%)	39 (%8.0)	447 (%92.0)	
Kapı balon zamanı, dk. (ort.±SD)	69±70	59±66	0.209
Masa balon zamanı, dk. (ort.±SD)	20±13	20±10	0.520
İşlem süresi, dk. (ort.±SD)	38±22	33±16	0.020
Spontan rekanalize, n (%)	14 (%16.9)	205 (%23.6)	0.150
No-reflow, n (%)	4 (%4.8)	20 (%2.3)	0.169
Stent trombozu, n (%)	3 (%3.6)	29 (%3.4)	0.910
Ejeksiyon fraksiyonu, % ort±SD	32.0±9	45.1±11	<0.001
Kardiyak arrest, n (%)	77 (% 92.8)	23(%2.7)	<0.001

MI= Miyokard İnfarktüsü, SD= Standart sapma.

TARTIŞMA

STEMI tanısı ile acil KAG yaptığımız 982 hastayı kapsayan çalışmamızda hastane içi mortalite oranı %8.6 saptandı. Bu oran daha önce yayınlanmış çalışmaların mortalite oranlarına (%5.9-%14.8) benzerdi.^{4,5} STEMI'nda mortaliteyi oldukça artırdığı bilinen kardiyojenik şok komplikasyonun, bizim sonuçlarımızda da mortalitesi (%76.0) literatür ile

benzer oranda yüksekti.⁶ Ort. LBZ 20.0±8 dk. olup, KBZ≤90dk. işlem oranımız ise %94.5'tir. İlimizde 7 gün 24 saat acil pPKG uygulayan tek merkez olmamıza rağmen, acil servis hekimi tarafından EKG ile STEMI tanısı konulmamış, troponin takibi ile zaman kaybedilen hastalar dışlandığında, doğrudan STEMI tanısı konularak pPKG uygulanan hastalarda ort. KBZ 44.7±16 dk. olup, literatürdeki verilerle karşılaştırıldığında merkezimizin KBZ'nin iyi olduğunu söyleyebiliriz.⁷ KBZ, STEMI hastalarında morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.⁸ Hastaneye başvuru ile kateter laboratuvarının hazırlanması arasındaki sürenin ≤20 dk. olmasının, hedeflenen KBZ (≤90dk.) için anahtar olduğu belirtilmiştir.⁹

Genel STEMI popülasyonumuz içinde MINOKA oranı % 4.0 olup, hastane içi mortalite bu hastalarda % 2.5'tir. 16849 MINOKA tanılı hastanın 1 yıllık takibinde mortalite oranı %12.3 saptanmıştır.¹⁰ Verilerimizdeki etyolojiye baktığımızda %75 koroner, % 15 non-koroner kardiyak ve % 10 hastada ekstrakardiyak etkenler olduğunu görmekteyiz. Gue ve ark. 110 MINOKA hastasının etyolojisinde %28 koroner, % 61 non-koroner kardiyak nedenler olduğunu saptamış, non-koroner etkenler miyokardit, Takotsubo sendromu ve tip-2 Mİ'dan oluşmuştur.¹¹

Cinsiyetler arasındaki farklılıklara baktığımızda, kadın hastaların yaş ort.'sının daha yüksek, HT ve DM gibi ko-morbid hastalık prevalansı daha yüksek, anterior lokasyona kıyasla inferior MI tanısı daha sık, femoral ponksiyon kullanımı daha sık ve kadınlarda mortalite oranının erkek hastalara kıyasla daha fazla olduğunu saptadık. Kadınlarda anterior MI sıklığının daha az olduğu daha öncede belirtilmiştir.¹² 2 yıllık takipte STEMI hastalarında erkeklere kıyasla kadınlarda mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiş (p=0.0009) ancak, çok değişkenli istatistiksel analizde kadın cinsiyetin hastane içi ve uzun dönem mortalite için prediktif olmadığı gösterilmiştir.¹³ Kanic ve ark. tarafından, STEMI hastalarında 30 günlük ve uzun dönem düzeltilmemiş mortalite oranının kadınlarda daha yüksek olduğu saptanmış ve yine kadınlarda yaş, ko-mor-

bid hastalıklar, anemi ve böbrek yetmezliği oranının daha yüksek olduğu gösterilmiş. Bunun üzerine yapılan düzeltilmiş çok değişkenli istatistiksel çalışma sonucunda erkek kadın cinsiyetler arasında 30 günlük mortalite oranında anlamlı farklılık olmadığı, uzun dönem mortalite oranının ise kadınlarda daha düşük olduğu saptanmıştır.¹⁴

Ponksiyon yerine göre karşılaştırma yaptığımızda, ort. KBZ radyal ponksiyon grubunda daha uzun, giriş yeri komplikasyon oranları daha önce yayınlanan çalışmaların sonuçlarına benzer durumda femoral ponksiyon hastalarında daha yüksektir.¹⁵ Femoral ponksiyon yapılan hastalarda aritmi ve ölüm oranının oldukça yüksek olduğu görülmektedir ancak, bu hastalarda ortalama yaş, ko-morbid hastalıklar, KAH ve CABG öyküsü oranlarının radyal ponksiyon yapılan hastalara göre daha yüksek olduğunu, bu iki grubun randomize olmadığını değerlendirmek gerekir.

Verilerimize göre pPKG uyguladığımız hastalarda daha önce yayınlanan çalışmaların sonuçlarına benzer oranda CIN gelişmiş olmakla birlikte, erken tanı ve tedavi sayesinde CIN gelişen 27 hastamızda hastane içi mortalite görülmemiştir.¹⁶

MINOKA haricindeki 942 hastanın %84.8'i stent ile, %7.4'ü primer balon anjiyoplasti ile tedavi edilirken, %7.7'sine ise medikal veya cerrahi tedavi önerisi ya da işlem başarısızlığı nedeniyle pPKG yapılmamıştır. Stent implantasyonu kliniğimizde standart pPKG tedavi yöntemi olmakla birlikte, bazı hastalarda stent implante edilmemesi bir tercih değil, hastanın koroner arter lezyonu karakteristiği itibariyle bir zorunluluk olmuştur. Stent ile pPKG tedavisi uygulanan hastalar ile karşılaştırıldığında, stent implante edilmeyen hastaların mortalitesi (%22.4v.s. %6.4, p= 0.001) daha yüksektir. Bu iki grubun randomize olmadığını, stent implante edilmeden tedavi edilen hastaların daha yaşlı ve daha çok ko-morbiditesi olduğunu da göz önünde bulundurmak gerekir. Yıllar önce yayınlanan Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction

(STENT PAMI) ve Controlled Abciximaband Device Investigation to Lower Late Angioplasty (CADILLAC) çalışmalarında, stent ile pPKG'nin balon ile tedaviye kıyasla mortalite, inme ve reinfarkt oranlarını azaltmadığı ancak, restenoz ve revaskülarizasyon oranlarını azalttığı gösterilmiştir.¹⁷ Günümüzde pPKG esnasında stent ve balon ile tedaviyi karşılaştıracak yeni bir çalışma yapmak çok olası değildir. Yeni jenerasyon ilaç kaplı stentler ve yeni antiplatelet ajanların kullanımının yaygınlaşması ile stent trombozu, restenozu ve reinfarkt oranlarının azaldığını klinik olarak gözlemlemektediriz.

Sonuç olarak, uzun zamandır STEMI tedavisinde pPKG uygulayan merkezimizde işlem başarı oranı yüksek, komplikasyon ve mortalite oranlarının ise literatür ile benzer oranlarda olduğunu görmekteyiz. Kadınların daha ileri yaşta olduğu ve buna bağlı olarak kadınların daha fazla ko-morbid hastalık eşliğinde STEMI teşhisi aldığını ve sonuç olarak kadınlarda STEMI hastane içi mortalitesinin daha yüksek olduğunu görmekteyiz. KBZ ortalama süresinin iyi olmasına ve pPKG işlem başarısının yüksek olmasına rağmen halen kardiyojenik şok oldukça mortal seyreden bir klinik tablodur.

Etik kurul onamı alınmıştır, tarih: 02/12/2019, no: 71522473/050.01.04/182. Sakarya Üniversitesi etik kurulu.

Kaynaklar

1. Gümrükçüoğlu HA, Şahin M, Eryoncu B, et al. Kliniğimizde kardiyak kateterizasyon uygulanan hastalıkların üç yıllık sonuçlarının istatistiksel analizi. *Van Tıp Dergisi* 2006;13(3): 78-84.
2. Dubey G, Verma SK, Bahl VK. Primary percutaneous coronary intervention for acute ST elevation myocardial infarction: Outcomes and determinants of outcomes: A tertiary care center study from North India. *Indian Heart Journal* 2017;69:294-98.
3. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* (2018) 39:119-177.
4. Temiz A, Gazi E, Güngör Ö, et al. Platelet/lymphocyte ratio and risk of in-hospital mortality in patients with ST-elevated myocardial infarction. *Med Sci Monit* 2014 (22):20:660-5.
5. Ugalde H, Yubini MC, Rozas S, et al. Prediction of hospital mortality of ST elevation myocardial infarction using TIMI score. *Rev Med Chil* 2017;145(5):572-578.
6. Shaikh AH, Siddiqui MS, Hanif B, et al. Outcomes of primary percutaneous coronary intervention in a tertiary care cardiac centre. *J Pak Med Assoc* 2009;59:426-29.
7. Yekefollah L, Pournorooz M, Noori H, et al. Evaluation of door-to-balloon time for performing primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction patients transferred by pre-hospital emergency system in Tehran. *Iran J Nurs Midwifery Res* 2019;24(4):281-5.
8. Nallamothu BK, Bradley EH, Krumholz HM. Time to treatment in primary percutaneous coronary intervention. *N Eng J Med* 2007;357:1631-8.
9. McCabe JM, Armstrong EJ, Hoffmayer KS, et al. Impact of door-to-activation time on door-to-balloon time in primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarctions. *Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:672-9.
10. Dreyer RP, Tavella R, Curtis JB, et al. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries as compared with myocardial infarction and obstructive coronary disease: outcomes in a medicare population. *Eur Heart J e-pub*2019 Jun 21. pii: ehz393. doi: 10.1093/eurheartj/ehz403.
11. Gue YX, Corballis N, Ryding A, et al. MINOCA presenting with STEMI: incidence, aetiology and outcome in a contemporaneous cohort. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2019 Nov;48(4):533-538.
12. Maznyczka AM, Carrick D, Carberry J, et al. Sex-based associations with microvascular injury and outcomes after ST-segment elevation myocardial infarction. *Open Heart* 2019 Apr 29;6(1):e000979. doi: 10.1136/openhrt-2018-000979. eCollection 2019.
13. Zachura M, Wilczek K, Janion M, et al. Long-term outcomes in men and women with ST-segment elevation myocardial infarction and incomplete reperfusion after a primary percutaneous coronary intervention: a 2-year follow-up. *Coronary Artery Disease* 2019;30: 171-6.
14. Kanic V, Suran D, Krajnc I, et al. ST-elevation myocardial infarction in a real population-An observational retrospective study with a sexperspective. *Eur J InternMed.* 2019;66:81-84.
15. Scherthaner C, Hammerer M, Harb S, et al. Radial versus femoral access site for percutaneous coronary intervention in patients suffering acute myocardial infarction. *Wien Klin Wochenschr* 2018;130:182-9.
16. Dubey L, Bhattacharya R, Guruprasad S, et al. Early clinical outcomes of primary percutaneous coronary intervention in Bharatpur, Nepal. *A Journal of Clinical Medicine* 2013;8(2):103-7.
17. Kalra S, Bhatt H, Kirtane AJ. Stenting in primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Methodist Debakey Cardiovasc J* 2018; 14(1):14-22.

Kan Grupları, Gestasyonel Diyabet için Bir Risk Faktörü Müdür?

Is Blood Groups A Risk Factor for Gestational Diabetes?

Mahmut Apaydın¹, Özden Özdemir Başer¹, Taner Demirci², Ceyhun Varım³

¹ Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, Yozgat Şehir Hastanesi, Yozgat, Türkiye

² Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya

³ İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ceyhun Varım

Adnan Menderes caddesi, Sağlık Sokak, No: 195-54000, Adapazarı/Sakarya

T: +90 264 255 21 06 E-mail: ceyhunvarim@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 12.2.2020 Kabul Tarihi / Accepted: 01.05.2020

Orcid:

Mahmut Apaydın <https://orcid.org/0000-0002-7533-7084>

Özden Özdemir Başer <https://orcid.org/0000-0001-8368-3182>

Taner Demirci <https://orcid.org/0000-0002-9579-4530>

Ceyhun Varım <https://orcid.org/0000-0002-8369-0857>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(2):205-209) DOI: 10.31832/smj.688662

Öz

Amaç	Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) sıklığı giderek artan ve perinatal komplikasyonlar ile ilişkisi gösterilmiş klinik durumdur. Bu durumun kan grupları ile arasındaki ilişki kesin olarak belli değildir. Biz bu çalışmada kendi coğrafi bölgemiz olan Yozgat şehrinde GDM ile kan grupları arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.
Gereç ve Yöntem	Retrospektif olan çalışmamıza 1873 gebe kadın alınmıştır. Ocak 2018- Aralık 2019 tarihleri arasında kliniğimize başvuran, 24-28. gebelik haftalarında olan hastaların dosyaları incelenmiştir. Hastaların dosyalarından OGTT (Oral Glukoz Tolerans Testi) sonuçları ve kan grupları bulunmuştur. OGTT sonuçları ile kan grubu arasındaki ilişki incelenmiştir.
Bulgular	OGTT sonucuna göre 326 (%17,40, yaş: 31,40±5,70) olgu GDM tanısı alırken 1547 (% 82,60 yaş: 29±5,10) kişi normal (kontrol) olarak saptanmıştır. GDM ve kontrol grubu için kan grupları sırasıyla A grubu %41,70- %45, B grubu %19,90-15,80, AB grubu %4,30-7,20 ve O grubu %34-32 olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır. Kontrol ve GDM grubunda Rh faktör pozitifliği yüzdesi sırasıyla %88,10 ve %89,60 olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.
Sonuç	Non-AB kan gruplarına sahip gebe kadınların, anlamlı fark saptanmamakla birlikte, artmış GDM riskine sahip olduklarını gözlemledik (%7,20 ve %4,30). Tespit ettiğimiz kan grubu dağılımları genel popülasyonla benzer olup coğrafyamıza özgü farklılıklar da içermektedir.
Anahtar Kelimeler	Kan grupları; gebelik; gestasyonel diyabet.

Öz

Objective	Gestational Diabetes Mellitus (GDM) is a clinical condition with increasing frequency and has been shown to be associated with perinatal complications. The relationship between GDM and blood groups is unclear. In this study, we aimed to evaluate the relationship between GDM and blood groups in Yozgat, which is our own geographical region.
Materials and methods	In our retrospective study, 1873 patient were included. The data of 1873 pregnant women who applied to our clinic between January 2018 and December 2019 and who are at gestational weeks between 24-28 were examined. OGTT (Oral Glucose Tolerance Test) test results and blood groups were recorded and analyzed.
Results	According to the result of OGTT, 326 (17,40%, age: 31,40± 5,70) cases were diagnosed as GDM, while 1547 (82,6%, age: 29 ± 5,10) were normal (control). Blood groups for GDM and control groups were defined as group A 41,70-45%, group B 19,90-15,80%, group AB 4,30-7,20% and group O 34-32%, respectively. There was no statistically significant difference between the groups. Rh positivity percentages in the control and GDM groups were 88,10% and 89,60%, respectively. There was no statistically significant difference between the groups.
Conclusion	We observed that pregnant women with non-AB blood group had an increased risk of GDM, but this difference was not significant (7,20% vs. 4,30%). The blood group distributions that we detected are similar to the general population and do not include specific differences to our geography.
Keywords	Blood groups; pregnancy; gestational diabetes mellitus.

GİRİŞ

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM); fetal makrozominin, doğum komplikasyonlarının ve annede doğum sonrası tip 2 dm gelişme riskinin artışı ile karakterize, gebelik döneminde görülen en sık endokrinolojik hastalıktır.¹⁻³ GDM prevalansı son 10 yılda tüm dünyada artış göstermektedir. Prevalansı baz alınan tanı kriterlerinden, farklı tarama testlerinin uygulanışından, popülasyon çeşitliliğinden ve sosyoekonomik nedenlere bağlı değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle çoğu çalışmada farklılık göstererek çok geniş aralıkta saptanabilmektedir. Öne çıkan çalışmalarda GDM prevalansı %8,20 ve %13,20 olarak verilmektedir.⁴⁻⁵ Ülkemizde yayınlanan bir derlemede ise GDM prevalansı %7,70 (%1,90- 27,90) olarak verilmiştir.⁶

Kan grupları, 9. kromozomun uzun kolunda yer alan (9q34) ABO geni tarafından düzenlenmektedir. A ve B varyant allelleri tarafından üretilen A ve B antijenleri varlığına göre kan grupları çeşitlilik göstermektedir.⁷ ABO kan grupları ile Rh faktörün kardiyovasküler hastalıklar, maligniteler, inme vb. ile ilişkisinin incelendiği çok sayıda çalışma mevcut olup bazı kan gruplarında hastalık riskinin arttığı saptanmıştır.⁸⁻¹¹

Tip 2 Diyabetes Mellitus ile kan grubu ilişkisinin incelendiği çeşitli çalışmalar mevcuttur ancak sonuçlar değişkenlik göstermektedir. Bunun nedeni olarak etnisite, çalışmanın yapıldığı popülasyon ve alınan hasta sayılarının farklılığı sayılabilir.¹²⁻¹³ ABO kan gruplarının diyabet gelişimindeki rolü ise halen tartışmalıdır. Çünkü ABO gen lokusunda varyasyonlara neden olduğu gösterilen Blood Soluble E-selektin (sE-selektin), Soluble İntrasellüler Hücre Adezyon Molekülü-1 (sICAM-1), Tümör Nekrozis Faktör- alfa reseptör-2 (TNF-alfa R2) gibi bazı biyobelirteçlerin ABO kan grupları ile DM arasındaki ilişkiye aracılık edebilecekleri saptanmıştır.¹⁴⁻¹⁶ ABO genotipinin, glukoz metabolizması ve enerji dengesi üzerine olan etkilerinin yanında düşük düzeyde inflamasyona yol açarak obezite ve DM (Diabetes Mellitus) etyopatogenezinde rol aldığı düşünülen intestinal mikrobiotanın

kompozisyonundan sorumlu olan en önemli genetik belirteçlerden biri olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur.^{15,17-18}

Tip 2 Diyabetes Mellitus etiopatogenezinde yer alan kalıtsal pankreas adacık hücre disfonksiyonu ve/ veya beta hücre anormalliklerinin GDM etiopatogenezinde de rol oynayabileceği gösterilmiştir.¹⁹ GDM ile ABO kan grupları arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı sayıda çalışma vardır.²⁰⁻²³ Çalışmamızı, spesifik kan grupları ile GDM arasındaki ilişkiyi incelemek ve Orta-Anadolu'yu temsilen Yozgat şehrine ait olası farklılıkları ortaya çıkarmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamız, Bozok Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve 2017_ KAEK_189_2019.12.25_06 karar numarası ile onaylanmış ve Helsinki İlkeler Deklerasyonuna (www.wma.net/e/policy/b3.htm) uyularak gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda 1 Ocak 2018- 31 Aralık 2019 yılları arasında polikliniğimize başvuran ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılmış 1873 gebe kadının sonuçları retrospektif olarak taranmıştır. Çalışmamız retrospektif vaka-kontrol çalışmasıdır. Tüm hastalardan OGTT için onam alınmıştır. GDM tanısı 24-28. gebelik haftaları arasında tek basamaklı (75gr OGTT) veya iki basamaklı (50gr- 100gr OGTT) testler ile yapılmış olup her iki yöntemde en az 8 saat açlık sonrası uygulanmıştır. Hastalara 100 gr OGTT ve 75 gr OGTT test öncesi en az 150gr/gün karbonhidrat içeren üç günlük test öncesi diyeti verilmiştir. 50 gr glukoz yükleme testinde 1. saat plazma glukozu olarak eşik değeri 140 mg/dl alınmış olup bu değeri aşan gebelerde yapılan 100 gr OGTT testinde ise Carpenter ve Caustan kriterleri (2 anormal sonuç tanı için yeterlidir. Normal plazma glukoz değerleri; açlık <95 mg/dl; 1. saat <180 mg/dl; 2.saat <155 mg/dl ve 3. saat <140 mg/dl) kullanılmıştır. Tek basamaklı tanı testi olarak yapılan 75 gr OGTT de ise 2008 HAPO (Hipreglisemia Advers Pregnancy Outcomes) tanı kriterleri (tek anormal sonuç tanı için yeterlidir. Açlık plazma glukozu ≥92 mg/dl;

1.saat \geq 180 mg/dl; 2.saat \geq 153 mg/dl) kullanılmıştır. Test sonuçlarına göre olgular GDM olan ve olmayan (normal) şeklinde iki gruba ayrılmıştır.

ABO ve Rh kan grupları ya Dia-Gast (BP-9-59374 100S France) kiti kullanılarak tüp aglütinasyon yöntemi ile ya da DiaMed (1785) GmbH, Cressier FR Switzerland kiti kullanılarak jel sentrifügasyon yöntemi ile tanımlanmıştır.

İstatiksel analiz

İstatiksel analizler SPPSS 22.0 ağı program kullanılarak yapıldı. (StatisticalPackage for Social Science, SPSS inc. Chicago IL, USA *). Gestasyonel diyabet olan hasta ve olmayan sağlıklı kontrol olgularında Rh antijenleri ve spesifik kan grupları çapraz tablolar kullanılarak verildi. Tanımlayıcı istatistik yöntemleri ile sıklıklar yüzdeler ile ifade edildi. Gruplar arasında bu sıklıklar bakımından fark bulunup bulunmadığı yerine göre Ki-kare ya da Fisher testleri (hücrelerde gözlenen değerlerin Ki-kare testi ile varsayımlarını sağlamadığı durumda) kullanılarak karşılaştırıldı. P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya 24-28. gestasyonel haftalarda OGTT yapılan 1873 hasta alınmıştır. OGTT sonucuna göre 326 (%17,40) hasta GDM tanısı alırken 1547 (%82,60) olguda normal sonuç elde edilmiştir. Normal sonuç elde edilen olgular kontrol grubu olarak kabul edilmiştir. Yaş dağılımı 18-47 yıl arasında değişmekte olup yaş ortalaması kontrol grubunda $29\pm 5,10$ yıl ve GDM grubunda $31,40\pm 5,70$ yıl olarak saptanmıştır.

Kan gruplarına göre değerlendirildiğinde GDM ve kontrol grubu için sırasıyla A grubu 41,70-45%, B grubu %19,90-15,80%, AB grubu %4,30-7,20% ve O grubu %34-32% olarak tespit edilmiştir (tablo-1). Gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır. Rh antijenlerine göre değerlendirildiğinde de gruplar arasında fark gözlenmemiştir ($p=0,454$; tablo-2). Olgular spesifik olarak alt grupları ile birlikte incelendiğinde de anlamlı

düzeyde fark tespit edilmemiştir ($p=0,066$). Tüm kan grubu dağılımları Tablo-3'de özetlenmiştir.

Kan Grubu	Gestasyonel Diyabet (n)	Kontrol (n)	P Değeri
A	136 (%41,70)	696 (%45,00)	0,069
B	65 (%19,90)	245 (%15,80)	
AB	14 (%4,30)	111 (%7,20)	
0	111 (%34)	495 (%32)	
TOPLAM	326 (%17,40)	1547 (%82,60)	

	Rh pozitif (n)	Rh negative (n)	P Değeri
Kontrol (n: 1547)	1363 (%88,10)	184 (%11,90)	P=0,454
GDM (n: 326)	292 (%89,60)	34 (%10,40)	

GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus

		GDM (n)	Kontrol (n)	
Rh (+)	A	118 (%36,20)	621 (%40,10)	P=0,066
	B	59 (%18,10)	212 (%13,70)	
	AB	11 (%3,40)	98 (%6,30)	
	0	104 (%31,90)	432 (%27,90)	
Rh (-)	A	18 (%5,50)	33 (%4,80)	
	B	6 (%1,80)	33 (%2,10)	
	AB	3 (%0,90)	13 (%0,80)	
	0	7 (%2,10)	63 (%4,10)	

GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus

TARTIŞMA

ABO kan grubu dağılımı başlıca coğrafi bölge ve etnik köken olmak üzere çeşitli nedenlerle farklılık göstermektedir. Ülkemiz genelinde kadın ve erkek popülasyonunda ABO kan grubu dağılımı ile ilgili Ergün ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada A, O, B ve AB sırasıyla %42,80, %32,60, %16,40, %8 ve Rh pozitiflik oranı ise %88,50 olarak saptanmıştır.²⁴ Kader ve arkadaşlarının Yozgat ilinde kan gru-

bu dağılımını inceledikleri çalışmada ise A, 0, B ve AB sırasıyla %44,30, %31,70, %15,90, %8,10 ve Rh pozitiflik oranı ise %88,00' dir.²⁵ Bizim çalışmamızda ise kontrol grubunda kan grubu dağılımı A %45, 0 %32, B %15,80, AB %7,20 ve Rh pozitiflik oranı ise %88,10 olarak tespit edilmiştir. Diğer iki çalışmadan farklı olarak çalışmamızda, kontrol grubunu GDM saptanmayan gebe kadınlar oluşturmaktadır. Sonuçlarımız diğer iki çalışma sonuçları ile karşılaştırıldığında ABO kan gruplarının ve Rh faktörün dağılımları benzerdi (ABO için p=0,069 ve Rh için p=0,454).

GDM prevalansı, tip 2 DM ve obezite sıklığının artışına paralel olarak tüm dünyada artmaktadır. GDM patofizyolojisi henüz tam olarak netleşmemiştir. ABO kan grupları ile GDM ilişkisini inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur ve çalışmalar incelendiğinde farklı sonuçların elde edildiği görülmektedir.

Çalışmamızda GDM grubundaki AB kan grubuna sahip hasta yüzdesi, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur (%4,30 ve %7,20) ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,06). Benzer bir sonuca Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında ulaşılmış olup non-AB kan grubundaki GDM riski AB kan grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (OR=1,44).²¹ Bu sonuçlardan farklı olarak Karagöz ve arkadaşlarının çalışmasında AB kan grubuna sahip olguların oranı GDM grubunda anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir (p=0,029). Aynı çalışmada doğum sonrası annede kalıcı DM gelişme sıklığı O kan grubunda anlamlı olarak fazla bulunmuştur (p=0,001).²⁰ Yakın zamanda yayınlanan Sapanont ve arkadaşlarının çalışmasında 0 kan grubu ile diğer kan grupları (non-0) karşılaştırıldığında 0 kan grubunda GDM riskinin anlamlı olarak artmış olduğu saptanmıştır (OR 1.51, P=.020), ancak ABO kan gruplarının GDM ve kontrol grubundaki dağılımı arasında anlamlı fark bulunmamıştır.²³ Bu sonuçlar bize ABO kan grupları ile GDM riski arasındaki ilişkinin farklı populasyonlarda değişkenlik gösterebileceğini kanıtlamaktadır.

Rh faktör ve DM gelişimi üzerine az sayıda çalışma mevcut olup farklı sonuçlar elde edilmiştir.²⁶⁻²⁷ Çalışmamızda kontrol ve GDM grubunda Rh faktör pozitifliği yüzdesi sırasıyla %88,10 ve %89,60 olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Sonuçlarımız Zhang ve arkadaşlarının çalışması ile benzerdir.²¹

Çalışmamızın kısıtlı yönleri arasında tek merkezli bir çalışma olması ve GDM tanısında iki basamak ve tek basamak yaklaşımlarının birlikte kullanılması gösterilebilir. Obezite de GDM için önemli bir risk faktörüdür. Çalışmamızda hastalarda BMI bakılmaması da çalışmamızın önemli bir kısıtlı yönüdür. Bir diğer zayıf yönü ise demografik verilerin kayıt altına alınmamasıdır.

Biz bu çalışmada non-AB kan gruplarına sahip gebe kadınların, anlamlı bir fark saptanmamakla birlikte, artmış GDM riskine sahip olduklarını gözlemledik. Non-AB kan gruplarına sahip kadınların, diyabet gelişimi için ek risk faktörlerine de sahiplerse, GDM riski açısından gebelik öncesi veya erken gebelik haftalarında bilgilendirilmeleri gerektiği çıkarımını yapabiliriz. GDM de spesifik kan grupları arasındaki ilişkiyi net bir şekilde ortaya koymak için çok merkezli, geniş coğrafi dağılımı temsil eden daha geniş hasta popülasyonlarının alındığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamız, Bozok Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve 2017_KAEK_189_2019.12.25_06 karar numarası ile onaylanmış ve Helsinki İlkeler Deklarasyonuna (www.wma.net/e/policy/b3.htm) uyularak gerçekleştirilmiştir.

Kaynaklar

1. American Diabetes Assoc. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019; 2(Suppl 1):165-172.
2. Metzger BE, et al., Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358(19):1991-2002.
3. Bellamy L, et al., Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373(9677):1773-1779.
4. Melchior, H., Kurch-Bek D., Mund M., The Prevalence of Gestational Diabetes. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114(24): p. 412-418.
5. Zhou T, et al., Prevalence and Trends in Gestational Diabetes Mellitus among Women in the United States, 2006–2016; *Diabetes* 2018. 67-1:121-OR.
6. Karacam, Z. and Celik D., The prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Turkey: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019;1-11.
7. Reid, M.E. and Mohandas N., Red blood cell blood group antigens: structure and function. *Semin Hematol* 2004; 41(2):93-117.
8. He, M., et al., ABO blood group and risk of coronary heart disease in two prospective cohort studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32(9):2314-2320.
9. Song, Q., et al., The ABO Blood Group is an Independent Prognostic Factor in Patients with Ovarian Cancer. *J Cancer* 2019; 10(26):6754-6760.
10. Zakai, N.A., et al., ABO blood type and stroke risk: the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke Study. *J Thromb Haemost* 2014; 12(4):564-570.
11. Yu, H., et al., Association of ABO Blood Groups and Risk of Gastric Cancer. *Scand J Surg* 2019;145
12. Kamil, M., Al-Jamal AH., and Yusoff NM., Association of ABO blood groups with diabetes mellitus. *Libyan J Med* 2010;5.
13. Fagherazzi, G., et al., ABO and Rhesus blood groups and risk of type 2 diabetes: evidence from the large E3N cohort study. *Diabetologia* 2015; 58(3):519-522.
14. Pare, G., et al., Novel association of ABO histo-blood group antigen with soluble ICAM-1: results of a genome-wide association study of 6,578 women. *PLoS Genet*, 2008; 4(7): e1000118.
15. Paterson, A.D., et al., Genome-wide association identifies the ABO blood group as a major locus associated with serum levels of soluble E-selectin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29(11): 1958-1967.
16. Barbalic, M., et al., Large-scale genomic studies reveal central role of ABO in sP-selectin and sICAM-1 levels. *Hum Mol Genet* 2010; 19(9):1863-1872.
17. Abenavoli, L., et al., Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics. *Nutrients* 2019; 11(11).
18. Sanmiguel, C., Gupta A., and Mayer EA., Gut Microbiome and Obesity: A Plausible Explanation for Obesity. *Curr Obes Rep* 2015; 4(2):250-261.
19. Zhang, C., et al., Genetic variants and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2013; 19(4):376-390.
20. Karagoz, H., et al., The role of blood groups in the development of diabetes mellitus after gestational diabetes mellitus. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11: p. 1613-1617.
21. Zhang, C., et al., Blood group AB is protective factor for gestational diabetes mellitus: a prospective population-based study in Tianjin, China. *Diabetes Metab Res Rev* 2015; 31(6):627-637.
22. Phaloprakarn, C. and Tangjitgamol S., Maternal ABO blood group and adverse pregnancy outcomes. *J Perinatol* 2013; 33(2):107-111.
23. Sapanont, K., P. Sunsaneevithayakul, and D. Boriboonhirunsarn, Relationship between ABO blood group and gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 1-5.
24. Ergün A, YS., Türkiye Geneline ABO kan grupları ve Rh faktörün dağılımı. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 1993; 46(3): 527-533.
25. Çiğdem Kader, S.Y., Doğan B., Pınarbaşı M., İlanbey B., Erbay A., ABO and Rh Blood Groups Distribution in Yozgat City, Turkey. *J Clin Exp Invest* 2014; 5(2):169-172.
26. Okon, U.A., et al., The relative incidence of diabetes mellitus in ABO/Rhesus blood groups in South-Eastern Nigeria. *Niger J Physiol Sc* 2008; 23(1-2):1-3.
27. Sidhu, L.S., Malhotra P, and Singh SP, ABO and Rh blood groups in diabetes mellitus. *Anthropol Anz* 1988; 46(3): 269-275.

Otizm Spektrum Bozukluğu ve Down Sendromlu Çocukların Bakım Verme Yüklerinin Zarit Bakım Verme Yükü Ölçeği ile Değerlendirilmesi

Evaluation of Caregiving Load From Caring For Children With Autism And Down Syndrome Through Zarit Burden Interview

Turgay Çokyaman¹, Fatih Battal²

¹ Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı; Çocuk Nörolojisi, Çanakkale, Türkiye

² Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çanakkale, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Fatih Battal

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi
Barbaros Mahallesi Prof. Dr. Sevim BULUÇ Sokak Terzioğlu Yerleşkesi A Blok No:2 B Blok No:4 Çanakkale

T: +90 286 263 59 50 E-mail : battalfatih@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 14.02.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 01.05.2020

Orcid :

Turgay Çokyaman <https://orcid.org/0000-0002-7108-6839>

Fatih Battal <https://orcid.org/0000-0001-9040-7880>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(2):210-215) DOI: 10.31832/smj.527308

Öz

Amaç	Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) ve Down Sendromlu (DS) çocuklarda hafiften ağıra kadar değişebilen düzeylerde zihinsel yetersizlik görülmektedir. Zihinsel yetersizliği olan bu çocukların kişisel bakım, gelişim ve sosyal yaşantıları birtakım destekler gerektirmektedir. Gerekli bakım ve destekleri veren bu bireylere birtakım yükler binmektedir. Bu çalışmada OSB ve DS çocuklara bakım verenlerin bakım yüklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.
Gereç ve Yöntem	Kesitsel ve prospektif olarak tasarlanan bu çalışmaya 01 Ocak 2018 ile 01 Ocak 2019 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hastanesi'nin Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalına bağlı acil servis, poliklinikler ve servisinde ayakta veya yatırılarak takip veya tedavi edilen OSB veya DS'li çocukların bakım verenleri dahil edildi. 18 yaşından büyük ve en az 1 yıldır bakım verenler gönüllülük esası ile çalışmaya alınmıştır. Bakım verenlerin yaş, cinsiyet, eğitim durumu, medeni hal, meslek, maddi gelir düzeyi gibi sosyodemografik özellikleri ve Zarit Bakım Verme Yükü Ölçeği (ZBYÖ) ile bakım verme yükleri belirlendi.
Bulgular	Çalışmaya toplam 91 (46 OSB, 45 DS) bakım veren katıldı. Bakım verenlerin çoğunluğu (%91) kadındı. OSB grubunda bakım verenlerin yaş ortalaması 37,73 yıl±7,82 ve DS grubunda ortalama 43,24 yıl±10,71 idi (p:0,008). ZBYÖ toplam puan ortalaması OSB grubunda 51,81±15,84 iken DS grubunda 42,42±13,52 puan bulundu ve bu fark anlamlı idi (p:0,003).
Sonuç	Çalışmamızda DS'ye bakım veren kişilere göre OSB tanıli çocuklara bakım verenlerin bakım yükünün daha yüksek olduğunu saptadık. Araştırmamızın OSB'li çocuklara bakım verenlerin yaşadıkları güçlükleri tanımda ileride yapılacak daha kapsamlı çalışmalara referans olacağını düşünmekteyiz.
Anahtar Kelimeler	bakım veren; bakım verme yükü; otizm spektrum bozukluğu; down sendromu

Abstract

Objective	Children with autism spectrum disorder (ASD) and Down syndrome (DS) often experience mild to severe mental problems. Mental inadequacy of these children requires some support in terms of personal care, development and social life. This situation may cause a considerable burden on caregivers of those children. Therefore, needs of the caregivers are also important. The aim of this study was to compare caregiving burdens of the caregivers of children with ASD and DS.
Materials and methods	Caregivers older than 18 years of age responsible for the care of children with ASD and DS were included in this cross-sectional and prospective study on a voluntary basis between 1st January 2018 and 1st January 2019 attending to Çanakkale Onsekiz Mart University Hospital emergency room, outpatient clinic and clinic of pediatrics department. Caregivers sociodemographic characteristics like age, sex, education and marital status, jobs and financial income and caregiving loads were evaluated through the Zarit Caregiver Burden Scale (ZCBS).
Results	A total of 91 (46 ASD, 45 DS) caregivers participated in the study. The majority (91%) of caregivers were female. The mean age of caregivers was 37.73 ±7.82 years in the ASD group, 43.24 ±10.71 years in the DS group (p:0.008). While the mean total score of ZCBS was 51.81±15.84 points in the ASD group, it was 42.42±13.52 points in the DS group (p:0.003). Conclusion: In our study, we found that the burden of care for ASD is more than burden of care for DS. The present study may be a reference for more comprehensive studies about the burden of care for caregivers of autism.
Conclusion	In our study, we found that the burden of care for ASD is more than burden of care for DS. The present study may be a reference for more comprehensive studies about the burden of care for caregivers of autism.
Keywords	caregivers; caregiver burden; autism spectrum disease; down syndrome.

GİRİŞ

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB); çeşitli düzeylerde zihinsel ve entelektüel yetersizlik, zayıf veya yetersiz göz teması gibi bulgular ile karakterize durumu tarif etmek için kullanılan bir terim olup bu çocuklarda da hafiften ağır düzeye kadar değişebilen zihinsel yetersizlik görülebilir.¹ OSB tanılı çocuğun kişisel bakımını sağlayabilmek, özel gereksinimlerini karşılamak, çeşitli görevleri başarabilmesinde yardımcı olmak, okul hayatının aksamasını sağlamak, sosyal becerilerini geliştirmek gibi sorumluluklar bakım verende stres oluşturabilir ve çoğunlukla bakım veren pozisyonunda olan anne ya da baba bunları gerçekleştirmeye çalışırken kendi yaşamlarını ve sağlıklarını ihmal edebilir.² Genellikle bakım verici pozisyonunda olan ebeveynler çocuğun bu yetiştirilme sürecini ağır bir yük olarak görerek çocuklarına destek olmada yetersiz hissettiklerini düşünüp depresyon ve anksiyete bozukluğuyla karşılaşabilirler.³

Down Sendromu (DS) 21. Kromozom trizomisinden kaynaklanan konjenital kalp anomalileri, hipotiroidi, çekik göz ve simian çizgilerinin eşlik ettiği medikal durumlarla birlikte bilişsel fonksiyonların da etkilendiği özel bulgulara sahip bir durumdur.⁴ DS'de hafiften ağır düzeye kadar değişebilen zihinsel yetersizlik görülmekle birlikte çoğunlukla orta düzeyde zihinsel yetersizlik eşlik eder.⁵ Konjenital kalp defekti gibi kronik hastalıkların varlığı, hipotiroidizm ve immünolojik bozukluklar DS'li çocukların bakıcılarının yaşamının birçok yönünü etkileyerek yorgunluk ve strese yol açabilir.⁶ ilaveten DS'li çocuğun bakımından sorumlu olanlar kendilerini yetersiz hissedebilir.⁷

OSB ve DS de akademik öğrenme becerileri, konsantrasyon becerileri, kendini kontrol etme, kendine güven, soyut düşünce, hemisferik özelleşme gibi yeteneklerin gelişimi gecikebilir.^{1,4} İşlevsellikte gecikmenin eşlik etmesi OSB ve DS'nin ortak bulguları olsa da sosyal etkileşimden yoksun kalma davranışsal ve dil bozukluklarının daha yoğun eşlik ettiği OSB¹; konjenital kalp hastalığı, immün

yetmezlik, hipotiroidi gibi hastalıkların eşlik ettiği DS'den⁵ ayrışır. Bu durum bakım verende farklı bir strese ve zorluğa neden olabilir. Literatürde bu hastalığa bakım verenleri karşılaştıran araştırmalar kısıtlı olup Siklos ve ark. yaptığı bir çalışmada OSB ve DS sahip ebeveynlerin sosyal destek yönü araştırılmıştır.⁸ Biz literatürden farklı olarak çalışmamızda OSB ve DS gibi bakım vermeyi gerektiren hastalığa sahip çocuklara bakım veren bireylerin bakım yüklerini karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Kesitsel tipte tanımlanan bu araştırmaya Etik Kurul Başkanlığından 14.11.2017 tarih 2011-KAEK-27/201-E.1800147967 sayılı onay alındıktan sonra Ocak 2018 ile Ocak 2019 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hastanesi'nin Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalına bağlı acil servis, poliklinikler ve servisinde ayaktan veya yatırılarak takip veya tedavi edilen OSB veya DS çocukların bakımlarından en az 1 yıldır sorumlu ve 18 yaşından büyük bakım verenler dahil edildi. Bakım hizmeti karşılında devletin verdiği yardım dışında herhangi bir ücret alanlar ve bu işi meslek olarak yapan aile bireyleri dışındaki kişiler ise çalışmaya dahil edilmedi. Bakım verenlerin yaş, cinsiyet, eğitim durumu, medeni hal, meslek, maddi gelir, bakım verdiği alanlar ve hastaların tanıları standart veri giriş formuna kaydedildi. Bu tanıtıcı soru formu ile birlikte Zarit Bakım Verme Yükü Ölçeği çalışmaya katılanlara verildi ve aynı gün içerisinde formlar geri toplandı. Anketler onam formları alındıktan sonra uygulandı. Değerlendirme bakım verenler ile yüz yüze görüşme tekniği ile yapıldı. Her bir katılımcı için 10-15 dakika sürdü.

Zarit Bakım Verme Yükü Ölçeği

Ruhsal ve fiziksel sağlığa, sosyal ve duygusal yaşantılara, ekonomik duruma, kişiler arası ilişkilere yönelik 19 sorudan oluşan Zarit ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş bakım gereksinimi olan bireye bakım verenlerin yaşadığı stresi değerlendirmek amacıyla kullanılan Zarit Bakım Verme Yükü Ölçeği (ZBYÖ), bakım verenleri değer-

lendirmek için kullanıldı.⁹ Ölçek puanının yüksek olması yaşanan yükün fazla olduğunu göstermektedir. Bakım verenin verebileceği en düşük puan 19, en yüksek puan 95'dir. Ölçek 'asla', 'nadiren', 'bazen', 'sık sık' ya da 'her men her zaman' şeklinde 1'den 5'e kadar değişen likert tipi değerlendirmeye sahiptir. 2008 de İnci ve arkadaşları tarafından Türkçeye uyarlanarak geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.¹⁰

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel verilerin değerlendirilmesinde bilgisayar ortamında IBM Statistics 20.0 (SPSS) istatistik paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı verilerin sunumunda sayı, yüzde, ortalama, standart sapma kullanıldı. Demografik özelliklerin karşılaştırılmasında ikili kategorik değişkenler için Ki-kare testi veya Fisher testi (Ki-kare testi varsayımları sağlanamadığı durumlarda) kullanıldı. Sayısal değişkenler karşılaştırılmasında Independent-samples t testi kullanıldı. Tüm istatistik analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 91 (46 OSB, 45 DS) bakım veren katıldı. Bakım verenlerin %91'i kadındı. Bakım verenlerin yaşları OSB grubunda ortalama $37,73 \pm 7,82$ ve DS grubunda ise daha büyük olup ortalama $43,24 \pm 10,71$ yıl idi ($p:0,008$). Bakım verenlerin %47'si ilkökul, %31'i lise, %15'i üniversite mezunu idi ve %7'si ise hiç eğitim almamıştı. Eğitim düzeyi ilkökul ve altı, lise ve üzeri eğitim şeklinde kategorize edildiğinde OSB ve DS bakım verenleri arasında farklılık saptanmadı. Bakım verenlerin toplam %82'si evli, %11'i boşanmış ve %5'i bekar idi. Medeni durum evli ve evli olmayanlar şeklinde gruplandırıldığında OSB ve DS bakım verenleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Tüm bakım verenlerin sadece %14'ü çalışıyordu. OSB ve DS bakım verenleri arasında çalışma oranları farklı bulunmadı ($p:0,392$). Bakım verenlerin %55'inin gelir düzeyi 2000 TL ve altı, %45'inin 2000 TL üstünde idi. Ancak OSB ve DS bakım verenleri arasında gelir düzeyi farklılığı saptanmadı. Bakım verme yükünü üstlenen bireylerin

çoğunluğunu anneler (%88), diğer bireylerin %12 olduğu görüldü ve gruplar arasında farklılık yoktu (Tablo 1).

	Otizm Spektrum Bozukluğu	Down Sendromu	p değeri	
Yaş (Ort±SD)	$37,73 \pm 7,82$	$43,24 \pm 10,71$	0,008*	
	n (46)	n (45)		
Cinsiyet	Kadın	41	42	0,714**
	Erkek	5	3	
Eğitim düzeyi	İlkokul ve altı	24	25	0,746 ^a
	Lise ve üzeri	22	20	
Medeni durum	Evli	37	38	0,615 ^a
	Evli olmayan	9	7	
Çalışma durumu	Çalışıyor	8	5	0,392 ^a
	Çalışmıyor	38	40	
Gelir düzeyi	≤2000 TL	26	24	0,760 ^a
	>2000 TL	20	21	
Bakım verenin yakınlığı	Anne	40	40	0,777 ^a
	Diğer	6	5	

*Independent-samples t testi ** Fisher testi ^aKi-kare testi
Ort: Ortalama SD: Standart deviasyon

ZBYÖ toplam puan ortalamaları OSB grubunda $51,81 \pm 15,84$ puan, DS grubunda $42,42 \pm 13,52$ puan idi ($p:0,003$) Eğitim ve gelir düzeylerine göre bakım verenlerin OSB ve DS ZBYÖ puanları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p:0,857$; $p:0,409$) (Tablo 2).

	Otizm Spektrum Bozukluğu	Down Sendromu	p değeri*
Bakım verenlerin puan ortalamaları	$51,81 \pm 15,84$	$42,42 \pm 13,52$	0,003
Eğitim düzeyine göre bakım verenlerin puan ortalamaları	İlkokul ve altı	Lise ve üstü	0,857
	$47,42 \pm 16,34$	$46,83 \pm 14,41$	
Gelir düzeyine göre bakım verenlerin puan ortalamaları	≤2000 TL	>2000 tl	0,409
	$45,91 \pm 15,13$	$48,62 \pm 15,82$	

* Independent-samples t test

TARTIŞMA

OSB ve DS sosyal etkileşimde eksiklik, işlevsellikte ömür boyu gecikme ile bazı davranışsal ve dil bozukluklarının eşlik ettiği durumlardır. OSB ve DS gibi bakım vermeyi gerektiren hastalıkların bakım yüklerini karşıladığımız bu çalışmada OSB'li çocuklara bakım verenlerin daha yüksek skorda bakım yükünü tespit ettik.

Tel ve ark. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı olan erişkinlerde yaptıkları araştırmada hastaların yaşlarına göre bakım verenin yükü incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamakla birlikte hasta yaşı arttıkça bakım verenin yükünün arttığını bildirmişlerdir.¹¹ Bazı çalışmalarda bakım yükünün yaşa göre farklılık göstermediği bildirilmişken, bazı çalışmalarda ise özellikle genç yaş grubunda olan bakım verenlerin daha fazla yük altında oldukları bildirilmiştir.^{12,13} Türe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bakım yükü ile bakım verenlerin yaş grupları incelendiğinde, 40 yaş üzerinde olan ağır derecede yüke sahip olduğunu duyurmuşlardır. Bu durum ileri yaşta bakım verenlerin gençlere kıyasla özellikle fiziksel performans açısından daha çok zorlanıyor olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.¹⁴

Bizim araştırmamızda ise bakım verenlerin yaşları OSB grubunda ortalama 37,73 yıl $\pm 7,82$ ve DS grubunda ise daha büyük olup ortalama 43,24 $\pm 10,71$ yıl idi (Tablo 1). Artmış maternal yaş ile DS'li bir fetusa sahip olma riski de artış gösterir.¹⁵ Çalışmamızda bakım verenlerin çoğunu anneler oluşturmaktadır (Tablo 1). İleri yaşta anne olmanın DS'li bebeğe sahip olma riskini arttırdığı için yaş ortalamasının daha yüksek bulduğumuzu düşünmekteyiz. Literatür incelendiğinde, bakım verenlerin çoğunlukla kadınlardan oluştuğu görülmekle birlikte çoğu kültürde de bakım verme görevi sadece kadınlarınmış gibi algılanmaktadır.¹⁶ Bizim araştırmamızda literatürle uyumlu olarak bakım verenlerin çoğunu kadınlar oluşturmaktadır (Tablo 1). Çocukluk yaş grubunda anneye karşı olan sevgi bağı ve kadının sahiplenici, koruyucu özellikleri dikkate alındığında, toplumumuzda araştırmamızdaki gibi rahatsızlığı olan

çocuklu ailelerde çocuğun bakımında annelerin daha fazla sorumluluk üstlendiğini düşündürmektedir.

Kronik hastalıklar hastayı ve bakım verenleri maddi, sosyal, duygusal, davranışsal ve bilişsel açıdan çeşitli zorlukların içerisine sokabilir. Hastaneye yapılan ziyaretler, tedavi ve ilaç masrafları yanında ebeveynlerden birinin çocuğun bakımını üstlenmek için işinden ayrılmak zorunda kalması da ailede gelir kaybına neden olabilir.¹⁷ Alahan ve arkadaşlarının kronik hastalığa sahip ebeveynlerin bakım verme yükünü inceledikleri çalışmada, ekonomik durumu kötü olan ailelerin bakım verme yükü puanlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.¹⁸ Bizim çalışmamızda tüm bakım verenlerin %55'inde gelir düzeyi 2000 TL'nin altında idi.

Zihinsel yetersizliği olan çocuğa sahip ailelerle ilgili yapılmış çalışmalarda stres, keder, kaygı, evlilik memnuniyeti gibi aile yükünün duygusal boyutu incelenmiştir.¹⁹ Bakım verenlerin içinde bulunduğu kısıtlılık ve yük aile ve sosyal ilişkilerinde yıpranmaya hatta ekonomik güçlükler neden olabilir.²⁰ Literatürde çocuk acil kliniğine başvuran mental-motor retardasyon, epilepsi, hipoksik iskemik ensefalopati, nörometabolik hastalık, hidrosefali, spinal müsküler atrofi, duchenne müsküler distrofi, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, kistik fibrozis ve lösemi gibi kronik hastalık nedeni ile takip edilen hastaların bakım verenlerinin yükünü araştıran Türe ve ark. çalışmalarında ZBYÖ puan ortalamalarını 47,64 \pm 15,31 olarak bildirmişlerdir.¹⁴ Karahan ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise serebral palsili çocukların bakım verenlerinde bakım yükü ölçeği puan ortalaması 40.70 \pm 6.87 olarak bulunmuştur.²¹ Bizim çalışmamızda ZBYÖ toplam puan ortalamaları OSB grubunda 51,81 \pm 15,84 puan iken DS grubunda 42,42 \pm 13,52 puan idi. Araştırmamızda özellikle OSB çocukların bakım yükü puan ortalamasında yükseklik dikkati çekmektedir (Tablo 2). Otistik çocukların kişilerarası iletişimde sorun yaşaması, sosyal ilişkileri ve sosyal gelişimi diğer çocuklardan farklılık arz etmesi ve bu çocukların faaliyetlerinin

kısıtlı ve yineleyici olmasından dolayı bakım verenlerin fazla enerji harcayabileceğini ifade eden çalışmalar vardır.²² Otistik çocuğa sahip olan aileler çocuklarının tedavi aşamalarında birçok zorluk yaşarlar. Otistik çocuğun aileye bağımlı olması ve ailenin gelecekte bu çocuğa ne olacak kaygısı, bakımlarını kimlerin yapacağı ve nasıl bir yaşam sürdüreceği konusunda endişeleri bakım verenin daha fazla zaman harcamasına neden olabilir.^{22,23,24} Ek olarak otistik çocukların davranışlarını düzeltmesi, değiştirmesi ve geliştirmesinde bakım verenin üstlendiği rolden ya da bakım verenin otistik çocuğun uygunsuz davranışları karşısında çevrenin onlara karşı anlayışlı olmayacakları algısı bu yükü arttırabilir.²⁴ Araştırmamızda OSB grubunda bu nedenlerle OSB'li çocuklara bakım verenlerin ZBYÖ puan ortalamaları yüksek çıkmış olabilir. Fiziksel, psikolojik, duygusal, sosyal zorluk çeken bakım verenlerin ekonomik durumunun da kötü olması hastasının temel ihtiyaçlarını dahi karşılamada zorluklara neden olabilir. Datta ve ark. araştırmalarında bakım verenlerin eğitim düzeyleri düşükçe yük algılarının arttığını ifade etmiştir.²⁵ Bizim çalışmamızda ise bakım verenlerin eğitim düzeyleri karşılaştırılmasında fark bulunamamıştır (Tablo 2).

Çalışmamızın çeşitli kısıtlılıkları vardır. Birincisi verilerin sadece bir hastaneden toplanmış olması nedeniyle elde edilen sonuçlar tüm bakım verenleri temsil etmemektedir. Bakım verenlere eşlik edebilecek psikiyatrik değerlendirme ölçeğinin kullanılmamış olması bir diğer kısıtlılığımızdır. Ayrıca bakım veren yükünü etkileyen birçok sosyokültürel etken vardır. Bu konuda daha fazla katılımcının olduğu, farklı kültürlerden ve bölgelerden katılımcıları kapsayan çok merkezli araştırmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızın güçlü yönü ise literatürde OSB ve DS gibi bakım gerektiren hastalıkların bakım verme yüklerini karşılaştıran ilk çalışmalardan birisidir. Dolayısıyla araştırmamız bu yönüyle ileride yapılacak çalışmalara katkı sunabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda OSB'ye bakım verenlerin bakım yüklerinin daha yüksek olduğunu, bakım verenlerin çoğunluğunun kadınlardan oluştuğu tespit edildi. OSB

olan çocuklara bakım verenlerin yaşadıkları güçlükleri tanımlamak, bakım verme yüklerini belirlemek bu çocuklara bakım verenlere gerekli sosyal desteği sağlamak ve yaşam kalitelerini arttırmak bu hastaların daha kaliteli hizmet alması ve hastalıklarının daha iyi yönetilmesi için gereklidir.

Kaynaklar

1. Lord C. Elsabbagh M. Baird G. Veenstra-Vanderweele J. Autism Spectrum Disorder. *Lancet* 2018; 392:508-20.
2. Schieve LA. Blumberg SJ. Rice C. Visser SN. Boyle C. The Relationship Between Autism And Parenting Stress. *Pediatrics*. 2007;114-21.
3. Hall HR. Graff JC. The Relationships Among Adaptive Behaviors Of Children With Autism, Family Support, Parenting Stress, And Coping. *Issues Comprehensive Pediatric Nursing*;2011;34:4-25.
4. Schieve L. Boulet S. Boyle C. Rasmussen S. Schendel D. Health Of Children 3 To 17 Years Of Age With Down Syndrome In The 1997-2005 National Health Interview Survey. *Pediatrics*. 2009;123: 253-60.
5. Bull MJ. Committee on Genetics. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics* 2011; 128:393-06.
6. Lim JW. Zebrack B. Caring For Family Members With Chronic Physical Illness: A Critical Review Of Caregiver Literature. *Health Qual Life Outcomes* 2004; 17(2):50
7. Bourke J. Ricciardo B. Bebbington A. Aiberti K. Jacoby P. Dyke P. Physycal And Mental Health İn Mothers Of Children With Down Syndrome. *J Pediatr* 2008;153:320-26.
8. Siklos S. Kerns KA. Assessing Need For Docil Support İn Parents Of Children With Autism And Down Syndrome. *J Autism Dev Disord*. 2006;36:921-33.
9. Zarit SH. Reeve KE. Bach-Peterson J. Relatives Of The Impaired Elderly:Correlates Of Feelings Of Burden. *Gerontologist*. 1980;20:649-55.
10. İnci FH. Erdem M. Bakım Verme Yükü Ölçeği'nin Türkçeye Uyarlanması Geçerlilik ve Güvenilirliği. *Journal of Anatolia Nursing and Health Sciences*.2008;11:85-95.
11. Tel H. Demirkol D. Kara S. Aydın D. Koalı Hastaların Bakım Vericilerinde Bakım Yükü Ve Yaşam Kalitesi. *Türk Toraks Derg*.2012;3:87-92.
12. Ergh T. Hanks R. Rapport L. Coleman R. Social Support Moderates Caregiver Life Satisfaction Following Traumatic Brain Injury. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2003;25:1090-01.
13. Van Den Heuvel E. De Witte L. Schure L. Sanderman R. Meyboom-De Jong B. Risk Factors For Burn-Out İn Caregivers Of Stroke Patients, And Possibilities For Intervention. *Clin Rehabil*. 2001;6:669-77.
14. Türe E. Yazar A. Akın F. Aydın A. Evaluation Of Caregiving Burden İn Caregivers Of Children With Chronic Illness. *Bozok Tıp Dergisi*. 2018;3:46-53.
15. Centers For Disease Control And Prevention. Down Syndrome Prevalence At Birth-United States, 1983-1990. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*.1994; 43:617-22.
16. Eters L. Goodall D. Harrison B. Caregiver Burden Among Dementia Patient Caregivers: A Review Of The Literature. *J Am Acad Nurse Pract*. 2008;20:8:423-28.
17. Akşit S. Cimate G. Çocuğun Yoğun Bakım Ünitesine Kabulünde Annelere Uygulanan Hemşirelik Bakımının Annelerin Anksiyete Düzeyine Etkisi. *C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*. 2001;5:2:25-36.
18. Alahan N. Aylaz R. Yetiş G. Kronik Hastalı Olan Çocuğa Sahip Ebeveynlerin Bakım Verme Yükü. *İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2015;4:2:1-5.
19. Mccubbin M. Family Stres, Resources, And Family Types: Chronic Illness İn Children. *Family Relations*.1988;37:203-10.
20. Babaoğlu E. Öz F. Terminal Dönem Kanser Hastasına Bakım Veren Eşlerin Duygusal Ve Sosyal Sorunları Arasındaki İlişki. *Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi*.2003;2:24-33.
21. Karahan A. İslam S. Fiziksel Engelli Çocuk Ve Yaşlı Hastalara Bakım Verme Yükü Üzerine Bir Karşılaştırma Çalışması. *Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2013;3:1-7.
22. Lecavalier L. Leone S. Wiltz LJ. The Impact Of Behaviour Problems On Caregiver Stress İn Young People With Autism Spectrum Disorders. *J Intellect Disabil Res*.2006;50:172-83.
23. Estes A. Munson J. Dawson G. Koehler E. Zhou X. H. & Abbott R. Parenting Stress And Psychological Functioning Among Mothers Of Preschool Children With Autism And Developmental Delay. *Autism*.2009;13:375-87.
24. Bromley J. Hare DJ. Davison K. Emerson E. Mothers Supporting Children With Autistic Spectrum Disorders: Social Support, Mental Health Status And Satisfaction With Services. *Autism*.2004;8 :409-23
25. Datta S. Russell P. Gopalakrishna S. Burden Among The Caregivers Of Children With Intellectual Disability: Associations And Risk Factors. *Journal Of Learning Disabilities*. 2002;6:4:337-50.

Evaluation of The Quality of Life of Patients with Postmenopausal Osteoporosis

Postmenopozal Osteoporozlu Hastalarda Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Yaşar Keskin¹, Özgür Taşpınar²

¹ Bezmialem Vakıf University, Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Istanbul, Turkey

² Istinye University, Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Istanbul, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Yaşar Keskin

Bezmialem Vakıf University, Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Istanbul, Turkey

T: +90 212 523 22 88 E-mail : ykeskin42@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 14.01.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 05.05.2020

Orcid :

Yaşar Keskin; <https://orcid.org/0000-0003-4457-5917>

Özgür Taşpınar ; <https://orcid.org/0000-0002-9518-5030>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(2):216-224) DOI: 10.31832/smj.674708

Abstract

Objective	In our study, we aimed to determine the postmenopausal osteoporosis (PMO) effect on quality of life using The International Osteoporosis Society Quality of Life Survey (QUALEFFO-41).
Materials and Methods	A total of 123 patients and 49 healthy women with PMO participated to our study. Bone mineral density was measured using dual energy X-ray absorptiometry (DXA). The demographic characteristics, educational status, occupational activities, age at menopause, duration, physical activity level, presence of PMO in family, fracture history in family and hospital, presence of treatment for PMO, and presence of movement system and systemic disease and chronic drug usage history of the patients were assessed. QUALEFFO-41 was used to assess the quality of life.
Results	The QUALEFFO-41 total score revealed a statistically significant correlation between exercise, age, age at menopause, menopause duration, and the t score and total score of the femur neck in DXA measurement. Age was the most important determinant of the quality of life.
Conclusion	In our study, we found that there are many factors that affect the quality of life in patients with PMO. Therefore, it will be appropriate to evaluate the patients in many ways. When planning the treatment of patients with PMO, factors affecting exercise and other quality of life should be considered in addition to drug therapy.
Keywords	Osteoporosis; Postmenopause; Quality of life.

Öz

Amaç	Çalışmamız Uluslararası Osteoporoz Derneği Yaşam Kalitesi Anketi (QUALEFFO-41) ile postmenopozal osteoporozun (PMO) yaşam kalitesi üzerindeki etkisinin anlaşılmasını amaçlamıştır.
Gereç ve Yöntemler	Çalışmamıza PMO'lu toplam 123 hasta ve 49 sağlıklı kadın katıldı. Kemik mineral yoğunluğu dual energy X-ray absorptiometry (DXA) ile ölçüldü. Hastaların demografik özellikleri, eğitim durumu, mesleki faaliyetler, menopoz yaşı, süre, fiziksel aktivite düzeyi, ailede PMO varlığı, ailede ve hastanede kırık öyküsü, PMO için tedavinin varlığı, hareket sistemi ve sistemik hastalık varlığı ve kronik ilaç kullanım öyküsü sorgulandı. QUALEFFO-41 yaşam kalitesini değerlendirmek için kullanılmıştır.
Bulgular	Hastalarımızın demografik ve klinik verileri ile yaşam kalitesi puanları arasındaki değerlendirme sonucunda; QUALEFFO-41 toplam skoruyla DXA ölçümünde egzersiz, yaş, menopoz yaşı, menopoz süresi, femur boynu T skoru ve femur boynu toplam skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı. Yaş, yaşam kalitesinin en önemli belirleyicisi olarak belirlendi.
Sonuç	Çalışmamızda PMO'lu hastalarda yaşam kalitesini etkileyen bir çok faktör olduğunu tespit ettik. Bu yüzden hastaların çok yönlü olarak değerlendirilmesi uygun olacaktır. PMO'lu hastaların tedavisinin planlarken, ilaç tedavisinin yanı sıra, egzersizde ve diğer yaşam kalitesini etkileyen faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır.
Anahtar Kelimeler	Osteoporoz; Postmenopoz; Yaşam Kalitesi.

INTRODUCTION

Osteoporosis, which is the most common bone disease, is a systemic skeletal disease characterized by low bone mass and deterioration of the microstructure of the bone tissue, leading to an increase in bone fragility and fracture risk. Bone fractures are the most important complication of postmenopausal osteoporosis (PMO), most commonly affecting the vertebra, hip, and wrist.^{1,2}

Osteoporosis is more common in the elderly population and is widely related to poor quality of life.³ In fact, 75% of fractures occurring after 45 years of age are due to PMO. Nontraumatic vertebral fractures occur in approximately 30% and 50% of women aged >75 and >85 years, respectively.⁴

Fractures associated with osteoporosis cause pain and low physical and social functions, thereby negatively affecting the quality of life.⁵

Therefore, assessing the quality of life in PMO has become increasingly important. The International Osteoporosis Society Osteoporosis Quality of Life Questionnaire (QUALEFFO), which comprises five subscales, namely, pain, physical function, social function, general health assessment, and mental function, is used to assess the health status and quality of life associated with PMO.⁶

There have been many studies evaluating the effects of osteoporosis on quality of life and evaluating the effects on quality of life (13-15)⁷⁻⁹. However, the number of studies examining the factors that determine the quality of life is very low in patients with osteoporosis. In order to determine the effectiveness and risk factors of treatment for osteoporosis, the factors affecting the quality of life should be analyzed in detail.

MATERIALS and METHODS

Participants

This study is a descriptive type, cross-sectional design ap-

proved by local ethics committee (Approval date-protocol number: 17/12/2018-18992) and conforms to the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all the participants. The study was performed in the Physical Therapy and Rehabilitation Outpatient Clinic at the Bezmialem Vakif University Medical Faculty Hospital from January 2019 to April 2019. Patient selection; Postmenopausal women, secondary osteoporosis excluded, patients with Dual Energy X-ray Absorptiometer (DXA) results were included in the study. Those who had a rheumatological, orthopedic and neurological problem, osteomalacia, hyperparathyroidism, malignancy, secondary osteoporosis that may have a significant impact on quality of life, a history of menopause before the age of 40, a history of surgical menopause were excluded from the study. We included 123 consecutive female patients with osteoporosis and 49 females with normal bone mineral density (BMD) measurements. The Inclusion criteria were as follows: female, age 45-75 years, and diagnosis of osteoporosis based on BMD measurements and World Health Organization (WHO) criteria.¹⁰ Conversely, women diagnosed with any recent fracture, secondary osteoporosis, metabolic bone disease, malignancy, or bone metastasis were excluded.

Patients' demographic characteristics, educational status, occupational activities, smoking and alcohol use, age at menopause, menopause duration, exercise habit, PMO incidence in the family, fracture history in the family or the patient, PMO treatment history, orthopedic or systemic disease history, and chronic drug usage were questioned. Body mass index (BMI) was calculated as kg/m² by measuring the height and body weight of the patients.

Measurements

BMD measurements of our patients were evaluated using dual energy X-ray absorptiometry (DXA) (Norland XR36, Norman Medical Systems, Inc., Fort Atkinson, USA) at the anterior-posterior projection, on the lumbar spine (L1-L4), and at proximal femur regions (consistency error

margin, 1%).

According to the WHO criteria, t scores of lower than -2.5 standard deviations in at least one of the regions to be measured (lumbar spine and hip) indicate osteoporosis, whereas those between -1 and -2.5 standard deviations suggest osteopenia. Meanwhile, t scores greater than -1 were considered normal.

We assessed the quality of life of patients using QUALEFFO-41, one of the most widely used PMO disease assessment scales in the literature. QUALEFFO comprises 41 questions under the following five subheadings: pain (5 questions), physical function (17 questions), social activities (7 questions), general health assessment (3 questions), and mental function (9 questions). Total QUALEFFO points were obtained by adding the scores of all the questions. QUALEFFO-41 total and subscale scores were scored between 0 and 100. For each subscale and total score, 0 indicates the best, whereas 100 indicates the worst situation. The Turkish version of QUALEFFO-41 was used in our study.⁶

Statistical Analyses

Statistical evaluations were performed using the IBM SPSS 22.0 version program (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Descriptive statistical results were represented as Avg. \pm SD and Medyan (Min-Max). The consistency of numerical variables to the normal distributions in each group was examined by Shapiro-Wilk test. The differences in numerical parameters between the PMO and normal groups were analyzed by Mann-Whitney U test. Their correlation was examined by Spearman's rho correlation analysis test. Correlation strength was rated as 0-0.49, 0.5-0.74, or 0.75-1, indicating weak, moderate, and strong relationship, respectively. Furthermore, the impact scores of the variables with the highest correlation on the quality of life of statistically significant correlations were determined by multiple regression analysis. A p value of 0.05 indicated statistical significance with 95% confidence interval.

RESULTS

A total of 123 patients and 49 healthy women were included in the study. The median age of the patients was 63 (range, 43-85) years, and that of healthy participants was 63 (range, 43-85) years. The socio-demographic and clinical characteristics of our cases are summarized in Table 1.

Mann-Whitney U test revealed that exercise alone positively affected the quality of life (Table 2). In addition, when we grouped our cases as those with and those without osteoporosis, the presence of osteoporosis in the femoral neck region negatively affected the quality of life, whereas that in the lumbar region yielded no effect. This result was statistically significant (Figures 1 and 2).

In the analysis of correlation between demographic and clinical data and the quality of life scores of our cases, a statistically significant weak positive correlation was found among age, age at menopause, and menopause duration; and a negative correlation between height (Table 3).

In patients with PMO in our study, the level of efficacy among the parameters related to the quality of life was determined by multiple regression tests. We found that the most important determinant of the quality of life was age ($p < 0.001$, $p = 0.025$) (Table 4).

Table 1: Demographic and clinical features of the cases

Variables	Normal (n:49)	Osteoporotic(n:123)	p
Age, years, Medyan(Min-Max)	62(47-82)	63(43-85)	0.689
Menopause age, years, Medyan(Min-Max)	46(35-58)	47(25-55)	0.936
Menopause duration, years, Medyan(Min-Max)	17(4-34)	17(1-48)	0.861
Length, meters, Medyan(Min-Max)	1,58(1,47-1,70)	1,55(1,35-1,80)	0.015
Weight, kg, Medyan(Min-Max)	71(47-95)	65(42-100)	<0.001
Body mass indexes, kg/m2, Medyan(Min-Max)	29(19-40)	27(17-39)	0.01
Job, n(%)			0.979
Housewife	35(71.43)	86(69.92)	
Retired	12(24.49)	32(26.02)	
Other	2(4.08)	5(4.07)	
Cigarette, n(%)			0.630
No	43(87.76)	111(90.24)	
Yes	6(12.24)	12(9.76)	
Alcohol, n(%)			0.040
No	49(100)	113(91.87)	
Yes	0(0)	10(8.13)	
Additional disease, n(%)			0.124
Hypertension	17(34.69)	56(45.53)	
Diabetes mellitus	19(38.78)	52(42.28)	
Breast cancer	6(12.24)	5(4.07)	
Hyperthyroidism	5(10.2)	9(7.32)	
No	2(4.08)	1(0.81)	
Fractured story in the family, n(%)			0.472
No	41(83.67)	108(87.8)	
Yes	8(16.33)	15(12.2)	
Previously broken story, n(%)			0.124
No	46(93.88)	105(85.37)	
Yes	3(6.12)	18(14.63)	
Previous treatment with OP, n(%)			
Bisphosphonate		80(65.04)	
Strontium		29(23.58)	
Raloxifene		3(2.44)	
Calcitonin		7(5.69)	
No drug		4(3.25)	
Exercise, n(%)			
No		95(77.24)	
Yes		28(22.76)	
BMD, mean±SD			
Lombar total score	-1.59±0.90	-3.02±0.72	<0.001
Femur neck t score	-1.43±0.84	-2.20±0.79	<0.001
Qualeffo total score, Medyan(Min-Max)	30(7-67)	33(6-77)	0.281

QUALEFFO: The International Osteoporosis Society Osteoporosis Quality of Life Questionnaire, BMD: Bone Mineral Density, OP: osteoporosis, Min: Minimum, Max: Maximum, SD: standard deviation.

Table 2: Comparison of quality of life in different groups

	Normal (n:49)					Osteoporotic(n:123)				
	N	Medyan	Min-Max	Z	P*	N	Medyan	Min-Max	Z	P*
Cigarette				-0.061	0.964				-0.303	0.762
TQS of who don't smoke	43	30	9-67			11	33	6-77		
TQS of who smoke	6	33	7-52			12	37	11-74		
Alcohol									-0.162	0.871
TQS of nonalcoholic	49	30	7-67			11	33	6-77		
TQS of alcoholic	-	-	-			10	33	11-74		
Additional disease				-1.502	0.133				-1.133	0.257
TQS of without add. dis.	17	18	9-51			56	33	6-74		
TQS of with add. dis.	32	30	7-67			67	32	7-77		
Fracture history in family				0.787	0.801				-0.773	0.439
TQS of who haven't	41	30	7-67			108	33	6-77		
TQS of who have	8	29	20-45			15	37	14-65		
Fracture history of patient				0.337	0.365				-0.401	0.689
TQS of who haven't	46	30	7-67			105	33	6-77		
TQS who have	3	41	20-52			18	35	12-61		
Treated with OP				-0.622	0.534				-0.300	0.764
TQS of who treated	31	30	7-67			80	33	6-74		
TQS of who didn't treat	18	27	9-52			43	35	7-77		
Exercise				0.295	0.301				-2.437	0.015
TQS of who exercises	40	30	9-67			95	36	6-77		
TQS of who don't exercise	9	27	7-46			28	24	7-61		

*: Mann Whitney U test; OP: osteoporosis, TQS: total QUALEFFO score; Min: Minimum; Max: Maximum, p<0.05: Statistical significance level.

Table 3: Correlation between quality of life and demographic and clinical data

Variables	Normal (n:49)		Osteoporotic (n:129)	
	r	p*	r	p*
Age, years, Medyan (Min-Max)				
Age (years)	0.449	<0.001	0.443	<0.001
Menopause age (years)	-0.038	0.675	0.363	0.010
Menopause duration (years)	0.436	<0.001	0.307	0.032
Length (meters)	-0.219	0.015	-0.325	0.023
Weight (kg)	0.102	0.263	-0.103	0.482
Body mass indexes (kg/m2)	0.184	0.042	0.087	0.551
BMD				
Lomber total score	-0.042	0.646	-0.010	0.946
Femur neck T score	-0.360	<0.001	-0.232	0.108

*: Spearman rho correlation test, BMD: Bone Mineral Density, rho: Coefficient of correlation analysis, p<0.05: Statistical significance level

Table 4: Impact ratings of variables with the highest correlation to the quality of life of PMO patients

Variables	Normal (n:49)	Osteoporotic (n:129)
	beta	p*
QUALEFFO-41 (The dependent variable)		
Independent Variables		
Age	0,463	<0,001
Menopause age	-0,125	0,137
length	-0,022	0,797

*: Multiple regression test, p<0.05: Statistical significance level.

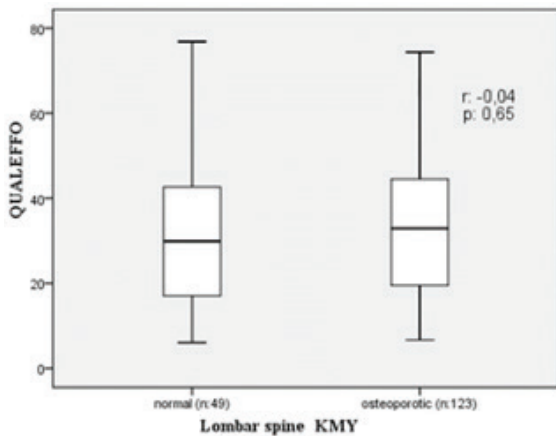


Figure 1. According to Lomber vertebra BMD, the quality of life relationship between the patient and control group QUALEFFO score

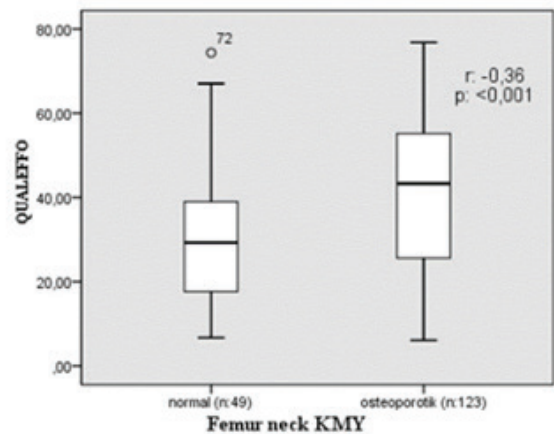


Figure 2. QUALEFFO score and quality of life relationship of patient and control group according to femur neck BMD

DISCUSSION

Reduced bone density in osteoporosis is associated with chronic pain, movement restriction, and increased fracture risk, often causing disruption in daily life activities and decrease in the quality of life of elderly patients.¹¹ Fractures can cause pain, deformation, disability, and even death. Spine and hip fractures are among the most destructive. Consequently, patients with fractures may develop loss of physical function and require long-term care.^{12,13} Hence, this study aimed to evaluate the impact of PMO on the quality of life by employing QUALEFFO and to identify the factors affecting the quality of life of patients with such condition.

Osteoporosis generally affects the quality of life.¹⁴ In our study, in the correlation analysis between demographic and disease-specific parameters and quality of life, a significant correlation was found among age, age at menopause, menopause duration, height, and quality of life.

Old age plays a role in the development of PMO and reduces the quality of life. Advanced age has a negative impact on the quality of life, particularly because it increases the prevalence of vertebral fractures in patients with PMO.¹⁵ 16 Age of >65 years was associated with the loss of balance and increased risk of falls.¹⁷ Therefore, osteoporosis should be treated, especially considering the increased risks in the elderly population. In our study, we considered variables with the highest correlation with quality of life as a regression model to reveal the effect levels of the parameters that determine the quality of life. As a result of this analysis, the primary determinant of the quality of life in women was "age." Thus, older age has a negative effect on the life quality of patients with PMO. In other studies, weight gain is considered as another factor that negatively affects the quality of life.

In participants with obesity, the quality of life worsened as their BMI increased.¹⁸ In women with PMO, weight gain and the quality of life were negatively correlated.¹⁹ In our

study, BMI affected the quality of life in normal individuals, but in patients with PMO, no relationship was identified. Hence, our case could be owing to narrow BMI range. Most patients with PMO have one or more chronic diseases owing to old age. Chronic diseases, such as DM, HT, and hyperthyroidism, can cause deterioration in the quality of life. Van Schoor et al. found that patients with PMO presenting with chronic disease had a lower quality of life than those without chronic disease.²⁰ In our study, the presence of chronic disease did not affect the quality of life in patients with PMO.

Menopause was also considered in this study. In postmenopausal women, estrogen levels decrease. This decrement has a direct effect on BMD, triggering osteoporosis.²¹ In our study, the long menopausal period negatively affected the patients' quality of life, consistent with previous studies.²²

The presence of low BMD is one of the most important risk factors causing fractures.²³ Hip fractures is a common condition in patients with osteoporosis and has a negative effect on mortality and morbidity. It may also create additional burden for both patients and caregivers. In our study, low t score values of the femur neck had a negative impact on the quality of life. However, relationship was found between the L1-4 T score and the quality of life. In women with PMO, low BMD values of the femur neck and lumbar vertebrae negatively impact the quality of life.^{24,25} Therefore, in patients with PMO in the hip area, the quality of life is affected more than that in patients with osteoporosis in the vertebral region.

Various exercise programs are recommended for patients with osteoporosis. Aerobic, weight-bearing, and resistance exercises increase vertebral bone density in women with PMO. These activities are proven effective in improving bone density and reducing the risk of falls.^{26,27} Mack et al. reported that physical activity has a strong positive relationship with the quality of life.²⁸ In our study, partici-

pants who did not exercise had a significantly lower quality of life than those who exercised. Therefore, physical activity has a positive effect on PMO.

Although the number of participants included in our study was high, there were some limitations. The control patients included in our study were relatively low. Anti-depressant and serum vitamin D levels that could affect the quality of life of the participants were not evaluated. It has also not been evaluated for diseases such as osteoarthritis and fibromyalgia, which may affect patients' quality of life. Our study included a limited number of patients compared to larger multinational investigations, but it is among first to explore this public burden in our country. This is important, as nutrition varies differently among races and geographical areas, and dietary intake of minerals and vitamins, especially Ca, P and vitamin D, is important for bone metabolism.

CONCLUSION

When planning the treatment of patients with PMO, apart from drug therapy, exercise and other factors affecting their quality of life should be considered.

This study is a descriptive type, cross-sectional design approved by local ethics committee (Approval date-protocol number: 17/12/2018-18992) and conforms to the principles of the Declaration of Helsinki.

Conflict Report

There is no conflict of interest between the authors during the preparation and publication of this writing.

Funding

No financial support was received.

References

1. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *American journal of obstetrics and gynecology* 2006;194:p3-11.
2. Papaioannou A, Joseph L, Ioannidis G, Berger C, Anastassiades T, Brown JB, et al. Risk factors associated with incident clinical vertebral and nonvertebral fractures in postmenopausal women: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporosis international* 2005;16:568-578.
3. Bianchi ML, Orsini MR, Saraifoger S, Ortolani S, Radaelli G, Betti S. Quality of life in post-menopausal osteoporosis. *Health and Quality of Life Outcomes* 2005;3:78.
4. Crans G, Silverman S, Genant H, Glass E, Krege J. Association of severe vertebral fractures with reduced quality of life: reduction in the incidence of severe vertebral fractures by teriparatide. *Arthritis & Rheumatology* 2004;50:4028-4034.
5. Lips P, van Schoor NM. Quality of life in patients with osteoporosis. *Osteoporosis International* 2005;16:447-455.
6. Kocycigit H, Gülseren Ş, Erol A, Hizli N, Memis A. The reliability and validity of the Turkish version of Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO). *Clinical rheumatology* 2003;22:18-23.
7. Oglesby AK, Minshall ME, Shen W, Xie S, Silverman SL. The impact of incident vertebral and non-vertebral fragility fractures on health-related quality of life in established postmenopausal osteoporosis: results from the teriparatide randomized, placebo-controlled trial in postmenopausal women. *The Journal of rheumatology* 2003;30:1579-1583.
8. Oleksik AM, Ewing S, Shen W, van Schoor NM, Lips P. Impact of incident vertebral fractures on health related quality of life (HRQOL) in postmenopausal women with prevalent vertebral fractures. *Osteoporosis international* 2005;16:861-870.
9. Paker N, Bugdayci D, Dere D, Tekdöş D, Erbil E, Dere Ç. Relationship between bone density and quality of life in postmenopausal osteoporosis. *Turkish Journal of Geriatrics/Türk Geriatri Dergisi* 2012;15.
10. Organization WH. Report of a WHO Scientific Group. Research on the Menopause in the 1990s. WHO technical report series 1996;866.
11. Fechtenbaum J, Cropet C, Kolta S, Horlait S, Orcel P, Roux C. The severity of vertebral fractures and health-related quality of life in osteoporotic postmenopausal women. *Osteoporosis International* 2005;16:2175-2179.
12. Borgström F, Lekander I, Ivergård M, Ström O, Svedbom A, Alekna V, et al. The International Costs and Utilities Related to Osteoporotic Fractures Study (ICUROS)—quality of life during the first 4 months after fracture. *Osteoporosis international* 2013;24:811-823.
13. Petronijević M, Petronijević N, Ivković M, Stefanović D, Radonjić N, Glišić B, et al. Low bone mineral density and high bone metabolism turnover in premenopausal women with unipolar depression. *Bone* 2008;42:582-590.
14. Silverman SL. Quality-of-life issues in osteoporosis. *Current rheumatology reports* 2005;7:39-45.
15. Ohta H, Uemura Y, Nakamura T, Fukunaga M, Ohashi Y, Hosoi T, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D level as an independent determinant of quality of life in osteoporosis with a high risk for fracture. *Clinical therapeutics* 2014;36:225-235.
16. Nuti R, Caffarelli C, Guglielmi G, Gennari L, Gonnelli S. Undiagnosed vertebral fractures influence quality of life in postmenopausal women with reduced ultrasound parameters. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2014;472:2254-2261.
17. Buatois S, Gueguen R, Gauchard GC, Benetos A, Perrin PP. Posturography and risk of recurrent falls in healthy non-institutionalized persons aged over 65. *Gerontology* 2006;52:345-352.
18. Kolotkin RL, Andersen JR. A systematic review of reviews: exploring the relationship between obesity, weight loss and health-related quality of life. *Clinical obesity* 2017;7:273-289.
19. Al-Sari UA, Tobias J, Clark E. Health-related quality of life in older people with osteoporotic vertebral fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2016;27:2891-2900.
20. Van Schoor N, Smit J, Twisk J, Lips P. Impact of vertebral deformities, osteoarthritis, and other chronic diseases on quality of life: a population-based study. *Osteoporosis international* 2005;16:749-756.
21. Krum SA, Brown M. Unraveling estrogen action in osteoporosis. *Cell Cycle* 2008;7:1348-1352.
22. Huffman F, Vaccaro J, Zarini G, Vieira E. Osteoporosis, Activities of Daily Living Skills, Quality of Life, and Dietary Adequacy of Congregate Meal Participants. *Geriatrics* 2018;3:24.
23. Rizzoli R. Postmenopausal osteoporosis: assessment and management. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2018.
24. Palacios S, Neyro J, Fernandez de Cabo S, Chaves J, Rejas J. Impact of osteoporosis and bone fracture on health-related quality of life in postmenopausal women. *Climacteric* 2014;17:60-70.
25. Guirant L, Carlos F, Curriel D, Kanis JA, Borgström F, Svedbom A, et al. Health-related quality of life during the first year after a hip fracture: results of the Mexican arm of the International Cost and Utility Related to Osteoporotic Fractures Study (MexICUROS). *Osteoporosis International* 2018;29:1147-1154.
26. Preisinger E. Physiotherapie und Bewegung bei Osteoporose und Folgeerkrankungen. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2009;68:534-538.
27. Uhlemann C, Lange U. Differenzialindikative physikalische Therapiestrategien der Osteoporose—Empfehlungen für den Praxisalltag. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2006;65:407-416.
28. Mack DE, Wilson PM, Gunnell KE. Land of confusion: unpacking the relationship between physical activity and well-being in individuals living with osteoporosis. *International Review of Sport and Exercise Psychology* 2017;10:212-229.

Mean Platelet Volume is Lower in Coronary Artery Ectasia!

Ortalama Trombosit Hacmi Koroner Arter Ektazisinde Düşüktür!

Çağrı Zorlu, Cemal Köseoğlu

Department of Cardiology, Tokat State Hospital, Tokat, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Çağrı Zorlu

Department of Cardiology, Tokat State Hospital, Tokat, Turkey

T: +90 506 395 92 15 E-mail: zorlufb@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 03.03.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 10.05.2020

Orcid :

Çağrı Zorlu; <https://orcid.org/0000-0003-4085-8151>

Cemal Köseoğlu ; <https://orcid.org/0000-0001-8911-3340>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(2):225-230) DOI: 10.31832/smj.696747

Abstract

Objective	Coronary artery ectasia (CAE) are defined as the dilation of a segment of a coronary artery at least 1.5 times the adjacent segment. Several studies have shown the association between mean platelet volume (MPV) and cardiovascular diseases. But the results are different. For this reason, we aimed to investigate the association of MPV with CAE.
Materials and Methods	90 patients with normal coronary arteries and 70 patients with CAE were included. Routine blood and biochemical parameters were measured before the arteriography. Differences between groups for continuous variables were analyzed with t- test or Mann-Whitney U test. P values < 0.05 were considered significant.
Results	Baseline patient demographics, including age and clinical risk factors, were similar between the groups. Compared to the control group, MPV levels were significantly lower in the CAE group (8.84 ± 1.71 fL vs. 10.43 ± 1.34 , $p < 0.001$). MPV level of < 9.5 fL showed sensitivity, specificity value of 95%, 80%; area under the curve = 0.943, 95% CI, 0.906–0.980) for the prediction of CAE.
Conclusion	The present study suggests that MPV may decrease in patients with CAE.
Keywords	Angiography; Coronary Aneurysms; Coronary Artery Diseases; Mean Platelet Volume.

Öz

Amaç	Koroner arter ektazi (KAE), bir koroner arterin bir segmentinin bitişindeki segmente göre en az 1.5 kat genişlemesi olarak tanımlanır. Birçok çalışma, ortalama trombosit hacmi (OTH) ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Ancak çalışmaların sonuçları farklı olup kafa karıştırıcıdır. Bu nedenle OTH ile KAE ilişkisini araştırmayı amaçladık.
Gereç ve Yöntemler	Koroner arterleri normal 90 hasta ve KAE'li 70 hasta çalışmaya dahil edildi. Anjiyografiden önce rutin kan ve biyokimyasal parametreler ölçüldü. Sürekli değişkenler için gruplar arasındaki farklar t-testi veya Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. $P < 0,05$ değerleri anlamlı kabul edildi.
Bulgular	Hastaların başlıca yaş ve klinik risk faktörlerini içeren demografik verileri gruplar arasında benzerdi. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, OTH düzeyleri KAE grubunda anlamlı olarak düşüktü (8.84 ± 1.71 fL ve 10.43 ± 1.34 , $p < 0.001$). MPV seviyesi < 9.5 fL iken KAE tahmini için duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla % 95, % 80; eğri altında kalan alan = 0,943, % 95 CI, 0.906–0.980) olarak bulundu.
Sonuç	Bu çalışma KAE'li hastalarda OTH'nin düşebileceğini düşündürmektedir.
Anahtar Kelimeler	Anjiyografi; Koroner anevrizma; Koroner arter hastalığı; Ortalama trombosit hacmi.

INTRODUCTION

Coronary artery ectasia (CAE) is defined as the dilation of a segment of a coronary artery at least 1.5 times the adjacent segment.¹ CAE and aneurysms are encountered in 0.3-5.3% of coronary angiographies.^{2,3} Ectasia affect most frequently the right coronary artery followed by circumflex artery and left anterior descending artery.^{1,3-5} The etiologic cause is atherosclerosis in 50% of patients, congenital in 20-30% and inflammatory or connective tissue disorder in 10 to 20%.^{5,6} Coronary artery ectasia is often accompanied by coronary artery disease (CAD) but can also be isolated. In patients with coronary ectasia, myocardial perfusion defects can be observed along the related artery region. Turbulent flow in the dilated segment, loss of axial flow leading to red blood cell aggregates and increased thrombogenicity in the same segment and the subsequent distal embolization of thrombi are significant contributors to microvascular perfusion defects. Several studies have shown the association between mean platelet volume (MPV) and cardiovascular diseases.

Platelets plays pivotal role in the formation of CAD and acute coronary syndrome owing to a variety of ways.⁷ Their size, which is measured as MPV, can be determined easily by complete blood count test.

In the literature, the results of the previous studies are confidential about the association between hematological parameters and CAE. For this reason, we aimed to investigate the association of MPV with CAE.

MATERIALS and METHODS

This study was designed as a case control study. Angiographic data of the patients who underwent coronary angiography (CAG) between 2016 January and 2019 April were retrospectively analyzed. A total of 160 patients were included: 90 with normal coronary arteries and 70 with CAE with no associated critical coronary artery stenosis. Coronary angiography was performed due to ischemic changes in electrocardiogram (ECG), positive exercise test

or myocardial perfusion scintigraphy for ischemia.

Hypertension (HT) was defined as repeated blood pressure measurements >140/90 mmHg or usage of antihypertensive drugs. Diabetes mellitus (DM) was defined as fasting plasma glucose levels >126 mg/dL in multiple measurements or glucose level >200 mg/dL at any measurement or active use of antidiabetic medications. Current smoking was defined as smoking in the previous six months. Hypercholesterolemia was defined as a baseline cholesterol level of >200 mg/dL and/or a low-density lipoprotein (LDL) cholesterol level of >130 mg/dL or previously diagnosed and treated hypercholesterolemia. The exclusion criteria were patients with a history of coronary artery diseases, cardiomyopathy, congestive heart failure, moderate to severe renal failure, severe hepatic dysfunction, atrial fibrillation, severe valvular disease, history of blood transfusion in the last 3 months, leukemia or thrombocytopenia, active infection, history of collagen vascular disease, inflammatory disease, malignancy, hematologic disorders, received non-steroidal anti-inflammatory drugs. The study protocol was approved by the local ethics committee (Ethics committee approval was received from the Tokat Gaziosmanpasa University medical school with the project number 19-KAEK-260 dated 26.12.2019) and written informed consent was obtained from all patients.

Peripheral venous blood samples were drawn from patients who were admitted for angiography. Biochemical parameters were measured using an automated Beckman Coulter LH-750 Hematology Analyzer (Beckman Coulter, Inc., Fullerton, CA, U.S.A.). Serum glucose, creatinine, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and low density lipoprotein cholesterol levels were measured. Blood samples were taken into standardized ethylene diamine tetra acetic acid (EDTA) containing tubes and in order to avoid the platelet swelling with time because of EDTA, measurements were done immediately after the blood sampling. Complete blood count and platelet volume were determined using simultaneous optical and

impedance measurements (Cell Dyn 3700; Abbott Diagnostics, Lake Forest, Illinois, USA). Platelet, lymphocyte, monocytes, white blood cell (WBC) and MPV values of each patient were recorded.

Coronary angiographies were performed through the radial or femoral artery. The coronary angiographies were evaluated by three interventional cardiologists who were blinded to the clinical and laboratory data of the patients. The ectasia location, flow slow, segmental backflow and stasis were evaluated.

Statistical analyses were carried out using the SPSS 18.0 Statistical Package Program for Windows (SPSS Inc., Chicago Illinois, USA). The distribution of the variables in the study groups was analyzed by the Kolmogorov-Smirnov test. Normally-distributed variables were compared by t-test and expressed as mean \pm standard deviation. Variables without normal distribution were compared with the Mann Whitney U-test and expressed as median (interquartile range). Qualitative variables were expressed as numbers and percentages. The differences between independent groups were assessed by Student's t-test for normally-distributed quantitative variables and Mann-Whitney U-test for variables without normal distribution, whereas Chi-square test was used for qualitative variables. A receiver operating curve (ROC) analysis was performed to find MPV sensitivity and specificity, aiming to predict the presence of coronary ectasia. All results were considered statistically significant at the level of $p < 0.05$.

RESULTS

Baseline patient demographics, including age and clinical risk factors, were similar between the groups, except that the number of males was significantly lower in the ectasia group. Previous medications were also comparable between two groups (Table 1). Compared to the control group, serum blood glucose, creatinine and lipid levels were not significantly different (Table 2).

Although the platelet, lymphocyte, monocytes and WBC counts were not significantly different between the two groups, MPV levels were significantly lower in the CAE group (8.78 ± 1.62 vs. 10.82 ± 1.28 , $p < 0.001$) (Table 2). MPV level of $< 9,5$ fL showed sensitivity, specificity value of 95%, 80% (AUC = 0.943, 95% CI, 0.906–0.980) for the prediction of CAE (Figure 1).

Table 1. General characteristics of the study groups

Baseline characteristics	Ectasia (n = 70)	Control (n = 90)	P value
Age (mean \pm SD) (years)	56 \pm 14	54 \pm 9	0.122
Male (%)	42 (60%)	39 (43%)	0.001
Smoking (%)	34 (48%)	45 (50%)	0.828
Family history (%)	16 (22%)	15 (16%)	0.114
Hypertension(%)	25 (35%)	20 (22%)	0.132
Diabetes mellitus (%)	16 (22%)	11 (12%)	0.111
Acetyl salicylic acid (%)	20 (28%)	23(30%)	0.219
Statin (%)	20 (35%)	28 (31%)	0.136
B-blocker (%)	22 (31%)	23 (25%)	0.16
ACE inhibitor (%)	3 (4%)	3 (4%)	0.974

ACE: angiotensin-converting enzyme; SD: Standard deviation

Table 2. Laboratory data of the study cohort

Variables (mean \pm SD)	Ectasia	Control	P Value
Creatinine(mg/dL)	0.83 \pm 0.32	0.81 \pm 0.24	0.52
Glucose (mg/dL)	96 \pm 26	102 \pm 19	0.98
LDL-cholesterol (mg/dL)	116 \pm 38	111 \pm 46	0.37
Triglycerides (mg/dL)	156 \pm 104	168 \pm 113	0.54
Total cholesterol (mg/dL)	191 \pm 56	184 \pm 54	0.58
Hemoglobin (gr/dL)	13.3 \pm 1.5	13.5 \pm 1.6	0.11
Hematocrit (N,%)	44 \pm 8	42 \pm 7	0.44
Platelet count (k/mm ³)	268 \pm 79.50	267 \pm 73	0.68-
MPV(fL)	8.78 \pm 1.62	10.82 \pm 1.28	< 0.001
WBC (x10 ³ μ L)	8.4 \pm 2.1	6.64 \pm 1.21	0.17
Lymphocytes (x10 ³ μ L)	2.39 \pm 0.941	2.48 \pm 1.22	0.50
Monocytes (x10 ³ μ L)	0.66 \pm 0.46	0.65 \pm 0.34	0.32

LDL: low-density lipoprotein cholesterol. MPV: mean platelet volume; WBC: White blood cells; SD: Standard deviation

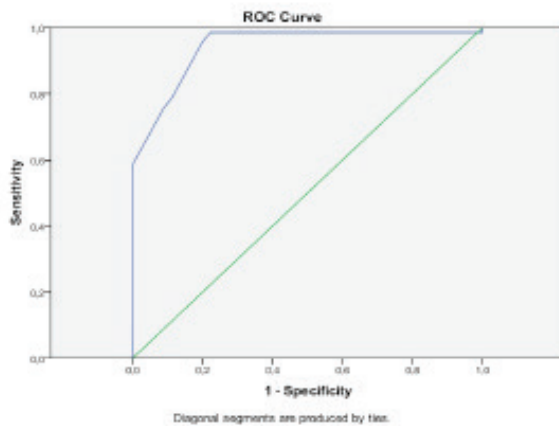
Echocardiographic measurements were similar (Table 3). The angiographic features of the ectasia group are summarized in Table 4 and Table 5.

Variables (mean ± SD)	Ectasia	Control	P Value
Left ventricle end-diastolic diameter (cm)	4.6 ± 0.45	4.5 ± 0.31	0.182
Left ventricle end-systolic diameter (cm)	3.5 ± 0.56	3.4 ± 0.52	0.123
Ejection Fraction (%)	60.4 ± 6.6	61.1 ± 1.56	0.102
Left atrium diameter (cm)	3.2 ± 0.46	3.3 ± 0.53	0.16

SD: Standard deviation

Ectasia placement	N	%
Left main coronary artery	10	7
Left anterior descending artery	50	71
Circumflex coronary artery	54	77
Right coronary artery	58	82

Figure 1 - ROC curve analysis of the MPV data for predicting CAE



Mean±SD (mm)	
Total	5.6±1.1
LMCA	6.3±0.7
LAD	
Proksimal	6.1±0.9
Mid	5.6±1.1
Distal	4.6±0.9
CX	
Proksimal	6.0±1.2
Mid	5.7±1.0
Distal	4.3±0.5
RCA	
Proksimal	5.9±1.0
Mid	5.5±1.0
Distal	4.1±0.7

LMCA: Left main coronary artery; LAD: Left anterior descending artery; RCA: right coronary artery; SD: Standard deviation.

DISCUSSION

In this study, we showed that MPV levels were significantly reduced in the CAE group when compared to that with normal coronary arteries. Stable angina is the most common presentation in patients with CAE.⁸ Patients with CAE without stenosis had positive results during myocardial perfusion scintigraphic evaluation and treadmill exercise tests.^{9,10} ST-elevation myocardial infarction (MI), non-ST elevation MI can occur from altered blood flow by distal embolization or occlusion of ectatic segment with thrombus.¹¹⁻¹⁴

Coronary ectasia is most common in right coronary artery RCA, at least in left main coronary artery LMCA.¹⁵ In a study based on registration data the most common involvement was seen in RCA in 20 087 patients.¹⁶ Yip et al. reported that ectasia was most commonly observed in RCA, followed by left anterior descending LAD and circumflex Cx involvement, respectively.¹⁷ Similarly, in our patient group, ectasia was seen most frequently in RCA, then in LAD, Cx and LMCA, respectively.

Platelet activation is an important component of the thrombotic and inflammatory processes.^{18,19} Chemokines, cytokines, and other inflammatory mediators are secreted by activated platelets.¹⁹ MPV is a routine complete blood count parameter which reflects the platelet size and it may be used as an indicator of platelet activation and the severity of inflammation.²⁰ Elevated MPV levels are associated with adverse cardiovascular events.^{7,18,19} A number of diseases, such as metabolic syndrome, myocardial infarction, acute ischemic stroke and diabetes mellitus have been associated with increased MPV.^{19,21} Conversely, lower MPV has been reported in subjects with rheumatoid arthritis, Nasal Polyps and ankylosing spondylitis.^{22,23} It has been proposed that lower and higher MPV values in different conditions are related with high and low-grade inflammation states. Gasparyan et al. reported that diseases characterized by marked inflammation (e.g. rheumatoid arthritis) are associated with lower MPV values, while low-grade inflammation (e.g. nasal polyps, Behcet's disease) are associated with increased MPV levels.²⁴

MPV was found to be higher in most cardiovascular diseases.^{19,21} Ozbek et al. showed that increased MPV is associated with the severity of CAE. MPV values >10.85 fL may indicate the presence of CAE.²⁵ However, interestingly, MPV in CAE patients was found to be lower than in the control groups. Inflammation plays a major role in the initiation and progression of atherosclerosis and triggers cardiovascular disease events.^{26,27} We speculate that, unlike acute coronary syndromes, CAE may be associated with a low but continuous inflammatory burden. The intensity of systemic inflammation has varying impact to platelet size; in particular, a higher grade of inflammation was associated with smaller circulating platelets, whereas inflammation of less degree was associated with larger platelets.²⁴ Another possible explanation for the results of our study was the effect of age on the maintenance of platelet functions. Young platelets are relatively large and more active, which can lead to more platelet adhesion and aggregation. A lower MPV might be related to a less active

platelet function, and it might reflect declining of marrow or total physical function. Some authors speculate that overproduction of pro-inflammatory cytokines and acute phase reactants can suppress the dimensions of platelets by interfering with the process of megakaryopoiesis in the bone marrow.¹⁹ Unfortunately, this is the first study in the literature that evaluated MPV in CAE.

Limitations in the Study

The retrospective cross-sectional design and single-center nature are two important limitations of the present report. Another limitation could be the relatively small study cohort. As far as we know, there are no data about the association of inflammation and CAE. The lack of analysis of inflammatory markers is another important limitation.

CONCLUSION

The present study suggests that lower MPV may be associated with CAE. Therefore, we suggest the use of MPV to determine CAE in patients, considering it is a cost-effective and simple test.

Authors; declares that the manuscript has not been sent to another journal simultaneously and has not been previously published in another journal.

Declaration of Conflicting Interests

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

The study protocol was approved by the local ethics committee (Ethics committee approval was received from the Tokat Gaziosmanpasa University medical school with the project number 19-KAEK-260 dated 26.12.2019) and written informed consent was obtained from all patients.

References

1. Hartnell GG, Parnell BM, Pridie RB. Coronary artery ectasia. Its prevalence and clinical significance in 4993 patients. *Br Heart J* 1985;54:392-397.
2. Yamanaka O, Hobbs RE. Coronary artery anomalies in 126.595 patients undergoing coronary arteriography. *Cather Cardiovasc Diagn* 1990;21:28-40.
3. Pinar Bermúdez E, López Palop R, Lozano Martínez-Luengas I, Cortés Sánchez R, Carrillo Sáez B, Rodríguez Carreras R, et al. Coronary ectasia: Prevalence, and cilinical and angiographic characteristics. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:473-482.
4. Daoud AS, Pankin D, Tulgan H, Florentin RA. Aneurysms of the coronary artery. Report of ten cases and review of literature. *Am J Cardiol* 1963;11:228-237.
5. Sharma SN, Kaul U, Sharma S, Wasir HS, Manchanda SC, Bahl VK, et al. Coronary arteriographic profile in young and old Indian patients with ischemic heart disease: A comparative study. *Indian Heart J* 1990;42:365-374.
6. Befeler B, Embi A, Mullin FL, Aranda MJ, El-Sherif N, Lazzara R. Coronary artery aneurysms: Study of the etiology, clinical course and effect on left ventricular function and prognosis. *Am J Med* 1977; 62:597-607.
7. Sezer M, Okcular I, Goren T, Oflaz H, Nisanci Y, Umman B, et al. Association of haematological indices with the degree of microvascular injury in patients with acute anterior wall myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Heart* 2007;93:313-318.
8. Aboeata AS, Sontinini SP, Alla VM, Esterbrooks DJ. Coronary artery ectasia: current concepts and interventions. *Front. Biosci. (Elite Ed.)* 2012;4:300-310.
9. Sayin T, Döven O, Berkalp B, Akyürek O, Güleş S, Oral D. Exercise-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery ectasia without obstructive coronary artery disease. *Int. J. Cardiol* 2001;78(2):143-149.
10. Sağlam M, Karakaya O, Barutcu I, Esen AM, Turkmen M, Kargin R, et al. Identifying cardiovascular risk factors in a patient population with coronary artery ectasia. *Angiology* 2007;58(6):698-703.
11. Mrdović I, Jozić T, Asanin M, Perunicic J, Ostojic M. Myocardial reinfarction in a patient with coronary ectasia. *Cardiology* 2004;102(1):32-34.
12. Kühl M, Varma C. A case of acute coronary thrombosis in diffuse coronary artery ectasia. *J. Invasive Cardiol* 2008;20(1):E23-E25.
13. Rath S, Har-Zahav Y, Battler A, Agranat O, Rotstein Z, Rabinowitz B, et al. Fate of nonobstructive aneurysmatic coronary artery disease: angiographic and clinical follow-up report. *Am. Heart J* 1985;109(4):785-791.
14. Akyürek O, Berkalp B, Sayin T, Kumbasar D, Kervancıoğlu C, Oral D. Altered coronary flow properties in diffuse coronary artery ectasia. *Am. Heart J* 2003;145(1):66-72.
15. Syed M, Lesch M. Coronary artery aneurysm: a review. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;40:77-84.
16. Swaye PS, Fisher LD, Litwin B, Vignola PA, Judkins MP, Kemp HG, et al. Aneurysmal coronary artery disease. *Circulation* 1983;67:134-142.
17. Yip HK, Chen MC, Wu CJ, Hang CL, Hsieh KY, Fang CY, et al. Clinical features and outcome of coronary artery aneurysm in patients with acute myocardial infarction undergoing a primary percutaneous coronary intervention. *Cardiology* 2002;98:132-140.
18. Hudzik B, Szkodzinski J, Lekston A, Gierlotka M, Polonski L, Gasior M. Mean platelet volume-to-lymphocyte ratio: a novel marker of poor short- and long-term prognosis in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction. *J Diabetes Complications* 2016;30:1097-1102.
19. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7:157-161.
20. Pitchford SC, Page CP. Platelet activation in asthma: integral to the inflammatory response. *Clin Exp Allergy* 2006;36:399-401.
21. Dastjerdi MS, Emami T, Najafian A, Amini M. Mean platelet volume measurement, EDTA or citrate? *Hematology* 2006;11(5):317-319.
22. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, Karadag O, Akdogan A, Ozturk MA, et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008;75(3):291-294.
23. Aktas G, Sit M, Tekce H, Alcelik A, Savli H, Simsek T, Ozmen E, et al. Mean platelet volume in nasal polyps. *The West Indian Med J* 2013; 62(6):515-518.
24. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation?. *Curr Pharm Des* 2011;17(1):47-58.
25. Ozbek K, Katlandur H, Keser H, Ulucan S, Ozdil H, Ulgen MS. Is there a relationship between mean platelet volume and the severity of coronary ectasia?. *Biomedical Research* 2016; 27 (3): 816-820.
26. P.M. Ridker, M. Cushman, M.J. Stampfer, R.P. Tracy, C.H. Hennekens. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N. Engl. J. Med* 1997;336: 973-979.
27. R. Ross. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med* 1999;340: 115-126.

Çocuklara Önerilen D Vitamini Desteğinde Annelerin Bilgi, Tutum ve Davranışları

Knowledge, Attitudes and Practices the Mothers Regarding Recommendation of Vitamin D Supplementation to Children

Gizem Kara Elitok¹, Lida Bülbül², Burhan Turan¹, Taha Yasin Akın¹, Sinan Uslu¹, Ali Bülbül¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul

Yazışma Adresi / Correspondence:

Gizem Kara Elitok

Kazım Karabekir Paşa Mahallesi, Bahçeköy cad. No: 62, 34453 Sarıyer/İstanbul

T: +90 212 338 63 00 E-mail: drgizemkara@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 22.02.2020 Kabul Tarihi / Accepted: 14.05.2020

Orcid:

Gizem Kara Elitok: <https://orcid.org/0000-001-5760-5009>

Lida Bülbül: <https://orcid.org/0000-0002-9201-8907>

Burhan Turan: <https://orcid.org/0000-0002-3192-1545>

Taha Yasin Akın: <https://orcid.org/0000-0003-3858-178X>

Sinan Uslu: <https://orcid.org/0000-0002-2004-0419>

Ali Bülbül: <https://orcid.org/0000-0002-3510-3056>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(2):231-239) DOI: 10.31832/smj.692741

Öz

Amaç Çocuklara D vitamini profilaksisinin verilmesinde önemli bir rolü olan annelerin, D vitamini desteğiyle ilgili bilgi, tutum ve davranışlarının belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem Kesitsel tanımlayıcı tipte olan bu araştırma, 0-12 ay arası çocuğu olan annelerle Sağlam Çocuk Polikliniğinde yapıldı. Katılımcıların sosyodemografik özelliklerini ve D vitamini desteğiyle ilgili bilgi, tutum ve davranışlarını sorgulayan yirmi beş sorudan oluşan anket uygulandı.

Bulgular Çalışmaya 467 anne katıldı. Annelerin %83,73'üne (n:391) D vitamini desteğinin gerektiği bilgisinin verildiği saptandı. Bu bilginin %69,82'sine doktor, %29,41'ine hemşire tarafından verildiği tespit edildi. Annelerin %75,16'sının (n:351) çocuklarına D vitamini desteği verdiği, D vitamini ortalama 17,73±18,24 günde başlandığı saptandı. D vitamini desteği verenlerin; %83,76'sının 400 IU/gün, %8,26'sinin ≥600 IU/gün dozunda verdiği tespit edildi. D vitamini desteğini vermemelerinin ilk üç nedeni; %50,86 henüz ilacın başlama zamanının gelmemesi, %33,62 mamalarda yeterli miktarda olduğunu düşünmeleri, %20,69 bu konuda bilgi verilmemesiydi. Annelerin %47,32'sinin gebelikte, %19,27'sinin emzirirken D vitamini desteği aldığı saptandı. Çocuklara D vitamini desteğinin verilme nedenleri sorulduğunda ilk üç neden: %58,88 kemik gelişimi için, %20,98 diş gelişimi için, %18,62 bingıldak kapanması idi.

Sonuç Çalışmamızda annelerin çocuklara önerilen D vitamini destek programına uyduğunu, desteğin başlanma zamanının ve dozunun çoğunlukla uygun olduğunu tespit ettik. Düşük bir oranda annenin D vitamini yüksek dozda verdiğini saptadık. Annelerin D vitaminiyle ilgili bilgi düzeylerinin yeterli olmadığını, gebelik ve emzirme döneminde D vitamini desteğini kullanım oranının düşük olduğunu belirledik. Annelere bu konuda eğitim programlarının düzenlenmesinin, çocuklara ve kendilerine önerilen D vitamini destek programlarına uyumu arttıracağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler vitamin D; bilgi; tutum

Abstract

Objective We aimed to determine the mothers' knowledge, attitudes and practices about vitamin D supplementation

Materials and methods This cross-sectional prospective study was conducted with mothers whose child was between 0-12 months of age in Well Child Clinic. A questionnaire consisting of twenty-five questions including the socio-demographic characteristics of the participants, knowledge, attitudes and practices about vitamin D supplementation was performed.

Results 467 mothers participated in this study. 83.73% (n:391) of the mothers were informed about vitamin D supplementation. This information was given to 69.82% by doctors and 29.41% by nurses. 75.16% (n:351) of the mothers administered vitamin D supplementation to their children. Vitamin D was started to children on average 17.73±18.24 days. 83.76% of the mothers gave vitamin D supplementation dose at 400 IU/day and 8.26% at ≥600 IU/day. The reasons why they didn't give vitamin D were 50.86% not time for the drug to start, 33.62% thought formula was enough, 20.69% were not informed about this issue. 47.32% of the mothers received vitamin D during pregnancy, 19.27% while breastfeeding. When asked why children are given vitamin D, the answers were 58.88% for bone development, 20.98% for tooth development, 18.62% for fontanel closure.

Conclusion We found that the starting time and dose of vitamin D supplementation were mostly appropriate but a few number of mothers gave high doses of vitamin D. The level of knowledge of mothers about vitamin D was not sufficient, and the rate of received vitamin D supplementation during pregnancy and breastfeeding was low. We think that education programs for mothers will increase compliance with vitamin D supplementation.

Keywords Vitamin D; knowledge; attitude

GİRİŞ

D vitamini kemik-mineral metabolizmasında önemli rol oynayan yağda eriyen bir vitamindir.¹ Son yirmi yılda yapılan çalışmalarda D vitamini reseptörünün pek çok doku üzerinde gösterilmesi ile kemik sağlığının korunması yanı sıra genel sağlık üzerine de etkili olduğu rapor edilmektedir.^{2,3} Kanseri, kalp hastalıkları, hipertansiyon, diyabet, immün yetersizlik, kronik yorgunluk, obezite ve otoimmün hastalıklar D vitamini eksikliği ile ilişkilendirilmektedir.^{2,3}

D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin, dünya çapında ciddi bir halk sağlığı problemi olmaya devam ettiği çocuklarda %30'a, yetişkinlerde %60'a varan oranlarda görüldüğü bildirilmektedir.^{4,5} Ülkemizde D vitamini yetersizliğini önlemek için 2005 yılından itibaren "D vitamini Yetersizliğinin Önlenmesi ve Kemik Sağlığının Korunması Projesi" ulusal bir program olarak uygulanmaktadır. Bu program ile tüm bebeklere bir yaşına kadar günlük 400 IU D vitamini desteği Sağlık Bakanlığı tarafından ücretsiz olarak sunulmaktadır.⁶ Maternal D vitamini eksikliğinin giderilmesi için ise Mayıs 2011 tarihinden itibaren "Gebelere D Vitamini Programı" yürütülmektedir. Bu program kapsamında gebeliğin 12. haftasından başlamak üzere doğum sonrası 6. aya kadar günlük 1200 IU D vitamini desteği önerilmektedir.⁷

D vitamini eksikliği ve yetersizliğini önleme stratejilerinde ülke çapında uygulanan, anne-çocuklara ücretsiz sağlanan D vitamini destek programlarının olması çok önemlidir. Ancak unutulmamalıdır ki bu programların başarılı olması için annelerin programlara uyumu gereklidir.

Çalışmamızda çocuklara D vitamini profilaksisinin verilmesinde önemli bir basamak olan annelerin, D vitamini desteği hakkındaki bilgi, tutum ve davranışlarını belirlemeyi amaçlamaktayız.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamız kesitsel tanımlayıcı tipte araştırma olarak 1

Mayıs - 31 Temmuz 2015 tarihleri arasında İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yapıldı. Sağlam Çocuk Polikliniğine başvuran 0-12 ay arası çocuğu olan anneler çalışmaya dahil edildi. Ana dili Türkçe olmayan anneler çalışma dışı bırakıldı. Bu çalışma için Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onam alındı (Sayı:461, Tarih: 17.03.2015).

Annelerle araştırmayla ilgili bilgi verildi, onam verenlerle sessiz bir ortamda görüşme yapıldı. Çalışma anket formu, iki çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı tarafından literatürden faydalanılarak oluşturuldu. Anket formu; katılımcıların sosyodemografik özellikleriyle ilgili beş soru, D vitamini bilgi düzeylerini araştıran yedi soru, D vitamini desteğiyle ilgili tutum ve davranışlarını araştıran 13 soru olmak üzere toplam 25 sorudan oluşmaktaydı. Araştırmacılar, katılımcılarla anket formlarını yüz yüze doldurdu.

Annesinde D vitamini eksikliği olan, konjenital raşitizmi olan, kalsiyum- fosfor metabolizmasında bozukluğu olan, yüksek doz D vitamini desteği almasını gerektirecek kronik hastalığı olan çocuklar çalışma dışı bırakıldı.

İstatistiksel çözümleme

Çalışmanın istatistiksel çözümlemesi Statistical Package for the Social Sciences 16,0 for Windows (SPSS Inc.; Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerden sürekli değerler ortalaması± standart sapma (SS), en düşük - en yüksek değer olarak verildi. Sıklık ifade eden frekans analizler sayı (n) ve yüzde (%) olarak belirtildi.

BULGULAR

Çalışmaya 467 anne katıldı. Annelerin yaş ortalaması 28,72±5,82 (17-46) yılı. Çocukların %89,50'si (n:418) 0-6 aylık dönemdeydi, ortalama yaşları 2,66±2,86 aydı. Katılımcıların sosyodemografik verileri tablo 1'de gösterildi.

		Ortalama (\pm SD)
Anne yaşı, yıl		28,72 \pm 5,82
Çocuğun yaşı, ay		2,66 \pm 2,86
Çocuğun doğum haftası		38,13 \pm 2,82
Çocuk sayısı		2*
		%(n)
Çocuğun yaşı	0-6 ay	89,50 (418)
	7-12 ay	10,50 (49)
Anne eğitim durumu	Okur-yazar değil	7,49 (35)
	Okur-yazar	3,21 (15)
	İlkokul mezunu	40,04 (187)
	Ortaokul mezunu	22,05 (103)
	Lise mezunu	15,41 (72)
Üniversite mezunu	11,77 (55)	

*:Çocuk sayısında ortanca değer verildi.

Annelerin %83,73'üne (n:391) D vitamini desteğinin gerektiği bilgisinin verildiği saptandı. Bu bilginin %69,82'sine (n:273) doktor, %29,41'ine (n:115) hemşire tarafından verildiği tespit edildi. Annelerin %75,16'sının (n:351) çocuklarına D vitamini desteği verdiği, D vitaminin ortalama 17,73 \pm 18,24 günde başladığı saptandı.

D vitamini desteği verenlerin; %83,76'sının (n:294) 400 IU/gün dozunda verdiği belirlendi. D vitamini desteğini nasıl verdikleri sorulduğunda; %86,89'u (n:305) düzenli olarak her gün, %45,01'i (n:158) gün içinde herhangi bir zaman, %62,96'sı (n:221) ilacı ağız içine damlatarak verdiğini belirtti. Annelerin %47,32'sinin (n:221) gebelikte, %19,27'sinin (n:90) emzirirken D vitamini desteği aldığı saptandı. Katılımcıların D vitamini desteği ile ilgili tutum ve davranışları tablo 2'de gösterildi.

Annelerin D vitamini desteğini vermemelerinin ilk üç nedeni; %50,86'sında (n:59) henüz ilacı başlama zamanının gelmemesi, %33,62'sinde (n:39) mamalarda yeteri kadar D vitamini olduğunu düşünmeleri ve % 20,69'unda (n:24) kendilerine bu konuda bilgi verilmemesiydi (tablo 2).

Katılımcıların %89,29'u (n:417) çocuklara D vitamini desteği verilmesi gerektiğini düşünüyordu. D vitamini desteğinin neden verildiği sorulduğunda; %58,88'i (n:275) kemik gelişimi için verildiğini, %26,33'ü (n:123) D vitamini desteğinin neden verildiğini bilmediğini belirtti. Katılımcıların D vitamini ile ilgili bilgileri tablo 3'te

Tablo 2: 0-12 ay arası çocuğu olan annelerin D vitamini desteği verilmesi ile ilgili tutum ve davranışları

Sorular		%(n)
Çocuğunuza D vitamini vermeniz gerektiği bilgisi size verildi mi? (n:467)	Evet	83,73 (391)
	Hayır	16,27 (76)
Çocuğunuza D vitamini vermeniz gerektiği bilgisini size kim verdi? (n:391)	Doktor	69,82 (273)
	Hemşire	29,41 (115)
	Diğer	0,77 (3)
Çocuğunuza D vitamini veriyor musunuz/verdiniz mi? (n:467)	Evet	75,16 (351)
	Hayır	24,84 (116)
Çocuğunuza D vitamini günlük ne dozda veriyorsunuz/verdiniz? (n:351)	< 400 IU	0,85 (3)
	400 IU	83,76 (294)
	>400 IU- <600IU	7,12 (25)
	≥600 IU	8,26 (29)
Çocuğunuza D vitaminini hangi sıklıkla veriyorsunuz/verdiniz? (n:351)	Düzenli, her gün	86,89 (305)
	Her gün vermeye çalışıyorum, arada unuttuyorum	11,96 (42)
	Aklıma geldikçe	1,14 (4)
D vitaminini gün içinde ne zaman veriyorsunuz/verdiniz? (n:351)	Herhangi bir zaman	45,01 (158)
	Sabah	40,74 (143)
	Akşam	14,24 (50)
D vitaminini çocuğunuza nasıl veriyorsunuz/verdiniz? (n:351) (birden fazla işaretlenebilir)	Ağızına damlatarak	62,96 (221)
	Önce kaşığa damlatıp, kaşık yardımı ile	33,33 (117)
	Mamasına ekleyerek	3,70 (13)
	İlacın kendi pipeti ile	0,56 (2)
D vitamini içeren ilacınız ev içinde nerede bulunuyor? (n:351)	Kapalı dolapta	17,09 (60)
	Oda içinde herhangi bir yerde	77,20 (271)
	Buzdolabında	5,69 (20)
Çocuğunuza D vitamini neden vermiyorsunuz? (birden fazla işaretlenebilir)		n:116
Henüz D vitamini verme zamanı gelmedi		50,86 (59)
Mamalarda yeterince D vitamini olduğunu düşünüyorum		33,62 (39)
Bize söylenmedi		20,69 (24)
İlaç vermek istemiyorum		12,06 (14)
Sütümde yeterince D vitamini olduğunu düşünüyorum		11,20 (13)
Gebelik döneminde D vitamini takviyesi aldınız mı? (n:467)	Evet	47,32 (221)
	Hayır	52,68 (246)
Emzirirken D vitamini takviyesi aldınız mı? (n:467)	Evet	19,27 (90)
	Hayır	80,73 (377)
		Ortalama (±SD)
Çocuğunuza D vitamini ne zaman başladınız? ,gün		17,73 (±18,24)
Çocuğunuza D vitaminini ne kadar süredir veriyorsunuz/verdiniz? ,ay		2,51 (±3,14)

Tablo 3: 0-12 ay arası çocuğu olan annelerin D vitamini desteği ve D vitamini kaynakları ile ilgili bilgileri

Sorular		%(n)
Sizce bebek /çocuklara D vitamini desteği verilmeli mi?	Evet	89,29 (417)
	(n: 467)	6,85 (32)
	Bilmiyorum	3,85 (18)
Bebek/Çocuklara D vitamini desteği neden verilir? (birden fazla işaretlenebilir) (n:467)	Kemik gelişimi için gereklidir	58,88 (275)
	Dışlerin gelişimini için gereklidir	20,98 (98)
	Bıngıldağın kapanması için verilir	18,62 (87)
	Bağışıklık sisteminin güçlendirir, sık hastalanmayı önler	11,34 (53)
	Bilmiyorum	26,33 (123)
Bebek/Çocuklara D vitamini desteği ne zaman başlanmalı? (n:467)	Bebek doğar doğmaz	15,63 (73)
	Bebek 15 günlükken	46,47 (217)
	Bebek 1 aylık olunca	10,06 (47)
	Bebek 2 aylık olunca	2,78 (13)
	Bebek 6 aylık olunca	0,64 (3)
	Bilmiyorum	24,41 (114)
Bebek/Çocuklara D vitamini desteği ne zamana kadar verilmeli? (n:467)	Bebek 6 aylık olana kadar	8,99 (42)
	Bebek 9 aylık olana kadar	2,57 (12)
	Bebek 1 yaşına gelene kadar	50,32 (235)
	Bebek 2 yaşına gelene kadar	2,14 (10)
	Bebek 3 yaşına gelene kadar	2,78 (13)
	Bıngıldağı kapanana kadar	1,07 (5)
	Yürümeye başlayana kadar	28,48 (133)
	Bilmiyorum	3,64 (17)
Sizce vücudumuza D vitamini hangi kaynaklardan alınır? (birden fazla işaretlenebilir) (n:467)	Güneşlenme	63,17 (295)
	Et, yumurta, balık gibi besinler	22,91 (107)
	Yeşil yapraklı besinler	10,49 (49)
	Bilmiyorum	25,26 (118)
D vitamini desteğini fazla vermenin zararı var mıdır? (n:467)	Evet	48,82 (228)
	Hayır	15,85 (74)
	Bilmiyorum	35,33 (165)
D vitamini desteğini fazla almanın zararları nelerdir? (birden fazla işaretlenebilir) (n:228)	Bıngıldak erken kapanır	7,46 (17)
	Böbrek taşı yapabilir	14,47 (33)
	Akciğer, kalp gibi organlarda fazla kalsiyum birikir	12,28 (28)
	Zehirlenme olabilir	9,21 (21)
	Bilmiyorum	65,35 (149)

gösterildi.

TARTIŞMA

Çalışmamızda, annelerin çocuklara verilen D vitamini desteği programına uyduğunu, desteğin başlanma zamanının ve dozunun çoğunlukla uygun olduğunu belirledik. Bununla beraber düşük bir oranda annenin D vitaminini yüksek dozda verdiğini ve annelerin çoğunun D vitamini ile ilgili bilgilerinin yeterli düzeyde olmadığını saptadık. Annelerin D vitamini kullanımı ile ilgili bilgi, tutum ve davranışlarını inceleyen ülkemizde yapılmış çok az sayıda çalışma vardır.^{8,9}

Yakın zamanda İngiltere’de yapılan bir çalışmada annelerin yarısı hamilelik döneminde kendilerine, doğumdan sonra çocuklarına D vitamini kullanmaları konusunda bilgi verildiğini belirtmiştir.¹⁰ Bu çalışmada annelerin yaklaşık dörtte birinin çocuklarına D vitamini desteği verdiği rapor edilmiştir.¹⁰ D vitamini desteği verdiğini bildiren annelerin üçte biri bunu sağlık çalışanları tarafından tavsiye edilmesi, beşte biri ise ulusal kılavuzların farkında olmaları nedeniyle verdiklerini belirtmişlerdir.¹⁰ Ülkemizde yapılan çalışmada annelerin tamamının çocuklarına günde üç damla D vitamini vermeleri gerektiği bilgisine sahip oldukları saptanmıştır. Bu bilgiyi annelerin yarısının doğum yaptıkları hastaneden, yaklaşık dörtte birinin hemşirelerinden, diğerlerinin ise aile hekimlerinden öğrendikleri bildirilmiştir.⁸ Çalışmamızda annelerin çoğunluğu çocuklarına D vitamini vermeleri gerektiği bilgisine sahipti. D vitamini vermeleri gerektiği bilgisini yaklaşık üçte ikisi doktordan, üçte biri ise hemşireden aldıklarını belirtti. Bu çalışmaların sonucu sağlık çalışanlarının ebeveynlere sağlayacağı bilginin, D vitamini farkındalığı ve D vitamini destek programına uyum açısından değerli olduğunu düşündürmektedir.

D vitamini eksikliği ve yetersizliğini önlemeye yönelik hazırlanan kılavuzlar ve uzlaşi raporlarında beslenme tarzına bakılmaksızın bir yaşından önce tüm bebeklere 400 IU/gün D vitamini desteği verilmesi önerilmekte-

dir.^{2,11,15} Ülkemizde uygulanan programda da tüm bebeklere 15. günden başlanarak bir yaşına kadar günlük 400 IU D vitamini desteği sağlanmaktadır.⁶ Ülkemizde ailelerin D vitamini desteğiyle ilgili tutumlarını inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Dağhan ve ark. yaptığı çalışmada annelerin çoğunluğunun çocuklarına D vitamini desteği verdiği saptanmıştır.⁹ Söz konusu çalışmada annelerin yaklaşık yarısından fazlasının D vitaminini her gün düzenli, yarısının da uygun dozda (400 IU/gün) verdiği bildirilmiştir. Annelerin yarıya yakın bir oranının doğumdan sonraki 15. günde bebeklerine D vitamini başladığı rapor edilmiştir.⁹ Çataklı ve ark. yaptığı çalışmada annelerin yaklaşık üçte ikisinin çocuklarına düzenli D vitamini desteği verdiği bildirilmiştir.⁸ Çalışmamızda bu çalışmalara benzer olarak annelerin D vitamini destek programına uyduğunu, uygun dozda ve düzenli D vitamini desteği veren annelerin çoğunlukta olduğunu tespit ettik. Bununla beraber yaklaşık olarak her on anneden birinin D vitamini desteğini ≥ 600 IU/gün dozunda verdiğini saptadık. Sağlık çalışanlarının D vitamini dozu konusunda aileleri bilgilendirmeleri gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, D vitamini desteğinin verilmemesinin ilk üç nedeninin; desteği vermeyenlerin yarısının çocuklarında henüz D vitamini başlanma zamanının gelmemesi, üçte birinde mamalarda yeteri kadar D vitamini olduğunu düşünmeleri, dörtte birine bu konuda bilgi verilmemesi olduğunu belirledik. Daha önce yapılan araştırmalarda çalışmamızın sonuçlarına benzer olarak D vitamini verilmemesinin en sık nedenlerinin annelerin mamalarda yeteri kadar D vitamini olduğunu düşünmeleri ve kendilerine bu konuda bilgi verilmemesi olduğu bildirilmiştir.¹³⁻¹⁵ Oysa ki formula ile beslenen bebeklerin yeterli D vitamini alabilmesi için günlük en az 1 litre formula tüketimi gerekmektedir.¹⁶ Bu yüzden Amerikan Pediatri Akademisi anne sütü alan, karışık beslenen ve günlük 1 litrenin altında formula alan tüm çocuklara D vitamini desteği verilmesini tavsiye etmektedir.¹⁶ Türkiye Çocuk Endokrin Derneği’ de beslenme tarzına bakılmaksızın bütün bebeklere D vitamini desteği verilmesini önermektedir.⁶ Ailelerin bu kon-

uda bilgilendirilmesinin D vitamini destek programına uyumu arttıracığını düşünmekteyiz.

Ebeveynlerin “D vitamininin vücut için neden önemli olduğu” ile ilgili bilgi düzeyini araştıran çalışmaların çoğunda bilgilerinin yeterli olmadığı belirtilmiştir. İngiltere’de yapılan çalışmada ebeveynlerin yaklaşık dörtte birinin D vitamininin vücut için neden önemli olduğunu bilmediği, beşte üçünün kemik ve dişler için, beşte ikisinin bağışıklık sistemini güçlendirmek için gerekli olduğunu söylediği rapor edilmiştir.¹⁰ Tunus’ta yapılan çalışmada annelerin yarısının D vitamininin etkisini bilmediği saptanmıştır.¹⁷ Ancak Polonya’da ilkökul çağındaki çocukların anneleri ile yapılan çalışmada, annelerin çoğunun D vitamininin vücuttaki işlevlerinden en az birini bildiği rapor edilmiştir. İşlevlerin ne olduğu ile ilgili en sık verilen iki cevap; “kemik ve dişlerin yapısına katkıda bulunması” ve “bağışıklığı desteklemesi” olarak bildirilmiştir.¹⁸ Yazarlar annelerin bu konudaki bilgi düzeyinin yeterli olmasını, ülkelerindeki ticari medyanın konuya ilgisinin fazla olması nedeniyle olduğunu düşündüklerini belirtmişlerdir.¹⁸ Çalışmamızda annelerin yarısından fazlasının D vitamininin kemik gelişimi için gerekli olduğu, dörtte birinin diş gelişimi için gerekli olduğu bilgisine sahip olduğunu saptadık. Bununla beraber annelerin dörtte birinin D vitamininin neden verildiğini bilmediğini tespit ettik. Annelerin D vitamininin faydaları ile ilgili bilgi düzeylerinin artırılmasının, uygulanan destek programına uyumu arttıracığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda annelerin yarısının D vitamininin verilme süresi ile ilgili bilgilerinin yetersiz olduğunu tespit ettik. Bu sonuç ülkemizde yapılan diğer çalışmalara benzerdir. Çataklı ve ark. yaptığı çalışmada annelerin yarıdan fazlası D vitamininin ne zaman başlanacağı bilgisine sahipken, yaklaşık on anneden birisi 12. aya kadar desteğin devam edeceği bilgisine sahipti.⁸ Dağhan ve ark. yaptığı çalışmada ise D vitamini desteğine ne kadar devam etmeleri gerektiği sorusunu annelerin yarısı doğru cevaplandırmıştı.⁹ Ailelerin D vitamini desteğine uygun süre devam etmelerinin

sağlanması için bu konudaki bilgi düzeylerinin artırılması faydalı olacaktır.

Araştırmalarda ailelerin D vitamini kaynakları ile ilgili bilgilerinin yetersiz olduğu bildirilmektedir. Polonya çalışmasında annelerin yarısından azının D vitamininin gıda kaynaklarını bildiği rapor edilmiştir.¹⁸ Suudi Arabistan’da yapılan çalışmada D vitamini eksikliği tespit edilen çocukların annelerinin yaklaşık üçte birinin D vitamini kaynaklarını bildiği saptanmıştır.¹⁹ Ülkemizde yapılan çalışmada annelerin yarısı ıspanağın D vitamininin en çok bulunduğu besin olduğunu, üçte birinin ise D vitamini kaynağı olan besinlerle ilgili fikrinin olmadığı bildirilmiştir.⁸ Çalışmamızda annelerin yarısından fazlasının güneşin D vitamini kaynağı olduğunu bildiğini ancak D vitamini kaynağı olan besinlerle ilgili bilgi düzeylerinin oldukça düşük olduğunu saptadık. Dört anneden biri D vitamini kaynaklarından herhangi birini bilmiyordu.

Yaşamın ilk iki ayı bebeklerin serum 25 Hidroksivitamin D düzeyleri anneleri ile korelasyon göstermektedir.²⁰ Bu nedenle maternal D vitamini eksikliğinin önlenmesi oldukça önemlidir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada annelerin yarısının gebelikte D vitamini desteği aldığı tespit edilmiştir.⁸ Ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada bu oran daha yüksek saptanmış ve annelerin yaklaşık üçte ikisinin gebelik döneminde D vitamini desteği aldığı bildirilmiştir. Bununla birlikte annelerin yarısından çoğunun emzirme döneminde D vitamini desteği almadığı rapor edilmiştir. Çalışmamızda annelerin yarısının gebelik döneminde, beşte birinin emzirirken D vitamini desteği aldığını saptadık.

SONUÇ

Çalışmamızda, annelere sağlık çalışanları tarafından çocuklarına D vitamini vermeleri gerektiği bilgisinin çoğunlukla verildiğini ve D vitamini destek programına genellikle uyulduğunu saptadık. Desteğin başlanma zamanının ve dozunun çoğunlukla uygun olduğunu belirledik.

Bununla beraber düşük bir oranda annenin D vitaminini yüksek dozda verdiğini tespit ettik. D vitamini desteğinin verilmemesinin en sık üç nedeninin; henüz ilacı başlama zamanının gelmemesi, mamalarda yeterince D vitamini olduğunun düşünülmesi ve bu konuda bilgi verilmemesi olduğunu belirledik. Gebelik ve emzirme döneminde annelerin D vitamini desteği kullanım oranlarının düşük olduğunu tespit ettik. Bununla beraber annelerin D vitamini ile ilgili bilgi düzeylerinin yeterli olmadığını; çocuklara neden D vitamini desteği verildiği, desteğin verilme süresi ve D vitamini kaynakları ile ilgili bilgi düzeylerinin düşük olduğunu saptadık. Sonuç olarak annelerin bilgi düzeyini iyileştirmeye yönelik eğitim programlarının düzenlenmesinin, çocuklara ve kendilerine önerilen D vitamini destek programlarına uyumu arttıracaklarını düşünmekteyiz.

Çıkar ilişkisi

Yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi bulunmamaktadır.

Etik Komite Onayı

Bu çalışma için Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onam alındı (Sayı:461, Tarih: 17.03.2015).

Kaynaklar

1. Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. *J Clin Orthop Trauma*. 2019;10(6):1082-1093.
2. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008;122(2):398-417.
3. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—a review of recent evidence. *Autoimmun Rev*. 2013;12:976–989.
4. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(2):153-165.
5. Peroni DG, Trambusti I, Di Cicco ME, Nuzzi G. Vitamin D in pediatric health and disease. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31 Suppl 24:54-57.
6. Hatun Ş, Ozkan B, Bereket A. Vitamin D deficiency and prevention: Turkish experience. *Acta Paediatr*. 2011;100(9):1195-9.
7. Gebelere D vitamini destek programı. T.C. Sağlık Bakanlığı Genelgesi. <https://www.saglik.gov.tr/TR,11158/gebelere-d-vitamini-destek-programi.html> (Erişim Tarihi: 15.02.2020)
8. Çataklı T, Taşar S, Oğulluk M, Dallar Bilge Y. Bir hastaneye başvuran annelerin D vitamini hakkındaki bilgileri ve kullanma tutumları. *Ege Journal of Medicine* 2014;53(3):135-140.
9. Dağhan Ş, Toraman AU, Yelten G, Taşkıran G, Savan F. Annelerin Bebek Sağlığında D Vitamini Kullanımına İlişkin Bilgi ve Uygulamaları. *Güncel Pediatri* 2019;17(1):58-70.
10. Day RE, Krishnarao R, Sahota P, Christian MS. We still don't know that our children need vitamin D daily: a study of parents' understanding of vitamin D requirements in children aged 0-2 years. *BMC Public Health*. 2019 Aug 15;19(1):1119.
11. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Aug;13(8):466-479.
12. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):394-415.
13. Gallo S, Jean-Philippe S, Rodd C, Weiler HA. Vitamin D supplementation of Canadian infants: practices of Montreal mothers. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2010;35(3):303-309.
14. Alramdhan AM, El-Zubair AG. Poor vitamin D supplementation in infants. Cross-sectional study of maternal practices and awareness of vitamin D supplementation in infants in Al-Ahsa, Eastern Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2014;35(1):67-71.
15. Drury R, Rehm A, Johal S, Nadler R. Vitamin D supplementation: we must not fail our children! *Medicine (Baltimore)*. 2015 May;94(18):e817.
16. Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2008;122(5):1142-52.
17. Mrad SM, Gazdalli N, Gharsallah L, Bouyahia O, Barsaoui S, Boukthir S, et al. [Study of 116 mothers of the knowledge, behavior, and practices of vitamin D supplementation]. *Tunis Med*. 2009;87(4):273-278.
18. Zadka K, Pałkowska-Goździk E, Rosolowska-Huszcz D. The State of Knowledge about Nutrition Sources of Vitamin D, Its Role in the Human Body, and Necessity of Supplementation among Parents in Central Poland. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;14:15(7).
19. Alshamsan FM, Bin-Abbas BS. Knowledge, awareness, attitudes and sources of vitamin D deficiency and sufficiency in Saudi children. *Saudi Med J*. 2016;37(5):579-583.
20. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, Gale CR, Dennison EM, Boucher BJ, et al.; Princess Anne Hospital Study Group. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet*. 2006;367(9504):36-43.

Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Depresyon, Anksiyete, Stres Düzeyleri ve İlişkili Faktörler

Depression, Anxiety, Stress Levels and Related Factors of Faculty of Medicine Students

Ayşe Pesen, Atilla Senih Mayda

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Düzce - Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ayşe Pesen

Kazım Karabekir Paşa Mahallesi, Bahçeköy cad. No: 62, 34453 Sarıyer/İstanbul

T: +90 544 974 24 70 E-mail : draysepesen@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 10.01.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 19.05.2020

Orcid :

Ayşe Pesen : <https://orcid.org/0000-0001-9308-7894>

Atilla Senih Mayda : <https://orcid.org/0000-0001-2345-6789>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(2):240-252) DOI: 10.31832/smj.673120

Öz

Amaç Tıp fakültesindeki öğrencilerinin depresyon, anksiyete ve stres düzeylerini belirlemek ve bu durumların ilişkili olduğu faktörlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem Tıp fakültesi öğrencileri üzerinde tabakalı örnekleme yöntemi ile yapılmış kesitsel bir çalışmadır. Katılımcılara sosyodemografik anket ve Depresyon Anksiyete ve Stres Ölçeği (DASÖ) uygulanmıştır. Verilerin analizinde SPSS 19 paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerde ortalama ve standart sapmalar verilmiştir. Öğrencilerin Depresyon Anksiyete Stres Ölçek puan ortalamalarının demografik özelliklere göre karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi, Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular Araştırmada öğrencilerin %49,19' unda depresyon belirtisi varlığı; %56,74'ünde anksiyete belirtisi varlığı ve %49,80'inde stres belirtisi varlığı saptanmıştır. Cinsiyet, anne ve babanın medeni durumu, maddi gelir algısı, düzenli spor yapma, alkol kullanımı, kronik hastalık olup olmaması açısından ölçekten alınan puanlar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. DASÖ puan ortalamalarında öğrencilerin sınıfına, ders başarı durumuna, tıp fakültesini isteyerek tercih etme durumuna, yıl tekrarı olup olmamasına, daha önce ruhsal bir problemi olup olmamasına, sağlık durumu algısına göre istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,05$).

Sonuç Yaptığımız çalışmada öğrencilerde yüksek düzeyde depresyon, anksiyete ve stres belirtisi varlığı tespit edilmiştir; ileride sağlık hizmeti sunacak olan tıp fakültesi öğrencilerinin risk faktörleri göz önünde bulundurularak öğrencilere psikolojik destek sağlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler Depresyon; anksiyete; tıp fakültesi; öğrenci

Abstract

Objective The aim of this study was to determine the depression, anxiety and stress levels of the students of faculty of medicine and to investigate the related factors.

Materials and methods This is a cross-sectional study conducted on stratified sampling method in faculty of medicine students. Sociodemographic questionnaire and Depression Anxiety and Stress Scale (DASS) were applied to the participants. SPSS 19 package program was used for data analysis. Mean and standard deviations are given in descriptive statistics. Kruskal Wallis test and Mann Whitney U test were used to compare the mean scores of the Depression Anxiety Stress Scale. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results In the study, 49.19% of the students had depression symptoms; Anxiety symptoms were found in 56.74% and stress symptoms in 49.80%. There were no significant differences between the scores obtained from the scale in terms of gender, marital status of parents, financial income perception, regular sports, alcohol use, and presence of chronic illness. The mean scores of the Depression Anxiety Stress Scale were found to be statistically significant according to the students' class, the success of the course, the willingness to choose the medical school, whether they had a recurrence of the year, whether they had a mental problem or not ($p < 0,05$).

Conclusion In our study, high levels of depression, anxiety and stress symptoms were detected in the students; Psychological support should be provided to the students considering the risk factors of medical students who will provide health services in the future.

Keywords Depression; anxiety; medical school; student

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 10 ila 19 yaş grubu ergen olarak tanımlanmaktadır. 15-24 yaş grubu Birleşmiş Milletler tarafından gençlik olarak tanımlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü ergenlik dönemi ve gençlik dönemini birleştirerek 10-24 yaş grubunu genç olarak tanımlanmıştır.¹ Gençler genellikle sağlıklı bir yaş grubu olarak algılanır. Buna rağmen bu dönemdeki insanların %20'si bir yıl içinde herhangi bir ruhsal sağlık problemi yaşarlar. Bu dönemde en sık görülen ruhsal hastalıklar depresyon ve anksiyetedir. Birçok ortamda intihar, gençler arasında önde gelen ölüm nedenleri arasındadır.² Zihinsel refah, iyi yaşam kalitesi için esastır. Mutlu ve kendinden emin ergenlerin büyük olasılıkla ulusların sağlığına ve refahına katkıda bulunan mutlu ve kendinden emin yetişkinlere dönüşmesi muhtemeldir.³ Gençler arasında duygusal sağlık ve refah, benlik saygısı, davranış, okula devam, eğitimsel başarı, sosyal uyum ve gelecekteki sağlık ve yaşam şansları üzerinde etkilere sahiptir.⁴

Üniversite öğrencileri yaş dönemleri içerisinde incelendiğinde; ergenlik döneminden yetişkinliğe geçiş arasında yer alan bir süreçtir. Bu dönemde aileden ve uzun süre yaşanan ortamdan ayrılma, yeni bir çevre ve arkadaş ortamı edinme, yalnız kalma korkusu, ekonomik zorluklar gibi sorunlar gözlenmektedir. Bu dönemde yaşanan en önemli ruh sağlığı problemleri arasında depresyon ve anksiyete yer almaktadır.²

Depresyon çekirdek belirtileri açısından duygulanım alanında çökkünlük, ilgisizlik ve zevk alamama; davranışlarda yavaşlama; bilişsel alanda karamsarlık, değersizlik, pişmanlık düşünceleri ve ayrıca uyku, iştah gibi psikofizyolojik işlevlerde bozulma ve cinsel isteksizlik ile kendini gösteren bir durumdur. Depresif bozukluklar gerek ülkemizde, gerekse dünyada önemli halk sağlığı sorunu konumundadır. Bir yandan yüksek görülme oranları ve tedavi için başvuru oranının az olması, diğer yandan tanı güçlükleri ve yetersiz sağaltım uygulamaları bu bozukluklarla ilgili kronikleşme riskini ve intihar davranışını

arttırmaktadır.⁵

Dünya Sağlık Örgütünün verilerine göre dünyada 322 milyon kişi depresyon yaşamaktadır. 2005 yılı ile 2015 yılları arasında depresyon görülme oranı %18,4 artmıştır.⁶ Ülkemizde üniversite öğrencilerinde yapılan çalışmalarda depresif belirti varlığı sıklığı %26,2- %60,7 arasında bulunmuştur.⁷⁻¹⁰ Yurtdışında yapılmış bazı çalışmalarda da benzer şekilde depresif belirti varlığı oranı %37,2- %51,3 olarak bulunmuştur.¹¹⁻¹³

Anksiyete (kaygı); kişinin kendini tehdit altında hissettiği çeşitli durumlarda ortaya çıkan sıkıntı ve endişe duygularıyla birlikte bazı bedensel cevapların oluştuğu bir durumdur. Herkes tarafından bazen yaşanabilen ve normal bir durum olarak kabul edilen anksiyete bazı durumlarda ağırlaşarak patolojik bir hal alabilir.¹⁴ Anksiyetenin yaşamın her anında görülebileceği ve çeşitli durumların anksiyete sıklığını ve şiddetini artırabileceği bilinmektedir.¹⁵ Anksiyetenin en sık görüldüğü zaman aralıklarından biri adolesan dönemidir. Gelecekle ilgili belirsizlikler ve çeşitli problemlerle karşılaşabilme düşüncesi, üniversite hayatının önemli bir parçası olan sınavlar öğrencilerin anksiyete düzeylerini artırabilir. Hafif düzeyde anksiyete kişilerin daha dikkatli olmasını sağlayarak başarıyı artırır, buna karşılık ağır anksiyete kişinin günlük yaşamını ve başarıyı olumsuz yönde etkiler.¹⁴

Anksiyete bozuklukları çocuk ve ergenlerde sık görülen, akademik, sosyal ve aile işlevselliğinde belirgin bozulmaya neden olan psikopatolojilerden biridir. Çocukluk ve ergenlik döneminde görülen anksiyete bozuklukları erişkin dönemde de büyük ölçüde süreklilik göstermekte ve diğer psikopatolojilere zemin hazırlamaktadır. Bu nedenle çocukluk ve gençlik dönemindeki anksiyete bozukluklarının erken tanınması ve sağaltımı önemlidir.¹⁶

2019 yılında yapılan Türkiye bağımlılık risk profili ve ruh sağlığı haritasına göre anksiyete en sık 18-23 yaş grubunda görülmektedir. Yaşın azalmasıyla anksiyete sıklığı an-

lamli olarak artmıştır.¹⁷ Ülkemizde ve yurt dışında yapılan çalışmalarda anksiyete belirti varlığı sıklığı yaklaşık olarak %50-%60 arasında bulunmuştur.⁹⁻¹³

İnsanın yaşadığı fiziki ve sosyal çevredeki uyumsuz koşullar nedeniyle sarf ettiği çaba stres olarak tanımlanır. Stres bireyin üzerine belirli talepler yükleyen eylem, durum ve olayların sonucu olan ve bireysel farklılıkları azaltan bir uyum tepkisidir.¹⁸⁻¹⁹ Ülkemizde depresyon anksiyete stres ölçeği (DASÖ) ile yapılan çalışmalarda stres puanları yaklaşık olarak %50 civarında bulunmuştur.⁹⁻¹⁰ Yurtdışında yapılmış çalışmalarda da benzer şekilde stres %23,7- %53 aralığında bulunmuştur.^{11,12,13,20}

Tıp öğrencileri gerek derslerin zorluğu gerek yaşın getirdiği zorluklar nedeniyle yüksek oranlarda psikolojik rahatsızlıklarının görüldüğü bir gruptur.²⁰⁻²⁴ Ülkemizde tıp öğrencilerinin diğer üniversite öğrencilerine göre daha yüksek psikiyatrik morbidite oranları gösterdiği bildirilmektedir.²⁵

Gençlik döneminde sık görülmesi, yüksek yeti yitimine neden olması ve erişkin dönem ruh sağlığını olumsuz etkilemesi nedeniyle depresyon, anksiyete ve stres risk etmenlerinin belirlenmesi, tanı ve tedavisinin zamanında yapılması önemlidir. Bu çalışma ile Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinde depresyon, anksiyete ve stres belirti sıklığının ve etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Evren- örneklem

Kesitsel tipteki bu araştırmanın evrenini tıp fakültesi dönem 1 (220), dönem 2 (171), dönem 3 (140), dönem 4 (148), dönem 5 (124) ve dönem 6 (84) olmak üzere toplam 887 öğrenci oluşturmaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda yaklaşık olarak öğrencilerin yarısında depresyon, anksiyete veya stres durumlarından herhangi birisinin bulunduğu gösterilmiştir. Buna göre çalışmada araştırılan ruhsal durumlar için %50 sıklık, %95 güven aralığı ve ± 3

hata payı alındığında en küçük örnek büyüklüğü 484 olarak bulunmuştur. Çalışmaya her sınıftan alınacak öğrenci sayısı sınıf mevcutlarına göre orantılı tabakalı örnekleme yöntemi kullanılarak belirlendi. Buna göre öğrenci sayıları birinci sınıftan başlayarak sırasıyla 118, 92, 75, 79, 66 ve 45 olarak hesaplandı. Çalışma kapsamında Dönem 1 öğrencilerinden 110, dönem 2 öğrencilerinden 90, dönem 3 öğrencilerinden 77, dönem 4 öğrencilerinden 79, dönem 5 öğrencilerinden 75, dönem 6 öğrencilerinden 59 olmak üzere toplam 490 öğrencinin anketi değerlendirilmiştir. Çalışmanın yapılabilmesi için Düzce Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay (Tarih:2019, Sayı:210) ve Tıp Fakültesi Dekanlığından resmi izin alınmıştır.

Veri toplama formu

Çalışmada 65 sorudan oluşan anket formu uygulanmıştır. Anket formunun ilk bölümünde yaş, cinsiyet, anne ve babanın eğitim durumu, devam edilen sınıf, yaşanan yer, uyku kalitesi algısı, maddi algısı, ders başarı durumu, tıp fakültesini isteyerek tercih etme durumu, idealinde ki üniversitede olma durumu vb. 23 soru bulunmaktadır. Anketin ikinci bölümünde Depresyon, Anksiyete, Stres Ölçeği bulunmaktadır. Verilerin toplanması aşamasında öncelikle araştırmacılar tarafından katılımcılara çalışma hakkında kısa bilgilendirme yapılmış ve sözel onamları alınmıştır. Daha sonra katılımcılara anket formu dağıtılmış ve gözetim altında anketleri doldurmaları sağlanmıştır. Veriler 01.10.2019-15.12.2019 tarihleri arasında toplanmıştır.

Depresyon, Anksiyete Stres Ölçeği

Lovibond (1995) tarafından geliştirilen Depresyon, Anksiyete Stres Ölçeği 14'ü depresyon (örneğin, olumlu herhangi bir şey düşünemiyorum), 14'ü anksiyete (örneğin, dudaklarımın kurduğunu hissediyorum) ve 14'ü stres (örneğin, çevremdeki olaylar gerginleşmeme neden oluyor) boyutlarına ait olmak üzere toplam 42 maddeden oluşmaktadır. Ölçek 0 bana hiç uygun değil, 1 bana biraz uygun, 2 bana genellikle uygun ve 3 bana tamamen uygun, şeklinde 4'lü Likert tipi bir derecelendirmeye sahiptir.²⁶

Depresyon, anksiyete ve stres boyutlarının her birinden alınan puanların yüksek olması, bireyin ilgili probleme sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Ters madde bulunmayan ölçeğin toplam puanları her bir alt boyut için 0 ile 42 arasında değişmektedir. Ölçeğin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akın ve Çetin (2007) tarafından yapılmıştır.²⁷

Verilerin Analizi

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için bir SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) paket programı kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testiyle değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen niceliksel verilerde ortalama, ortanca, minimum, maksimum değerler verilmiştir. Normal dağılıma uymayan değişkenlerin analizinde iki grup arasındaki farkın önemliliğinin değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi ve ikiden fazla grup karşılaştırılmasında Kruskal Wallis varyans analizi kullanılmıştır. Analizlerde $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Araştırmaya katılan 490 öğrencinin 68'i (%13,87) 23 yaşında, 76'si (%15,51) 22 yaşındadır. Araştırmaya katılan öğrencilerin 110'u (%22,44) 1.sınıf, 90'ı (%18,36) 2.sınıf, 77'si (%15,71) 3.sınıf, 79'u (%16,12) 4.sınıf, 75'i (%15,31) 5.sınıf, 59'u (%12,04) 6. sınıf öğrencisidir. Araştırmaya katılan 443 (%90,41) kişinin ailesi birlikte yaşamakta, 26'sinin (%5,31) ailesi ayrı yaşamaktadır. Katılımcılardan 17 (%3,5) kişinin babası vefat etmiştir. Araştırmaya katılan öğrencilerin annelerinin eğitim durumu incelendiğinde; 117'sinin (%23,87) annesi ilkökul mezunu, 165'inin (%33,67) annesi lise mezunu, 130'unun (%26,53) annesi yükseköğretim mezunudur. Araştırmaya katılan 490 öğrencinin babalarından 135'i (%27,55) lise mezunu, 239'u (%48,77) yükseköğretim mezunudur.

Araştırmaya katılan öğrencilerin 221'i (%45,10) ders başarı durumunu iyi, 203'ü (%41,42) orta olarak belirtmiştir. Araştırmaya katılan toplam 408'i (%83,26) tıp

fakültesini isteyerek tercih ettiğini belirtmiştir. Katılımcılara ideallerindeki üniversitede olup olmadığı sorulmuş 441'i (%90,60) kişi hayır yanıtını vermiştir. Araştırmaya katılan öğrencilerin 420'si (%85,71) ise yıl tekrarı yaşamadığını belirtmiştir. Araştırmaya katılan öğrencilerin 168'i (%34,28) yalnız yaşadığını, 129'u (%26,32) ise kredili yurtlar kurumunun yurdunda kaldığını belirtmiştir. Araştırmaya katılan öğrencilerden 33'ü (%6,73) algılanan gelir durumunu düşük, 389'u (%79,38) orta, 64'ü (%13,06) yüksek olarak belirtmiştir.

Araştırmaya katılanlardan 289'u (%58,97) uyku kalitesini orta, 107'si (%21,83) kötü olarak tanımlamıştır. Araştırmaya katılan öğrencilerden 337'si (%68,77) hiç sigara kullanmadığını, 62'si (%12,65) her gün sigara içtiğini belirtmiştir. Katılımcıların 287'si (%58,57) gün içinde herhangi bir ögünü atladığını belirtmiştir. Katılımcıların 80'i (%16,32) hekim tarafından tanı konulmuş kronik hastalığı olduğunu; 49'u (%10,0) düzenli ilaç kullandığını belirtmiştir. Öğrencilerden 123'ü (%25,10) daha önce ruhsal/psikolojik sorun yaşadığını belirtmiştir. Araştırmaya katılanlardan 253'ü (%51,63) sağlık durumunu iyi olarak belirtmiştir.

Tablo 1. Çalışmaya katılan öğrencilerin sosyodemografik özelliklerinin dağılımı

Özellikler	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Cinsiyet	Kadın	292	59,59
	Erkek	193	39,38
Yaş	17-19	133	27,14
	20-24	327	66,73
	25-30	29	5,91
Sınıf	1	110	22,44
	2	90	18,36
	3	77	15,71
	4	79	16,12
	5	75	15,31
	6	59	12,04
Öğrencilerin annelerinin eğitim düzeyi	Okur yazar değil	8	1,63
	Okur yazar	13	2,65
	İlkokul	117	23,87
	Ortaokul	56	11,42
	Lise	165	33,67
	Yükseköğretim	130	26,53
Öğrencilerin babalarının eğitim düzeyi	Okur yazar değil	3	0,61
	Okur yazar	7	1,42
	İlkokul	52	10,61
	Ortaokul	53	10,81
	Lise	135	27,55
	Yükseköğretim	239	48,77
Ders başarı durumu algısı	Çok iyi	41	8,36
	İyi	221	45,10
	Orta	203	41,42
	Başarısız	24	4,89
Tıp fakültesi isteyerek tercih etme durumu	Evet	408	83,26
	Hayır	80	16,32
Yıl tekrarı olup olmama durumu	Evet	67	13,67
	Hayır	420	85,71
Kaldığı yer ve birlikte yaşadığı kişi	Evde yalnız	168	34,28
	Evde ailemle	106	21,63
	Evde arkadaşla	28	5,71
	Özel yurttta	59	12,04
	Kyık yurdunda	129	26,32
Maddi durum algısı	Düşük	33	6,73
	Orta	389	79,38
	Yüksek	64	13,06

Uyku kalitesi algısı	İyi	93	18,97
	Orta	289	58,97
	Kötü	107	21,83
Sigara kullanımı durumu	Düzenli	62	12,65
	Ara-sıra	59	12,04
	Bıraktım	31	6,32
	Hiç kullanmadım	337	68,77
Düzenli ilaç kullanma durumu	Evet	49	10,21
	Hayır	440	89,79
Sağlık durumu algısı	İyi	253	51,63
	Orta	223	45,51
	Kötü	13	2,65

Katılımcıların DASÖ ölçeğinin her bir alt boyuttan aldıkları puanlara göre depresyon, anksiyete ve stres düzeyleri değerlendirildiğinde; ileri/çok ileri düzeyde depresyon sıklığı %16,12, anksiyete sıklığı %24,27 ve stres sıklığı %14,48 olarak belirlendi. (Tablo 2)

Tablo 2. Katılımcıların depresyon anksiyete stres ölçeği puanlarına göre depresyon, anksiyete ve stres düzeyleri

Düzeyler	Depresyon		Anksiyete		Stres	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Normal	249	50,81	212	43,26	246	50,20
Hafif	73	14,89	47	9,59	83	16,93
Orta	89	18,16	112	22,85	90	18,36
İleri	37	7,55	66	13,46	55	11,22
Çok İleri	42	8,57	53	10,81	16	3,26

Araştırmaya katılan öğrencilerin ölçek puan dağılımına bakıldığında Depresyon alt ölçeğinden alınan ortalama puan $11,57 \pm 9,24$; Anksiyete alt ölçeğinden alınan ortalama puan $9,94 \pm 7,26$; Stres alt ölçeğinden alınan ortalama puan $15,43 \pm 8,73$ olarak bulunmuştur. Cinsiyete göre değerlendirilen ölçek puanlarında anlamlı fark bulunmamıştır. Devam edilen sınıf ile depresyon; stres ve anksiyete puanları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. İlk üç dönem öğrencilerinin depresyon, anksiyete ve stres puanları yüksek bulunmuştur. Annenin eğitim durumuna göre değerlendirilen depresyon ölçek puanlarında anlamlı fark bulunmuş; anksiyete ve stres puanlarında anlamlı

lık fark bulunmamıştır. Annesi okuryazar olmayanların depresyon puanı daha yüksektir. Benzer şekilde babası okuryazar olmayanların depresyon puanları daha yüksektir. Kredili yurtlar kurumunun yurdunda ve evde tek başına kalan öğrencilerin depresyon ölçeği puanları daha yüksektir. Algılanan maddi duruma göre değerlendirilen ölçek puanlarında anlamlı fark bulunmamıştır. (Tablo 3.)

Tablo 3. Katılımcıların bazı sosyodemografik özelliklerine göre depresyon, anksiyete ve stres puanları

Sosyodemografik Özellikler		Depresyon ort± ss / median	Anksiyete ort± ss / median	Stres ort± ss / median
Cinsiyet	Kadın	10,90±8,88 9	10,11±7,28 9	15,89±8,56 15
	Erkek	12,45±9,56 10	9,64±7,16 8	14,73±8,93 14
	test değeri	25500,50	27127,50	25732,50
	p	,076	,486	,105
Sınıf	1	12,64±8,59 11	11,34±7,35 10	16,26±8,03 15,50
	2	12,07±9,12 9,5	10,85±6,75 10	16,78±7,99 15
	3	15,53±10,15 13	12,53±7,56 11	18,83±9,31 18
	4	9,73±8,70 8	8,65±6,93 7	13,88±9,16 13
	5	8,88±8,73 8	7,34±6,50 5	12,66±7,99 13
	6	9,54±8,81 7	7,62±6,97 6	12,94±8,78 13
	test değeri	33,80	38,98	30,65
	p	<0,001	<0,001	<0,001

Kalmakta olduğu yer	Kredili yurtlar kurumu yurdu	12,69±9,44 11	10,89±7,45 10	16,45±8,44 15
	Evde arkadaşlarıyla	10,60±8,90 8	8,87 ±6,77 7	14,13±8,01 14
	Özel yurttta	8,75±6,49 7	9,96 ±7,48 10	14,42±9,48 14
	Evde ailesiyle	9,61±8,78 7	8,69 ±6,25 7	14,45±9,51 13
	Evde tek başına	12,43±9,71 10	10,16±7,67 9	15,82±9,08 15
	test değeri	10,61	6,60	7,02
	p	,031	,158	,135

Ort: ortalama değer, ss:standart sapma median: ortanca değer

Ders başarı durumuna göre başarısız olanların anksiyete, stres ve depresyon puanları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Tıp fakültesini isteyerek tercih etmeyenlerin depresyon, stres ve anksiyete puanları isteyerek seçenlere göre daha yüksek bulunmuştur. İdealindeki üniversite olma durumuna göre değerlendirilen ölçek puanlarında depresyon ve anksiyete puanları arasında anlamlı fark bulunmazken stres puanlarına göre anlamlı fark bulunmuştur. İdealinde ki üniversitede olmayanların stres puanları daha yüksektir. Öğrencilerin kaldığı yere göre anksiyete ve stres ölçeklerinden aldıkları puan arasında anlamlı fark bulunmamış; depresyon ölçeğinde anlamlı fark bulunmuştur. (Tablo 4)

Okul ile İlgili Özellikler		Depresyon ort± ss / median	Anksiyete ort± ss / median	Stres ort± ss / median
Ders başarı durumu	Çok iyi	9,68±8,34 7	9,00±53,2 6	13,51±8,46 12
	İyi	10,59±8,86 8	9,42±7,05 9	14,90±8,87 14
	Orta	11,39±8,40 9	9,67±6,85 8	15,35±8,18 15
	Başarısız	25,16±10,66 23	18,66±7,43 17	24,04±8,39 25
	test değeri	37,41	29,23	24,10
	p	<0,001	<0,001	<0,001
	Tıp fakültesini isteyerek tercih etme durumu	Evet	10,89±8,88 9	9,56±7,16 8
Hayır	14,90±10,34 13	11,76±7,51 10	18,01±9,23 16,5	
test değeri	12407,50	13325,00	13028,50	
p	0,009	0,001	0,004	

Ort: ortalama değer, ss:standart sapma median: ortanca değer

Uyku kalitesi durumuna göre değerlendirilen ölçek puanlarında Uyku kalitesini kötü olarak belirtenlerin depresyon, anksiyete ve stres düzeyleri diğerlerine göre daha yüksek bulunmuştur. Düzenli sigara kullananlarda depresyon ve stres ölçeği puanları diğerlerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Gün içinde öğün atladığını belirten öğrencilerin depresyon, anksiyete ve stres puanları daha yüksek bulunmuştur. (Tablo 5)

Alışkanlıklar		Depresyon ort± ss / median	Anksiyete ort± ss / median	Stres ort± ss / median
Sigara kullanımı	Düzenli içirim	14,18±9,9 12,5	11,76±7,66 10	17,22±8,37 17
	Ara sıra içirim	12,27±10,17 9	10,11±7,16 10	17,57±8,61 16
	Bıraktım	13,54±9,47 12	11,35±7,25 10	17,16±8,5 16
	Hiç kullanmadım	10,72±8,75 9	9,43±7,16 8	14,53±8,73 14
	test değeri	9,56	6,98	13,43
	p	,023	,072	,004
Gün içinde öğün atlama	Evet	12,48±9,38 11	10,61±7,43 10	16,14±8,65 16
	Hayır	10,12±8,75 8	8,94±6,94 8	14,33±8,82 13
	test değeri	23959,50	24763,50	24649,50
	p	,003	,013	,010
Uyku kalitesi algısı	İyi	7,97±8,09 6	7,45 ±6,56 6	12,51±8,85 11
	Orta	11,07±8,58 9	9,71±6,72 9	14,91±7,96 14
	Kötü	15,82±10,08 13	12,69±8,32 11	19,26±9,37 18
	test değeri	41,545	24,124	29,235
	P	<0,001	<0,001	<0,001

Ort: ortalama değer, ss:standart sapma, median: ortanca değer

Katılımcıların hekim tarafından tanı konmuş kronik hastalığı olup olmamasına göre stres depresyon, anksiyete depresyon stres puanları açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Düzenli ilaç kullanmasını gerektirecek hastalık olanların ve olmayanların anksiyete, depresyon ve stres ölçek puanları arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Daha önce ruhsal/psikolojik sorunu olanların ve bu durum için yardım alanların depresyon anksiyete ve stres düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Öğrencilerin sağlık durumu algılarına göre ölçekten aldıkları puan incelendiğinde, sağlık durumunu kötü olarak belirtenlerin depresyon, anksiyete ve stres puanları daha yüksek bulunmuştur. (Tablo 6)

Sağlık Durumları		Depresyon ort± ss / median	Anksiyete ort± ss / median	Stres ort± ss / median
Sağlık durumu algısı	İyi	8,73±7,8 6	8,13±6,71 7	13,09±8,22 13
	Orta	14,04±9,19 12	11,6±7,23 11	17,53±8,32 17
	Kötü	22,76±13,15 26	16,3±7,96 16	24±11,23 25
	test değeri	58,031	40,420	41,747
	P	<0,001	<0,001	<0,001
Daha önce ruhsal/psikolojik sorun yaşamış olmak	Evet	12,17±7,79 11	14,59±9,37 13	19,32±8,79 19
	Hayır	9,08±6,88 8	10,49±8,92 8	14,11±8,34 14
	test değeri	13675,00	16525,00	14755,00
	p	<0,001	<0,001	<0,001

Ort: ortalama değer, ss:standart sapma, median: ortanca değer

TARTIŞMA

Bu çalışma bir tıp fakültesindeki öğrencilerde depresyon, anksiyete, stres belirti düzeyini ve ilişkili faktörleri incelemek amacıyla yapıldı. Bu çalışmada depresyon, anksiyete ve stres belirtileri varlığı sırasıyla %49,19, %56,74 ve %49,80 olarak bulunmuştur. Daha önce tıp fakültesinde aynı ölçekle yapılan çalışmalarda da çalışmamızla benzer şekillerde yüksek oranlar tespit edilmiştir.⁷⁻¹³

Bu çalışmada cinsiyete göre değerlendirilen ölçek puanlarında anlamlı fark bulunmamıştır. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinde ve Amasya'da eğitim fakültesinde yapılan çalışmalarda çalışmamızla benzer şekilde cinsiyete göre depresyon, anksiyete ve stres düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.²⁸ Mersin ve Bursa'da yapılan çalışmada cinsiyete göre değerlendirmede depresyon ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmazken, kadınlarda anksiyete ve stres puanları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.^{10,29} Hindistan'da bir tıp fakültesinde ve Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesinde yapılan çalışmada depresyon, anksiyete ve stres düzeyleri kadınlarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.^{12,30} Bu çalışmada cinsiyete göre ölçek puanları arasında fark ol-

maması üniversite hayatında kadın ve erkek öğrencilerin benzer risk faktörlerine maruz kalmasıyla açıklanabilir. Bu çalışmada katılımcıların yaşa göre ölçekten aldıkları puanlar incelendiğinde yaş azaldıkça ölçek puanları artmıştır; yaş ile stres puanları arasında negatif yönde anlamlı ilişki vardır. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesinde yapılan çalışmada yaşa göre depresyon, anksiyete ve stres düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.³⁰ İstanbul ili kredi ve yurtlar kurumuna bağlı bir kız öğrenci yurdunda yapılan çalışmada yurttan kalan kız öğrencilerinin yaş durumlarına göre anksiyete durumları incelendiğinde 18-20 ve 21-23 yaş grupları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır.³¹ Çalışmamızla benzer şekilde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan çalışmada stres puan ortalaması 17-19 yaş aralığındaki kişilerde 20-26 yaş grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.²⁹ Bitlis'te yapılan çalışmada depresyon belirtileri varlığı 18 yaş ve altındaki öğrencilerde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.³² Isparta'da radyoloji ünitesi çalışanlarında yapılan çalışmada yaş ile anksiyete ve stres değerleri arasında pozitif anlamlı korelasyon gözlemlenmiştir.³³ Türkiye Bağımlılık Risk Profili ve Ruh Sağlığı Haritası sonuçlarında da benzer şekilde yaş azaldıkça anksiyete ve stres puanlarının arttığı bulunmuştur.¹⁷ Bu durum yaşla birlikte hayatta bazı durumların netlik kazanması ve insanların karşılaştıkları durumlar ile ilgili tecrübe edinmiş olması ile açıklanabilir.

Katılımcıların DASÖ puanları devam edilen sınıfa göre karşılaştırıldığında; Devam edilen sınıf ile depresyon, anksiyete ve stres puanları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Diğer sınıflara kıyasla prelinik öğrencilerde depresyon, anksiyete ve stres puanları anlamlı olarak yüksektir. Her üç alt ölçek için en yüksek puanlar 3. sınıf öğrencilerine aittir. Bu durum 3. sınıfların diğer dönemlere göre daha fazla sınavları olmasından kaynaklanıyor olabilir. Katılımcıların ölçek puanı sınıf farkına göre incelendiğinde; çalışmamızla benzer şekilde Mersin üniversitesinde yapılan çalışmada 1. sınıflarda stres daha fazlayken 6. sınıfta eğitim alan öğrencilerde daha düşük

çıkmıştır.¹⁰ Yine Ankara üniversitesinde yapılan çalışmada anksiyete puanları dönem 1 öğrencilerinde diğer dönemlere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.²⁸ Dönem 6 öğrencilerinin anksiyete puanları diğer dönemlere göre çok düşük bulunmuştur. Bu durum dönem 6 müfredatında sınav olmaması, tıp fakültesi öğrencilerinin iş garantisinin olması ile açıklanabilir.

Katılımcıların anne baba medeni durumuna göre değerlendirilen ölçek puanlarında anlamlı fark bulunmamıştır. Samsun'da yapılan çalışmada anne ve babası boşanmış öğrencilerde olası depresyon oranı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur.³⁴ Mersin üniversitesinde yapılan çalışmada annesi yaşamayanlarda depresyon puanları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.²⁹

Bu çalışmada annesi okuryazar olmayanların depresyon puanı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Yapılan benzer çalışmalarda çalışmamızdan farklı olarak annenin eğitim durumu ile depresyon, anksiyete ve stres puanları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.^{10,32,35,37} Katılımcıların DASÖ puanları baba eğitim durumuna göre karşılaştırıldığında babası okuryazar olmayanların depresyon puanları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızla benzer olarak İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Sağlık Yüksekokulu'nda yapılan çalışmada babasının öğrenim düzeyi ortaokul ve üzeri olanların ilköğretim ve daha düşük eğitim düzeyi olanlara göre Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) puanları yüksek bulunmuştur.³⁵ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan çalışmada ise baba eğitim durumuna göre depresyon, anksiyete ve stres ölçeklerinden aldıkları puan arasında anlamlı fark bulunmamıştır.¹⁰ Anne ve babaların eğitim seviyesi arttıkça arttıkça gelir düzeyinin artması ve bunun sonucunda kişilerin ruhsal sorunlara sebep olabilecek birçok risk faktöründen korunmalarına neden olabileceği için anne babasının eğitim seviyesi yüksek olanlarda bu belirtilerin daha az olduğu düşünülmüştür.

Bu çalışmada ders durumlarını başarısız olarak değerlendiren öğrencilerin ölçek puanları anlamlı olarak daha yüksektir. Çalışmamızla benzer şekilde Mersin'de yapılan çalışmada okul başarısını kötü olarak değerlendirenlerde depresyon, anksiyete ve stres puanları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.¹⁰ Yine benzer şekilde Bitlis Eren Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu'nda ve On Dokuz Mayıs Üniversitesi öğrencilerinde yapılan çalışmalarda okul başarısını kötü olarak değerlendirenlerde depresyon puanları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.^{32,34} Öğrencilerde depresif ruh hali, aksiyete ve stres varlığı konsantrasyon bozukluğu, isteksizlik gibi nedenlerle ders çalışmalarını engellemiş; ders başarısının kötü olması da depresyon, anksiyete ve stresi tetiklemiş olabilir.

Bu çalışmada öğrencilerin tıp fakültesini isteyerek tercih edip etmemesine göre anksiyete, stres ve depresyon açısından anlamlı fark bulunmuştur. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan çalışmada bölümünü istemeyerek seçenlerde depresyon puanı; Ankar'da yapılan çalışmada tıp fakültesini isteyerek tercih etmeyenlerde depresyon ve anksiyete puanları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.^{10,28} Bu farkın nedeni tıp fakültesini isteyerek seçenlerin tıp eğitiminin zorluğunu önceden bilmesi ve durumu kabullenmesinden kaynaklanıyor olabilir. Okullarda lise öğrencilerine meslek seçimi konusunda rehberlik hizmeti verilmesi sorunun önlenmesi açısından gereklidir. Ayrıca ailelerin de çocuklarına meslek seçiminde zorlayıcı olmamaları ve onları desteklemeleri konusunda bilgilendirilmeleri önemlidir.

Bu çalışmada katılımcıların DASÖ puanları yıl tekrarı durumuna göre ölçek puanlarında anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızdan farklı olarak Mersin Üniversitesinde yapılan çalışmada sınıf tekrarı yapmayanlarda anksiyete puanı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.¹⁰

Katılımcıların ölçek puanları kaldığı yere göre incelendiğinde Kredili yurtlar kurumunun yurdunda kalan öğrencilerin depresyon ölçek puanı anlamlı olarak yük-

sek bulunmuştur. Mersin'de yapılan çalışmaya göre arkadaşlarıyla yaşayanların anksiyete puanları, arkadaşlarıyla yaşayanların stres puanları anlamlı olarak düşük bulunmuştur.¹⁰ Selçuk üniversitesi öğrencilerinde yapılan çalışmada evde arkadaşıyla kalan ya da evde yalnız kalan öğrencilerde daha az depresyon tespit edilmiştir.³⁷ Ankara Üniversite Tıp Fakültesi öğrencilerinde yapılan çalışmaya göre kalmakta olduğu yer ile DASÖ arasında anlamlı fark bulunmamıştır.²⁸ Bu yurtlarda kalan öğrencilerde ölçek puanlarının yüksek olmasının nedeni yurdun fiziki ve sosyal şartlarının yetersizliğinden kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmada algılanan gelir durumuna göre değerlendirilen ölçek puanlarında anlamlı fark bulunmamıştır. Ankara Üniversitesi tıp fakültesi öğrencilerinde yapılan çalışmada zaruri ihtiyaçlarını karşılamakta zorlanarlarda depresyon, anksiyete ve stres puanları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.²⁸ Bursa'da yapılan çalışmada depresyon ve stres puan ortalamaları ailesinin maddi durumu kötü olanlarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Anksiyete ile maddi durum algısı arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.²⁹ İnönü Üniversitesi ve Ondokuz Mayıs Üniversitesi yapılan çalışmada ailesinin aylık gelir düzeyi asgari ücret ve altında olan öğrencilerin BDÖ puanları, asgari ücretin üzerinde olanlara göre yüksek bulunmuştur.^{34,35} Bitlis Eren Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu öğrencilerinde yapılan çalışmada maddi durum algısı ile BDÖ puanları arasında anlamlı fark bulunmamıştır.³²

Bu çalışmada katılımcıların DASÖ puanları düzenli spor yapmalarına göre karşılaştırılmış ve konuyla ilgili çalışmalarla benzer olarak düzenli olarak spor yapanlar ve yapmayanlar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.^{33,34,36,37} Bu çalışmadan farklı olarak Mersin'de yapılan çalışmada düzenli spor yapmayanların DASÖ puanları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.¹⁰

Çalışmada uyku kalitesini düşük olarak değerlendirenlerde ölçek puanlarının diğerlerine göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. Selçuk Üniversitesi Tıp

Fakültesi öğrencilerinde yapılan çalışmada da bu çalışmaya benzer şekilde uyku problemi yaşama ile depresyon arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmıştır.³⁷

Hindistan'da yapılan çalışmada sigara içme ile depresyon, anksiyete ve stres arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.¹² Çalışmamızdan farklı olarak Mersin ve Ankara'da yapılan çalışmalarda sigara kullanım durumuna göre depresyon, anksiyete ve stres ölçek puanlarında anlamlı fark bulunmamıştır.^{10,28} Daha önce Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinde BDÖ ile yapılmış çalışmada sigara içme ile depresyon puanları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.³⁶ Bu çalışmada düzenli sigara kullananlarda depresyon ve stres ölçeği puanları diğerlerine göre daha yüksek bulunmuştur. Zorlu bir süreçten geçen tıp öğrencilerinin yaşadığı stres ve depresyonla başa çıkabilmek için yardımcı bir faktör aramış olabilir ve en kolay ulaşılan faktör olarak sigaraya başlamış olabilir.

Bu çalışmada katılımcıların alkol kullanımına göre değerlendirilen ölçek puanlarında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu çalışmaya benzer şekilde Mersin'de ve Hindistan'da yapılan çalışmada alkol kullanımına göre değerlendirilen ölçek puanlarında anlamlı fark bulunmamıştır.^{10,12}

Bu çalışmada gün içinde öğün atlayanlarda atlamayanlara göre depresyon anksiyete ve stres düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. On Dokuz Mayıs Üniversitesinde yapılan bir çalışmada düzenli beslenen öğrencilerde, olası depresyon oranı ve BDÖ puanı düzensiz beslenenlere göre anlamlı olarak daha azdır.³⁴

Bu çalışmada katılımcıların Hekim tarafından konmuş kronik hastalığı olup olamamasına göre ölçek puanları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Mersin'de yapılan bir araştırmada kronik hastalığı olanlarda anksiyete, stres ve depresyon puanlarının anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.¹⁰ On dokuz Mayıs Üniversitesi ve öğrencilerinde yapılan bir çalışmaya göre öğrenciler ruhsal hastalık dışında kronik bir hastalık varlığı açısından değerlendiril-

rildiğinde, olası depresyon oranı ve BDÖ puanı kronik bir hastalığa sahip öğrencilerde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur.³⁴ Selçuk Üniversitesi öğrencilerinde yapılan çalışmada kronik hastalığı olanlarda depresyon sıklığı daha fazla bulunmuştur.³⁷

Bu çalışmada daha önce ruhsal/psikolojik sorunu olan katılımcıların depresyon anksiyete ve stres düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmaya benzer şekilde İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Sağlık Yüksekokulu'nda yapılan çalışmada daha önce geçirilmiş psikolojik rahatsızlık önceden ruhsal bozukluğu olanların BDÖ puan ortalamaları yüksektir.³⁵

Sağlık durumunu kötü olarak belirtenlerde depresyon, anksiyete ve stres düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızla benzer şekilde Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan çalışmada sağlık durumlarını orta/kötü olarak ifade edenlerde anksiyete, stres ve depresyon puanlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir.¹⁰ Bitlis'te ve Samsun'da yapılan çalışmalarda kendi sağlığını kötü olarak değerlendiren öğrencilerde, olası depresyon oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.^{32,34}

SONUÇ ve ÖNERİLER

Yaptığımız çalışmada öğrencilerde yüksek düzeyde depresyon, anksiyete ve stres belirti varlığı tespit edilmiştir. Bu ruhsal durumun gelişmesinde; sınıf farklılıkları, yaşanan yer ve kişiler, ders başarısızlığı, maddi durum algısı, tıp fakültesini istemeyerek tercih etmek, kendi için ideal üniversitede olmadığını düşünmek, uyku kalitesizliği, daha öne ruhsal psikolojik hastalığının olması, bunun için yardım almış olmak, sağlık durumunun kötü olması rol oynamaktadır.

Çalışmamıza göre tıp fakültesini istemeyerek tercih eden öğrencilerin depresyon puanları, isteyerek tercih edenlere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Tüm öğrencilere özellikle üniversite sınavlarına girecek öğrencilere ve ailelerine meslek seçimi ile ilgili etkin rehberlik

hizmetleri verilmesi ile bu sorun en aza indirilebilir.

Bu çalışmada kredili yurtlar kurumu yurdunda kalan öğrencilerde depresyon puanları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu durumun düzeltilmesi için kredi yurtlar kurumunun şartları iyileştirilebilir ve kurumda öğrencilerin ihtiyaç halinde başvurabileceği bir psikolojik danışman bulundurulabilir.

Bu çalışmada öğün atlayan öğrencilerin tüm ölçek puanları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Üniversitemizde öğrenciler için yemek imkanları iyileştirilebilir kantinlerde satılan sağlıklı yiyeceklerin miktarı artırılabilir.

İleride sağlık hizmeti sunacak olan tıp fakültesi öğrencilerinin risk faktörleri göz önünde bulundurularak öğrencilere gerekli psikolojik destek sağlanmalıdır.

Çalışmanın yapılabilmesi için Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 10.07.2019 tarih ve 2019/210 karar numaralı etik kurul onayı alınmıştır.

Kaynaklar

1. WHO Health For The World's Adolescents A Second Chance In The Second Decade <http://apps.who.int/adolescent/seconddecade/section2/page1/recognizingadolescence.html> Erişim tarihi:15.12.2019
2. WHO Caring For Children And Adolescents With Mental Disorders: Setting Who Directions. Geneva, World Health Organization, 2003.
3. Rao M. Promoting Children's Emotional Well-Being: A Book Review. *Journal Of Public Health Medicine*, 2001, vol. 23: no. 2: pp.168.
4. Olweus D. Bully /Victim Problems Among School Children: Some Basic Facts And Effects Of A School Based Intervention Programme. *European Journal Of Psychology Of Education* December 1997, 12:495-510
5. Küey L. Birinci Basamakta Depresyon Tanıma, Ele Alma, Yönlendirme Psikiyatri Dünyası 1998;1:5-12
6. WHO Depression And Other Common Mental Disorders Global Health Estimates- <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/depression> Erişim tarihi:15.12.2019
7. Çelik MY, Gençaslan DÖ, Yıldırım AD Sağlık Yüksekokulu Öğrencilerinde Depresif Belirti Sıklığının Anemi, Sigara, Alkol, Uyuşturucu Madde Kullanımı ile İlişkisi Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2018;11(2): 116-122
8. Bostancı M, Özdel O, Oguzhanoglu NK, Özdel L, Ergin A, Ergin N, Atesci F, Karadağ F Depressive Symptomatology Among University Students In Denizli, Turkey: Prevalence And Sociodemographic Correlates *Croat Med J* 2005;46(1):96-100
9. Üstün A, Bayar A Üniversite Öğrencilerinin Depresyon, Anksiyete ve Stres Düzeylerinin Çeşitli Değişkenlere Göre İncelenmesi Eğitim ve Öğretim Araştırmaları Dergisi *Journal Of Research In Education And Teaching* Makale No: 36 Şubat 2015;4(1):384-390
10. Tunç AY, Yapıcı G Bir Tıp Fakültesindeki Öğrencilerin Depresyon, Anksiyete ve Stres Düzeylerinin Değerlendirilmesi *Turk J Public Health* 2019;17(2):153-168
11. Al-Gelban KS,, Al-Amri HS, Mostafa OA Prevalence Of Depression, Anxiety And Stress As Measured By The Depression, Anxiety, And Stress Scale (Dass-42) Among Secondary School Girls In Abha, Saudi Arabia *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2009 Aug; 9(2): 140-147.
12. Iqbal S, Gupta S, Stress, Anxiety & Depression Among Medical Undergraduate Students & Their Socio-Demographic Correlates *Indian J Med Res*. 2015 Mar; 141(3): 354-357.
13. Shamsuddin K, Fadzil F, Ismail WSW, Shah SA, Omar K, Muhammad NA, Jaffar A, At All. Correlates Pf Depression, Anxiety And Stress Among Malaysian University Students *Asian Journal Of Psychiatry* 6(2013) 318-323
14. Işık E. Nevrozlar. *Kent Matbaası*, Ankara 1996; Ss 31-45.
15. Öztürk MO. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 3. Baskı. *Evrım Basım-Yayın-Dağıtım*, İstanbul 1990; Ss 38-41.
16. D Akdemir, F Ünal Ergenlerde Anksiyete Bozuklukları ve Sağaltımı *Türkiye Klinikleri Psikiyatri Özel Dergisi*; 2010;3(4):39-47
17. Üniübol H, Sayar GH Türkiye Bağlılık Risk Profili ve Ruh Sağlığı Haritası Proje Sonuç Raporu 2019 Üsküdar Üniversitesi Yayınları
18. Baltaş Z. Sağlık Psikolojisi Halk Sağlığında Davranış Bilimleri. 4. Baskı İstanbul: Remzi Kitabevi, 2008. s. 43-45, 133-70.
19. Cüceloğlu, D. İnsan ve Davranışı. Psikolojinin Temel Kavramları. İstanbul: Remzi kitabevi 1994 s.321
20. Niemi Pm, Vainiomäki Pt. Medical Students' Distress-Quality, Continuity And Gender Differences During A Six-Year Medical Program. *Med Teach*. 2006; 28: 136-141.
21. Lee J, Graham A. V Student's Perception Of Medical School Stress And Their Evaluation Of A Wellness Elective. *Medical Education* 2001; 35: 652-659.
22. Aktekin M, Karaman T, Şenol YY, Erdem Ş, Erengin H, Akaydın M. Anxiety Depression And Stressful Life Events Among Medical Students; A Prospective Study İn Antalya, Turkey. *Medical Education* 2001; 35:12-17
23. Stewart M, Betson C, Lam TH, Marshall IB, Lee PWH, Wong CM. Predicting Stress İn First Year Medical Students: A Longitudinal Study. *Medical Education*1997; 31:163-168.
24. Guthrie EA, Black D, Shaw CM, Hamilton J, Creed FH, Tomenson B. Embarking Upon A Medical Career: Psychological Morbidity İn First Year Medical Students. *Medical Education*1995; 29:337-341.
25. Akın A, Çetin B. Depresyon Anksiyete Stres Ölçeği (DASÖ): Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. *Kuram ve Uygulamada Eğitim Bilimleri* 2007;7(1):241-68.
26. Öncü B, Şahin T, Özdemir S, Şahin C, Çakır K, Öcal E Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Depresyon, Anksiyete ve Stres Düzeyleri ve İlişkili Etmenler *Kriz Dergisi* 21 (1-2-3): 1-10
27. Bayram N, Bilgel N The Prevalence And Socio-Demographic Correlations Of Depression, Anxiety And Stress Among A Group Of University Students *Stress, Anxiety & Depression Among Medical Undergraduate Students & Their Socio-Demographic Correlates Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* (2008) 43:667-672
28. Canbaz S, Sünter AT, Aker S, Pekşen Y Tıp Fakültesi Son Sınıf Öğrencilerinin Kaygı Düzeyi Ve Etkileyen Faktörler *Genel Tıp Derg* 2007;17(1):15-19
29. Yılmaz M, Ocaçkı AF Bir Kız Öğrenci Yurdunda Kalan Üniversite Öğrencilerinin Anksiyete Düzeylerinin Belirlenmesi *Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi*, Cilt:3, Sayı:1.2010:15-23
30. Söylemez F, Özer A Bitlis Eren Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Öğrencilerinde Depresyon Prevalansı ve İlişkili Faktörler *Sakarya Tıp Dergisi* 2018;8(3):551-561
31. Saygın M, Yaşar S, Çetinkaya G, Kayan M, Özgüner MF Radyoloji Çalışanlarında Depresyon ve Anksiyete Düzeyleri *S.D.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* Cilt 2/ Sayı 3/ 2011 ss:139-144
32. Karaşin Ö. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrencilerinde Depresif Belirti Sıklığının ve Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi T.C. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. Samsun/2016
33. Kaya M, Genç M, Kaya B, Pehlivan E Tıp Fakültesi ve Sağlık Yüksekokulu Öğrencilerinde Depresif Belirti Yaygınlığı, Stresle Başa Çıkma Tarzları ve Etkileyen Faktörler *Türk Psikiyatri Dergisi* 2007; 18(2):137-146
34. Mayda AS, Gerçek ÇG, Güneş C, Hüseyinoğlu A, Güler MB, Yıldırım A Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Depresif Belirti Sıklığının Demografik Özellikler, Sigara, Alkol, Madde Kullanımı, Baskın El ve Şiddete Meruz Kalma ile İlişkisi *Tüba Bilim* 2(4) 2009 476-483
35. Önal ŞG Selçuk Üniversitesi Öğrencilerinde Uykusuzluk ve Depresyon Semptomlarının Sıklığı ve İlişkili Faktörler *Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi T.C. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Konya-2017*

Mezuniyet Öncesi Tıbbi Biyokimya Eğitimine İlişkin Tutum Değerlendirmesi: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Örneği

Attitude Assessment of Medical Biochemistry Education Before Graduation:
The Case of Sakarya University Faculty of Medicine

Erdem Çokluk¹, Fatıma Betül Tuncer¹, M. Ramazan Şekeroğlu¹, Selin Tunalı Çokluk²,
Mehmet Akdoğan¹, Abdülkadir Şekeroğlu³, Zehra Usta³

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi EAH, Sakarya

² Sakarya İl Sağlık Müdürlüğü AR-GE Birimi, Sakarya

³ Sakarya Üniversitesi Tıbbi Biyokimya A.D., Sakarya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Erdem Çokluk

Korucuk Mah. Konuralp Bulvarı No:81 54290

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi EAH Adapazarı/ Sakarya

T: +90 506 497 16 15 E-mail : erdemcokluk205@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 08.01.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 25.05.2020

Orcid :

Erdem Çokluk: <https://orcid.org/0000-0002-6205-5109>

Fatıma Betül Tuncer: <https://orcid.org/0000-0002-4034-4188>

M. Ramazan Şekeroğlu: <https://orcid.org/0000-0001-8383-6740>

Selin Tunalı Çokluk: <https://orcid.org/0000-0001-9159-1595>

Mehmet Akdoğan: <https://orcid.org/0000-0002-0345-8362>

Abdülkadir Şekeroğlu: <https://orcid.org/0000-0001-5530-8684>

Zehra Usta: <https://orcid.org/0000-0003-2860-8213>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(2):253-263) DOI:10.31832/smj.670082

Öz

Amaç	Tıbbi Biyokimya lisans dersi ile ilişkili mevcut eksikliklerin tespit edilmesi, yeni eğitim stratejilerin geliştirilmesi ve lisansüstü Tıbbi Biyokimya eğitimine olan yönelimin artırılması amacıyla bu çalışmayı planladık.
Gereç ve Yöntem	Bu çalışmada 279 (Dönem-I(D-I)'den 106, Dönem-II(D-II)'den 99 ve Dönem-III(D-III)'ten 74) tıp fakültesi öğrencisine yüz yüze soru sorma tekniği kullanılarak anket uygulanmıştır. Anket soruları "Mezuniyet Öncesi Tıbbi Biyokimya Eğitimine İlişkin Tutum Ölçeği" ne ait 20 ve sosyodemografik özellikleri sorgulayan 11 olmak üzere toplam 31 sorudan oluşmaktadır. Ölçeğin 9 maddesi önem, 7 maddesi ilgi ve 4 maddesi ise memnuniyet alt boyutunu sorgulamaktadır.
Bulgular	D-I, D-II ve D-III öğrencilerinin anket puan ortalamaları sırasıyla 63.52±12.56, 58.11±13.62, 69.09±11.00 bulundu. Toplam ve alt boyut puanları dönemlere göre karşılaştırıldığında D-I ve D-II arasında önem, ilgi ve toplam puanda; D-I ve D-III arasında önem puanında; D-II ve D-III arasında ise önem, ilgi, memnuniyet ve toplam puanda anlamlı fark saptandı (p<0.05).
Sonuç	D-III'ün önem ve memnuniyet alt boyut puanlarının hem D-I hem de D-II'den yüksek bulunmasını, öğrencilerin D-III'te biyokimyanın teorik konularının klinik kullanımda ve hekimlik hayatındaki önemini kavrayacak bilgi düzeyine erişmeleri ile ilişkilendirmekteyiz. Bu nedenle biyokimya dersinin klinikle ilişkisini kurabilmeleri için öğrencilere seviyelerine uygun olarak klinik biyokimya konularına değinmenin, ilgi ve memnuniyetlerini artırabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca bu uygulamanın Tıbbi Biyokimya ders içeriğine hem teorik hem de pratik olarak katkı sağlayacağı kanısındayız.
Anahtar Kelimeler	Tıbbi Biyokimya Eğitimi; Tutum Ölçeği; Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi

Abstract

Objective	The aim of this study was to determine the current deficiencies of the undergraduate course in Medical Biochemistry, to develop new educational strategies and to increase the orientation towards graduate medical biochemistry education.
Materials and methods	In this study, a questionnaire was applied to 279 students (106 from Term-I (D-I), 99 from Term-II (D-II) and 74 from Term-III (D-III)) by using face-to-face questioning technique. The questionnaire consisted of 31 questions, 20 of "Attitude Scale for Medical Biochemistry Education Under Graduation" and 11 of sociodemographic characteristics. The 9 items of the scale question importance, 7 items of interest and 4 items of satisfaction.
Results	The mean scores of D-I, D-II and D-III students were 63.52 ± 12.56, 58.11 ± 13.62, 69.09 ± 11.00, respectively. When the total and sub-dimension scores were compared according to terms, there was a significant difference between D-I and D-II according to interest and total scores; There was also a significance difference between D-I and D-III importance sub-dimension score and there was a significant difference between D-II and D-III terms according to importance, interest, satisfaction and total scores (p < 0.05).
Conclusion	We associate the importance and satisfaction sub-dimension scores of D-III to be higher than both D-I and D-II with the students reaching the level of knowledge that will comprehend the importance of theoretical issues of biochemistry in D-III in clinical use and in medical life. Therefore, in order to establish the relationship between the clinic and the biochemistry course, we think that addressing the clinical biochemistry subjects in accordance with their level may increase their interest and satisfaction. We also believe that this application will contribute both theoretically and practically to the course content of medical biochemistry.
Keywords	Medical Biochemistry Education; Attitude Scale; Medical Education Before Graduation

GİRİŞ

Binlerce yıllık geçmişe sahip olan tıp eğitimi, bu süreçte birçok değişime uğrayarak günümüze kadar gelmiştir. 1988'de sunulan Edinburg Bildirgesi'nde tıp eğitiminin temel amacı "tüm bireyler için sağlığın gelişimini sağlayacak hekimler yetiştirmek" olarak tanımlanmıştır. Bu kapsamda tıp eğitiminin geliştirilmesine yönelik olarak sürekli çalışmalar yapılmaktadır.¹ Günümüzde tıp eğitimi mezuniyet öncesi ve mezuniyet sonrası olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. Mezuniyet öncesi kısmı da temel bilimler ve klinik bilimler olarak iki dönemde değerlendirilebilir.

Fakültemizin eğitim programında eğitim dönemleri; amaç, içerik, yöntem ve eğitim ortamları açısından 3 faza ayrılmıştır. Birinci, ikinci ve üçüncü sınıflar Faz I (klinik öncesi), dördüncü ve beşinci sınıflar Faz II (klinik) ve altıncı sınıf ise Faz III (internlük)'tür. Klinik öncesi (faz I) dönemde entegre sistem (1, 2 ve 3'üncü sınıf derslerinin anabilim dallarına göre değil, konulara göre verilmesi esasına dayalı eğitim sistemi) uygulanmaktadır.² Bu eğitimde öğrenciler, pratik uygulama ile desteklenen yoğun bir teorik eğitime tabi tutulmaktadır.

Tıbbi Biyokimya dersi tıp eğitiminin temel bilimler kısmının önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Ulusal Çekirdek Eğitim Programı (ÇEP) kapsamında tıp fakültelelerinden mezun olan hekimlerin edinmesi gereken standart bilgi, beceri ve tutumlar belirlenmiştir.³ Ancak eğitimin temel standartları ÇEP kapsamında belirlenmiş olsa da fakülteler arasında Tıbbi Biyokimya dersi, teorik ve laboratuvar uygulamaları dağılımı ile laboratuvar uygulamalarının yapılış şekli açısından değişiklikler gösterebilmektedir.

Fakültemizde öğrencilere Ulusal ÇEP kapsamında temel tıbbi bilgi verilmekte, karar verme ve eleştirel düşünme becerisi, hekimliğin teknik ve prosedür yönü geliştirilmekte; ayrıca mesleki davranış yetkinliğine sahip hekim mezun edebilmek için gerekli donanım kazandırılmaktadır.⁴ Ancak bilindiği gibi eğitim; öğrenci ve eğiticinin kendi isteğiyle katıldıkları iki taraflı bir süreçtir. Dolayısıyla sü-

rekli ve doğru eğitimin sağlanmasında; öz değerlendirme, yeniden düzenleme ve geri bildirimler önemli yer tutmaktadır.⁵ Öğrencilerin öğrenme ve gelişme seviyelerinin ölçülmesine ek olarak, öğrenme sırasındaki memnuniyetlerinin değerlendirilmesi de eğitimin ana öğelerinden biri olarak kabul edilmektedir.⁶ Bu nedenle geçmişten günümüze tıp eğitimi sürecinde farklı derslere ve eğitimlere yönelik olarak öğrencilerin tutumlarını incelemek amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmaktadır.^{7,8}

Biz de fakültemizde verilen Tıbbi Biyokimya dersinin klinik öncesi (faz I) öğrencileri tarafından ne şekilde algılandığını öğrenmek ve öğrencilerin Tıbbi Biyokimya dersine ilişkin tutumlarını tespit etmek amacıyla bu çalışmayı planladık. Ayrıca bu çalışma ile elde edeceğimiz verilerle; Tıbbi Biyokimya dersi ile ilişkili eksikliklerin saptanması ve giderilmesinde yeni eğitim stratejilerin geliştirilmesi, bununla birlikte lisansüstü Tıbbi Biyokimya eğitimine yönelimin artırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

1. Evren ve Çalışma Grubu

Kesitsel tipteki bu çalışmaya, Şubat /Mart 2019 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi klinik öncesi (faz I) öğrencilerinin katılımı sağlanmıştır. Çalışmanın evrenini Dönem I(D-I)'den 162, dönem II(D-II)'den 150 ve dönem-III(D-III)'ten 127 olmak üzere toplam 439 öğrenci oluşmaktadır. Epi İnfó (U.S.Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention) programında güven düzeyi %99, beklenen değer %50 ve kabul edilebilir hata %5 olarak alındığında, çalışmanın örneklem büyüklüğü 264 olarak hesaplanmıştır. Örnek seçimi sınıflara göre orantılı dağıtım tabakalı örnekleme yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Buna göre; D-I'den 100, D-II'den 90 ve D-III'ten 74 öğrenci, örnekleme oluşturulmaktadır. Anketin uygulanabilirliğini gözlemek için yapılan 15 kişilik ön çalışma sonuçları da örnekleme eklenmiştir. Böylece, D-I'den 106, D-II'den 99 ve D-III'ten 74 olmak üzere toplam 279 öğrenciye anket uygulanmıştır. Çalışma için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel

olmayan etik kurulundan 27/12/2018 tarih ve 05 sayılı karar ile etik kurul onayı alınmıştır.

2. Veri Toplama Araçları

2.1 Kişisel Bilgi Formu

Klinik öncesi (faz I) öğrencilerinin sosyodemografik özelliklerini değerlendirmek üzere literatür ışığında hazırlanan 11 sorudan oluşan bir form kullanılmıştır. Formda öğrencilerin yaş, cinsiyet, eğitim dönemi, ebeveynlerinin öğrenim durumu, yaşadıkları yer, tıp fakültesinin üniversite sınavında kaçınıcı tercihleri olduğu, tıp fakültesini tercih sebepleri, sınıf tekrar durumları, ders çalışma süreleri ve okul başarı algıları sorgulanmıştır.

2.2 Mezuniyet Öncesi Tıbbi Biyokimya

Eğitimine İlişkin Tutum Ölçeği

D-I, D-II ve D-III öğrencilerine Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı tarafından geliştirilen ve geçerlilik/güvenilirlik çalışması yapılan (cronbach alfa:0,909) "Mezuniyet Öncesi Tıbbi Biyokimya Eğitimine İlişkin Tutum Ölçeği" uygulanmıştır.9 Anket yüz yüze soru sorma tekniği kullanılarak yapılmıştır. Mezuniyet Öncesi Tıbbi Biyokimya Eğitimine İlişkin Tutum Ölçeği envanteri 5'li likert yapıdaki 20 sorudan oluşmakta olup; nihai ölçeğin 9 maddesi (A11, A12, ... , A19) önem, 7 maddesi (A21, A22, ... , A27) ilgi ve 4 maddesi (A31, A32, ... , A34) ise memnuniyet alt boyutunu araştırmaktadır. Anket sorularına verilen puanlar 3 grup (A1, A2, A3) olarak hesaplanmıştır. Ayrıca tüm anketin toplam puanı da değerlendirmeye alınmıştır. Sorular puanlanırken olumlu sorulara kesinlikle katılmıyorum = 1, katılmıyorum = 2, kararsızım = 3, katılıyorum = 4, kesinlikle katılıyorum = 5 olarak puan verilmiştir. Olumsuz sorular için A12, A15, A16, A18, A19 kesinlikle katılmıyorum = 5, katılmıyorum = 4, kararsızım = 3, katılıyorum = 2, kesinlikle katılıyorum = 1 olarak puanlandırılmıştır.

3. Verilerin analizi

Elde edilen verilerin değerlendirilmesi bilgisayar ortamında SPSS 20.0 (IBM Statistical Packages for the Social

Sciences; Armonk, NY, ABD) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normallik dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılıma uyan değişkenlerin ikiden fazla grup analizlerinde tek yönlü varyans analizi ve ikili grup karşılaştırmalarında Student t testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan değişkenlerin ikiden fazla grup analizlerinde ise Kruskal Wallis testi (post hoc olarak yanılma düzeyi aşağı çekilerek Mann Whitney U testi) ve ikili grup karşılaştırmalarında da Mann Whitney U testi kullanıldı. Ölçümle elde edilen veriler aritmetik ortalama \pm standart sapma, sayımla elde edilen veriler ise sayı (%) olarak gösterildi. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

BULGULAR

Anket çalışmamız 279 (140 kadın 139 erkek) tıp fakültesi öğrencisine yapıldı. Anket yapılan 279 kişinin dönem ve cinsiyet bilgileri Tablo 1 de sosyodemografik özellikleri ise Tablo 2' de verilmiştir (Tablo1, Tablo 2).

	DÖNEM 1	DÖNEM 2	DÖNEM 3
KADIN n(%)	41(%38,7)	56(%56,6)	43(%58,1)
ERKEK n(%)	65(%61,3)	43(%43,4)	31(%41,9)
TOPLAM n(%)	106(%100)	99(%100)	74(%100)

Değişken		DÖNEM 1		DÖNEM 2		DÖNEM 3	
		KADIN n %	ERKEK n %	KADIN n %	ERKEK n %	KADIN n %	ERKEK n %
Anne Öğrenim Durumu*	Okur Yazar Değil/ Okula gitmemiş ama Okur Yazar	1 % 2.4	5 % 7.7	4 %7.2	4 %9.4	6 %13.9	2 %6.4
	Lise Düzeyi Altı Eğitim Görenler	16 %39	31 %47.7	25 %44.7	22 %51.2	14 %32.6	16 %51.6
	Lise ve Üzeri Eğitim Görenler	24 %58.5	29 %44.6	27 %48.2	17 %39.6	23 %53.5	13 %42
Baba Öğrenim Durumu*	Okur Yazar/İlkokul Mezunu	3 %7.3	9 %13.8	10 %17.9	13 %30.2	12 %28	6 %19.4
	Ortaokul/Lise Mezunu	17 %41.5	26 %40	21 %37.5	12 %28	13 %30.2	11 %35.5
	Üniversite Mezunu	21 %51.2	30 %46.2	25 %44.6	18 %41.9	18 %41.9	14 %45.2
Yaşanılan Yer	Ailesinin Yanında	3 %7.3	5 %7.7	13 %23.2	7 %16.3	12 %27.9	8 %25.8
	Öğrenci Evinde Tek Ya Da Arkadaşı İle	3 %7.3	14 %21.6	5 %8.9	7 %16.3	6 %13.9	6 %25.8
	Devlet Yurdunda	12 %29.3	11 %16.9	12 %21.4	11 %25.6	5 %11.6	1 %3.2
	Özel Yurtta	23 %56.1	35 %53.8	26 %46.4	18 %41.9	20 %46.5	14 %45.2
Tıp Fakültesi Tercih Sırası	1. Tercih	30 %73.2	38 %58.5	50 %89.3	33 %76.7	38 %88.4	20 %64.5
	Diğer Tercihlerinde	11 %26.8	27 %41.5	6 %10.7	10 %23.3	5 %11.6	11 %35.5
Tıp Fakültesi Tercih Nedeni	Kendi İsteği	36 %87.8	44 %67.7	40 %71.4	31 %72.1	39 %90.7	16 %51.6
	Aile/Akraba Yönlendirmesi	4 %9.8	17 %26.2	10 %17.9	10 %23.3	4 %9.3	10 %32.3
	Diğer Etkenlerle (Öğretmen/ Rehberlik/ Arkadaş/ Çevre Yönlendirmesiyle)	1 %2.4	4 %6.1	6 %10.7	2 %4.6	0 %0	5 %16.1
Sınıf Tekrarı	Sınıf Tekrarı Yapmamış	38 %92.7	60 %92.3	53 %94.6	36 %83.7	40 %93	25 %80.6
	Bir ya da daha fazla sınıf tekrarı yapmış	3 %7.3	5 %7.7	3 %5.4	7 %16.3	3 %7	6 %19.4
Okul Başarı Algısı	İyi/Çok İyi	12 %29.3	21 %32.3	12 %21.4	11 %25.6	24 %55.9	7 %22.6
	Orta	23 %56.1	36 %55.4	39 %69.6	25 %58.1	15 %34.9	17 %54.8
	Kötü/Çok Kötü	6 %14.6	8 %12.3	5 %8.9	7 %16.3	4 %9.3	7 %22.6
Ders Çalışma Saatleri	Günlük 1-2 Saat/2 Saatten Fazla	20 %48.8	25 %38.5	36 %64.3	18 %41.9	29 %67.5	7 %22.6
	Haftalık 1-2 Saat/2 Saatten Fazla	5 %12.2	9 %13.8	4 %7.1	5 %11.6	4 %9.3	3 %9.7
	Sadece Sınav Yaklaştığında	16 %39.2	31 %47.7	16 %28.6	20 %46.5	10 %23.3	21 %67.7

*Öğrencilerin babalarının hepsi okuryazar iken anneler arasında okuryazar olmayanlar da vardı. Bu nedenle anne-baba öğrenim durumu gruplaması farklı yapılmıştır

Mezuniyet Öncesi Tıbbi Biyokimya Eğitimine İlişkin Tutum Ölçeği envanterinde yer alan önem (A11-A19), ilgi (A21 - A27) ve memnuniyet (A31 - A34) alt boyutlarına ait sorulara verilen cevapların frekansları dönemlere göre Tablo 3, Tablo 4 ve Tablo 5' te özetlenmiştir.

Madde Numaraları	TUTUM MADDELERİ	Kesinlikle Katılmıyorum	Katılmıyorum	Kararsızım	Katılıyorum	Kesinlikle Katılıyorum
A1	Tıbbi Biyokimya dersinin hekimlik becerilerimi geliştirdiğine inanıyorum.	8 (%7,5)	12 (%11,3)	31 (%29,2)	39 (%36,8)	16 (%15,1)
A1	Tıp fakültesini bitirdikten sonra asla Tıbbi Biyokimya ile ilgili bir şey görmek istemiyorum.	14 (%13,2)	37 (%34,9)	28 (%26,4)	18 (%17)	9 (%8,5)
A1	Tıbbi Biyokimya derslerinde öğrendiklerimizin, meslek yaşantımızı kolaylaştıracağına inanıyorum.	3 (%2,8)	9 (%8,5)	17 (%16)	59 (%55,7)	18 (%17)
A1	Tıbbi Biyokimya ders saatlerinin artmasını isterim.	23 (%21,7)	41 (%38,7)	32 (%30,2)	3 (%2,8)	7 (%6,6)
A1	Tıbbi Biyokimya derslerinde zamanımı boşa harcadığımı düşünüyorum.	23 (%21,7)	52 (%49,1)	20 (%18,9)	6 (%5,7)	5 (%4,7)
A1	Tıbbi Biyokimya dersini sadece sınıf geçmek için çalışıyorum.	15 (%14,2)	22 (%20,8)	34 (%32,1)	22 (%20,8)	13 (%12,3)
A1	Fakültede verilen Tıbbi Biyokimya eğitimiyle hekimlik uygulamaları arasında ilişki olduğunu düşünüyorum.	6 (%5,7)	10 (%9,4)	22 (%20,8)	51 (%48,1)	17 (%16)
A1	Diğer derslerin Tıbbi Biyokimya dersinden daha önemli olduğunu düşünüyorum.	16 (%15,1)	43 (%40,6)	30 (%28,3)	13 (%12,3)	4 (%3,8)
A1	Tıbbi Biyokimya derslerine zorunlu olduğu için katılıyorum.	15 (%14,2)	34 (%32,1)	21 (%19,8)	26 (%24,5)	10 (%9,4)
A2	Tıbbi Biyokimya dersi sevdiğim bir derstir.	11 (%10,4)	19 (%17,9)	30 (%28,3)	34 (%32,1)	12 (%11,3)
A2	Tıbbi Biyokimya ile ilgili kitaplar okumak hoşuma gidiyor.	24 (%22,6)	28 (%26,4)	28 (%26,4)	19 (%17,9)	7 (%6,6)
A2	Tıbbi Biyokimya dersi ilgi duyduğum bir derstir.	11 (%10,4)	31 (%29,2)	27 (%25,5)	28 (%26,4)	9 (%8,5)
A2	Tıbbi Biyokimya ile ilgili bilgi edinmek hoşuma gidiyor.	6 (%5,7)	26 (%24,5)	32 (%30,2)	32 (%30,2)	10 (%9,4)
A2	Tıbbi Biyokimya derslerinde anlatılanları dikkat çekici buluyorum.	5 (%4,7)	21 (%19,8)	35 (%33)	40 (%37,7)	5 (%4,7)
A2	Tıbbi Biyokimya ile ilgili çalışmaları okurken sıkılmam.	14 (%13,2)	37 (%34,9)	35 (%33)	16 (%15,1)	4 (%3,8)
A2	Tıbbi Biyokimyanın özellikle soyut olan konularının işlendiği derslerde bile sıkılmıyorum.	25 (%23,6)	37 (%34,9)	29 (%27,4)	9 (%8,5)	6 (%5,7)
A3	Tıbbi Biyokimya derslerinin uygulamalı olması dersin verimini artırıyor.	6 (%5,7)	15 (%14,2)	27 (%25,5)	43 (%40,6)	15 (%14,2)
A3	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim elemanları dersi ilgi çekici hale getirir.	3 (%2,8)	11 (%10,4)	32 (%30,2)	48 (%45,3)	12 (%11,3)
A3	Tıbbi Biyokimya dersi uygulamalarının verimli olduğunu düşünüyorum.	6 (%5,7)	20 (%18,9)	27 (%25,5)	49 (%46,2)	4 (%3,8)
A3	Tıbbi Biyokimya dersi tartışma ve uygulamalarını gerekli buluyorum.	3 (%2,8)	15 (%14,2)	28 (%26,4)	47 (%44,3)	13 (%12,3)

Tablo 4. Dönem 2 Öğrencilerinin Mezuniyet Öncesi Tıbbi Biyokimya Eğitimine İlişkin Tutum Ölçeği'ne Verdikleri Cevap Oranları (% lik Dağılımlar)

Madde Numaraları	TUTUM MADDELERİ	Kesinlikle Katılmıyorum	Katılmıyorum	Kararsızım	Katılıyorum	Kesinlikle Katılıyorum
A1	Tıbbi Biyokimya dersinin hekimlik becerilerimi geliştirdiğine inanıyorum.	4 (%4)	14 (%14,1)	33 (%33,3)	39 (%39,4)	9 (%9,1)
A1	Tıp Fakültesini bitirdikten sonra asla Tıbbi Biyokimya ile ilgili bir şey görmek istemiyorum.	9 (%9,1)	30 (%30,3)	28 (%28,3)	20 (%20,2)	12 (%12,1)
A1	Tıbbi Biyokimya derslerinde öğrendiklerimizin, meslek yaşantımızı kolaylaştıracağına inanıyorum.	5 (%5,1)	12 (%12,1)	23 (%23,2)	47 (%47,5)	12 (%12,1)
A1	Tıbbi Biyokimya ders saatlerinin artmasını isterim.	29 (%29,3)	40 (%40,4)	18 (%18,2)	7 (%7,1)	5 (%5,1)
A1	Tıbbi Biyokimya derslerinde zamanımı boşa harcadığımı düşünüyorum.	8 (%8,1)	48 (%48,5)	25 (%25,3)	14 (%14,1)	4 (%4)
A1	Tıbbi Biyokimya dersini sadece sınıf geçmek için çalışıyorum.	6 (%6,1)	30 (%30,3)	21 (%21,2)	28 (%28,3)	14 (%14,1)
A1	Fakültede verilen Tıbbi Biyokimya eğitimiyle hekimlik uygulamaları arasında ilişki olduğunu düşünüyorum.	4 (%4)	14 (%14,1)	35 (%35,4)	36 (%36,4)	10 (%10,1)
A1	Diğer derslerin Tıbbi Biyokimya dersinden daha önemli olduğunu düşünüyorum.	6 (%6,1)	34 (%34,3)	35 (%35,4)	18 (%18,2)	6 (%6,1)
A1	Tıbbi Biyokimya derslerine zorunlu olduğu için katılıyorum.	9 (%9,1)	34 (%34,3)	21 (%21,2)	24 (%24,2)	11 (%11,1)
A2	Tıbbi Biyokimya dersi sevdiğim bir derstir.	12 (%12,1)	26 (%26,3)	26 (%26,3)	32 (%32,3)	3 (%3)
A2	Tıbbi Biyokimya ile ilgili kitaplar okumak hoşuma gidiyor.	28 (%28,3)	30 (%30,3)	25 (%25,3)	15 (%15,2)	1 (%1)
A2	Tıbbi Biyokimya dersi ilgi duyduğum bir derstir.	11 (%11,1)	32 (%32,3)	25 (%25,3)	28 (%28,3)	3 (%3)
A2	Tıbbi Biyokimya ile ilgili bilgi edinmek hoşuma gidiyor.	7 (%7,1)	23 (%23,2)	20 (%20,2)	42 (%42,4)	7 (%7,1)
A2	Tıbbi Biyokimya derslerinde anlatılanları dikkat çekici buluyorum.	7 (%7,1)	28 (%28,3)	37 (%37,4)	25 (%25,3)	2 (%2)
A2	Tıbbi Biyokimya ile ilgili çalışmaları okurken sıkılmam.	17 (%17,2)	37 (%37,4)	28 (%28,3)	16 (%16,2)	1 (%1)
A2	Tıbbi Biyokimyanın özellikle soyut olan konularının işlendiği derslerde bile sıkılmıyorum.	39 (%39,4)	31 (%31,3)	23 (%23,2)	6 (%6,1)	0 (%0)
A3	Tıbbi Biyokimya derslerinin uygulamalı olması dersin verimini artırıyor.	17 (%17,2)	19 (%19,2)	33 (%33,3)	24 (%24,2)	6 (%6,1)
A3	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim elemanları dersi ilgi çekici hale getirir.	7 (%7,1)	21 (%21,1)	36 (%36,4)	27 (%27,3)	8 (%8,1)
A3	Tıbbi Biyokimya dersi uygulamalarının verimli olduğunu düşünüyorum.	12 (%12,1)	24 (%24,2)	40 (%40,4)	20 (%20,2)	3 (%3)
A3	Tıbbi Biyokimya dersi tartışma ve uygulamalarını gerekli buluyorum.	9 (%9,1)	17 (%17,2)	39 (%39,4)	29 (%29,3)	5 (%5,1)

Tablo 5. Dönem 3 Öğrencilerinin Mezuniyet Öncesi Tıbbi Biyokimya Eğitimine İlişkin Tutum Ölçeği'ne Verdikleri Cevap Oranları (% lik Dağılımlar)

Madde Numaraları	TUTUM MADDELERİ	Kesinlikle Katılmıyorum	Katılmıyorum	Kararsızım	Katılıyorum	Kesinlikle Katılıyorum
A1	Tıbbi Biyokimya dersinin hekimlik becerilerimi geliştirdiğine inanıyorum.	0 (%0)	4 (%5,4)	13 (%17,6)	43 (%58,1)	14 (%18,9)
A1	Tıp fakültesini bitirdikten sonra asla Tıbbi Biyokimya ile ilgili bir şey görmek istemiyorum.	10(%13,5)	32 (%43,2)	25 (%33,8)	7 (%9,5)	0 (%0)
A1	Tıbbi Biyokimya derslerinde öğrendiklerimizin, meslek yaşantımızı kolaylaştıracağına inanıyorum.	1 (%1,4)	4 (%5,4)	9 (%12,2)	40 (%54,1)	20 (%27)
A1	Tıbbi Biyokimya ders saatlerinin artmasını isterim.	10 (%13,5)	30 (%40,5)	18 (%24,3)	8 (%10,8)	8 (%10,8)
A1	Tıbbi Biyokimya derslerinde zamanımı boşa harcadığımı düşünüyorum.	24 (%32,4)	40 (%54,1)	5 (%6,8)	3 (%4,1)	2 (%2,7)
A1	Tıbbi Biyokimya dersini sadece sınıf geçmek için çalışıyorum.	15 (%20,3)	24 (%32,4)	13 (%17,6)	17 (%23)	5 (%6,8)
A1	Fakültede verilen Tıbbi Biyokimya eğitimiyle hekimlik uygulamaları arasında ilişki olduğunu düşünüyorum.	1 (%1,4)	6 (%8,1)	7 (%9,5)	47 (%63,5)	13 (%17,6)
A1	Diğer derslerin Tıbbi Biyokimya dersinden daha önemli olduğunu düşünüyorum.	5 (%6,8)	26 (%35,1)	28 (%37,8)	13 (%17,6)	2 (%2,7)
A1	Tıbbi Biyokimya derslerine zorunlu olduğu için katılıyorum.	6 (%8,1)	39 (%52,7)	17 (%23)	11 (%14,9)	1 (%1,4)
A2	Tıbbi Biyokimya dersi sevdiğim bir derstir.	1 (%1,4)	16 (%21,6)	23 (%31,1)	27 (%36,5)	7 (%9,5)
A2	Tıbbi Biyokimya ile ilgili kitaplar okumak hoşuma gidiyor.	9 (%12,2)	28 (%37,8)	26 (%35,1)	7 (%9,5)	4 (%5,4)
A2	Tıbbi Biyokimya dersi ilgi duyduğum bir derstir.	1 (%1,4)	16 (%21,6)	29 (%39,2)	23 (%31,1)	5 (%6,8)
A2	Tıbbi Biyokimya ile ilgili bilgi edinmek hoşuma gidiyor.	0 (%0)	9 (%12,2)	15 (%20,3)	46 (%62,2)	4 (%5,4)
A2	Tıbbi Biyokimya derslerinde anlatılanları dikkat çekici buluyorum.	0 (%0)	12 (%16,2)	17 (%23)	40 (%54,1)	5 (%6,8)
A2	Tıbbi Biyokimya ile ilgili çalışmaları okurken sıkılmam.	2 (%2,7)	20 (%27)	41 (%55,4)	8 (%10,8)	3 (%4,1)
A2	Tıbbi Biyokimyanın özellikle soyut olan konularının işlendiği derslerde bile sıkılmıyorum.	12 (%16,2)	37 (%50)	19 (%25,7)	3 (%4,1)	3 (%4,1)
A3	Tıbbi Biyokimya derslerinin uygulamalı olması dersin verimini artırıyor.	8 (%10,8)	10 (%13,5)	18 (%24,3)	27 (%36,5)	11 (%14,9)
A3	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim elemanları dersi ilgi çekici hale getirir.	4 (%5,4)	8 (%10,8)	15 (%20,3)	34 (%45,9)	13 (%17,6)
A3	Tıbbi Biyokimya dersi uygulamalarının verimli olduğunu düşünüyorum.	12 (%16,2)	10 (%13,5)	24 (%32,4)	21 (%28,4)	7 (%9,5)
A3	Tıbbi Biyokimya dersi tartışma ve uygulamalarını gerekli buluyorum.	3 (%4,1)	8 (%10,8)	19 (%25,7)	35 (%47,3)	9 (%12,2)

Mezuniyet Öncesi Tıbbi Biyokimya Eğitimine İlişkin Tutum Ölçeği envanterinde yer alan önem (A11 - A19), ilgi (A21 - A27) ve memnuniyet (A31 - A34) alt boyutlarına ait puanlar ile toplam puanlar Tablo 6' da gösterilmiştir.

Tablo 6. Ölçek Toplam ve Alt Boyut Puanlarının Dönemlere Göre Dağılımı						
		Ortalama	SD	Ortanca	Minimum	Maksimum
DÖNEM-1	TOPLAM PUAN	63,52	12,56	64,5	26,00	95,00
	A1 TOPLAM PUAN	29,85	6,56	30,50	9,00	44,00
	A2 TOPLAM PUAN	19,99	5,93	20,00	7,00	35,00
	A3 TOPLAM PUAN	13,67	2,86	14,00	4,00	19,00
DÖNEM-2	TOPLAM PUAN	58,11	13,62	58,00	24,00	88,00
	A1 TOPLAM PUAN	27,91	6,51	29,00	12,00	42,00
	A2 TOPLAM PUAN	18,46	5,78	18,00	7,00	33,00
	A3 TOPLAM PUAN	11,72	3,31	12,00	4,00	20,00
DÖNEM-3	TOPLAM PUAN	67,09	11,0	66,00	47,00	100,00
	A1 TOPLAM PUAN	32,27	4,98	32,00	22,00	45,00
	A2 TOPLAM PUAN	21,37	4,77	21,00	13,00	35,00
	A3 TOPLAM PUAN	13,44	3,51	14,00	4,00	20,00

A1=Önem, A2=İlgi, A3=Memnuniyet alt boyutunu araştıran soruların puan toplamını göstermektedir.
Toplam puan: her 3 puanın (A1, A2 ve A3) toplam puanını ifade etmektedir.

Dönemlere göre A1, A2 ve A3 alt boyut puanları ve toplam puan incelendiğinde; D-1 öğrencilerinin önem, memnuniyet alt boyut puanları ile toplam puanları, D-2 öğrencilerinden anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,05$). D-3 öğrencilerinin önem alt boyut puanı da D-1 öğrencilerinden yüksekti ($p<0,05$). Yine D-3 öğrencilerinin hem üç alt boyut puanları hem de toplam puanları D-2 öğrencilerine göre anlamlı düzeyde yüksek olarak hesaplandı ($p<0,05$). Dönem 1 öğrencilerinde ilgi alt boyutu; puanları baba öğrenim düzeyi okuyazar/ilkokul mezunu olanlarda, ortaokul/lise mezunu olan gruba göre yüksek iken, önem alt

boyut puanları ise yaşananlara göre devlet yurdunda kalanlarda özel yurttaki kalanlara göre daha yüksekti ($p<0,05$). Yine dönem 1 öğrencilerinde okul başarısına göre kendisini çok iyi/iyi olarak nitelendirenlerin ilgi alt boyut puanları diğer gruplardan anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$).

Dönemlere göre alt gruplarda; cinsiyet (kadın/erkek), anne öğrenim durumu, tıp fakültesi tercih nedeni, tercih sırası (1.tercih/diğer), sınıf tekrarı (yapmak/yapmamak) ile anketten elde edilen A1, A2, A3 ve toplam puanlar arasında ise anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

TARTIŞMA

Tıp eğitiminin geliştirilmesine yönelik çalışmalar geçmişten günümüze kadar devam etmektedir. Bu süreçte, sürekli ve doğru eğitimin sağlanmasında öz değerlendirme ve geri bildirimler önemli yer tutmaktadır.⁵ Bu nedenle geçmişten günümüze tıp eğitimi sürecinde farklı derslere ve eğitimlere yönelik öğrencilerin tutumlarını incelemek amacıyla sürekli çalışmalar yapılmıştır.^{5,7,8}

Eskiocak ve ark. dönem 2 tıp öğrencilerine verilen biyokimya uygulama eğitimine içerik olarak biyokimya laboratuvarlarının tanıtılması, olgu sunumları, mesleki beceri eğitimi gibi hekimlik hayatında faydalanabilecekleri konuları eklemişler ve verdikleri bu eğitim sonunda öğrencilerin memnuniyetini değerlendirmek için 5'li likert tipi anket uygulamışlardır. 5 Ankette öğrencilerin %63.7'si mesleklerinde kullanacakları beceriler edindiklerini, %60.1'i de biyokimya uygulama eğitiminin kendilerini doktor gibi hissetmelerini sağladığını bildirmiştir. Bu sonuçlardan yola çıkarak Eskiocak ve ark. biyokimya uygulamalarında farklı eğitim yöntemlerinin kullanılmasının öğrencilerin mesleki bilgi ve beceri kazanmalarına katkıda bulunacağını belirtmiştir.⁵ Benzer şekilde Günay O. intern öğrencilerin tıp eğitimi ve kazandıkları beceriler hakkındaki düşüncelerini belirlemek için yaptığı çalışma sonucunda; öğrencilerin eğitim süresince sık uygulama olanağı buldukları alanlarda yeterli beceri düzeyine ulaştıklarını ve kendilerini yetkin hissettiklerini belirtmiştir.¹⁰ Kohler

ve ark. da 150 prelinik tıp öğrencisine yaptıkları anket çalışmasında eğitim aşamasında klinik konulara atıfta bulunulmamasının öğrencilerde memnuniyetsizliğe neden olduğunu ve öğrencilerin küçük gruplar halinde klinik ve hasta odaklı eğitim talep ettiklerini belirtmişlerdir.¹¹

Dong ve ark. deneysel öğretimi geleneksel öğretim ile kıyasladıkları çalışmalarında, deneysel ve vaka kontrollü öğrenimin öğrencilerin biyokimyaya dersine ilgisini ve isteğini arttırdığını göstermişlerdir.¹² Etkili öğrenme için yapılan bir başka çalışmada, Ayar ve ark. tarafından 48 tıp fakültesi öğrencisi deney ve kontrol grubu olarak ikiye ayrılarak, aynı konu (koenzimler) kontrol grubuna geleneksel öğretim merkezli; deney grubuna ise probleme dayalı öğrenme (PDÖ) ile anlatılmıştır.¹³ Grupların konuyu öğrenimleri arasındaki farkı incelemek için de eğitim sonunda öğrencilere başarı testi ve tutum ölçeği uygulanmıştır. PDÖ uygulanarak konuyu öğrenen grubun geleneksel yöntem grubuna göre hem konuya hem de biyokimya dersine karşı tutumlarında olumlu artış saptanmıştır. Yine literatürde PDÖ ile öğrencilerin biyokimya dersine olumlu tutum geliştirmesine yardımcı olduğunu belirten başka çalışmalar da mevcuttur.¹³⁻¹⁵

Yapılan çalışmalar tıp eğitiminde geleneksel eğitimin yanı sıra uygulama alanında yapılan katkılarının öğrencilerin derslere karşı olan tutumuna pozitif etki yaptığı ve hekimlik hayatında kendilerini yeterli hissetmelerini sağladığını göstermektedir.^{5,10,13} Tıbbi Biyokimya dersi olarak ele aldığımızda ise teorik ve pratik derslere probleme dayalı eğitimler, olgu sunumları, klinik uygulama derslerinin eklenmesinin biyokimya dersine karşı tutumu pozitif yönde etkilendiği gösterilmektedir.^{5,13}

Çalışmamızda öğrencilere yöneltilen “Tıbbi Biyokimya derslerinin uygulamalı olması dersin verimini artırıyor” ve “Tıbbi Biyokimya dersi tartışma ve uygulamalarını gerekli buluyorum” anket sorularına dönem 1, 2 ve 3 öğrencileri tarafından sırasıyla %54,8 / %30,3, % 51,4 / %56,6 ve %34,4 / % 59,5 oranında katılıyorum ya da kesinlikle

katılıyorum şeklinde cevap verildiği görülmüştür (Tablo 3, Tablo 4, Tablo 5). Bu sonuçlar göz önüne alındığında Tıbbi Biyokimya dersinde uygulamalı derslerinin ağırlığının artırılmasının, öğrencilerin hekimlik hayatında biyokimyanın önemi konusunda farkındalıklarının yanı sıra derse yönelik memnuniyetlerini de artacağını düşündürmektedir.

Çalışmamızda ayrıca öğrencilerin sosyodemografik özelliklerinin biyokimya dersi tutumuna etkileri de incelenmiştir. Öğrenciler dönemlere göre ayrıldığında önem, ilgi ve memnuniyet puanları arasında anlamlı farklar saptanmıştır. A1(önem), A3(memnuniyet) ve Toplam puanlarında D-1 öğrencilerinin puanları, D-2 öğrencilerinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). D-3 öğrencilerinde ise A1 (önem) puanı D-1 öğrencilerinden; A1 (önem), A2 (ilgi), A3 (memnuniyet) ve Toplam puan ise D-2 öğrencilerinden yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). D-3 öğrencilerinin alt grup ya da toplam puanlarının D-1 ve 2'den daha yüksek olmasının nedeni, bu öğrencilerin Tıbbi Biyokimya ders içeriğini bütüncül olarak daha iyi anlamaları ve kümülatif olarak edindikleri bilgileri klinik olarak kullanma becerilerine dönüştürebileceklerini düşünmeleri (fark etmeleri) olabilir.

D-2 öğrencilerinde tüm puanlarda anlamlı düşüklük saptanmasının ise; teorik ders yoğunluğu arasında biyokimya gibi soyut bir dersin çalışılmasında yaşanan zorluklardan kaynaklanmış olabileceğini düşünüyoruz. Bu kapsamda D-2 teorik derslerin, klinik hastalıklarla ilişkisi düzeyinin artırılmasıyla öğrencilerin dersin önemini daha iyi kavrayarak memnuniyetlerini artırılacağı kanaatindeyiz. Öğrencilerin biyokimya dersinin klinikle ilişkisini kurabilmeleri için biyokimya teorik dersler ile pratik uygulamalarda, seviyeyi zorlamadan hastalıkların kliniğine değinin ya da olgu sunumu ile ilişkilendirilmenin faydalı olabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca öğrencilerin hastanede ki klinik biyokimya laboratuvarı işleyişini, uygulama dersi ya da staj olarak almalarının Tıbbi Biyokimya dersine yönelik tutumlarını geliştireceği, dersin önemini daha iyi

kavramalarını sağlayacağı ve ileride hekimlik mesleği için de aydınlatıcı olacağı kanısındayız.

D-1'de okul başarısına göre kendisini çok iyi/iyi (grup1) olarak değerlendiren öğrencilerin Tıbbi Biyokimya dersi A2 (ilgi) puanı, kendisini orta (grup 2) ve kötü/çok kötü olarak değerlendiren (grup 3) gruplardan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). Bu durum (sonuç), öğrencilerin biyokimya dersine ilgisinin fazla olmasının, çalışmaya ve ders başarı durumuna pozitif yönde katkısı olduğu şeklinde yorumlanabilir.

D-1 öğrencilerinde baba öğrenim düzeyine göre 1. Grup (okuryazar/ilkokul mezunu)'un A2 (ilgi) puanı, 2. Grup (ortaokul/lise mezunu)'tan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). Yine D-1 öğrencilerinde yaşanan yere göre devlet yurdunda kalan öğrencilerde A1 (önem) puanı özel yurttaki öğrencilere göre yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). Gelbal ve ark. yaptıkları bir çalışmada anne eğitim düzeyi ve aile ortamının çocukların başarısını etkilediğini belirtmişlerdir.¹⁶ Ancak yapılan diğer çalışmalarda lisans düzeyinde eğitim gören öğrenciler için anne-baba eğitim düzeyinin, ÖSYS'deki tercih sırası gibi bağımsız değişkenlerin öğrencilerin ders tutumlarını etkilemediği belirtilmiştir.^{17,18} Nitekim çalışmamızda da D-1 öğrencileri dışında diğer gruplarda sosyodemografik özellikler ile anketten elde edilen A1, A2, A3 ve toplam puanlar arasında anlamlı fark saptanmadı. D-1 öğrencilerinde saptanan anlamlı farklılıklar ise; bu öğrencilerin tıp fakültesine yeni başladıkları ve tıp eğitimine adaptasyon aşamasında oldukları için derse gösterdikleri ilgi ve önemin; tıp eğitimi dışında yaşanan yer, baba eğitim düzeyi gibi faktörlerden etkilenmiş olabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak; tıp eğitiminin klinik öncesi (faz I) döneminde öğrenciler pratik uygulama ile desteklenen yoğun bir teorik eğitime tabi tutulmaktadır. Bu teorik ders yoğunluğu arasında, biyokimya gibi soyut bir dersin çalışılması öğrencileri zorlayabilmektedir. Ancak öğrencilerinin teorik olarak gördükleri derslerin klinik hastalıklarla ilişkisinin

arttırılması; dersin önemini daha iyi kavramalarına, derse ilgi ve memnuniyetlerini arttırmalarına katkı sağlayabilir. Bu nedenle tıbbi biyokimya derslerinde öğrencilerin seviyelerini zorlamayacak şekilde hastalıkların kliniğine değinmenin faydalı olacağını düşünüyoruz. Ek olarak uygulama derslerinde, hastanelerde hizmet veren klinik rutin laboratuvarın işleyişini öğrenebilecekleri şekilde düzenlemeler yapılması ya da stajlar arasına klinik biyokimya laboratuvarının ilave edilmesi de öğrencilerin Tıbbi Biyokimya dersinin önemini ve hekimlik mesleğini kavramaları için aydınlatıcı olacaktır.

Bu çalışmanın sonuçları, Tıbbi Biyokimya dersi ile ilgili mevcut eksikliklerin tespit edilmesi ve giderilmesinde yeni eğitim stratejilerin geliştirilmesine yardımcı olabileceği gibi öğrencilerin lisansüstü Tıbbi Biyokimya eğitimine yönelimlerini de arttırabilecektir. Ayrıca bu çalışma tek bir tıp fakültesinde Tıbbi Biyokimya dersi ile ilgili tutumu gösteriyor olsa da, çalışmanın diğer tıp fakülteleri ile yapılacak iş birlikleri sonucunda büyük ölçekli bir şekilde uygulanması, Tıbbi Biyokimya ders içeriğinin hem teorik hem de pratik olarak geliştirilmesinde önemli katkı sağlayacağı kanısındayız.

Kaynaklar

1. Chan NF. The Edinburgh Declaration Medical Education. *The Hong Kong Practitioner*;11,9:417-419.
2. <http://tip.sakarya.edu.tr/tr/icerik/16610/85303/2019-2020-akademik-programlar> (ET: 20.08.19)
3. Taşkıran HC, Çelebi İ, Ulusel B, Mavioglu Ö, Özboyacı C, Lılınç T, et al. Tıp Eğitiminde Mesleki Becerilerinin Yeri: Dokuz Eylül Üniversitesi Deneyimi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Aktif Eğitim Özel Sayısı* 2001:67-73.
4. https://www.yok.gov.tr/Documents/Kurumsal/egitim_ogretim_dairesi/Ulusal-cekirdek-egitimi-programlari/tip_fakultesi_cep.pdf (ET: 20.08.19)
5. Eskiocak S, Gökmen SS, Erbaş H, Çakır E, Gülen Ş, Kazezoğlu C. Dönem II Öğrencileri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Uygulama Eğitimini Değerlendiriyor. *Turk J Biochem* 2004; 29(3): 216-225.
6. İşlekel H. Bilirubin metabolizması ve karaciğer fonksiyonlarına ilişkin tıp fakültesi biyokimya laboratuvar uygulaması öğrenci memnuniyeti. 17. Ulusal Biyokimya Kongresi 24-27.06.2002 Ankara.
7. Chappel, JN, VeachTL, Krug RS. The substance abuse attitude survey: an instrument for measuring attitudes. *Journal of Studies on Alcohol* 1985; 46(1):48-52.
8. Olthuis G, Dekkers W. Medical education, palliative care and moral attitude: some objectives and future perspectives. *Medical education* 2003;37(10):928-933.
9. Özcan KV, Bütün İ, Gülcü A. Mezuniyet Öncesi Tıbbi Biyokimya Eğitimine İlişkin Tutum Ölçeği Geliştirme. *J Contemp Med* 2016;6(4):291-299
10. Günay O. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi son sınıf öğrencilerinin tıp eğitimi hakkındaki düşünceleri. *Tıp Eğitimi Dergisi* 2002;7:49-55.
11. Kohler N, van den Bussche H, Je Beliebet. Nutzen, didaktische Qualität und Schwierigkeitsgrad des vor klinischen Lehrangebots, Hamburger Medizinstudenten tarafından işletilmektedir. *Ann Anat* 2004;186(3):283-288.
12. Dong J, Zeng P. The Application of CBL Teaching Combined with PBL Teaching Method in Biochemistry Experiment Teaching. *Advances in Intelligent Systems Research. 7th International Conference on Management, Education and Information (MEICI) 2017*;156: 641-644.
13. MUTLU A, AYAR KAYALI H. Koenzimler Konusunda Probleme Dayalı Uygulaması Uygulamasının Öğrenci Başarısı ve Biyokimya Dersine Karşı Tutumlarına Etkisi. *İnönü Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi (İNÜFE)* 2018;19(1):49-65.
14. Puri D. An Integrated Problem Based Curriculum for Biochemistry Teaching in Medical Science. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 2002;17(2):52-59.
15. Grover N. Introductory Course Based on a Single Problem: Learning Nucleic Acid Biochemistry from AIDS Research. *Biochemistry and Molecular Biology Education* 2004;32(6):367-372.
16. Gelbal S. Sekizinci Sınıf Öğrencilerinin Sosyoekonomik Özelliklerinin Türkçe Başarısı Üzerinde Etkisi. *Eğitim ve Bilim* 2010;33(150).
17. Doğan T, Çoban AE. Eğitim Fakültesi Öğrencilerinin Öğretmenlik Mesleğine Yönelik Tutumları ile Kaygı Düzeyleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. *Eğitim Ve Bilim* 2009;34(153).
18. Çapa Y, Çil N. Öğretmen Adaylarının Öğretmenlik Mesleğine Yönelik Tutumlarının Farklı Değişkenler Açısından İncelenmesi. *H.Ü.Eğitim Fakültesi Dergisi* 2000;18:69-73.

Analysis of the fatty acids from *Ferula elaeochoytris* root extract by GC/FID

GC/FID ile Ekstrakte Edilen *Ferula elaeochoytris* Kök Ekstresinden Yağ Asidlerinin Analizi

Nadire Eser¹, Atıla Yoldas², Feridun Kocer³

¹ Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Kahramanmaraş

² Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Faculty of Medicine, Department of Anatomy, Kahramanmaraş

³ Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Research and Development Centre for University-Industry-Public Relations, Kahramanmaraş

Yazışma Adresi / Correspondence:

Nadire Eser

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, 46100, Kahramanmaraş, Türkiye

T: +90 544 657 42 21 E-mail : esernadire01@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 14.01.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 25.05.2020

Orcid :

Nadire Eser; <https://orcid.org/0000-0003-1607-5114>

Atıla Yoldas; <https://orcid.org/0000-0002-7807-0661>

Feridun Kocer; <https://orcid.org/0000-0002-8749-7106>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(2):264-269) DOI: 10.31832/smj.674963

Abstract

Objective	<i>Ferula elaeochoytris</i> root (FE) which is commonly used by local people to treat many diseases and disorders, has an aromatic fragrance, because of its oils and oleoresin content. We aimed to identify the fatty acid components of <i>Ferula elaeochoytris</i> root extract and importance for human body.
Materials and Methods	In the present study, Fatty acid profile was analysed of the <i>Ferula elaeochoytris</i> root extract, collected from Engizek plateau of Kahramanmaraş and prepared by withering and triturating, by using a Gas Chromatograph equipped with Flame Ionization Detector (GC-FID).
Results	A total of 16 fatty acids of which nine are unsaturated and seven are saturated were determined. Unsaturated (56.25%) fat content was higher than saturated fat (43.75%). Omega-6-derived linoleic acid (39,25%) as an unsaturated fatty acid that needs for to be dietary supplied to human body and omega-3 derived alpha-linolenic acid (2,390%) contents were found to be high whereas omega-9 derived oleic acid (15,79) was the second most abundant. The medicinal herb also contained Nervonic acid (0,599%) which is important for development and disorders of nervous system. The palmitic acid (10,506%) was found to be the highest levels among unsaturated fatty acids.
Conclusion	In this study, major components in <i>Ferula elaeochoytris</i> content, which have shown many beneficial effects on human health, have been demonstrated by analysis with GC-FID.
Keywords	Fatty acids, chromatography, antioxidants, Gas Chromatography/Flame Ionization Detector

Öz

Amaç	Birçok hastalığın tedavisinde yerel halk tarafından yaygın olarak kullanılan <i>Ferula elaeochoytris</i> kökü (FE), yağları ve oleoresinleri içeriği yönüyle güçlü bir aromatik kokuya sahiptir. Bu çalışmada, <i>Ferula elaeochoytris</i> kök ekstresinin yağ asidi bileşenlerini ve insan vücudu için önemini belirlemek amaçlandı.
Gereç ve Yöntemler	Bu çalışmada, Kahramanmaraş'ın Engizek platosundan toplanan <i>Ferula elaeochoytris</i> bitkisinin kök kısmı kurutulup, öğütülerek hazırlanan kök ekstresinin yağ asidi profili, Alev İyonizasyon Dedektörleri (GC-FID) ile donatılmış bir Gaz Kromatografisi kullanılarak analiz edildi.
Bulgular	Yapılan analiz sonucunda 9 adet doymamış, 7 adet doymuş toplam 16 yağ asidi belirlenmiştir. Doymamış (% 56,25) yağ içeriği, doymuş yağdan (% 43,75) daha yüksek bulundu. İnsan vücudunun besin ihtiyacının sağlanması için gereken doymamış yağ asidi olarak Omega-6'dan türetilmiş linoleik asit (% 39,25) ve omega-3 türevi alfa-linolenik asit (% 2,390) içeriği yüksek iken, omega-9 türevi oleik asit (15,79) en bol bulunan ikinci sıra yağ asidi olarak bulunmuştur. Bu bitki ayrıca sinir sisteminin gelişimi ve bozuklukları için önemli olan Nervonic asit (% 0,599) içermektedir. Palmitik asit (% 10,506), doymamış yağ asitleri arasında en yüksek seviyelerde bulundu.
Sonuç	Yağ asitleri, kromatografi, antioksidanlar, Gaz Kromatografisi/Alev İyonizasyon Dedektörü

INTRODUCTION

For centuries, medicinal herbs have emerged as important medicinal sources and currently constitute about 25% of pharmaceutical prescriptions.^{1,2} According to data from the world health organization (WHO), more than 80% of the population in the third world countries depend on traditional medical methods and the herbs will continue to play a vital role in the health system. Due to the rapidly deteriorating ecological balance, many types of current medicinal plant resources or species that have potential to be used as medicinal plants face extinction. It is also known that transformation in the soil structure can change the components in a given plant species even if does not drive to the extinction.¹ Therefore, it is important to discover the components found in plants and to identify active principles in order to scientifically verify the traditional medicinal plants and subsequently use them as therapeutic drugs. It is emphasized that in addition to the effects of the main constituents, the secondary plant metabolites are also important for human health, and thus revealing the main components of plants is one of the most important steps of phytochemical research.²

About 170 different species of *Ferula* have been identified. In pharmacological researches carried out in some species, in addition to the aphrodisiac, antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial, antifungal, antispasmodic, antiulcerative and hepatoprotective effects of the plant, the plant extracts in experimental studies indicated that it might have positive contribution to the erectile function and fertility and reduce diabetes and infertility.³⁻⁸ *Ferula elaeochytris* Korovin is a species that grows in Eastern Mediterranean regions such as Syria, Lebanon, Kahramanmaraş and Hatay provinces of Turkey. In the analyzes conducted on *Ferula elaeochytris* collected in Hatay, Kahramanmaraş and Bayburt regions, it was found that plants either contained different components or same components with varying quantities and some of these components had important antioxidative and anti-inflammatory effects.⁹⁻¹¹ In addition, experimental studies have revealed that it has

positive results on erectile dysfunction due to, demonstrated cytotoxic activities on the human chronic myeloid leukemia and mouse leukemia cell line, produced antimicrobial effects, and was important in the rumen fermentation.¹²⁻¹⁵

Oil components of the medicinal plant origin contain many valuable structural elements and also being used as an important energy source.¹⁶ In recent years, increased research on fatty acids has been conducted and positive results have been obtained on diseases such as cancer, MS, Alzheimer's disease and aging, as well as its sedative and hypnotic effects.¹⁷⁻²³ Therefore, the aim of this study was to investigate the fatty acid composition of the root extract of *Ferula elaeochytris* which has been used for centuries and to shed a light for further studies by revealing the known biological effects.

MATERIALS and METHODS

Plant material

Roots of *F. elaeochytris* were collected from the Engizek plateau (Kahramanmaraş) in June 2017. The specimens were authenticated by Dr. Mustafa Aslan (a taxonomist). A voucher specimen (Voucher number HURUB 4588-4589) has been kept in the herbarium of the Department of Biology Education, Faculty of Education, Harran University, Sanliurfa, Turkey.

Sample preparation

Soil and foreign materials on the outer surface of the *F. elaeochytris* roots were removed, and dried on a clean, dry surface to ensure no decomposition occurred. An amount of 0.1 g oil extract was placed in 15 ml cap tube and 1 ml 2 N Methanol KOH solution was added, vortexed for 2 min and put in rest for 15 min. Then 10 ml of hexane was added to the mixture, centrifuged at 7000 rpm for 10 minutes to obtain a phase separation. A total of 1 µl of the supernatant was drawn for GC injection and inserted to the GC vial.

Extraction methods of *Ferula elaeochytris*

Soxhlet device was used for oil extraction from the root of *Ferula elaeochytris*. For this purpose, grinded 20 g *Ferula elaeochytris* root was loaded into the cartridge and 250 mL of hexane was added and extraction was proceeded for 4 hours at 60 °C.²⁴ The hexane was then removed in the evaporator. The extract was stored at +4 °C until use.

Fatty acid composition with GC-FID

After the fatty acids were methylated, they were analyzed Shimadzu Gas Chromatography (Model 2025) with the Flame Ionization Detector (FID). The certified standard Supelco 37 Component Mix from Supelco Company was used in the analysis process. The standard mixture of 37 was used in the fatty acid methyl ester analysis. The mixture contains trans-cis, omega-3 and omega-6 fatty acids. Teknocroma brand TR-CN100 column was used in the study. The length was 60 m, the film thickness was 0.25 micron and the inner diameter was 0.20mm. For the heating of the column, it was initially kept at 80 °C for 2 minutes. Then, an incremental increase of to 5 °C per minute was applied and kept at the temperature of 140 °C for 2 minutes. This was followed by a further incremental increase of 3 °C per minute until it reached to the 240 °C and kept there for 5 min. Total analysis time was 61 minutes. The injector temperature was 240 °C and the detector temperature was 250 °C. Helium was used as the carrier gas and the flow rate was set to 30 ml/min. The gas flows used were determined as H₂=40ml/min and dry air=400 ml/min.

Statistical analysis

Data were analysed with the SPSS-23 statistical software. The data are reported as the mean of triplicate measurements.

RESULTS

The 16 fatty acid profiles in the *Ferula elaeochytris* root extract with GC-FID analysis are shown in Fig. 1. A total of 16 (100%) fatty acids detected in the *Ferula* root extract composition nine (56.25%) of which were unsaturated fat-

ty acids (Table 1) and seven (43.75%) were saturated fatty acids (Table 2). Linoleic acid, Oleic acid (unsaturated), and Palmitic acid (saturated) were determined to be the major components. Linoleic acid is in omega-6 (ω_6) and Oleic acid is in omega-9 (ω_9) class (Table 1).

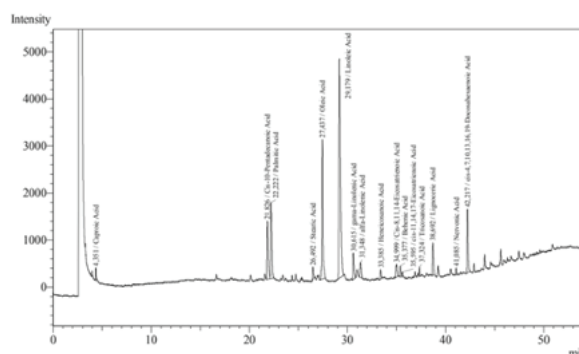


Fig. 1. GC-FID chromatogram of the Fatty acids of FE

Table 1. Unsaturated fatty acid Composition of *Ferula elaeochytris* root extract

No	RT (min)	Name of the compound	Concentration (%)	carbon number
1	29,179	Linoleic Acid	39,639±0,445	C 18:2 ω_6
2	27,437	Oleic Acid	15,534±0,262	C 18:1 ω_9
3	21,826	Cis-10-Pentadecanoic	8,407±0,043	C 15:1 ω_5
4	42,217	Dokosahexaenoic acid	7,353±0,221	C 22:6 ω_3
5	30,615	γ -linoleic acid	3,161±0,039	C 18:3 ω_6
6	31,348	α -linoleic acid	2,268±0,132	C 18:3 ω_3
7	34,999	cis-8-11-14-Eicosatrienoic Acid	2,237±0,355	C 20:3 ω_6
8	41,085	Nervonic acid	0,556±0,087	C 24:1 ω_9
9	35,595	cis-11,14,17-Eicosatrienoic Acid	0,519±0,085	C 20:3 ω_3

Linoleic acid (39,242%) was determined to be the highest component and oleic acid (15,792%) was the second highest among major unsaturated fatty acids. It was also determined that the nervonic acid (0,599%) and cis-11,14,17-Eicosatrienoic acid (0,530%) were the minor components (Table 1).

Palmitic acid (10,506%) was the most abundant among the components of saturated fatty acid in the *Ferula* root ex-

tract followed by Lignoceric acid (4,438%) (Table 2). Palmitic acid and Lignoceric acid were found to be the major saturated fatty acid components in the *Ferula* root extract (Table 2).

No	RT (min)	Name of the compound	Concentration (%)	carbon number
1	22,222	Palmitic acid	10,524±0,294	C 16:0
2	38,692	Lignoceric Acid	4,449±0,237	C 24:0
3	26,492	Stearic Acid	1,317±0,169	C 18:0
4	35,377	Behenic Acid	1,343±0,083	C 22:0
5	33,385	Heneicosanoic Acid	1,143±0,077	C 21:0
6	4,351	Caproic Acid	0,835±0,077	C 6:0
7	37,324	Tricosanoic Acid	0,715±0,034	C 23:0

DISCUSSION

Fatty acids are divided into two main groups as saturated and unsaturated according to type of bond, they contain. It has been reported that saturated fatty acids can cause obesity with cardiovascular diseases and the effect of unsaturated fatty acids are generally positive.^{25,26} However, it has also been reported in the previous studies that its intake is crucial for human health when it is consumed in certain amounts and in a balanced manner (Table 3). In the present study, unsaturated fatty acids were found to be more than saturated fatty acids. Palmitic acid was found to be highest among saturated fatty acids (Table 2). It has been reported that this fatty acid has antitumor effect in addition to the usage in many areas including cosmetic industry.²⁷

In our study, unsaturated fatty acid compounds from ω -3, ω -6, and ω -9 groups that are reported to be important for human health were detected. Unsaturated fatty acids are classified into three groups as ω -3, ω -6, and ω -9. Linoleic acid (Omega 6) and alpha-linolenic acid (Omega 3) are the fatty acids that must be taken supplemented through the diet.²⁶ In the current study, the most abundant component of the Omega-6 group was found to be linoleic in

Ferula root extract. Although it is controversial whether cancer-related results are positive or not, it is known that obesity and cardiovascular diseases are prevented by using anti-inflammatory agents of this fatty acid when consumed in a balanced manner.²⁸

The presence of alpha-Linolenic acid (α LNA; 18: 3n-3), a major fatty acid in the human diet, was detected in our study. This acid is a longer chain, more unsaturated n-3 fatty acid that imparts significant biophysical properties in tissue function and cell membranes and is a substrate for the synthesis of EPA (20: 5n-3) and DHA (22: 6n-3).²⁹

In our study, oleic acid, which is the precursor of Omega-9 group fatty acids from monounsaturated fatty acids, was second most abundant after linoleic acid. It was found in the structure of cell membrane and lipoproteins and protects these structures against oxidative stress.³⁰ Diets containing oleic acid and high levels of monounsaturated fatty acids are known to reduce the levels of triglycerides, cholesterol, decrease the blood pressure, and decrease the sensitivity of LDL cholesterol to oxidation.³¹ In many in vitro and in vivo studies, the effect of oleic acid on cancer was investigated extensively and the reducing effect of the risk of developing breast, colorectal, lung and prostate cancer is reported.³² In relation to diabetes, monounsaturated fatty acids are reported to improve glucose balance and insulin sensitivity, decrease plasma glucose and insulin concentration.³³

The other fatty acid detected here is Docosahexaenoic acid. In the experimental study, it was determined that this oil strengthened memory and prevented Alzheimer.³⁴ Docosahexaenoic acid (DHA) was reported to be essential for the maintenance of normal brain function in adults and for growth and functional development of the brain in infants. The inclusion of abundant DHA in the diet was reported to improve learning ability, while DHA deficiency led to learning difficulties.²⁵

Nervonic acid detected in this study is the lowest unsaturated fatty acid component and have been the subject of fewer studies. Nervonic acid was reported to increase brain function and prevent demyelination. Studies have shown a negative correlation between nervonic acid and risk factors associated with obesity.²⁶ In addition, plasma nervonic acid is expressed as a potential biomarker for major depressive disorder.³⁵

Name of the compound	Major Biological Activities	Fatty Acids	Literatures
Palmitic acid	Cancer-Preventive	Saturated	Mancini et al. ²⁷
Lignoceric acid	Acid oxidation in skin fibroblasts	Saturated	Busnella et al. ³¹
Stearic Acid	Acid oxidation in skin fibroblasts	Saturated	Busnella et al. ³¹
Behenic Acid	Cholesterol-enhancing	Saturated	Cater and Denke ³⁶
Heneicosanoic Acid	Required for vitamin B12. Conversion of propionate to succinate, omegaoxidation	Saturated	Bralley ³⁷ , Ernst ³⁸
Caproic Acid	In hemorrhagic syndrome	Saturated	Charytan and Purtilo ³⁹
Tricosanoic Acid	Required for vitamin B12. Conversion of propionate to succinate, omegaoxidation	Saturated	Bralley ³⁷
Linoleic Acid	Hypocholesterolemic, Anti-inflammatory,	Unsaturated	De Meester and Watson ⁴⁰
Oleic Acid	Hypocholesterolemic, Cancer-Preventive, Antiinflammatory	Unsaturated	De Meester and Watson ⁴⁰
Cis-10-Pentadecanoic	Associated with cancer	Unsaturated	Brown et al. ⁴¹
Dokosahexaenoic acid	Anti-inflammatory, Hypocholesterolemic, In functions of cardiac and brain, anti-cancer	Unsaturated	De Meester and Watson ⁴⁰ , Calder ⁴² , De Pablo ⁴³
γ-linoleic acid	Anti-inflammatory, anti-cancer, rheumatoid arthritis	Unsaturated	Innes and Calder ⁴⁴
α-linoleic acid	Anti-cancer, diet	Unsaturated	Burdge and Calder ²⁹ , De Meester and Watson ⁴⁰ , Calder ⁴²
cis-8-11-14- Eicosatrienoic Acid	Anti-inflammatory	Unsaturated	De Pablo ⁴³
Nervonic acid	In functions of nervous system	Unsaturated	Kageyama ³⁵ , Derbyshire ⁴⁵
cis-11,14,17- Eicosatrienoic Acid	Anti-inflammatory, in cardiac functions, anti-cancer	Unsaturated	De Meester and Watson ⁴⁰ , Calder ⁴² , De Pablo ⁴³

CONCLUSION

The analysis of *Ferula elaeochytris* root oil extract revealed that the amount of unsaturated fatty acid is greater than the amount of saturated fatty acid and those unsaturated fatty acids include the ones that prevent against human cardiovascular system and nervous system disorders, diabetes, chronic diseases and increase wound healing, anti-oxidative and anti-inflammatory effects.

This justifies the use of this root extract for various ailments by the local populations. However, isolating phytochemical components from the plant and testing their pharmacological activity in vivo to determine the effects of both primary and secondary components would be invaluable.

References

- Hudaib M, Speroni E, Di Pietra AM, Cavrini V. GC/MS evaluation of thyme (*Thymus vulgare* L.) oil composition and variations during the vegetative cycle. *J Pharm Biomed Anal.* 2002; 29: 691-700. doi:10.1016/S0731-7085(02)00119-X.
- Cragg, G.M. and Newman DJ. Biodiversity: A continuing source of novel drug leads. *Pure Appl Chem.* 2005; 77: 7-24. doi:10.1016/S0045-6535(97)00048-9.
- Kassis E, Fulder S, Khalil K, Hadieh B, Nahhas F, Saad B, et al. Efficacy and Safety Assessments of *Ferula assa-foetida* L., Traditionally used in Greco-Arab Herbal Medicine for Enhancing Male Fertility, Libido and Erectile Function. *Open Complement Med J.* 2009;1:102-109. <https://benthamopen.com/contents/pdf/TOALTMEDI/TOALTMEDI-1-102.pdf>. Accessed 5 Oct 2018.
- Geroushi A, Auzi AA, Elhwuegi AS, Elzawam F, Elsherif A, Nahar L, Sarker SD. Anti-inflammatory Sesquiterpenes from the Root Oil of *Ferula Hermonis*. *Phytother. Res.*, 2011; 25: 774-777. doi:10.1002/ptr.3324.
- Ibraheem ZZ, Abdel-Mageed WM, Dai H, Guo H, Zhang L, Jaspars M. Antimicrobial antioxidant daucane sesquiterpenes from *Ferula hermonis* Boiss. *Phyther Res.* 2012; 26: 579-586. doi:10.1002/ptr.3609.
- Sitara U, Niaz I, Naseem J, Sultana N. Antifungal effect of essential oils on in vitro growth of pathogenic fungi. *Pakistan J Bot.* 2008; 40: 409-414.
- El-Thaher TS, Matalka KZ, Taha HA, Badwan AA. *Ferula harmonis* "zallouh" and enhancing erectile function in rats: Efficacy and toxicity study. *Int J Impot Res.* 2001; 13: 247-251. doi:10.1038/sj.ijir.3900706.
- JJain S, Pandhi P, Singh AP, Malhorta S. Efficacy of standardise herbal extracts in type 1 diabetes - An experimental study. *African J Tradit Complement Altern Med.* 2006; 3: 23-33. doi:index.php/ajtcam/article/view/138.
- Başer KHC, Özek T, Demirci B, Kırkçüoğlu M, Aytaz Z, Duman H. Composition of the essential oils of *Zosima absinthifolia* (Vent.) Link and *Ferula elaeochytris* Korovin from Turkey. *Flavour Fragr J.* 2000; 15(6): 371-372.
- Eser N, Yoldas A. Identification of heat-resistant chemical components of *Ferula elaeochytris* root extracts by gas chromatography- mass spectrometry. *Trop J Pharm Res.* 2019; 18(1): 55-60.
- Deveci E. Essential oil composition , antioxidant , anticholinesterase and anti-tyrosinase activities of two Turkish plant species : *Ferula elaeochytris* and *Sideritis stricta*. 2019; 13: 101-104. doi:10.1177/1934578X1801300130.
- Eser N, Buyuknacar HS, Cimentepe OO, Gocmen C, Ucar Y, Erdogan S, et al. The effect of *Ferula elaeochytris* root extract on erectile dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rat. *International journal of impotence research.* <https://doi.org/10.1038/s41443-019-0137-8>.
- Alkhatib R, Hennebelle T, Joha S, Idziorek T, Preudhomme C, Quessel B, et al. Activity of elaeochytrin A from *Ferula elaeochytris* on leukemia cell lines. *Phytochemistry.* 2008; 69: 2979. doi:10.1016/j.phytochem.2008.09.019.
- Khoury M, El Beyrouthy M, Eparvier V, Ouaini N, Stien D. Chemical diversity and antimicrobial activity of the essential oils of four Apiaceae species growing wild in Lebanon. *J Essent Oil Res.* 2018; 25-31. <https://doi.org/10.1080/10412905.2017.1372314>
- Klevenhusen F, Deckardt K, Sizmaz, Wimmer S, Muro-Reyes A, Khiaosa-Ard R, et al. Effects of black seed oil and *Ferula elaeochytris* supplementation on ruminal fermentation as tested in vitro with the rumen simulation technique (Rusitec). *Anim Prod Sci.* 2015; 55: 736-744. doi:10.1071/AN13332..
- Mu YM, Yanase T, Nishi Y, Tanaka A, Saito M, Jin CH, et al. Saturated FFAs, palmitic acid and stearic acid, induce apoptosis in human granulosa cells. *Endocrinology.* 2001; 142: 3590-3597. doi:10.1210/endo.142.8.8293.
- Clifton P. Dietary fatty acids and inflammation. *Nutrition and Dietetics.* 2009; 66: 7-11. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0080.2008.01311.x>
- Martin-Moreno JM, Willett WC, Gorgojo L, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F, Fernandez-Rodriguez JC, et al. Dietary fat, olive oil intake and breast cancer risk. *Int J Cancer.* 1994; 58: 774-780. doi:10.1002/ijc.2910580604
- Coupland K, Wilson R. Nervonic acid and demyelinating disease. *Med Hypotheses.* 1994; 42(4): 237-242.
- Amminger GP, Schäfer MR, Klier CM, Slavik JM, Holzer I, Holub M, et al. Decreased nervous acid levels in erythrocyte membranes predict psychosis in help-seeking ultra-high-risk individuals. *Molecular Psychiatry.* 2012; 17(12): 1150-1152. doi:10.1038/mp.2011.167.
- Snigdha S, Astarita G, Piomelli D, Cotman CW. Effects of diet and behavioral enrichment on free fatty acids in the aged canine brain. *Neuroscience.* 2012; 27(202): 326-333. doi:10.1016/j.neuroscience.2011.12.002. Epub 2011 Dec 13.
- Cavanagh HMA, Wilkinson JM. Biological activities of lavender essential oil. *Phytotherapy Research.* 2002; 58: 774-780. doi:10.1002/ijc.2910580604.
- Dauqan E, Sani HA, Abdullah A, Kasim ZM. Effect of Different Vegetable Oils (Red Palm Olein, Palm Olein, Corn Oil and Coconut Oil) on Lipid Profile in Rat. *Food Nutr Sci.* 2011; 2(4): 1-6. doi:10.4236/foods.2011.24036
- Bimkr M, Rahman RA, Taip FS, Ganjloo A, Salleh LM, Selamat J, Hamid A, et al. Comparison of different extraction methods for the extraction of major bioactive flavonoid compounds from spearmint (*Menthaspicata* L.) leaves. *Food Bioprod. Process.* 2011; 89: 67-72.
- Horrocks LA, Yeo YK. Health benefits of docosahexaenoic acid (DHA). *Pharmacological Research.* 1999; 40(3): 211-225.
- Oda E, Harada K, Kimura J, Aizawa Y, Veeraveedu P, Watanabe K. Relationships Between Serum Unsaturated Fatty Acids and Coronary Risk Factors Negative Relations Between Nervonic Acid and Obesity-Related Risk Factors. *Int Heart J.* 2005; 46(6): 975-985.
- Mancini A, Imperlini E, Nigro E, Montagnese C, Daniele A, Orrù S, et al. Biological and nutritional properties of palm oil and palmitic acid: Effects on health. *Molecules.* 2015; 18: 20(9): 17339-17361. doi:10.3390/molecules200917339.
- Jandacek RJ. Linoleic Acid: A Nutritional Quandary. *Healthcare.* 2017; 5: 25. doi:10.3390/healthcare5020025.
- Burdge GC, Calder PC. Dietary α -linolenic acid and health-related outcomes: a metabolic perspective. *Nutr Res Rev.* 2006; 19: 26. doi:10.1079/NRR2005113.
- Wei CC, Yen PL, Chang ST, Cheng PL, Lo YC, Liao VHC. Antioxidative Activities of Both Oleic Acid and Camellia Tenuifolia Seed Oil Are Regulated by the Transcription Factor DAF-16/FOXO in *Caenorhabditis Elegans*. *PLoS One.* 2016; 8: e0157195. doi:10.1371/journal.pone.0157195.
- Busnello FM, Santos ZE de A, Pontin B. Handbook of Lipids in Human Function. 2016; doi:10.1016/B978-1-63067-036-8.00020-2.
- Escrich E, Raquel M, Laura G, Irmgard C, Solanas M. Molecular Mechanisms of the Effects of Olive Oil and Other Dietary Lipids on Cancer. *Mol. Nutr. Food. Res.*, 2007; 51: 1279-1292. doi:10.1002/mnfr.200700213.
- Obici S, Feng Z, Morgan K, Stein D, Karkanas G, Rossetti L. Central Administration of Oleic Acid Inhibits Glucose Production and Food Intake. *Diabetes.* 2002; 51: 271-275. doi:10.2337/diabetes.51.2.271.
- Hashimoto M, Hossain S, Agdul H, Shido O. Docosahexaenoic Acid-Induced Amelioration on Impairment of Memory Learning in Amyloid β -Infused Rats Relates to the Decreases of Amyloid β and Cholesterol Levels in Detergent-Insoluble Membrane Fractions. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2005; 1738: 91-98. doi:10.1016/j.bbailp.2005.11.011.
- Kageyama Y, Kasahara T, Nakamura T, Hattori K, Deguchi Y, Tani M, et al. Plasma nervonic acid is a potential biomarker for major depressive disorder: A pilot study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2018; 1;21(3): 207-215. doi:10.1093/ijnp/pyx089.
- Cater NB, Denke MA. Behenic acid is a cholesterol-raising saturated fatty acid in humans. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73(1): 41-44.
- Bralley J. Laboratory evaluations in molecular medicine : nutrients, toxicants, and cell regulators. Norcross GA: Institute for Advances in Molecular Medicine; 2005; <https://www.worldcat.org/title/laboratory-evaluations-in-molecular-medicine-nutrients-toxicants-and-cell-regulators/oclc/62864801>. Accessed 31 Mar 2019.
- Ernst E. Textbook of Natural Medicine. Focus Altern Complement Ther. 2010.
- Charytan C, Curtilo D. Glomerular Capillary Thrombosis and Acute Renal Failure after Epsilon-Amino Caproic Acid Therapy. *N Engl J Med.* 1969; 280: 1102-1104 DOI: 10.1056/NEJM196905152802006
- De Meester F, Watson RR. Handbook of Lipids in Human Function: Fatty Acids. 2015.
- Brown DG, Rao S, Weir TL, O'Malia J, Bazan M, Brown RJ, et al. Metabolomics and metabolic pathway networks from human colorectal cancers, adjacent mucosa, and stool. *Cancer Metab.* 2016; 6(4): 11. doi:10.1186/s40170-016-0151-y.
- Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: Nutrition or pharmacology? *Br J Clin Pharmacol.* 2013; 75: 645-662.
- De Pablo P, Romaguera D, Fisk HL, Calder PC, Quirke AM, Cartwright AJ, et al. High erythrocyte levels of the n-6 polyunsaturated fatty acid linoleic acid are associated with lower risk of subsequent rheumatoid arthritis in a Southern European nested case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77: 981-987.
- Innes JK, Calder PC. Omega-6 fatty acids and inflammation. *Prostaglandins, Leukot Essent Fat Acids.* 2018; 132: 41-48. doi:10.1016/j.plefa.2018.03.004.
- Derbyshire E. Brain Health across the Lifespan: A Systematic Review on the Role of Omega-3 Fatty Acid Supplements. *Nutrients.* 2018; 10: 1094. doi:10.3390/nu10081094.

Yetişkin Bireylerin Sağlık Okuryazarlığı ve Obeziteyle İlişkili Bazı Davranışlarının İncelenmesi

Investigation of Health Literacy and Some Behavior Related with Obesity in Adult Individuals

Pınar Soylar¹, Bircan Ulaş Kadioğlu²

¹ Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Elazığ

² Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Osmaniye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Pınar Soylar

Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, 23119, Elazığ

T: +90 424 237 000 / 8297 E-mail : psoylar@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 09.03.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 27.05.2020

Orcid :

Pınar Soylar: <https://orcid.org/0000-0003-1565-2100>

Bircan Ulaş Kadioğlu: <https://orcid.org/0000-0002-1150-8761>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(2):270-276) DOI: 10.31832 smj.700979

Öz

Amaç	Sağlığın geliştirilmesinde sağlık okuryazarlığının rolü önemlidir. Yetişkin bireylerin sağlık okuryazarlığı düzeyinin saptanması ve obeziteyle ilişkili bazı davranışların sağlık okuryazarlığına etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.
Gereç ve Yöntem	Tanımlayıcı türde kesitsel bir çalışma olan araştırmamız, Elazığ il merkezindeki üç aile sağlığı merkezine başvuran ve araştırmamıza katılmayı kabul eden 680 yetişkin birey ile Kasım-Aralık 2019 tarihleri arasında yürütülmüştür. Veri toplama aracı olarak sosyo demografik sorular ile birlikte obeziteyle ilişkili olduğu düşünülen değişkenler, ve "Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Ölçeği-32 (TSOY-32)" kullanılmıştır.
Bulgular	Katılımcıların %46,8'i fazla kilolu, %37,9'u obezdi. %39,0'unun sağlık okuryazarlığı yetersiz, %32,5'unun sınırlı, %17,8'i yeterli, %10,7'si mükemmel düzeyde idi. Bireylerin beden kitle indeksleri ile sağlık okuryazarlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş olup (p=0,018), düzenli egzersiz yapma durumu, sebze-meyve tüketimi ve düzenli beslenmenin sağlık okuryazarlığı ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p=0,016, p=0,010, p=0,008 sırasıyla).
Sonuç	Katılımcıların büyük çoğunluğunun sağlık okuryazarlığı yetersiz olarak bulunmuştur. Yetersiz seviyede sağlık okuryazarlığının vücut artışı ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Toplumun sağlık okuryazarlığı konusunda farkındalığının artması sağlıklı yaşam davranışlarının kazanılmasında ve kilo kontrolünde etkili olabilir.
Anahtar Kelimeler	Sağlık Okuryazarlığı; beden kitle indeksi; obezite; sağlığın geliştirilmesi.

Abstract

Objective	The role of health literacy in health promotion is important. It was aimed to determine the level of health literacy of adults and to examine the effects of some obesity-related behaviors on health literacy.
Materials and methods	Our research, a descriptive cross-sectional study, conducted between November and December, 2019, included a total of 680 participants, who applied to the primary care unit. The participants were investigated for their demographic variables and some questions that are thought to be related to obesity. Also Turkish Health Literacy Scale-32 (THLS-32) was used to determine their health literacy level.
Results	46,8 % of the participants was overweight, 37,9 % of them was obesity. 39,0% of the individuals had insufficient health literacy, 32,5% of them were limited, 17,8% of them were sufficient and 10,7% of them were excellent. There was a significant relationship was determined between body mass index and health literacy level (p=0,018), and also there was a statistically significant relationship between regular exercise and nutrition, consumption of fruit and vegetables and health literacy level (p=0,016, p=0,010, p=0,008 respectively).
Conclusion	The majority of the participants had insufficient health literacy level. It was concluded that inadequate health literacy was associated with increased body weight. Increasing awareness of the society about health literacy can be effective in gaining healthy lifestyle behaviors and weight control.
Keywords	Health literacy; body mass index; obesity; health promotion

GİRİŞ

Ülkemizde ve dünyada her geçen gün bulaşıcı olmayan hastalıkların prevalansının artması koruyucu sağlık hizmetlerine daha fazla önem verilmesini gerekli kılmaktadır. Koruyucu sağlık hizmetleri için önemli olan sağlıklı yaşam alışkanlıklarının kazanılmasında ise sağlık okuryazarlığının rolü büyüktür.¹ Dünya Sağlık Örgütüne göre sağlık okuryazarlığı, sağlığı geliştirecek bilgileri kullanma ve anlamının yanı sıra bireylerin sağlık hizmetlerine ulaşmasını etkileyen hem bilişsel hem de sosyal becerilerini tanımlamaktadır.² Sağlık okuryazarlığı sağlıkta eşitsizlikleri azaltır, bireylerin kendi sağlıkları üzerindeki kontrollerini artırır.^{3,4}

Yetersiz sağlık okuryazarlığı, yüksek oranda hastaneye başvuru, acil servislerin aşırı kullanımı, tedaviye uyumsuzluk, kronik hastalıkların görülme sıklığının artması gibi kötü sağlık sonuçları ile ilişkilidir.^{5,6,7} Kronik hastalığı olan ve yetersiz sağlık okuryazarlığı olan hastalar, kronik hastalığı olan ve yeterli sağlık okuryazarlığı olan hastalara göre doktorlarının talimatlarını daha fazla yanlış anladıkları tespit edilmiştir.⁸ Bireylerin sağlık okuryazarlığının yüksek olması sağlığı geliştiren davranışları benimsemelerini sağlar, koruyucu sağlık hizmetlerine katılmalarını artırır ve bulaşıcı olmayan hastalıkların prevalansını düşürür.^{9,10,11,12} Sağlık okuryazarlığı yüksek seviyede olan bireylerin yaşamları boyunca daha sağlıklı seçimler yaptığı, sağlıklı beslenme konusunda daha dikkatli davrandıkları belirtilmiştir. Yapılan çalışmalar yeterli seviyede sağlık okuryazarlığı olan bireylerin daha az şeker içeren gıdaları tercih ettiğini, daha fazla sebze-meyve tükettiğini göstermiştir.¹³ Düşük seviyede sağlık okuryazarlığı olan bireyler, obezitenin yol açtığı sağlık problemleri konusunda daha az bilgiye sahip iken ideal kilonun korunmasında ise daha az çaba gösterdikleri belirlenmiştir.¹⁴

Ülkemizde yetişkinlerin sağlık okuryazarlığı düzeyi %6 ile %72.9 arasında değişmekte olup bazı çalışmalarda sağlık okuryazarlığının yetersiz seviyede olduğu belirtilmiştir.^{1,10,15,16} Literatürdeki bazı çalışmalar yeterli sağlık okurya-

zarlığı düzeyine sahip bireylerin düzenli fiziksel aktivite, sağlıklı yeme alışkanlıkları gibi sağlığı geliştiren davranışları daha fazla benimsediklerini göstermektedir.^{17,18,19}

Çok az sayıda çalışma obeziteyle ilişkili faktörler ile sağlık okuryazarlığını karşılaştırmıştır. Mevcut araştırmalara göre ülkemizde bu konuda yapılmış çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada yetişkin bireylerin sağlık okuryazarlığı düzeyinin saptanması ve obeziteyle ilişkili bazı davranışların etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Tanımlayıcı türde kesitsel bir çalışma olan araştırmamız, Elazığ il merkezindeki üç aile sağlığı merkezinde (Cumhuriyet, İzzetpaşa ve Yenimahalle) yürütülmüştür. Araştırmacılar, il sağlık müdürlüğünden alınan kurum izni doğrultusunda ve yine müdürlük tarafından belirlenen aile hekimliklerine gidebilmiştir. Araştırmamız Kasım-Aralık 2019 tarihleri arasında aile sağlığı merkezine başvuran ve araştırmamıza katılmayı kabul eden yetişkin bireyler ile yürütülmüştür. Herhangi bir ruhsal bozukluğu olan, iletişim problemi olan, 18 yaş altındaki bireyler ile beden kitle indeksi zayıf olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Literatürden yararlanarak, kadın ve erkeklerdeki sağlık okuryazarlığı ortalama puanı baz alınmış olup %95 güven aralığında, %80 güç ile etki büyüklüğü 0,2 olarak hesaplanmıştır.¹¹ Örneklem sayısı, power analiz sonucunda 313 erkek 313 kadın olmak üzere toplam 626 birey olarak belirlenmiştir. Olabilecek veri kaybını önlemek adına 700 kişiye anket yapılmış olup eksik doldurulan anketlerin çıkarılmasından sonra araştırmamız 680 birey ile tamamlanmıştır.

Veri toplama aracı olarak sosyo demografik sorular (10 soru) ile birlikte obeziteyle ilişkili olduğu düşünülen değişkenler (5 soru) ve "Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Ölçeği-32 (TSOY-32)" kullanılmıştır. Bireylerin obezite ile ilişkili davranışlarını değerlendirmek üzere hazırlanan sorular literatürden yararlanarak düzenlenmiştir.^{17,18,19} Düzenli

olarak haftada en az 150 dk orta derecede herhangi bir fiziksel aktivite yapanlar düzenli egzersiz yapıyor (haftanın en az 5 günü ve günde en az 30 dk olacak şekilde bahçe işleri, ev işleri, tempolu yürüyüş, bisiklet vb); bir günde 3 öğün yemek yiyenler düzenli besleniyor şeklinde değerlendirilmiştir. Avrupa Sağlık Okuryazarlığı Konsorsiyumu (HLS-EU CONCERTIUM) tarafından geliştirilen ölçeğin kavramsal çerçevesi temel alınarak Okyay ve arkadaşları tarafından Türkçe güvenilirlik ve geçerliliği yapılmıştır. En düşük 0, en yüksek 50 puan alınan TSOY-32 ölçeğinde 32 soru yer almaktadır.¹⁵ Ölçekten alınan puanlar

- 0-25 puan: yetersiz sağlık okuryazarlığı,
- >25-33 puan: sorunlu-sınırlı sağlık okuryazarlığı
- >33-42 puan: yeterli sağlık okuryazarlığı
- >42-50 puan: mükemmel sağlık okuryazarlığı olarak dört kategoride sınıflandırılmıştır.

Boy ve kilo ölçümleri araştırmacılar tarafından yapılarak beden kitle indeksleri $BKİ=Ağırlık(kg)/Boy(m)^2$ formülü ile hesaplanmıştır. Beden Kitle İndeksleri (BKİ) Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırma sistemi kullanılarak 18.5-24.9 arası normal kilolu, 25-29.9 arası hafif kilolu; 30-39.9 arası obez şeklinde uc grupta incelenmiştir.²⁰

Araştırmamızdan elde edilen verilerin analizi SPSS 22.0 programı ile yapılmıştır. Kategorik veriler frekans ve yüzdeliler olarak verilmiştir. Verilerin istatistiksel analizinde Pearson's χ^2 testi kullanılmıştır. Veriler değerlendirilirken %95 güven aralığında ve $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Fırat Üniversitesi Sosyal ve Beşeri Bilimler Araştırmaları Etik Kurulunun 17.10.2019 tarih ve 36/12 Nolu etik kurul kararı ile araştırmamız için izin alınmıştır.

BULGULAR

Araştırmamıza katılan bireylerin yaş ortalaması $41,70\pm 14,34$ (min 18- max 78) yıldır. Araştırmamıza katılanların %69,4'ü kadın, %72,9'u evli, %52,2'si lise ve üzeri eğitim seviyesine sahiptir. Katılımcıların %46,8'i fazla ki-

lolu, %37,9'u obezdi. %39,0 unun sağlık okuryazarlığı yetersiz, %32,5'unun sınırlı, %17,8'i yeterli, %10,7'si mükemmel düzeyde idi. %67,1'i düzenli egzersiz yapmadığını, %45,3'u her gün sebze-meyve tükettiğini, %52,2'si düzenli olarak (üç öğün yemek) beslendiğini belirtmiştir (Tablo 1).

Tablo 1: Katılımcıların tanımlayıcı özellikleri (n=680)		
Değişkenler	n	%
Cinsiyet		
Kadın	472	69,4
Erkek	208	30,6
Yaş		
15-35 yaş	225	33,1
36-50 yaş	274	40,3
51-78 yaş	181	26,6
Medeni Durum		
Evli	496	72,9
Bekar	184	27,1
Eğitim		
İlköğretim	325	47,8
Lise ve üzeri	355	52,2
Meslek		
Çalışıyor	314	46,2
Çalışmıyor	366	53,8
BKİ		
Normal	104	15,3
Hafif kilolu	318	46,8
Obez	258	37,9
Sağlık Okuryazarlığı		
Yetersiz	265	39,0
Sınırlı	221	32,5
Yeterli	121	17,8
Mükemmel	73	10,7
Düzenli Egzersiz**		
Evet	224	32,9
Hayır	456	67,1
Sebze Meyve Tüketimi		
Her gün	308	45,3
Bazen	372	54,7
Düzenli Beslenme*		
Evet	355	52,2
Hayır	325	47,8

*Günde 3 öğün beslenenler 'düzenli beslenenler' olarak değerlendirilmiştir. **Düzenli olarak haftada en az 150 dk orta derecede herhangi bir fiziksel aktivite yapanlar 'düzenli egzersiz' yapıyor şeklinde değerlendirilmiştir. BKİ: Beden Kitle İndeksi

Katılımcıların, obeziteyle ilişkili değişkenlerinin BKİ'leri ile karşılaştırılması Tablo 2'de verilmiştir. Düzenli egzersiz yapma durumu, sebze-meyve tüketimi ve düzenli beslenmenin BKİ'leri ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 2: Katılımcıların obeziteyle ilişkili değişkenlerinin BKİ'lerine göre dağılımı (n=680)

Değişkenler	Normal		BKİ Hafif Kilolu		Obez		Toplam		P
	n	%	n	%	n	%	n	%***	
Düzenli Egzersiz**									
Evet	33	14,7	111	49,6	80	35,7	224	32,9	0,588
Hayır	71	15,6	207	45,4	178	39,0	456	67,1	
							680	100,0	
Sebze Meyve Tüketimi									
Her gün	44	14,3	147	47,7	117	38,0	308	45,3	0,784
Bazen	60	16,1	171	46,0	141	37,9	372	54,7	
							680	100,0	
Düzenli Beslenme*									
Evet	48	13,5	167	47,0	140	39,4	355	52,2	0,372
Hayır	56	17,2	151	46,5	118	36,3	325	47,8	
							680	100,0	

Ki kare analizi yapılmıştır.
*Günde 3 öğün beslenenler 'düzenli beslenenler' olarak değerlendirilmiştir. **Düzenli olarak haftada en az 150 dk orta derecede herhangi bir fiziksel aktivite yapanlar 'düzenli egzersiz' yapıyor şeklinde değerlendirilmiştir.***Satır yüzdesi, BKİ: Beden Kitle İndeksi

Katılımcıların bazı sosyodemografik ve obeziteyle ilişkili değişkenlerinin sağlık okuryazarlığı puanlarına göre dağılımı Tablo 3'te verilmiştir. Sağlık okuryazarlığı puanlarının cinsiyet ($p=0,326$) ve yaş grupları ($p=0,270$) ile arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken eğitim düzeyi yükseldikçe sağlık okuryazarlığı puanlarının arttığı görülmüştür ($p=0,008$). Bireylerin BKİ'leri ile sağlık okuryazarlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş olup ($p=0,018$), sağlık okuryazarlığı yetersiz düzeyde olanların çoğunluğu hafif kilolu ve obez bireylerden oluşmaktaydı. Düzenli egzersiz yapma durumu, sebze-meyve tüketimi ve düzenli beslenmenin sağlık okuryazarlığı ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 3: Katılımcıların bazı sosyodemografik ve obeziteyle ilişkili değişkenlerinin sağlık okuryazarlığı puanlarına göre dağılımı (n=680)

Değişkenler	SAĞLIK OKURYAZARLIĞI										p
	Yetersiz		Sınırlı		Yeterli		Mükemmel		Toplam		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%***	
Cinsiyet											
Kadın	189	40,0	148	31,4	89	18,9	46	9,7	472	69,4	0,326
Erkek	76	36,5	73	35,1	32	15,4	27	13,0	208	30,6	
									680	100,0	
Yaş											
15-35 yaş	87	38,7	68	30,2	39	17,3	31	13,8	225	33,1	0,270
36-50 yaş	104	38,0	86	31,4	55	20,1	29	10,6	274	40,3	
51-78 yaş	74	40,9	67	37,0	27	14,9	13	7,2	181	26,6	
									680	100,0	
Eğitim											
İlköğretim	132	40,6	111	34,2	61	18,8	21	6,5	325	47,8	0,008
Lise ve üzeri	133	37,5	110	31,0	60	16,9	52	14,	355	52,2	
									680	100,0	
BKİ											
Normal	24	23,1	45	43,3	22	21,2	13	12,5	104	15,3	0,018
Hafif kilolu	138	43,4	99	31,1	49	15,4	32	10,1	318	46,8	
Obez	103	39,9	77	29,8	50	19,4	28	10,9	258	37,9	
									680	100,0	
Düzenli Egzersiz**											
Evet	74	33,0	54	24,1	57	25,4	39	17,4	224	32,9	0,016
Hayır	191	41,9	167	36,6	64	14,0	34	7,5	456	67,1	
									680	100,0	
Sebze Meyve Tüketimi											
Her gün	102	33,1	69	22,4	81	26,3	56	18,2	308	45,3	0,010
Bazen	163	43,8	152	40,9	40	10,8	17	4,6	372	54,7	
									680	100,0	
Düzenli Beslenme*											
Evet	100	28,2	111	31,3	99	27,9	45	12,7	355	52,2	0,008
Hayır	165	50,8	110	33,8	22	6,8	28	8,6	325	47,8	
									680	100,0	

Ki kare analizi yapılmıştır.

*Günde 3 öğün beslenenler 'düzenli beslenenler' olarak değerlendirilmiştir. **Düzenli olarak haftada en az 150 dk orta derecede herhangi bir fiziksel aktivite yapanlar 'düzenli egzersiz' yapıyor şeklinde değerlendirilmiştir. ***Satır yüzdesi, BKİ: Beden Kitle İndeksi

TARTIŞMA

Çalışmamıza katılan 680 bireyin sağlık okuryazarlığı düzeyi literatür doğrultusunda iki grupta sınıflandırılarak tartışılmıştır (yetersiz ve sınırlı olanlar 'yetersiz'; yeterli ve mükemmel olanlar ise 'yeterli'). Bireylerin %71,4'ünün sağlık okuryazarlığı düzeyi yetersiz, %28,6'sının yeterli olduğu saptanmıştır. İranda yapılan bir çalışmada katılımcıların %58'inin sağlık okuryazarlığı düzeyi yetersiz bulunmuş, diyabet hastaları ile yürütülen başka bir çalışmada ise hastaların % 70'inin sağlık okuryazarlığı düzeyi yetersiz bulunmuştur.^{21,22} Çin'de yaşlı bireyler ile yürütülen bir çalışmada katılımcıların sağlık okuryazarlığı düzeyi yine düşük olarak tespit edilmiştir.²³ Araştırmamızdan elde edilen sonuçların literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Erkek ve eğitim düzeyi yüksek bireyler ile gençlerin sağlık okuryazarlığı; kadın, eğitim düzeyi düşük ve yaşlı bireylerle göre daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.^{22,24} Araştırmamızda sadece eğitim düzeyi yüksek bireylerde sağlık okuryazarlığı düzeyi yüksek bulunmuştur.

Araştırmamıza dahil edilen bireylerin sağlık okuryazarlığı yetersiz olanların çoğunluğu hafif kilolu ve obez grubunda yer almaktaydı. Sağlık okuryazarlığı ile vücut ağırlığı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda araştırmamızla benzer şekilde düşük sağlık okuryazarlığı ile artmış BKİ arasında ilişki olduğu belirtilmiştir.^{25,26,27} Düşük sağlık okuryazarlığı ve artmış vücut ağırlığı konusunda yapılan bir sistematik derlemede sağlık okuryazarlığı ile BKİ arasındaki ilişkinin negatif yönde anlamlı olduğu, sağlık okuryazarlığı düzeyi arttıkça BKİ'nin azaldığı sonucuna varılmıştır.²⁸

Bireyin sağlığını geliştirmesi için harekete geçme noktasında etkili olan faktörlerden biri de bilgi düzeyidir. Yapılan prospektif bir çalışmada sağlık okuryazarlığını artırmak amacıyla düzenlenen eğitimlerin sağlığın geliştirilmesinde olumlu etkisi olduğu vurgulanmıştır.²⁹ Sağlık okuryazarlığı düzeyi yüksek olan bireylerin daha az riskli davranışlar sergilediği (düzensiz beslenme, fiziksel aktivite azlığı gibi)

belirtilmiştir.²³ 18-90 yaş arasındaki bireylerle yürütülen bir çalışmada sağlık okuryazarlığı düzeyi yüksek olan bireylerin daha fazla sebze-meyve tükettiği bulunmuştur.³⁰

Sonuç olarak araştırmamızda katılımcıların büyük çoğunluğunun sağlık okuryazarlığı yetersiz olarak bulunmuştur. Yetersiz seviyede sağlık okuryazarlığının vücut artışı ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Sağlık okuryazarlığı karmaşık bir kavram olup etkileyen çok sayıda faktör bulunmaktadır. Gelecekte yapılacak araştırmalar, sağlık okuryazarlığını etkileyebilecek diğer faktörleri ele alabilir, sağlık okuryazarlığına yönelik müdahale çalışmaları ile bireyler ileriye dönük takip edilerek değerlendirilebilir. Düzenli sağlık eğitim programları ile bireylerin ve toplumun sağlıklı bir hayat tarzı benimsemesi sağlanabilir, böylece sağlık okuryazarlığındaki olumlu değişim obezite oranlarını azaltabilir. Beslenme ve fiziksel aktivite eğitimleri, davranışsal terapi, motivasyonel görüşme teknikleri ile bireylerin kilo kaybetmesi sağlanabilir. Sağlık profesyonellerinin, sağlıklı yaşam için bazı davranışların kazandırılmasında bireylerin sağlık okuryazarlığını da dikkate almaları gerekmektedir. Toplumun bu konuda farkındalığının artması sadece kilo problemlerinin çözümünde değil sağlığın geliştirilmesi, kronik hastalıkların yönetimi, hastanelere gereksiz başvuru gibi konularda da olumlu etkiler sağlayabilir.

Fırat Üniversitesi Sosyal ve Beşeri Bilimler Araştırmaları Etik Kurulunun 17.10.2019 tarih ve 36/12 Nolu etik kurul kararı ile araştırmamız için izin alınmıştır.

Kaynaklar

- Özdenk GD, Özcebe LH. Bir üniversite çalışanlarının beslenme okuryazarlığı, beslenme davranışları ve ilişkili faktörler. *Türkiye Halk Sağlığı Dergisi* 2018; 16(3): 178-189.
- Health Literacy; Health Promotion Glossary, 1998. WHO. <https://www.who.int/healthpromotion/health-literacy/en/>
- Dodson S, Good S, Osborn R. Health literacy toolkit for low- and middle income countries: A series of information sheets to empower communities and strengthen health systems. Delhi: World Health Organization, Regional Office for South-East Asia; 2015.
- Kickbusch I, Wait S, Maag D. Navigating health: The role of health literacy. London: Alliance for Health and the Future, International Longevity Centre-UK; 2006.
- Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, Halpern DJ, Crotty K. Low health literacy and health outcomes: an updated systematic review. *Ann Intern. Med* 2011; 155:97-107.
- Adams RJ, Appleton SL, Hill CL, Dodd M, Findlay C, Wilson DH. Risks associated with low functional health literacy in an Australian population. *Med J Aust* 2009; 191: 530-534.
- Wu JR, Moser DK, DeWalt DA, Rayens MK, Dracup K. Health Literacy mediates the relationship between age and health outcomes in patients with heart failure. *Circ Heart Fail* 2016;9:50.
- Gazmararian JA, Williams MV, Peel J, Baker DW. Health literacy and knowledge of chronic disease. *Patient Educ Couns* 2003;51: 267-275.
- Bilir N, Erbaydar Paksoy N. Bulaşıcı olmayan hastalıklar ve kontrolü. In: Güler Ç, Akın L, Editors. *Halk Sağlığı Temel Bilgiler 3*. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları;2015.p.1542.
- Durusu-Tanrıöver M, Yıldırım HH, Demiray-Ready FN, Çakır B, Akalın HE. Türkiye sağlık okuryazarlığı araştırması. Bilimsel Rapor. Sağlık-Sen Yayınları – 25. 1. Baskı: 2014 Aralık.
- Sezer A. Sağlık okuryazarlığının sağlıklı yaşam biçimi davranışları ile ilişkisi. Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi, İstanbul, 2012.
- Yılmazel G, Cetinkaya F. Relation between health literacy levels, Hypertension awareness and control among primary-secondary school teachers İn Turkey. *Aims Public Health* 2017;4(4):314-325.
- Speirs, KE. Health literacy and nutrition behaviors among low-income adults. *J Health care for the poor and underserved*. 2012;23(3):1082-91.
- Kennen EM, Davis TC, Huang J, Yu H, Carden D, Bass R, et al. Tipping the scales: The effect of literacy on obese patients' knowledge and readiness to lose weight. *Southern Medical Journal* 2005;981: 15-18.
- Okuyay P, Abacıgil F. Türkiye sağlık okuryazarlığı ölççekleri güvenilirlik ve geçerlilik çalışması. Bilimsel Rapor. T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1025. 1. Baskı: Mayıs 2016
- Ozdemir H, Alper Z, Uncu Y, Bilgel N. Health literacy among adults: A study from Turkey. *Health Educ Res* 2010;25(3):464-77.
- Mushi-Brunt C, Haire-Joshu D, Elliott M. Food spending behaviors and perceptions are associated with fruit and vegetable intake among parents and their preadolescent children. *J Nutr Educ Behav*. 2007;39(1):26-30.
- Zoellner J. Health literacy is associated with healthy eating index scores and sugar-sweetened beverage intake: findings from the rural Lower Mississippi Delta. *J of the Americ Dietetic Associat* 2011;111(7):1012-20.
- Shih SF, Liu CH, Liao LL, Osborne RH. Health literacy and the determinants of obesity: a population-based survey of sixth grade school children in Taiwan. *BMC Public Health* 2016;22(16):280.
- Body Mass Indeks, World Health Organization. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
- TehraniBanihashemi S, Amirkhani M, Haghdost A, Alavian S, Asgharifard H, Baradaran H, et al. Health Literacy and the Influencing Factors: A Study in Five Provinces of Iran. *Strides Dev Med Educ* 2007;4(1):1-9.
- Mohammadi Z, TehraniBanihashemi A, Asgharifard H, Bahramian M, Baradaran HR, Khamesh ME. Health literacy and its influencing factors in Iranian diabetic patients. *Med J Islam Repub Iran* 2015;29:230.
- LIU, Yong-Bing, et al. Relationship between health literacy, health-related behaviors and health status: A survey of elderly Chinese. *International journal of environmental research and public health* 2015, 12(8): 9714-9725.
- Alamari A, Alkwaari M. Assessing the level of health literacy among adult visitors in the primary health care sitting of National Guard Health Affair, Jeddah, Saudi Arabia. *J. Fam. Community Med* 2010. (sayfa sayısı yok)
- Sharif I, Blank AE. Relationship between child health literacy and body mass index in overweight children. *Patient Education and Counseling* 2010;79(1): 43-48.
- Huizinga MM, Beech BM, Cavanaugh KL, Elasy TA, Rothman RL. Low numeracy skills are associated with higher BMI. *Obesity* 2008; 168: 1966-68
- Lassetter JH, Clark L, Morgan SE, Brown LB, VanServellen G, Duncan K, et al. Health literacy and obesity among native Hawaiian and Pacific Islanders in the United States. *Public Health Nurs* 2015;32(1):15-23.
- Michou M, Demosthenes BP, Vassiliki C. "Low health literacy and excess body weight: A systematic review." *Central European journal of public health* 2018; 26(3): 234-241.
- Taggart J, Williams A, Dennis S, Newall A, Shortus T, Zwar N, Denney-Wilson E, Harris MF. A systematic review of interventions in primary care to improve health literacy for chronic disease behavioral risk factors. *BMC Fam Pract* 2012;13.
- Von Wagner C, Knight K, Steptoe A, Wardle J. Functional health literacy and health-promoting behavior in a national sample of British adults. *J. Epidemiol. Community Health* 2007; 61, 1086-1090.

Is Premature Hair Whitening a Predictor of Hypertension for Healthy Young and Middle-Aged Men?

Erken Saç Beyazlaması Sağlıklı Genç ve Orta Yaşlı Erkekler için Hipertansiyonun Belirleyicisi midir?

Ali Gökhan Özyıldız¹, Mustafa Çetin², Savaş Özer¹, Oğuzhan Ekrem Turan³, Hüseyin Durak², Turan Erdoğan²

¹ Recep Tayyip Erdoğan University Training and Research Hospital, Department of Cardiology, Rize, TURKEY

² Recep Tayyip Erdoğan University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Rize, TURKEY

³ Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Trabzon, TURKEY

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ali Gökhan Özyıldız

Recep Tayyip Erdoğan University Training and Research Hospital, Department of Cardiology, İslampaşa Mah. Şehitler Cad. No: 74, 53020 Rize, Turkey

T: +90 505 570 46 24 E-mail: aligokhanozyildiz@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 03.04.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 27.05.2020

Orcid :

Ali Gökhan Özyıldız; <https://orcid.org/0000-0003-0679-9434>

Mustafa Çetin; <https://orcid.org/0000-0001-6342-436X>

Savaş Özer; <https://orcid.org/0000-0002-7073-4021>

Oğuzhan Ekrem Turan; <https://orcid.org/0000-0003-3557-1682>

Hüseyin Durak; <https://orcid.org/0000-0002-8248-5966>

Turan Erdoğan; <https://orcid.org/0000-0003-2986-5457>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(2):277-284) DOI: 10.31832smj.713827

Abstract

Objective	Oxidative stress is one of the essential factors in the development of Hypertension (HT). Hair whitening is a visual sign of oxidative stress. We hypothesized that the intensity of premature hair whitening might predict HT development, and we aimed to test it.
Materials and Methods	A total of 172 healthy males with different stages of hair whitening were included in the study and evaluated after an average of 86 months. During the follow-up, we compared the data of patients diagnosed with HT to those who remained healthy.
Results	Fifty-five (32%) of 172 patients were diagnosed with HT during follow-up period. In terms of demographic characteristics, age (41.48 ± 6.39 vs 44.36 ± 5.25 years; p=0.013), waist circumference (97.52 ± 10.87 vs 104.80 ± 11.94 cm; p=0.004), and body-mass index (27.61 ± 3.56 vs 30.20 ± 3.55 kg/m ² ; p<0.001) were higher in the HT group, whereas smoking history (p=0.211) was similar between the groups. In univariate analysis carotid intima-media thickness (CIMT)(p=0.013), gamma-glutamyl transferase (GGT)(p=0.021), and uric acid (p<0.001) levels were higher in the HT group; on the contrary, estimated glomerular filtration rate (eGFR)(p=0.039) and high-density lipoprotein (HDL) levels (p=0.026) were lower in this group. There was no difference between groups in terms of hair whitening stage and intensity. In multivariate analysis age (OR=0.143, 95%CI (1.002-1.328), p=0.046), eGFR (OR= -0.058, 95%CI (0.895-0.995), p=0.032), uric acid (OR=0.567, 95%CI (1.032-3.015), p=0.038), GGT (OR=0.030, 95%CI (1.001-1.060), p=0.041), and HDL (OR= -0.129, 95%CI (0.783- 0.986), p=0.028) were independently associated with de nova HT. Body-mass index, CIMT, and the leukocyte count were similar between the groups.
Conclusion	Premature hair whitening is not predictive in determining the development of HT in young and middle-aged healthy men.
Keywords	Hypertension; young; middle-aged; male; hair; oxidative stress

Öz

Amaç	Oksidatif stres, hipertansiyon (HT) gelişiminde temel faktörlerden biridir. Saç beyazlaması oksidatif stresin görsel bir işaretidir. Erken saç beyazlaması yoğunluğunun HT gelişimini öngörebileceğini varsaydık ve bunu test etmeyi amaçladık.
Gereç ve Yöntemler	Saç beyazlığı farklı derecelerde 172 sağlıklı erkek çalışmaya dahil edildi ve ortalama 86 ay sonunda değerlendirildi. Takip süresi boyunca HT tanısı alan hastaların verilerini sağlıklı kalanlarla karşılaştırdık.
Bulgular	Takip süresince 172 hastanın 53'üne (% 32) HT tanısı konuldu. Demografik özellikler açısından yaş (41,48 ± 6,39 vs 44,36 ± 5,25 yıl; p=0,013), bel çevresi (97,52 ± 10,87 vs 104,80 ± 11,94 cm; p=0,004) ve vücut-kitle indeksi (27,61 ± 3,56 vs 30,20 ± 3,55 kg / m ² ; p<0,001) HT grubunda daha fazla iken, sigara içme öyküsü (p=0,211) gruplar arasında benzerdi. Tek değişkenli analiz sonucunda karotis intima-media kalınlığı (KIMK)(p=0,013), gama-glutamil transferaz (GGT)(p=0,021) ve ürik asit (p<0,001) seviyeleri HT grubunda daha yüksek; tahmini glomerüler filtrasyon hızı (iGFH)(p=0,039) ve yüksek dansiteli lipoprotein (YDL)(p=0,026) düzeyleri ise daha düşüktü. Saç beyazlığı derecesi ve yoğunluğu açısından gruplar arasında fark yoktu. Çoklu değişkenli analiz yapıldığında, yaş (OR=0,143, 95%CI (1,002-1,328), p=0,046), iGFH (OR= -0,058, 95%CI (0,895-0,995), p=0,032), ürik asit (OR=0,567, 95%CI (1,032-3,015), p=0,038), GGT (OR=0,030, 95%CI (1,001-1,060), p=0,041) ve YDL kolesterol (OR= -0,129, 95%CI (0,783- 0,986), p=0,028) de nova HT ile bağımsız ilişkiliydi. Vücut-kitle indeksi, KIMK ve lökosit miktarı iki grup için benzerdi.
Sonuç	Erken saç beyazlaması, genç ve orta yaşlı sağlıklı erkeklerde HT gelişimini belirleme öngörücü değildir.
Anahtar Kelimeler	Hipertansiyon; genç; orta yaş; erkek; saç; oksidatif stres

INTRODUCTION

Hypertension (HT) is a major treatable cardiovascular risk factor with a high prevalence, and its frequency is increasing due to lifestyle and obesity. Hypertension, together with its complications, causes a considerable burden on national economies.^{1,2} It is crucial to prevent the development of HT, thus understanding the factors and mechanisms that cause it.

Despite many experimental and clinical trials, the mechanism of HT is poorly understood. However, recent researches suggest strong evidence that oxidative stress plays a role in HT.³ The effects of reactive oxygen radicals on the vascular wall and central nervous system are thought to be involved in this process.⁴⁻⁶ Although researches into the protection of antioxidant therapy in cardiovascular diseases are inconsistent, there is evidence to the contrary. 3 Several clinical studies determined the relationship between oxidative stress-related factors such as uric acid and gamma-glutamyl transferase (GGT) with essential HT.⁷⁻⁸

Hair whitening is a simple indicator of oxidative stress that can be detected by inspection.⁹ Premature hair whitening is interpreted as an indicator that the biological age is more than the chronological age. Additionally, premature hair whitening is associated with atherosclerotic cardiovascular diseases.^{10,11}

We assumed that there might be a relationship between hair whitening and hypertension, and based on this hypothesis (Table 1), we aimed to find the interaction of hair whitening with hypertension in long-term follow-up in healthy young or middle-aged men.

MATERIALS and METHODS

The research was an observational, single-center, cohort study, and included 172 healthy men between the ages of 18-50. The study was performed under the principles stated in the Declaration of Helsinki and approved by Recep Tayyip Erdoğan University Faculty of Medicine,

Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (09.09.2019, 219/123)

Hair Whitening	Hypertension
Melanocyte dysfunction	Protective role of a-MSH
Family history	Family history
Oxidative stress (increased free radicals)	Oxidative stress (increased free radicals)
Inflammatory process	Inflammatory process
Impaired DNA repair	Impaired DNA repair
Correlation with age	Correlation with age
Significant relationship of white hair and hypertension subgroup of CAD patients	One of the main causes of atherosclerosis (CAD)
CAD: Coronary artery disease, MSH: Melanocyte stimulating hormone.	

Patients diagnosed with HT under current guidelines were excluded from the study. Subjects with suspected white coat hypertension were evaluated with 24-hour blood pressure Holter and patients diagnosed with HT were excluded from the study. Over 50 years of age, female gender, chronic alcohol use, malignancy, gout, chronic renal failure (eGFR <30 ml/min/1.73m²), atherosclerotic cardiovascular disease, structural heart disease, diabetes mellitus, chronic liver disease, and chronic inflammatory disease were the exclusion criteria. During follow-up, we used face-to-face examination to determine HT. Patients diagnosed with secondary HT were excluded from the study.

Blood samples were drawn by a venous puncture to measure routine blood chemistry parameters after fasting for at least eight hours. Fasting blood glucose, serum creatinine, uric acid, gamma-glutamyl transferase (GGT), bilirubin, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), total cholesterol, and triglyceride levels were recorded and determined by standard methods. Serum C-reactive protein (CRP) was analyzed using a nephelometric technique (Beckman Coulter Immage 800, Fullerton, CA, USA; normal range, 0–0.8 mg/dl). Body mass index (BMI)

was determined by the following formula: BMI = weight (kg) / height² (m).

Carotid ultrasonography was performed on subjects using a high-resolution ultrasonography scanner (VingMed Vivid 3, GE Medical System, Horten, Norway) with a 7.0-MHz linear array transducer. An experienced cardiologist, blinded to patient data, performed carotid intima-media thickness (CIMT) measurements from both carotid arteries. Region 1 cm proximal to the carotid bifurcation was identified, and the CIMT of the far wall was evaluated as the distance between the lumen-intima interface and the media-adventitia interface. The CIMT was measured on the frozen frame of a suitable longitudinal image, and the image was magnified to achieve a higher resolution of detail. Measurement was obtained from four contiguous sites at 1-mm intervals, and the average of all eight measurements was recorded for analyses. Intra-observer mean absolute difference in measuring the CIMT was 0.026±0.043 mm (coefficient of variation: 1.6%, intra-class correlation: 0.95). Thickness >1.3 mm was defined as plaque.¹²

Since there is no standardized method of white hair classification, grading was done based on our clinical previous research (Figure 1).¹⁰ Two cardiologists performed visual evaluations. Hair whitening score (HWS) was determined by the percentage of white hair and, the data were categorized: HWS 1 (Trace): <25%; HWS 2 (Mild): 25-50%; HWS 3 (Moderate): 50-75%; HWS 4 (Manifest): 75-100%; HWS 5 (Complete): 100%. The onset age of hair whitening, family history of premature hair whitening, and the percentage of hair loss were determined.

Statistical Analysis

Continuous variables were presented as the mean ± SD, and categorical variables were defined as percentages. The data were tested for normal distribution using the Kolmogorov-Smirnov test. Student's t-test was used for the univariate analysis of continuous variables for normally distributed numerical variables, the Mann-Whitney U-test

was used for non-normally distributed numerical variables, and the χ^2 -test was used for categorical variables. Mean values among different groups were compared using analysis of variance (ANOVA). Regression analyses were performed to evaluate the relationships between CIMT and HWS and other CVRFs. All tests of significance were two-tailed. Statistical significance was defined as p <0.05. The Statistical Program for Social Sciences (SPSS for windows 20, Inc., Chicago, IL, USA) was used for all statistical calculations.








The Gray/white Hair Scale						
Grey hair Stages	First scarce grey hair		Trace		Diffuse grey hair	
		<5%		5-25%	Mild	25-50%
	No grey hair		Generalized grey hair		From grey to white	
	0%	Moderate	50-75%	Manifest	75-100%	Generalized White hair
				Complete	100%	

Figure 1: A gray/white-hair scale was used to determine the percentage of hair whitening. Two experienced cardiologists, blinded to the study details, defined the percentage of white hairs in every subject using this scale.

RESULTS

Subjects were followed for an average of 86 months in terms of HT development, and fifty-five (32%) of 172 patients were diagnosed with HT during follow-up period. Age (41.48 ± 6.39 year vs 44.36 ± 5.25; p=0.013), weight (84.16 ± 12.27 vs 90.92 ± 11.39 kg; p=0.003), waist circumference (97.52 ± 10.87 vs 104.80 ± 11.94 cm; p=0.004), and BMI (27.61 ± 3.56 vs 30.20 ± 3.55 kg/m²; p<0.001) were significantly higher, and dyslipidemia was tended to be more common (44 (% 41.9) vs 23 (% 59); p=0.068) in HT group. Smoking, hair whitening percentage and hair whitening score were similar between groups (Table 2).

The right (p=0.015), left (p=0.014), and average (p=0.013) CIMT thicknesses were significantly higher, and the plaque was tended to be more common (p=0.075) in the HT group. In laboratory data, the serum creatinine level (0.89 ± 0.11 vs 0.93 ± 0.14 mg/dL; p=0.05) was higher, and the estimated glomerular filtration rate (eGFR) was lower

	Healthy (n=117)	Hypertension (n=55)	p value
Demographic data			
Age (years) (Mean ±SD)	41,48 ± 6,39	44,36 ± 5,25	0,013
Height (cm) (Mean ±SD)	174,50 ± 6,02	173,56 ± 6,34	0,416
Family history of CAD N (%)	18 (%17,1)	12 (%30,8)	0,074
Dyslipidemia N (%)	44 (%41,9)	23 (%59)	0,068
Cigaret N (%)			
Never smoked	48 (%45,7)	12 (%30,8)	0,211
Quit smoking	13 (%12,4)	8 (%20,5)	
Smoking	44 (%41,9)	19 (%48,7)	
Weight (kg) (Mean ±SD)	84,16 ± 12,27	90,92 ± 11,39	0,003
WC (cm) (Mean ±SD)	97,52 ± 10,87	104,80 ± 11,94	0,004
BMI (kg/m2) (Mean ±SD)	27,61 ± 3,56	30,20 ± 3,55	<0,001
Carotis Doppler ultrasonography data			
Right CIMT (cm) (Mean ±SD)	0,76 ± 0,14	0,83 ± 0,14	0,015
Left CIMT (cm) (Mean ±SD)	0,77 ± 0,14	0,84 ± 0,14	0,014
Mean CIMT (cm) (Mean ±SD)	0,77 ± 0,14	0,83 ± 0,14	0,013
Presence of CP N (%)	8 (%7,7)	7 (%17,9)	0,075
Labaratory data			
Fasting Glucose (mg/dL) (Mean±SD)	95,05 ± 8,70	94,49 ± 11,28	0,802
Creatinine (mg/dL) (Mean ±SD)	0,89 ± 0,11	0,93 ± 0,14	0,050
eGFR (ml/min/1.73m2) (Mean ±SD)	102,41 ± 15,07	95,97 ± 15,62	0,039
Uric acid (Mean ±SD)	5,20 ± 1,09	6,17 ± 1,39	<0,001
Total bilirubin (mg/dL) (Mean ±SD)	0,81 ± 0,40	0,84 ± 0,46	0,738
Direct bilirubin (mg/dL) (Mean ±SD)	0,30 ± 0,13	0,28 ± 0,11	0,380
Indirect bilirubin (mg/dL) (Mean±SD)	0,52 ± 0,30	0,57 ± 0,37	0,459
Tot cholesterol (mg/dL) (Mean ±SD)	202,50 ± 40,92	206,39 ± 45,58	0,635
Triglyceride (mg/dL) (Mean ±SD)	166,58 ± 126,49	206,68 ± 114,58	0,090
HDL (mg/dL) (Mean ±SD)	43,48 ± 10,50	39,36 ± 5,14	0,026
LDL (mg/dL) (Mean ±SD)	124,86 ± 36,41	131,56 ± 35,54	0,360
GGT (U/L) (Mean ±SD)	29,67 ± 20,44	41,37 ± 29,23	0,021
CRP (mg/dL) (Mean ±SD)	0,36 ± 0,37	0,40 ± 0,25	0,568
Leukocyte (103/mm3) (Mean ±SD)	7,42 ± 1,64	8,26 ± 1,61	0,031
Lymphocyte (103/mm3) (Mean ±SD)	2,44 ± 0,76	2,79 ± 0,78	0,028
Monocyte (103/mm3) (Mean ±SD)	0,62 ± 0,18	0,69 ± 0,14	0,053
Neutrophil (103/mm3) (Mean ±SD)	4,06 ± 1,25	4,48 ± 1,23	0,102
Hgb (mg/dL) (Mean ±SD)	14,98 ± 1,11	15,02 ± 0,99	0,836
BMI: Body mass index, CIMT: Carotid intima-media thickness, CP: Carotid plaque, CRP: C-reactive protein, eGFR: Estimated glomerular filtration rate, GGT: Gamma-Glutamyl Transferase, HDL: Highdensity lipoprotein, Hgb: Hemoglobin, LDL: Low-density lipoprotein. WC: Waist circumference			

(p=0.039) in the HT group. High-density lipoprotein cholesterol levels were lower (p=0.026) in this group, and no difference was found between the other lipid parameters. Uric acid (p<0.001) and GGT (p=0.021) were higher in the HT group. There was no difference between fasting glucose, total, direct, indirect bilirubin, and CRP levels (Table 2). The leukocyte (p=0.031), lymphocyte (p=0.028), and monocytes (p=0.053) count were higher in patients with HT, but there was no difference between groups in terms of neutrophil count.

In multivariate analysis age (OR=0.143, 95% CI (1.002-1.328), p=0.046), eGFR (OR=-0.058, 95% CI (0.895-0.995), p=0.032), uric acid (OR=0.567, 95% CI (1.032-3.015); p=0.038), GGT (OR=0.030, 95% CI (1.001-1.060); p=0.041) and HDL (OR=-0.129, 95% CI (0.783-0.986); p=0.028) had correlation with HT. Although there was no statistical significance (p=0.078), BMI tended to be associated with HT development. There was no relation between mean CIMT thickness and HT (Table 3).

Table 3: Multivariate analysis of newly developed hypertension related factors.

	B	S.E.	95 % C.I. for EXP (B)		P
			Lower	Upper	
Age (yrs)	0,143	0,072	1,002	1,328	0,046
BMI (kg/m2)	0,170	0,097	0,981	1,433	0,078
Mean CIMT (cm)	-4,321	2,841	0,070	3,478	0,128
eGFR (ml/min/1.73m2)	-0,058	0,027	0,895	0,995	0,032
Uric acid (mg/dL)	0,567	0,274	1,032	3,015	0,038
GGT (U/L)	0,030	0,014	1,001	1,060	0,041
WBC (103/mm3)	-0,063	0,226	0,603	1,461	0,779
HDL (mg/dL)	-0,129	0,059	0,783	0,986	0,028
Constant	-1,536	5,343			0,774

BMI: Body mass index, CIMT: Carotid intima-media thickness, eGFR: Estimated glomerular filtration rate, GGT: Gamma-Glutamyl Transferase, HDL: highdensity lipoprotein, WBC: White blood cell

DISCUSSION

The present study showed in young and middle-aged men, age, HDL, eGFR, uric acid, and GGT had an independent relationship with HT in the long term. Although no statistical significance, BMI seemed to play a role in the development of HT. Hair whitening intensity and premature hair whitening did not predict HT. The study is the first to investigate the relationship between hair whitening and development of HT.

The current study has once again demonstrated that HT was prepared over the years before its clinical manifestations and that clinical HT is only the visible part of the iceberg. The increase in CIMT and plaque in the carotid before HT emerged is one of the most concrete evidence of this argument. Although it does not reach a significant level in multivariate analysis, the result that chronic inflammatory cells such as monocytes and lymphocytes were higher in the HT group also supports the issue. Studies have shown that chronic inflammation is involved in the development of HT.¹³ C-reactive protein levels were similar between the groups. That hs-CRP had not been used, or lack of inflammation due to low-risk patients in the study may explain this finding.

Higher waist circumference and BMI indicate a poor lifestyle and eating habits in patients with HT. The low HDL level was an independent predictor of HT development. The fact that HDL is a sedentary marker of lifestyle seems to be compatible with this finding.¹⁴ Lower eGFR in patients with HT might be indicative of a subclinical renal dysfunction. The uric acid and GGT levels were correlated with the development of HT in many clinical trials.⁷⁻⁸ Our research confirmed this data once more.

Hair follicles are complex structures, and the underlying mechanisms of pigment loss, causing hair whitening, are unclear. Disruption of DNA repair, loss of telomerase, androgen, inflammation, and decreased antioxidant capacity

are thought to lead the deterioration in melanin synthesis.¹⁵⁻¹⁶ Arck PC et al. showed the role of oxidative stress in the aging of human hair follicles.¹⁷ Inflammation and oxidation affecting melanocytes appear to be the main mechanisms of the relationship between hair whitening and atherosclerotic heart disease. Premature hair whitening is a risk factor for coronary artery disease and myocardial infarction.^{18,19} Our theory was that chronic inflammation and oxidative stress affecting hair pigments could predict HT development. However, there was no relationship between premature hair whitening and hair whitening intensity with HT development. This result may be due to other factors that play a more active role in hair whitening than inflammation and oxidative stress.

Bilirubin is a potent natural antioxidant and has been shown to have a protective effect from HT. However, the design of these studies differed from the present research. Female subjects, participants already diagnosed with HT, and factors difficult to follow, such as alcohol dependence, were not excluded in these studies.²⁰⁻²² Another possibility may be that the effect of bilirubin on HT is weak, and the power of our research could not reveal this effect.

It is noteworthy that cigarette smoking had no role in the development of HT even though it causes an immediate increase in blood pressure by triggering spontaneous sympathetic activity. Smoking is known to increase oxidative stress, but in the present study, there was no difference in the development of HT among smokers compared to non-smokers.^{23,24} Few epidemiological studies have confirmed this result.²⁵ Nevertheless, the consequence is paradoxical, considering the role of oxidative stress in the development of HT.

Obesity is one of the public health problems and a crucial risk for the development of cardiovascular diseases. In the HT group, BMI was on the border of obesity. Although there was no statistical significance, BMI was higher in the HT group, and there was a tendency to be significant in

multivariate analysis. Similarly, waist circumference was higher in the HT group. The relationship between BMI and waist circumference with HT coincides with the results from similar studies.^{26,27}

We found that, at 86 months of follow-up, the development of HT was at a rate of 32% in healthy male subjects. This rate would be higher if male subjects with diabetes or comorbid diseases were included in the study. The results show that proper ground is formed before HT occurs. Detection and prevention of this ground may cause delay and inhibition of HT development.

Limitations

This study was performed on a limited number of healthy males under the age of 50. It was conducted on a single ethnic population and a single geographical location. Due to the seasonal conditions of the region and the similarities of people's lifestyles, some results did not correspond to epidemiological data, including large populations. The fact that the intensity of hair whitening cannot be determined by a standardized method is a disadvantage for such studies. We believe that on premature hair whitening to predict the development of HT, researches with standardized tools in larger populations can give more accurate results.

CONCLUSION

Age, serum GGT, uric acid, HDL level, and eGFR have an independent relationship with HT development in healthy men under the age of 50. However, premature hair whitening has no role on predicting HT development.

Conflict of Interest

Authors have no conflict of interest to declare.

Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, or publication of this article.

Acknowledgements

Not applicable.

**Ethical Consent: Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp
Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik
Kurulu Başkanlığı, 09.09.2019, 219/123.**

References

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52. PMID: 15364185
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39(33):3021-104. PMID: 30165516
3. González J, Valls N, Brito R, Rodrigo R. Essential hypertension and oxidative stress: New insights. *World J Cardiol* 2014;6(6):353-66. PMID: 24976907
4. Paravicini TM, Touyz RM. Redox signaling in hypertension. *Cardiovasc Res* 2006;71:247-58. PMID: 16765337
5. Rodrigo R, Passalacqua W, Araya J, Orellana M, Rivera G. Implications of oxidative stress and homocysteine in the pathophysiology of essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;42:453-61. PMID: 14508229
6. Hirooka Y, Sagara Y, Kishi T, Sunagawa K. Oxidative stress and central cardiovascular regulation. Pathogenesis of hypertension and therapeutic aspects. *Circ J* 2010;74:827-35. PMID: 20424336
7. Mazzali M, Kanbay M, Segal MS, Shafiq M, Jalal D, Feig DI, et al. Uric acid and hypertension: cause or effect? *Curr Rheumatol Rep* 2010;12(2):108-17. PMID: 20425019
8. Onat A, Can G, Ornek E, Cicek G, Ayhan E, et al. Serum gamma-glutamyl transferase: independent predictor of risk of diabetes, hypertension, metabolic syndrome, and coronary disease. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:842-8. PMID: 21633402
9. Trüeb RM. Oxidative Stress in Ageing of Hair. *Int J Trichology* 2009;1(1):6-14. PMID: 20805969
10. Kocaman SA, Çetin M, Durakoğlugil ME, Erdoğan T, Çanga A, Çiçek Y, et al. The degree of premature hair graying as an independent risk marker for coronary artery disease: a predictor of biological age rather than chronological age. *Anadolu Kardiyol Derg* 2012;12:457-63. PMID: 22677402
11. Schnohr P, Lange P, Nyboe J, Appleyard M, Jensen G. Grey hair, baldness and wrinkles in relation to myocardial infarction: the Copenhagen City Heart Study. *Am Heart J* 1995;130:1003-10. PMID: 7484729
12. Kablak-Ziemicka A, Tracz W, Przewlocki T, Pieniazek P, Sokolowski A, Konieczynska M. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. *Heart* 2004;90:1286-90. PMID: 15486123
13. De Miguel C, Rudemiller NP, Abais JM, Mattson DL. Inflammation and hypertension: new understandings and potential therapeutic targets. *Curr Hypertens Rep* 2015;17(1):507. PMID: 25432899
14. Kodama S, Tanaka S, Saito K, Shu M, Sone Y, Onitake F, et al. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007;167(10):999-1008. PMID: 17533202
15. Van Neste D, Tobin DJ. Hair cycle and hair pigmentation: Dynamic interactions and changes associated with aging. *Micron* 2004;35:193-200. PMID: 15036274
16. Kausar S, Thody AJ, Schallreuter KU, Gummer CL, Tobin DJ. A fully functional proopiomelanocortin /melanocortin-1 receptor system regulates the differentiation of human scalp hair follicle melanocytes. *Endocrinology* 2005;146:532-43. PMID: 15498881
17. Arck PC, Overall R, Spatz K, Liezman C, Handjiski B, Klapp BF, et al. Towards a "free radical theory of graying": melanocyte apoptosis in the aging human hair follicle is an indicator of oxidative stress induced tissue damage. *FASEB J* 2006;20:1567-9. PMID: 16723385
18. Pomerantz HZ. The relationship between coronary heart disease and the presence of certain physical characteristics. *Can Med Assoc J* 1962;86:57-60. PMID: 14487723
19. Schnohr P, Lange P, Nyboe J, Appleyard M, Jansen G. Grey hair, baldness and wrinkles in relation to myocardial infarction: the Copenhagen City Heart Study. *Am Heart J* 1995;130:1003-10. PMID: 7484729
20. Horsfall LJ, Nazareth I, Petersen I. Cardiovascular Events as a Function of Serum Bilirubin Levels in a Large, Statin-Treated Cohort. *Circulation* 2012;126(22):2556-64. PMID: 23110860
21. Wang L, Bautista LE. Serum bilirubin and the risk of hypertension. *Int J Epidemiol* 2015;44(1):142-52. PMID: 25541554
22. Kunutsor SK, Kienecker LM, Burgess S, Bakker SJL, Dullaart RLP. Circulating Total Bilirubin and Future Risk of Hypertension in the General Population: The Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease (PREVEND) Prospective Study and a Mendelian Randomization Approach. *J Am Heart Assoc* 2017;6(11): e006503. DOI: 10.1161/JAHA.117.006503. PMID: 29133521
23. J F Donohue. Ageing, smoking and oxidative stress. *Thorax* 2006;61(6):461-2. PMID: 16738041
24. Van der Vaart H, Postma DS, Timens W, Ten Hacken NHT. Acute effects of cigarette smoke on inflammation and oxidative stress: a review. *Thorax* 2004;59(8):713-21. PMID: 1528239
25. Green MS, Jucha E, Luz Y. Blood pressure in smokers and nonsmokers: epidemiologic findings. *Am Heart J* 1986;111:932-40. PMID: 3706114
26. Çoner A, Gençtoğ G, Akıncı S, Altın C, Müderrisoğlu H. Assessment of Vascular Inflammation and Subclinical Nephropathy in Exaggerated Blood Pressure Response to Exercise Test. *Blood Press Monit* 2019;24(3):114-9. PMID: 30969228
27. Sabuncu T, Bayram E, Kıyıcı S, Satman İ, Yumuk V, İzol AN. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019. 6. Baskı. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2019;33-4.

Retrospective Comparison of Matricectomy and Electrocauterization in the Treatment of Ingrown Toenail

Batan Ayak Tırnağı Tedavisinde Matrisektomi ve Elektro-koterizasyonun Retrospektif Karşılaştırılması

Mehmet Okuducu¹, Baris Mantoglu²

¹ Fatih Sultan Mehmet Education and Research Hospital, Department of General Surgery

² Sakarya University, Education and Research Hospital, Department of General Surgery

Yazışma Adresi / Correspondence:

Barış Mantoğlu

İstiklal Mh 335 sok Buyapı Diamond sitesi A blok A giriş D15 Serdivan/Sakarya

T: +90 505 815 93 79 E-mail: barismantoglu@gmail.com.tr

Geliş Tarihi / Received: 18.03.2020 Kabul Tarihi / Accepted: 02.06.2020

Orcid:

Mehmet Okuducu; <https://orcid.org/0000-0002-5484-1863>

Barış Mantoğlu; <https://orcid.org/0000-0002-2161-3629>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(2):285-290) DOI: 10.31832/smj.705982

Abstract

Objective	Although ingrown toenails are a common health problem, there is no consensus about a standard first-choice treatment. Different non-surgical and surgical interventions for ingrown toenails are available. Our aim was to compare two surgical treatment methods for ingrown toenails; matricectomy with electrocauterization (ME) and surgical matricectomy (SM).
Materials and Methods	A total of 111 patients with ingrown toenail were randomized into two groups: surgical matricectomy and matricectomy with electrocauterization. All cases were evaluated 1 day, 1 week, 3 and 6 months after treatment. Recurrence rates, visual analog scale (VAS) scores were compared.
Results	Postoperative 1st day mean VAS score in ME group was higher than SM group (1.94 vs 0.93), and our result was statistically significant, but there was no difference in 8th day VAS scores. Mean recurrence rate was higher in ME group compared to SM group (33.96% vs 1.72%) and this result was also statistically significant.
Conclusion	SM is more effective method compared to ME method in terms of postoperative pain and recurrence in the treatment of ingrown toenail.
Keywords	Ingrown Toenail; Matricectomy; Treatment

Öz

Amaç	Batık ayak tırnakları yaygın bir sağlık problemi olmasına rağmen, standart birinci seçenek tedavi konusunda fikir birliği yoktur. Batık ayak tırnakları için farklı cerrahi olmayan ve cerrahi müdahaleler mevcuttur. Amacımız batık ayak tırnaklarında iki cerrahi tedavi yöntemini karşılaştırmaktır; elektro-koterizasyonlu matrisektomi (EKM) ve cerrahi matrisektomi (CM).
Gereç ve Yöntemler	Ayak tırnağı batmış toplam 111 hasta randomize olarak iki gruba ayrıldı: cerrahi matrisektomi ve elektro-koterizasyonlu matrisektomi. Tüm olgular tedaviden 1 gün, 1 hafta, 3 ve 6 ay sonra değerlendirildi. Nüks oranları, görsel analog skala (GAS) skorları karşılaştırıldı.
Bulgular	ME grubunda postoperatif 1. gün ortalama GAS skoru SM grubundan daha yüksekti (1.94'e karşı 0.93), ve istatistiksel olarak anlamlıydı, ancak 8. gün VAS skorlarında fark yoktu. Ortalama nüks oranı ME grubunda SM grubuna göre daha yüksekti (% 33.96'ya karşı % 1.72), ve bu sonucumuza istatistiksel olarak anlamlıydı.
Sonuç	SM, batık ayak tırnağının tedavisinde postoperatif ağrı ve nüks açısından ME yöntemine göre daha etkili bir yöntemdir.
Anahtar Kelimeler	Tırnak Batması; Matrisektomi; Tedavi

INTRODUCTION

An ingrown toenail is a common nail disorder causing discomfort and morbidity. Patients usually present with pain, drainage, infection, difficulty in walking, and discomfort.¹⁻⁴

The etiological factors are various and include poor foot hygiene, improper nail trimming, genetic factors, inadequately fitting shoes, pregnancy, obesity, direct trauma to the toe or nail, fungal infections of the nail are some of the reasons.⁵⁻⁹

Three clinical stages of this entity have been described by Heifetz.¹⁰ Stage 1 ingrown toenail, characterized by erythema, slight edema, and pain with pressure to the lateral nail fold. Stage 2 ingrown toenail marked increased symptoms, drainage and infection. Stage 3 ingrown toenail, magnified symptoms, granulation tissue, and lateral nail-fold hypertrophy.

Treatment techniques can be divided into two categories: non-surgical and surgical interventions.¹¹ Currently many surgical interventions for treating ingrown toenail have been described such as nail avulsion, wedge excision, reduction and removal of the lateral nail fold, excision of the nail bed, amputation of the tip of the toe, surgical segmental matrix excision, and segmental matrix horn cauterization using phenol, sodium hydroxide, and trichloroacetic acid.^{12,13} Conservative treatment includes methods to protect the lateral nail fold from the offending distal nail edge. In the context of conservative treatment taping, packing with cotton or dental floss, gutter treatment, or nail braces or similar devices are available, but these treatment methods require excellent patient compliance.^{2,12,13} Partial or complete nail avulsion is successful in treatment of the disease only 30% of patients.^{14,15} Incision of nail matrix and nail fold was first described by Winogard in 1936. This procedure describes partial D-excision of the nail, nail fold, matrix and nail plate with granulation tissue. Surgical intervention is generally recommended for

stage 2 and 3 diseases, and the optimal surgical therapy for ingrown toenail is still controversial.^{1,3,12,16-19} The main objective of this study was to compare the two methods of surgical matricectomy (SM) and matricectomy with electrocauterization (ME), particularly in terms of recurrence and postoperative pain.

MATERIALS and METHODS

Our prognostic cohort study included a total of 111 patients with ingrown toenails at Sakarya University Training and Research Hospital between June 2018 and December 2018. Ingrown toenail approaches of two different general surgeons were compared in this study (one surgeon, surgical matricectomy and the other matricectomy via electrocauterization). Our study complied with research and publication ethics. Informed consent was obtained from all patients included in the study. Ethics committee approval of this study was obtained from Sakarya University Ethics Committee (Ethics Committee number:71522473/050.01.04/82 date: 02/10/2019-E.12315). Patients were assigned into one of the two groups according to their hospital protocol number (odd numbers as SM group (n=58) and dual numbers as ME group (n=53)). Patients were staged according to Heifetz's staging system.⁵ Fifty-seven patients were stage III, 54 patients were stage II. The selection criteria included any patient aged 16-50 with stage II or stage III ingrown toenail admitted to the General Surgery Clinic of Sakarya University Education and Research Hospital.

Demographic characteristics, healing times, recurrences, pain scores were recorded, and patients were evaluated 1 day, 1 week, 1 month, 3 months and 6 months after the surgery. All patients were followed up for a minimum of 6 months with a mean follow up period of 22 months. Visual analog scale (VAS) was used for pain evaluation. Patients who had infected ingrown toenails were initially treated by antibiotics.

Surgical technique

All patients were treated with the same surgeons and with the same surgical procedures. The toe and nearby area were disinfected with povidone-iodine solution. Digital ring block was performed with 1% lidocaine without epinephrine (Figure 1). A tourniquet was applied at the base of the toe to ensure hemostasis. A vertical incision was made along the effected side of the nail. Incision line has been extended up to 4-5 mm above the nail-skin border including nail bed.



Figure 1. Ring block of the toe

For SM group, starting from the upper end of the nail fold an oblique incision performed to remove nail fold, nail matrix and granulation tissue. The white colored germinal matrix at the lateral fold and over the distal phalanx completely excised (Figure 2).



Figure 2. Excision of nail matrix

For ME group, no nail fold was removed just the nail matrix was destructed with electrocautery and effected side nail was removed. Flat electrode was placed over the matrix where the nail plate has been removed. About 30 W of electrocoagulation current was applied for 3 to 8 seconds since a white appearance of nail matrix was detected (Figure 3).



Figure 3. Nail matrix destruction with electrocautery

The defects were not closed with sutures in both groups. The tourniquet was released and a compression bandage with antibiotic ointment was applied to the patient's toe. On the second day this bandage was removed, a simple dressing with povidone-iodine was used. The dressing was changed daily for 10 days. Patients were called on the first and eighth day after the surgery and other follows were made with telephone questionnaire or with direct reference.

Descriptive analyses were performed to provide information on general characteristics of the study population. Kolmogorov-Smirnov test was used to evaluate whether the distributions of numerical variables were normal. Accordingly, Kruskal Wallis test were used to compare the numeric variables. Mann Whitney U test were used to compare the numeric variables between two groups. The numeric variables were presented as mean standard deviation. Categorical variables were compared by Chi-Square test. Categorical variables were presented as a count and percentage. A p-value <0.05 was considered significant.

Analyses were performed using SPSS statistical software (IBM SPSS Statistics, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

RESULTS

Seventy of patients were (63.06%) male and 41 (36.94%) were female and mean age was 24.36 ± 1.56 years. Demographic characteristics of patients in groups were shown in table 1. Frequency of ingrown toenail in males was more common. There was no intra-operative surgical complication. None of the patients developed postoperative complications such as neurovascular, or deep tissue infection. Postoperative first day mean VAS scores were significantly higher for ME group compared to SM group (1.94 vs 0.93, $<0,001$) (Table 2). The wounds were checked on the first and the eighth days postoperatively. There was 1 recurrence in SM group (1.72 %) and 18 recurrences in ME group (33.96 %) and this difference was statistically significant (Table 2).

Table 1. Demographic characteristics of Surgical Matricectomy and Matricectomy with electrocauterization group

Parameters	SM group (n=58)	ME group (n=53)
Age	24,57 ± 1.58	24,13 ± 2.53
Sex, n (%) (41 F, 70 M)		
Male	36 (62.06%)	34 (64.20%)
Female	22 (37.94%)	19 (35.80%)
Grade, n (%)		
2	29 (50.00%)	27 (50.94%)
3	29 (50.00%)	26 (49.06%)
SM: Surgical Matricectomy, ME: matricectomy via electrocauterization,		

Table 2. Comparison of Surgical Matricectomy and Matricectomy via Electrocauterization group in terms of pain duration and recurrence rates

	SM group (n=58)	ME group (n=53)	P
Mean VAS score, 1st day	0.93	1.94	<0,001
Mean VAS score, 8th day	0.83	0.91	0,101
Recurrence rate	1 (1.72%)	18 (33.96%)	<0.001
SM: Surgical Matricectomy, ME: Matricectomy via Electrocauterization, VAS: visual analog scale			

DISCUSSION

Ingrown toenail is an important soft tissue disease that discomforts patients in their daily lives. Young adults mostly affected, but it may affect every age range.^{5,9,20} In our study, the mean age of the affected patients was 24.36 ± 1.56 years and it was found to be compatible with literature.

There is still no consensus on the best technique to treat ingrown toenail. Surgical or conservative therapies are available.^{21,22} In the technique of Winograd the recurrence rates of this technique was reported to be 1.7% - 27%.²³⁻²⁶ One of our most important findings at this point is that the recurrence rate in the SM group was 1.72% which was significantly different from ME group. It is also important to completely and reliably remove the ingrown nail to avoid recurrence. The significant decrease in the recurrence rate in the SM group may be due to the fact that electrocautery cannot produce sufficient destruction in the nail matrix.

Surgical therapy with phenol treatment is reported to be more effective than other invasive surgical procedures.²⁷ Damaging the surrounding tissues thus delayed postoperative healing is the main disadvantage of phenol usage.²⁸⁻³⁰ Almost the same therapeutic results have been obtained with laser matricectomy, but it is too expensive.^{10,31} When VAS scores were evaluated on the first postoperative day, we think that inflammation in the nail matrix induced by electrocauterization caused an increase in the VAS score. Neither phenol, electrocautery, nor laser matricectomy can perform a sharp confined matricectomy and may cause uncontrolled damage to surrounding tissues in a confined space. In this context, SM stands out in the treatment of ingrown toenail.

Although many techniques described recurrences in ingrown toenail, the rate remains almost the same. We believe that surgical skills and training are important factors. We had 1.72% recurrence at SM group and 33.96% recurrence at ME group. Optimal visualization of nail matrix is important and while cauterization of the matrix

to distinguish cauterized and non-cauterized areas may avoid recurrences. Some authors described techniques for visualizing the nail matrix.³²⁻³⁴ Even we retracted the nail fold to visualize the nail matrix, difficulties to understand enough penetration of electrocauterization to the nail matrix might cause higher recurrence rates at the ME group. As a result, ingrown toenails can easily be treated with surgical and non-surgical techniques. Applying technique must be selected due to patient's stage. We recommend SM with partial nail avulsion as a treatment of stage 2-3 ingrown toenails.

Conflict of Interest

None

Ethics Committee Approval

Sakarya University non-interventional ethics committee approval number:71522473/050.01.04/82 date: 02/10/2019-E.12315

References

1. Barreiros H, Matos D, Goula-o J, Serrano P, Joa-o A, Branda-o FM. Using 80% tri-chloroacetic acid in the treatment of ingrown toenails. *An Bras Dermatol* 2013;88:889-893.
2. Heidelbaugh JJ, Lee H. Management of the ingrown toenail. *Am Fam Physician* 2009;79:303-308.
3. Karaca N, Dereci T. Treatment of ingrown toenail with proximolateral matrix partial excision and matrix phenolization. *Ann Fam Med* 2012;10:556-559.
4. Korkmaz M, CoŖgec en E, Erdoglan Y, Bal A, Ozyurt K. Teenage patients with ingrown toenails: Treatment with partial matrix excision or segmental phenolization. *In-dian J Dermatol* 2013;58:327.
5. Richardson EG, Hendrix CL. Disorders of nail and skin. In: Canale ST, editors. *Campbell's Operative Orthopaedics*. Philadelphia : Mosby; 2003. p. 4171-4187.
6. Foulston J. *Ingrown toe nail*. In : Helal B, Wilson D, editors. *The foot*. New York: Churchill Livingstone; 1988. p. 858-867.
7. Bostanci S, Ekmekci P, Gurgey E. Chemical matricectomy with phenol for the treatment of ingrown toenail: A review of the literature and follow-up of 172 treated patients. *Acta Derm Venereol* 2001;81:181-183.
8. Laco JE. *Nail Surgery*. In : Vincent J Hetherington, editors. *Textbook of hallux valgus and forefoot surgery*. New York: Churchill Livingstone; 2000 p. 481-497.
9. Cameron PF. Ingrown toenails: An evaluation of two treatments. *Br Med J* 1981;283:821-822.
10. Wollina U. Modified Emmet's operation for ingrown nails using the Er:YAG laser. *J Cosmet Laser Ther* 2004;6:38-40.
11. Heidelbaugh JJ, Lee H. Management of the ingrown toenail. *Am Fam Physician* 2009;79:303-308.
12. Haneke E. Controversies in the treatment of ingrown nails. *Dermatol Res Pract* 2012;78:3924.
13. Khunger N, Kandhari R. Ingrown toenails. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012;78:279-289.
14. Grieg JD, Anderson JH, Ireland AJ, Anderson JR. The surgical treatment of ingrown toenails. *J Bone Joint Surg Br* 1991;73:131-133.
15. Palmer BV, Jones A. Ingrown toenails: the results of treatment. *Br J Surg* 1979;66:575-576.
16. Zараа I, Dorbani I, Hawilo A, Mokni M, Ben Osman A. Segmental phenolization for the treatment of ingrown toenails: technique report, follow up of 146 patients, and review of the literature. *Dermatol Online J* 2013;19:18560.
17. Talwar A, Puri N. A study on the surgical treatment of ingrowing toe nail with nail excision with chemical matricectomy versus nail excision alone. *Our Dermatol Online* 2013;4:32-34.
18. Kayalar M, Bal E, Toros T, Ozaksar K, GuErbuEz Y, Ademoglu Y. Results of partial matricectomy for chronic ingrown toenail. *Foot Ankle Int* 2011;32:888-895.
19. Knuistingh Neven A, van der Wouden JC. Interventions for ingrowing toenails. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD001541, 2012.
20. Tweede JH, Ranger I. A simple procedure with nail preservation for ingrown toe-nails. *Arch Emerg Med* 1985;23:149-154.
21. Singal A, Kaur I. Radio-frequency Ablation for Matricectomy in the Management of Ingrown Toenail: A Pilot Study. *J Cutan Aesthet Surg*. 2019;12(4):212-214.
22. Miquelão Canuto Verussa, M.J., Biselli Boarini, L.M. and Gabbi, T. "Super U" technique for ingrown nails: a tertiary hospital experience between 2011 and 2018. *Int J Dermatol*, 2020;59: 123-126.
23. Herold N, Houshian S, Riegels-Nielsen P. Prospective comparison of wedge matrix resection with nail matrix phenolization for the treatment of ingrown toenail. *J Foot Ankle Surg* 2001;40:390-395.
24. Richardson EG, Hendrix CL. Disorders of nail and skin. In: Canale ST, editors. *Campbell's Operative Orthopaedics*. Philadelphia : Mosby; 2003; 4171-4187.
25. Murray WR, Bedi BS. The surgical management of ingrowing toenail. *Br J Surg* 1975;62:409-412.
26. Kruijff S, van Det RJ, van dre Meer GT, van den Berg IC, et al. Partial matrix excision or orthonyxia for ingrowing toenails. *J Am Coll Surg* 2008;206:148-153.
27. Rounding C, Bloomfield S. Surgical treatments for ingrowing toenails. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD001541.
28. Yang KC, Li YT. Treatment of recurrent ingrown great toenail associated with granulation tissue by partial nail avulsion followed by matricectomy with a Sharpulse carbon dioxide laser. *Dermatol Surg* 2002;28:419-421.
29. Aksakal AB, Akar A, Erbil H, Onder M. A new surgical therapeutic approach to pincer nail deformity. *Dermatol Surg* 2001;27:55-57.
30. Ozdemir E, Bostanci S, Ekmekci P, Gurgey E. Chemical matricectomy with 10% sodium hydroxide for the treatment of ingrowing toenails. *Dermatol Surg* 2004;30:26-31.
31. Lin YC, Su HY. A surgical approach to ingrown nail: partial matricectomy using CO2 laser. *Dermatol Surg* 2002;28:578-580.
32. Leshin B, Whitaker DC. Carbon dioxide laser matricectomy. *J Dermatol Surg Oncol* 1988;14:608-611.
33. Serour F. Recurrent ingrown big toenails are efficiently treated by CO2 laser. *Dermatol Surg* 2002;28:509-512.
34. Takahashi M, Narisawa Y. Radical surgery for ingrown nails by partial resection of the nail plate and matrix using a carbon dioxide laser. *J Cutan Laser Ther* 2000;2:21-25.

Over Folliküllerinde ADAMTS 16 Ekspresyonu ve FSH, LH İlişkisi

ADAMTS 16 Expression and Correlation with FSH and LH in Ovarian Follicles

Arzu Şahin¹, Havva Erdem², Mürüvvet Akçay Çelik²,
Beyhan Mollamehmetoğlu³, Ali Aslan⁴, Hilal Balta⁵

¹ Uşak Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Uşak/ Türkiye

² Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ordu/ Türkiye

³ Trabzon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı, Trabzon/ Türkiye

⁴ Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ordu/Türkiye

⁵ Erzurum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı, Erzurum/Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Arzu Şahin

Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1 Eylül Kampüsü, Uşak-İzmir Karayolu 8. Km. 64200 Uşak, Türkiye

T: +90 276 221 21 21 /6265 E-mail : sahin-97@hotmail.com

Geniş Tarih / Received : 05.05.2020 Kabul Tarih / Accepted : 02.06.2020

Orcid :

Arzu Şahin: <https://orcid.org/0000-0002-8789-4582>

Beyhan Mollamehmetoğlu: <https://orcid.org/0000-0002-6275-3070>

Havva Erdem: <https://orcid.org/0000-0002-3074-0240>

Hilal Balta: <https://orcid.org/0000-0003-3745-9694>

Mürüvvet Akçay Çelik: <https://orcid.org/0000-0002-0335-4045>

Ali Aslan: <https://orcid.org/0000-0002-9674-5618>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(2):291-298) DOI: 10.31832/smj.732633

Bu çalışma, Trakya Üniversitesi tarafından 2017 Kasım ayında düzenlenen "1.st International Health Sciences Congress" kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Öz

Amaç	"A Disintegrin-like and Metalloproteinase with Thrombospondin type-1 motif" (ADAMTS) proteinleri, transmembran glikoproteinlerdir. ADAMTS ailesindeki proteazlarda disregülasyon veya fonksiyonel değişiklikler, polikistik over sendromu ve prematür over yetmezliği gibi üreme bozukluklarıyla ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada; follikül epitelinde ADAMTS-16 ekspresyonunun follikül stimülant hormon (FSH) ve lüteinleştirici hormon (LH) ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.
Gereç ve Yöntem	Çalışmaya 2013-2015 yılları arasında oofektomi ameliyatı geçirmiş olan ve alınan doku örnekleri patoloji bölümüne gönderilen, 18-55 yaş aralığında toplam 78 vaka dahil edildi. Grup 1; 45 yaş altı ve grup 2; 45-55 yaş arası olmak üzere iki grup oluşturuldu. Retrospektif olan çalışmada vakalara ait parafin bloklardan polilizinli lam üzerine, 3 mikrometre kalınlığında kesitler alındı. Bu kesitlere ABC tekniği ile immunohistokimyasal olarak FSH, LH ve ADAMTS-16 uygulandı. Işık mikroskopu altında boyanma değerlendirilirken; yok, hafif boyanma:1, orta:2, şiddetli:3 olarak derecelendirildi. Doku örneklerinde yapılan patolojik inceleme sonrasında LH, FSH, ADAMTS-16 boyanma sonuçlarının birbirleriyle ve hastaların yaşı ile arasındaki bağımlılık yapısı istatistiksel olarak değerlendirildi. Tüm istatistiksel hesaplamalar SPSS 19.0 V istatistik paket programında yapılmış olup bulgular sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi.
Bulgular	Hastalardan alınan örneklerdeki patolojik inceleme sonrasında yapılan LH, FSH ve ADAMTS-16 boyanma sonuçlarının hastaların yaşına göre değişmediği belirlendi (sırasıyla p=0,215, p=0,665 ve p=0,508). Ayrıca LH boyanma sonuçlarının; FSH ve ADAMTS-16 boyanma sonuçlarına bağlı olarak değiştiği belirlendi (sırasıyla p değeri; p<0,001, p=0,013). FSH boyanma sonuçlarının ise ADAMTS-16 boyanma sonuçlarına göre değişiklik göstermediği tespit edildi (p=0,308).
Sonuç	LH boyanma sonuçlarının; FSH ve ADAMTS-16 boyanma sonuçlarına göre de önemli derecede değiştiği belirlendi. Over fonksiyonlarını değerlendirmede LH, FSH'nın yanı sıra ADAMTS-16 düzeylerinin incelenmesi de önemli katkı sağlayacaktır.
Anahtar Kelimeler	Oofektomi; ADAMTS-16; FSH; LH.

Abstract

Objective	A Disintegrin-like And Metalloproteinase with Thrombospondin type-1 motif (ADAMTS) proteins are transmembrane glycoproteins. Dysregulation or functional changes in the proteases in the ADAM TS family are related to reproductive disorders like polycystic ovarian syndrome and premature ovarian failure. In this study, an attempt was made to determine the correlation between ADAMTS-16 expression with follicle stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) in follicular epithelium.
Materials and methods	A total of 78 cases, whose age range was 18-55 years, who had undergone oophorectomy operation between 2013-2015 and whose tissue samples were sent to the pathology department, were included in the study. Group 1; under 45 and group 2; 45-55 years old were formed. This study is a retrospective study. From the paraffin blocks belonging to the cases, 3 micrometer thick sections were taken on the polilizin slide. FSH, LH and ADAMTS-16 were applied immunohistochemically to these sections with ABC technique. While the staining is evaluated under light microscope; None: 0, mild staining: 1, medium: 2, severe: 3. In the study, chi-square analysis was used to examine the dependence structure of LH, FSH, ADAMTS-16 staining results between each other and the age of the patients after the pathological examination on the samples taken from the patients. All statistical calculations are made in SPSS 19.0 V statistical package program and the findings are expressed as number (n) and percent (%).
Results	LH, FSH and ADAMTS-16 staining results after the pathological examination on the samples taken from the patients did not change according to the age of the patients (p= 0.215, p= 0.665 and p= 0.508, respectively). In addition, LH staining results; It was determined to change depending on FSH staining results and ADAMTS-16 staining results (p value, p <0.001, p= 0.013, respectively). FSH staining results did not change according to ADAMTS-16 staining results (p> 0.05).
Conclusion	LH staining results; It was also determined that it changed significantly according to FSH staining results and ADAMTS-16 staining results. In addition to LH, FSH, ADAMTS-16 levels will be important in evaluating ovarian functions.
Keywords	Ooforectomy; ADAMTS-16; FSH; LH.

GİRİŞ

“A Disintegrin-like and Metalloproteinase with Thrombospondin type-1 motif” (ADAMTS) ‘ler hem memelilerde hem de omurgasızlarda bulunan bir ekstrasellüler proteaz ailesidir. ADAMTS ailesinin üyeleri, A Disintegrin and Metalloproteinase (ADAM) ailesi üyelerinden, çok sayıda kopyası bulunan thrombospondin 1 benzeri tekrarlar ile ayrılır. ADAMTS’ler modular organizasyon, protein sekansı, gen sekansı ve substrat tercihinin korunmuşluğu ile gruplandırılırlar. ADAMTS-1 ilk kez 1997 yılında kaşeksik kolon kanseri modelinde yüksek oranda ifade edilen bir gen olarak gösterilmiştir.¹

ADAMTS ailesi üyeleri, bir propeptid bölge, bir metalloproteinaz bölgesi, bir disintegrin benzeri alan ve bir trombospondin tip 1 (TS) motifini içeren birkaç farklı protein modülünü paylaşmaktadır. Bu ailenin bireysel üyeleri, C terminali TS motiflerinin sayısından farklıdır ve bazıları eşsiz C-terminal alanlarına sahiptir. ADAMTS ailesi, 19 adet salgılanmış proteinaz içermektedir.^{2,3} Filogenetik olarak, enzim ailesi, bir dereceye kadar görevlendirilen fonksiyonla korelasyon gösteren sekiz kademeye ayrılır⁴. Diğer metalloproteinazlardan farklı olarak, ADAMTS üyeleri, enzimlerin C-terminal bölgelerinde bulunan, protein tanıma ve matris lokalizasyonunu etkileyen çeşitli eksositler nedeniyle, dar bir substrat özgüllüğünü göstermektedir.^{5,6,7}

Bu enzimler, çeşitli dokulardaki hücre dışı matris proteinlerinin düzenlenmesi işlevinde önemli rol oynamaktadırlar. ADAMTS proteazlar agrekan, versikan ve brevikanı parçalama, prokollejenin ve von willebrand faktörün işlenmesinde görev alır. Bağ doku organizasyonu, koagülasyon, inflamasyon, artrit, anjiyogenez ve hücre göçü gibi pek çok önemli role sahip olduğu da gösterilmiştir.¹ Ayrıca; ADAMTS’ler kadın ve erkek üreme sistemi bozuklukları gibi hastalıklar ile de ilişkilendirilmiş transmembran glikoproteinlerdir. ADAMTS ailesinde yer alan proteinler, hücre membranında bulunan ve çok sayıda bölgeye sahip olan çinko bağımlı metalloproteinazlardır.^{8,9}

ADAMTS proteazları ile ilgili son zamanlarda yapılan birçok çalışma da bu ailenin birçok etkilerinin olduğu vurgulanmıştır; özellikle üreme sistemi üzerine olan etkileri oldukça önemlidir.² Üreme organları yetişkin organlar arasında benzersizdir. Çünkü normal işlevlerinin anahtar bir unsuru olarak sürekli doku yenileme sürecinden geçmelidirler. Döllenme, implantasyon, plasantasyon, gebelik ve doğumun yanı sıra kalıcı olgunlaşma ve yeni gametlerin bırakılması süreçleri, doğurganlığı desteklemek için sürekli yenilenmesi gereken dokuların periyodik gelişimi ve regresyonunu içerir. ADAMTS ailesinin, üreme organlarının her birinin gelişimi ve işlevi için gerekli olan doku morfogenezinin pek çok yönüne katkıda bulunduğu gösterilmiştir. ADAMTS ailesindeki proteazlarda dis-regülasyon veya fonksiyonel değişiklikler, polikistik over sendromu (PCOS) ve prematür over yetmezliği (POF) gibi üreme bozukluklarıyla ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde, ADAMTS enzimlerinin proteolitik substratları aynı zamanda üreme fonksiyonuyla da ilişkilendirilmiştir.^{10,11,12}

İnsan dokusunda yapılan bazı çalışmalarda; ADAMTS-16’nın ilk ekspresyonunun fetal akciğer ve böbrek dokusunda tespit edildiği bildirilmiştir. Daha sonra ki çalışmalarda; ADAMTS-16 mRNA’sının yetişkin beyin ve yumurtalıklarında yüksek oranda ekspresyon gösterdiği ifade edilmiştir.^{7,13} Yumurtalıklarda ADAMTS-16; ağırlıklı olarak pre-ovuluar folliküllerin parietal granülosa hücrelerinde eksprese edilir. Gen ekspresyonu, granülosa hücrelerindeki follikül uyarıcı hormon ve forskolin ile indüklenebilir, bu da cAMP yolunun bu sistemdeki regülasyonunda yer alabileceğini düşündürür.^{11,14}

ADAMTS-16 hem böbrekte hem de yumurtalıkta yüksek derecede eksprese edilirken, burada pre-ovuluar folliküllerin parietal granülosa hücrelerinde ağırlıklı olarak eksprese edildiği bildirilmiştir, ancak kumulus oophorus hücrelerinde hafifçe eksprese edildiği görülmüştür. Ayrıca LH’nin ADAMTS-16’nın ekspresyonunda daha az bir etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. ADAMTS-16, proteazlar için yaygın bir substrat olan alfa-2 makroglobülini (MG)

parçalayabilir ve bu da foliküler follikül sıvısında yüksek konsantrasyonlarda bulunur.^{11,14,15}

Ayrıca ADAMTS-16; ovaryumlarının düzenli ve yeterli fonksiyon göstermesi gibi normal yumurtalık fizyolojisinde önemli rol oynamaktadır.¹⁶ Bir diğer yandan ADAMTS-16'nın invitro çalışmalarda granuloza hücrelerinde hem FSH hem de LH indüksiyonunu artırdığı gösterilmiştir.¹⁷ ADAMTS proteazlar hem erkek hem de kadın gonadlarının gelişiminde, sperm-yumurta füzyonu ve konseptürün implantasyonunda da önemli etkilere sahiptirler.^{11,18,19}

ADAMTS proteazlarının rollerine yeni bir bakış açısı; infertiliteyi gidermeye yardımcı olacak, terapötik hedefler üretmek için klinik potansiyel ile doğurganlığın ardındaki moleküler mekanizmaları daha derinlemesine anlamayı, üreme organlarının işlev bozukluğunu öngören biyolojik belirteçleri geliştirmeyi sağlayacaktır.

Bu çalışmanın amacı; follikül epitelinde ADAMTS-16 ekspresyonunun FSH ve LH düzeyi ile olası ilişkisini araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya 2013-2015 yılları arasında Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine ve Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvurup aldığı tanı sonunda ooferektomi geçirmiş, alınan doku örnekleri de patoloji bölümüne gönderilen vakalar alındı. Retrospektif ve kesitsel araştırma olan bu çalışmada vakaların raporları arşivden çıkarılarak, hastalara ait yaş ve cinsiyet verileri rapor edildi. Çalışmaya; 18-55 yaş aralığında olan toplam 78 vaka dahil edildi. Grup 1; 45 yaş altı (n=25) ve grup 2; 45-55 yaş arası (n=53) olmak üzere iki grup oluşturuldu. Çalışmaya; diyabet, kalp yetmezliği, kronik böbrek hastalığı ve bilinen kronik kan hastalığı tanısı (trombositik purpura, hemofili, aplastik anemi vb) almış hastalar dahil edilmedi. Çalışma için yasal ve etik izinler Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan

02.11.2015 tarihinde ve 2015/7 karar sayısı ile alındı.

Doku Örneklerinin Hazırlanması

Vakalara ait parafin bloklardan polilizinli lam üzerine, 3 mikrometre kalınlığında kesitler alındı. Kesitler 1 saat 60 °C'de tutulduktan sonra ksilol ve alkol adımları uygulandı. Kesitler, %3'lük hidrojen peroksit çözeltisi içinde 10 dakika süreyle inkübe edildi, daha sonra 5 dakika boyunca damıtılmış su içinde yıkandı. Antijen retrieval aşaması uygulandı. İmmünohistokimyasal boyama avidin-biotin kompleksi tekniği kullanılarak yapıldı. Daha sonra kesitler üç defa 2 dakika süre ile PBS (fosfat buffer solüsyonu) ile yıkandı. Bu kesitlere ABC tekniği ile immünohistokimyasal olarak primer antikorlar olan; ADAMTS-16 (Origene laboratories'e ait TA322059 katalog numaralı (1/200 dilüsyonla)), FSH (CellMarque laboratories'e ait 207R-14 katalog numaralı (1/300 dilüsyonla)) ve LH (CellMarque laboratories'e ait 209A-14 katalog numaralı (1/300 dilüsyonla)) uygulandı. Kesitler, 3-amino-9-etilkarbazol ve kromojen substrat (10 dakika) içerisinde durulandı. Suyla yıkandı. Hematoksilen (3 dakika) ile boyandı ve sırasıyla balzam ile kapatıldı. Boyanan slaytlar Nikon Eclipse Niu mikroskobu ile incelendi ve fotoğraflar çekildi. İmmünohistokimyasal slaytların derecelendirilmesi semi kantitatif olarak yapıldı. Işık mikroskobu altında boyanma değerlendirilirken; 0 boyanma yok, 1 (%10'undan az) hafif boyanma, 2 (%10 ila %50'si arasında) orta şiddette boyanma ve 3 (%50'sinden fazlası), güçlü boyanma olarak değerlendirildi.¹⁶ Değerlendirmede, pozitif boyanma şiddeti stromal hücrelerde ve follikül epitelinde epitel hücrelerinde tespit edildi.

Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmada hastalardan alınan örnekler üzerinde yapılan patolojik inceleme sonrasında yapılan LH, FSH, ADAMTS-16 boyanma sonuçlarının (yok, var) birbirileri ve hasta yaşlarıyla arasındaki bağımlılık yapısını incelemek amacı ile ki-kare analizi kullanıldı. Süreklilik varsa yımının sağlanması için her bir hücreye düşen beklenen değer sayısının en az 5 olması gerekir. Herhangi bir hücrede bu sağlanmadığı takdirde bunun düzeltilmesi için iki

yol vardır.

- Uygun satırları veya sütunları birleştirme,
- Yates düzeltilmesini uygulama (2x2'lik tablolarda).

Ancak çok gözlü düzenlerde, Yates düzeltmesi yapılmaz.20 Bu nedenle çalışmada beklenen değer sayısı <5 olan satır veya sütunlar diğer satır ve sütunlar ile birleştirilmiştir (Yoğun bir şekilde boyanma görülme durumu orta şiddette boyanma görünme durumuna ait, orta düzey boyanma görülme durumu hafif boyanma görünme durumuna ait bulgular). Tüm istatistiksel hesaplamalar SPSS 19.0 V istatistik paket programında yapılmış olup bulgular sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmada hastalardan alınan örnekler üzerinde yapılan patolojik inceleme sonrasında yapılan LH, FSH, ADAMTS-16 boyanma sonuçlarının hastaların yaşına bağlı olarak değişip değişmediği sırası ile Tablo 1, Tablo 2 ve Tablo 3'de verilmiştir. Hastalardan alınan örneklerde patolojik inceleme sonrasında yapılan LH, FSH ve ADAMTS-16 boyanma sonuçlarının hastaların yaşına göre değişmediği belirlenmiştir (p değerleri sırasıyla; p=0,215, p=0,665, p=0,508).

Yaş	n (%)	Boyanma		Toplam
		Yok	Hafif şiddette	
45 yaş altı	n (%)	9 (40,90)	13 (59,10)	22 (100,0)
45-55 yaş arası	n (%)	30 (56,60)	23 (43,40)	53 (100,0)
Toplam	n (%)	39 (52,00)	36 (48,00)	75 (100,0)
$\chi^2: 1,534$ p=0,215				
LH: Lüteenleştirici hormon.				

Yaş	n (%)	Boyanma		Toplam
		Yok	Hafif şiddette	
45 yaş altı	n (%)	10 (45,46)	12 (54,54)	22 (100,0)
45-55 yaş arası	n (%)	27 (50,94)	26 (49,06)	53 (100,0)
Toplam	n (%)	37 (49,33)	38 (50,67)	75 (100,0)
$\chi^2: 0,187$ p=0,665				
FSH: Follikül uyarıcı hormon.				

Yaş	n (%)	Boyanma			Toplam
		Yok	Hafif şiddette	Orta Şiddette	
45 yaş altı	n (%)	3 (13,04)	9 (39,13)	11 (47,83)	23 (100,0)
45-55 yaş arası	n (%)	6 (11,32)	28 (52,83)	19 (35,85)	53 (100,0)
Toplam	n (%)	8 (10,67)	37 (49,33)	30 (40,00)	75 (100,0)
$\chi^2: 1,299$ p=0,508					
ADAMTS-16: A Disintegrin-like and Metalloproteinase with Thrombospondin type-1 motif-16.					

Çalışmada hastalardan alınan örneklerde yapılan patolojik inceleme sonrasında LH boyanma sonuçlarının FSH ve ADAMTS-16 boyanma sonuçlarına bağlı olarak değişip değişmediği sırası ile Tablo 4 ve Tablo 5'de verilmiştir. Hastalardan alınan örnekler üzerinde yapılan patolojik inceleme sonrasında LH boyanma sonuçlarının FSH (p<0,001) ve ADAMTS-16 boyanma sonuçlarına göre değiştiği belirlenmiştir (p=0,013).

Çalışmada yapılan FSH boyanma sonuçlarının ADAMTS-16 boyanma sonuçlarına bağlı olarak değişip değişmediği ise Tablo 6'da verilmiştir. FSH boyanma sonuçlarının ADAMTS-16 boyanma sonuçlarına göre değişmediği tespit edilmiştir (p=0,308). Ayrıca elde edilen verilerle ilgili boyama sonuçları Resim 1 -3'te gösterilmiştir.

Tablo 4. LH boyanma sonuçlarının FSH boyanma sonuçlarına göre dağılımı.

LH Boyanma		FSH Boyanma		Toplam
		Yok	Hafif şiddette	
Yok	n (%)	28 (71,79)	11 (28,21)	39 (100,0)
Hafif şiddette	n (%)	9 (25,00)	27 (75,00)	36 (100,0)
Toplam	n (%)	37 (49,33)	38 (50,67)	75 (100,0)

χ^2 : 16,40 p<0,001
LH: Lüteenleştirici hormon. FSH: Follikül uyarıcı hormon.

Tablo 5. LH boyanma sonuçlarının ADAMTS-16 boyanma sonuçlarına göre dağılımı.

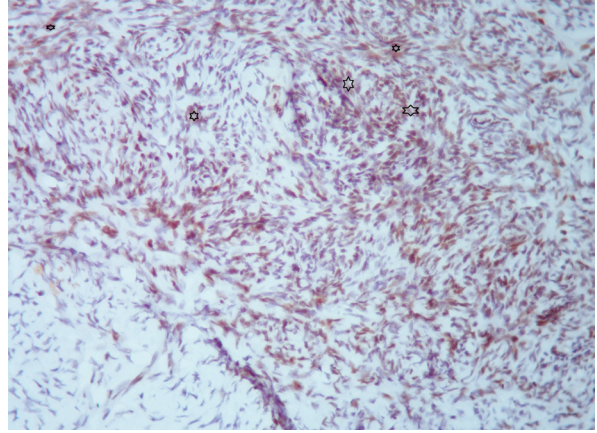
LH Boyanma		ADAM TS -16 Boyanma			Toplam
		Yok	Hafif şiddette	Orta Şiddete	
Yok	n (%)	7 (17,95)	22 (56,41)	10 (25,64)	39 (100,0)
Hafif şiddette	n (%)	1 (2,78)	15 (41,67)	20 (55,55)	36 (100,0)
Toplam	n (%)	8 (10,67)	37 (49,33)	30 (40,00)	75 (100,0)

χ^2 : 9,052 p=0,013
LH: Lüteenleştirici hormon. ADAMTS-16: A Disintegrin-like and Metalloproteinase with Thrombospondin type-1 motif-16.

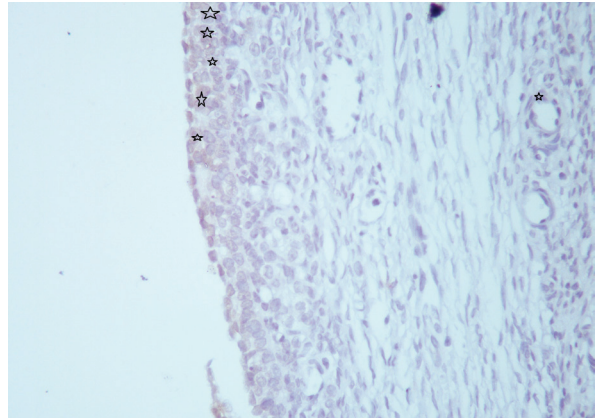
Tablo 6. FSH boyanma sonuçlarının ADAMTS-16 boyanma sonuçlarına göre dağılımı.

FSH Boyanma		ADAM TS -16 Boyanma			Toplam
		Yok	Hafif şiddette	Orta Şiddete	
Yok	n (%)	6 (16,22)	18 (48,60)	13 (35,11)	37 (100,0)
Hafif şiddette	n (%)	2 (5,31)	19 (50,01)	17 (44,72)	38 (100,0)
Toplam	n (%)	8 (10,67)	37 (49,33)	30 (40,00)	75 (100,0)

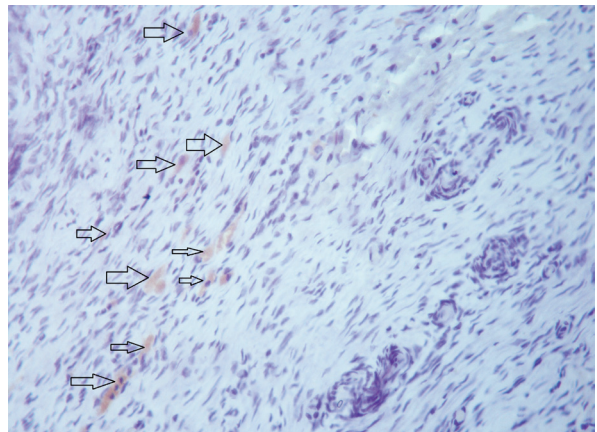
χ^2 : 2,547 p=0,308
FSH: Follikül uyarıcı hormon. ADAMTS-16: A Disintegrin-like and Metalloproteinase with Thrombospondin type-1 motif-16.



Resim 1. ADAMTS -16 ile stromal hücrelerde sitoplazmik, şiddetli boyanma (yıldız) (x400).



Resim 2. FSH ile follikül epiteli ve over yüzey epitelinde orta derecede, sitoplazmik boyanma (yıldız) (x400).



Resim 3. LH ile stromal hücrelerde hafif, sitoplazmik boyanma (oklar) (x400)

TARTIŞMA

Follkilogenezis boyunca ADAMTS proteazların birçoğunun salgılandığının görüldüğü ve ovariyal follükül sıvısında ADAMTS-16 miktarının da önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir. Follükül hücrelerinin büyümesinde etkili oldukları, ovulasyonda ve korpus luteum oluşumunda rol aldığı birçok çalışmada bildirilmiştir.^{15,16,21,22}

Hipofizden salgılanan FSH hormonu, kadınlarda; ovaryumları uyatarak follükül üretimini artırır, aynı zamanda ovaryumlarda bulunan follüküllerde östrojen hormon salgısını düzenler. Hem FSH, LH, östrojen gibi hormonlar hem de ADAMTS proteazları birçok etken üreme fonksiyonları üzerine önemli etkilere sahiptir. Üreme sistemi üzerine etkili faktörleri ve bu faktörlerin birbiriyle kolerasyonunu inceleyen birçok çalışma yapılmıştır.^{21,22}

Yapmış olduğumuz çalışmada; FSH, LH ve ADAMTS-16 düzeylerinin çalışmaya katılan bireyde yaşa bağlı bir değişim göstermediği tespit edildi. Bu durumun çalışma grubunu oluşturan (Grup 1; 45 yaş altı ve grup 2;45-55 yaş arası) gruplarda ki yaş aralığının fazla olmaması ile ilgili olabileceğini düşündürmüştür.

Jung-A Pyun ve arkadaşları 75 kişiden oluşan prematür overiyal yetmezlik hastası üzerinde yapmış oldukları çalışmaları sonucunda; ADAMTS-16 genlerinin polimorfizmlerinde sinerjistik etkileşimlerinin artmış olduğunu ve kadınlarda prematür overiyal yetmezlik sendromlarında miktarının sorgulanması gerektiğini ifade etmişlerdir.²³ Gao ve arkadaşlarının, overiyal doku üzerinde Real time PCR ile yapmış oldukları çalışmalarında FSH uyarısıyla over follükülerinden yüksek oranda ADAMTS-16 ekspresyonunun olduğunu bildirmişlerdir.¹¹ Çalışmamızda hastalardan alınan örnekler üzerinde yapılan patolojik inceleme sonrasında yapılan LH boyanma sonuçlarının FSH boyanma sonuçlarına bağlı olarak değiştiği belirlenmiştir ($p<0,001$). LH ekspresyonu; FSH ekspresyonu ile paralellik gösterecek şekilde boyanma göstermektedir ve bu paralellik; FSH ve LH 'ın fizyolojik olarak sürekli etkileşim

içerisinde olmasının normal bir sonucudur. Ancak Jung ve arkadaşlarının çalışmalarından farklı olarak FSH ekspresyon düzeyinde anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.²³ Bu durumun çalışmamızı oluşturan hastaların yaşlarının çoğunlukla 45 yaş üzeri olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Yapmış olduğumuz çalışmada, hastalardan alınan örnekler üzerinde yapılan patolojik inceleme sonrasında yapılan LH boyanma sonuçlarının ADAMTS-16 boyanma sonuçlarına göre değiştiği belirlenmiştir ($p=0,013$). LH boyama yoğunluğunun artması ile ADAMTS-16 boyama yoğunluğu da artış göstermektedir. LH hormon düzeyinin ADAMTS-16 miktarını ve ekspresyonunu artırdığı bazı çalışmalarda bildirilmiştir.²⁴

Yapmış olduğumuz çalışmada kadınların yaş ortalamasının 40' in üzerinde olması ve kadın üreme organlarının fonksiyon bozukluğuna bağlı ilgili kliniğe başvurularının olması sonucunda alınan dokularda yapmış olduğumuz çalışma ADAM TS- 16'nın ekspresyon miktarının over stromal hücrelerde yoğun olduğu tespit edildi. Bizim çalışmamızla paralel olarak Tola ve arkadaşlarının 2017 yılında ADAMTS ailesinden olan ADAMTS-1 düzeylerini PCOS grup ve kontrol gurubunda karşılaştırmışlardır. Çalışmalarında follüküler sıvıda ADAMTS-1 enzim düzeyinin ortalamasını PCOS grubunda kontrol grubuna göre oldukça yüksek tespit ettiklerini bildirmişlerdir.²⁵ Ancak Özler ve arkadaşları 38 polikistik over hastası ve 40 sağlıklı gönüllü de yapmış oldukları çalışmalarının sonucunda da PCOS grubunda serum ADAMTS-1 enzim düzeyinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük miktarda olduğunu bildirmişlerdir.²⁶

Sonuç olarak, ADAMTS-16 ve diğer ADAMTS ailesi üyelerinin üreme sistemi ve over fonksiyonları üzerine önemli etkisinin olduğu bizim çalışmamızda olduğu gibi birçok bilimsel çalışmada da belirtilmiştir. En sık görülen over fonksiyon bozuklarından biri olan ve kadınlarda infertilite nedenleri arasında önemli bir yere sahip olan PCOS'un

etiopatogenezinde ADAMTS ailesi kısmi bir rol oynayabilir. ADAMTS proteazlarının rollerine yeni bir bakış açısı; infertiliteyi gidermeye yardımcı olacak, terapötik hedefler üretmek için klinik potansiyel ile doğurganlığın ardındaki moleküler mekanizmaları daha derinlemesine anlamayı, üreme organlarının işlev bozukluğunu öngören biyolojik belirteçleri geliştirmeyi sağlayacaktır. Bu konuda daha kapsamlı klinik ve deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onayı

Çalışmamız Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 02 Mart 2015, Sayı: 2015/7). Ayrıca kadın hastalıkları ve doğum bölümü ile tıbbi patoloji bölümünün kurumsal makamından yazılı izin alındı. Bu çalışma 1964 Helsinki bildirgesi ve daha sonra yapılan değişikliklere veya karşılaştırılabilir etik standartlara uygun şekilde gerçekleştirilmiştir.

Çıkar Çatışması

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığı yazarlar tarafından onaylanmıştır.

Finansal Destek

Bu çalışma Ordu Üniversitesi BAP birimi tarafından AR-1510 proje numarası desteklenmiştir.

Kaynaklar

1. Sunay FB, Aydoğan Türkoğlu S, Köçkar F. ADAMTS ailesi ve anti-anjiyogenetik ADAMTS1. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2012;38 (1):49-56.
2. Porter S, Clark IM, Kevorkian L, Edwards DR. The ADAMTS metalloproteinases. *Biochem J*. 2005;386: 15-27.
3. Cal S, Obaya AJ, Llamazares M, Garabaya C, Quesada V, Lopez-Otin C. Cloning, expression analysis, and structural characterization of seven novel human ADAMTSs, a family of metalloproteinases with disintegrin and thrombospondin-1 domains. *Gene* 2002; 283:49-62.
4. Huxley-Jones J, Apte SS, Robertson DL, Boot-Handford RP. The characterisation of six ADAMTS proteases in the basal chordate *Ciona intestinalis* provides new insights into the vertebrate ADAMTS family. *Int J Biochem*. 2005; 37:1838-1845.
5. Tortorella MD, Malfait F, Barve RA, Shieh HS, Malfait AM. A review of the ADAM TS family, pharmaceutical targets of the future. *Curr Pharm Des*. 2009;15(20):2359-2374.
6. Rodgers UR, Kevorkian L, Surridge AK, Waters JG, Swingle TE, Culley K, et al. Expression and function of matrix metalloproteinase (MMP)-28. *Matrix Biol* 2009;28:263-272.
7. Pekcan MK, Sarıkaya E, Tokmak A, Alışık M, Alkan A, Özkaşit G, Erel Ö. ADAMTS-3, -13, -16, and -19 levels in patients with habitual abortion. *Kaohsiung J Med Sci* 2017;33(1):30-35.
8. Hirohata S, Wang LW, Miyagi M, Yan L, Seldin MF, Keene DR, et al. Punctin, a novel ADAMTS-like molecule, ADAMTSL-1, in extracellular matrix. *J Biol Chem*. 2002; 277(14):12182-12189.
9. Tang BL. ADAMTS: a novel family of extracellular matrix proteases. *Int J Biochem Cell Biol*. 2001;33(1):33-44.
10. Russell DL, Brown HM, Dunning KR. ADAMTS proteases in fertility. *Matrix Biol* 2015; 44(46):54-63.
11. Gao S, De Geyter C, Kossowska K, Zhang H. FSH stimulates the expression of the ADAMTS-16 protease in mature human ovarian follicles. *Mol Hum Reprod* 2007; 13:465-471.
12. Espy LL, Yoshioka S, Russell DL, Robker RL, Fujii S, Richards JS, et al. Ovarian expression of a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs during ovulation in the gonadotropin-primed immature rat. *Biol Reprod* 2000; 62:1090-1095.
13. Wolfsberg TG, Primakoff P, Myles DG, White JM. ADAM, a novel family of membrane proteins containing a Disintegrin And Metalloprotease domain: multipotential functions in cell-cell and cell-matrix interactions. *J Cell Biol* 1995; 131:275-8.
14. Pyun JA, Kim S, Cha DH, Kwack K. Epistasis between IGF2R and ADAMTS19 polymorphisms associates with premature ovarian failure. *Human Rep* 2013; 28:3146-54.
15. Kelwick R, Desanlis I, Wheeler GN and Edwards DR. The ADAMTS (A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin motifs) family. *Genome Biology* 2015; 16:113-130.
16. Richards JS, Hernandez-Gonzalez I, Gonzalez-Robayna I, Teuling E, Lo Y, Boerboom D, Falender AE, Doyle KH, LeBaron RG, Thompson V et al. Regulated expression of ADAMTS family members in follicles and cumulus oocyte complexes: evidence for specific and redundant patterns during ovulation. *Biol Reprod* 2005; 72:1241-1255.
17. Kikuno R, Nagase T, Nakayama M, Koga H, Okazaki N, Nakajima D, et al. HUGO: a database for human KIAA proteins, a 2004 update integrating HUGEPi and ROUGE. *Nucleic Acids Res* 2004; 32:502-504.
18. Freimann S, Ben-Ami I, Dantes A, Armon L, Ben Ya'cov-Klein A, Ron-El R, et al. Differential expression of genes coding for EGF-like factors and ADAMTS1 following gonadotropin stimulation in normal and transformed human granulosa cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 333:935- 43.
19. Russell DL, Doyle KMH, Ochsner SA, Sandy JD, Richards JS. Processing and localization of ADAMTS-1 and proteolytic cleavage of versican during cumulus matrix expansion and ovulation. *J Biol Chem* 2003;278: 42330-42339.
20. Riss DG, *Foundations of Statistics*, Chapman and Hall (eds.), 14th ed. New York; 1987:423-424.
21. Doyle KM, Russell DL, Sriraman V, Richards JS. Coordinate transcription of the ADAMTS-1 gene by luteinizing hormone and progesterone receptor. *Mol Endocrinol* 2004; 18:2463-2478.
22. Shindo T, Kurihara H, Kuno K, Yokoyama H, Wada T, Kurihara Y, et al. ADAMTS-1: A metalloproteinase-disintegrin essential for normal growth, fertility, and organ morphology and function. *J Clin Invest* 2000; 105:1345-1352.
23. Jung-A Pyun, Sunshin Kim, Kyubum Kwack. Interaction between thyroglobulin and ADAMTS16 in premature ovarian failure. *Clin Exp Reprod Med* 2014;41(3):120-124
24. Willis EL, Bridges PJ, Fortune JE. Progesterone receptor and prostaglandins mediate luteinizing hormone-induced changes in messenger RNAs for ADAMTS proteases in theca cells of bovine periovulatory follicles. *Mol Reprod Dev* 2016; 84(1):55-66.
25. Tola EN, Karatopuk DU, Koroglu N, Ergin M, Oral HB. Follicular ADAMTS-1 and aggrecan levels in polycystic ovary syndrome. *J Assist Reprod Genet* 2017;34(6):811-816.
26. Özler S, Öztaş E, Tokmak A, Ergin M, Kuru Pekcan M, Gümüş Güler B, Yakut Hİ, Yılmaz N. Role of Versican and ADAMTS-1 in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017;9(1):24-30.

İntrakraniyal Kanama Geçiren Hemofili B Olgusu

Hemophylia B with Intracranial Hemorrhage: A Case Report

Erkut Etçioğlu¹, Büşra Özoğlu², Deniz Şerife Cebeci³

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Türkiye

² Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Türkiye

³ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Erkut Etçioğlu

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Sakarya

T: + 90 553 574 78 37 E-mail: erkutetcioglu@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 23.12.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 24.03.2020

Orcid:

Erkut Etçioğlu <https://orcid.org/0000-0002-8117-7929>

Büşra Özoğlu <https://orcid.org/0000-0002-6927-4945>

Deniz Şerife Cebeci <https://orcid.org/0000-0002-7394-0306>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(2):299-302) DOI: 10.31832 smj. 663872

Öz

Hemofili B; faktör IX eksikliğinde veya yokluğunda gelişen yaşamı tehdit edici kanamalara yol açan bir hastalıktır. Klinik bulgular yaş ilerledikçe, özellikle bebekler emeklemeye veya yürümeye başladığında ortaya çıkmaktadır. İntrakraniyal bölge bu hastalık tablosu için en tehlikeli bölgelerden biridir. Bu yazıda intrakraniyal kanama geçiren Hemofili B olgusu sunmaktayız.

Anahtar kelimeler Hemofili B; Faktör IX Eksikliği; İntrakraniyal Kanama

Abstract

Hemophilia B; a disease that causes life-threatening bleeding that develops in the absence or deficiency of factor IX. Clinical manifestations appear as the age progresses, especially when babies begin to crawl or walk. Intracranial region is one of the most dangerous areas for this dis-ease. In this article, we present a case of Hemophilia B with intracranial hemorrhage.

Keywords Hemophilia B; Factor IX Deficiency; Intracranial Hemorrhage

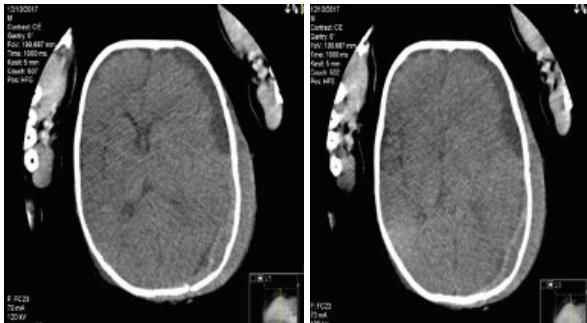
GİRİŞ

Hemofili B, faktör IX veya plazma tromboplastin komponenti (PTC) eksikliği nedeniyle oluşan bir kalıtsal koagülasyon defektidir. Eklem boşluğuna ve kas içine spontan kanama, hastalığın en tipik özelliği olup; girişimsel işlem sonrası beklenenden uzun süren kanama öyküsü veya kolay ekimoz oluşumu hemofiliyi akla getirmelidir.

İntrakraniyal bölge bu hastalık tablosu için en tehlikeli bölgelerden biridir.¹ Hemofili B hastalarında yaşamı tehdit eden merkezi sinir sistemi kanamalarının sıklığı <%5 olarak belirtilmiştir.² Bu olgu sunumunda, travma sonrası intrakraniyal kanaması (İKK) olan ve Hemofili B tanısı konulan hasta sunulacaktır. Bu olgu sunumunda hastaya bilgilendirilmiş onam formu imzalatılarak rızası alınmıştır.

Olgu

Burun akıntısı, öksürük şikâyetleri nedeniyle başvuran 7 aylık erkek hasta; fizik muayene esnasında sol parietal bölgede şişlik farkedildi. Tıbbi öyküsünde 2 ay arayla 2 kez kafasının üstüne düştüğü belirtilen hastanın çekilen beyin bilgisayarlı tomografi (BT)'si sol frontoparietal alanda epidural hematoma olarak raporlandı (Şekil-1). Beyin cerrahisi tarafından hematoma aspire edildi. Ameliyat sonrasında yara yerinden sızıntı tarzında kanama saptanan hastanın eritrosit süspansiyonuna rağmen devam eden hemoglobinin düşüklüğü olması üzerine hematoloji bölümüne konsülte edildi.



Şekil-1: Sol frontoparietal alanda epidural hematoma bilgisayarlı tomografi görüntüsü

Fizik muayenesinde sol parietal bölgede şişlik haricinde belirgin bir özellik saptanmadı. Prenatal ve postnatal dönemde özellik yoktu. Doğum; miadında, 3000 gr, C/S olarak gerçekleşmiş olan hastanın soygeçmişinde özellik saptanmadı. Anne ve baba; sağ, sağlıklı özgeçmişlerinde özellik saptanmadı. Olgunun ailenin tek çocuğu olduğu belirtildi.

Yapılan laboratuvar tetkiklerinde; beyaz küre sayısı: 12.000 (4600-10200)/mm³, hemoglobinin: 8,6 (12,5-16,3) g/dl, trombosit: 759/mm³ (152-348), alanin aminotransferaz (ALT): 97,7 (0-50) U/L, aspartat aminotransferaz (AST): 117,5 (0-50) U/L, uluslararası standardize oran (INR):1 (0,80-1,30), protrombin zamanı (PTZ): 13,1 (11,5-15,5) sn, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT): 79,9 (26,5-40) sn, fibrinojen:4,28 (2-4) gr/l olarak saptandı.

APTT uzaması saptanan hastada F VIII, XII, XI, IX faktörlerin eksikliği, Von Willebrand faktör hastalığı, standart heparin tedavisi, lupus antikoagülanı eksikliği ayırıcı tanıları düşünüldü. Bu tanımlar için yapılan testlerde Von Willebrand Faktör: 180 (50-160) %, Faktör VIII:189 (50-150) %, Faktör IX: 0 (60-150) % saptandı. Hastanın F IX düzeyinin %0 olarak sonuçlanması üzerine, taze donmuş plazma (TDP) verildi. Hematom ve insizyonlar iyileşene kadar 10-14 gün faktör IX replasman tedavisi uygulandı. Tedavinin 7. gününde sızıntı şeklinde kanamanın tekrar etmesi üzerine, hastaya traneksamik asit başlandı. Beyin cerrahisi tarafından değerlendirilen hastaya tekrar lokal hematoma boşaltılması işlemi uygulandı. Hastanın F IX replasman tedavisi 14 güne tamamlandıktan sonra kanama kontrolü sağlanıp haftada 1 profilaktik dozda faktör replasmanı yapıldı. Bu bulgular eşliğinde hastaya FIX eksikliği (hemofili B) tanısı konuldu.

Tartışma

Hemofili B hastalarında İKK diğer kanamalara göre daha nadir görülmekte olup, yaşamı tehdit edici olabilmesi nedeniyle daha tehlikelidir. Bu hastalarda kanama, kendiliğinden veya travmadan sonra oluşabilir. Bu tablo genel-

likle baş ağrısı, kusma, uyuşukluk ve nöbetler ile kendini gösterir.³ Bazen klinik olarak sessizdir ve tesadüfen beyin görüntülemesi esnasında tespit edilir.

Yapılan tetkiklerde; normal trombosit sayısı ve protrombin zamanı ile uzamış aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve faktör IX düşüklüğü saptanır.⁴

Tedavide; plazma kaynaklı ya da rekombinant faktör preparatları, taze donmuş plazma, desmopresin asetat, anti-fibrinolitik (traneksamik asit) kullanılabilir.⁵ Uygun faktör tedavisi ile birlikte hematoma boşaltılması da gerekebilir.⁶ F IX: 1 IU/kg olarak verilmesi faktör düzeyini %1 artırmaktadır. Yarılanma ömrü 18-24 saattir. Akut kanamalar ile karşılaşıldığında mümkün olan en kısa sürede (mümkünse 2 saat içinde) tedavi edilmesi önerilmektedir.⁷

İntrakraniyal kanamalarla travmatik olayların oranı çalışmalarda farklılık gösterse de, intrakraniyal kanama gelişen hemofili hastalarında travmanın rolü iyi bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada, hemofili hastalığı olup intrakraniyal kanama geçirenlerin sadece % 21'inde kafa travması öyküsü saptanmıştır.⁸

Travma, hemofili hastalarında potansiyel olarak önlenilebilir bir intrakraniyal kanama nedenidir. Yapılan bir başka çalışmada pediatrik yaş grubunda artan profilaksi kullanımının, çocuklarda intrakraniyal kanama mortalitesinin azalmasına katkıda bulunmasının mümkün olabileceği belirtilmiştir.¹

Bu hastalık tablosuna sahip kişilerde herhangi bir girişimsel işlem öncesi uygun faktör düzeyi sağlanması, kas içi girişimlerden kesinlikle kaçınılması; hastanın gündelik yaşamını engellemeyecek şekilde, travmalardan uzak kalması yaşamsal önem taşıyan önlemler arasında gösterilmiştir.⁹

Sonuç

Pediatrik popülasyonda travma öyküsü olsun ya da olmasın, karşılaşılan kanama tablolarında faktör eksikliklerinin akılda bulundurulması hemofili olgularının tanı almasını sağlayabilmektedir.

Kaynaklar

1. Witmer C, Presley R, Kulkarni R, Soucie JM, Manno CS, Raffini L. Associations between intra-cranial haemorrhage and prescribed prophylaxis in a large cohort of haemophilia patients in the United States. *Br J Haematol* 2011; 152: 211-216.
2. Selim Hematoloji Ulusal Tam ve Tedavi Kılavuzu Çalışma Grubu. Hemofili Tam ve Tedavi Kılavuzu. *Türk Hematoloji Derneği. Ankara* 2011; 1:5-7.
3. Kulkarni R, Lusher JM. Intracranial and extracranial hemorrhages in newborns with hemophilia: a review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21:289-95.
4. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood* 1987;70: 165-72.
5. Baehner RL, Strauss HS. Hemophilia in the first year of life. *N Engl J Med* 1966; 275: 524-28.
6. Kulkarni R, Lusher J. Perinatal Management of Newborns with Hemophilia. *Br J Haematol* 2001; 112:264-74.
7. Suchanan GR. Factor Concentrate prophylaxis for neonates with hemophilia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21:254-6.
8. Nuss, R., Soucie, J.M.,Evatt, B. Changes in the occurrence of and risk factors for hemophilia-associated intracranial hemorrhage. *American Journal of Hematology* 2001; 68: 37-42.
9. Balkan C. Hemofiliye profilaksi. In: Kavaklı K. ed. Hemofili Rehberi 2014. 1st ed. Meta Basım 2014:35- 53.

Aşısız Mülteci Bir Çocukta Tetanos

Tetanus in a unvaccinated refugee child

Ayşe Hamde Çamdağ¹, Öner Özdemir², Bahri Elmas¹, Emine Kürt³

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sakarya, Türkiye

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji-Allerji BD, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sakarya, Türkiye

³ Kastamonu Devlet hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ayşe Hamde Çamdağ

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Adnan Menderes Cad., Sağlık Sok. No: 195 Adapazarı, Sakarya, Türkiye.

T: + 90 264 444 54 00 E-mail: hamdedurduran@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 01.10.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 25.04.2020

Orcid:

Ayşe Hamde Çamdağ <https://orcid.org/0000-0001-5350-1982>

Öner Özdemir <https://orcid.org/0000-0002-5338-9561>

Bahri Elmas <https://orcid.org/0000-0001-9034-6109>

Emine Kürt <https://orcid.org/0000-0002-7779-9194>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(2):303-306) DOI: 10.31832 smj.628046

5. Çocuk Dostları Kongresi 6-8 Mart 2017 arası poster sunumu olarak yayınlanmıştır.

Öz

Tetanos, Clostridium tetani'nin ürettiği ekzotoksinlerin neden olduğu, nadir ve ölümcül seyredabilen bir hastalıktır. Çocukluk çağının hiçbir aşısı yapılmamış olan ve mülteci olarak ülkemize gelen yedi yaş erkek hasta tüm vücutta kasılma ve ağrı şikâyeti ile başvurdu. Alınan öyküsünden bir hafta önce düşme sonrası ayağına paslı çivi battığı ve sonrasında herhangi bir sağlık kuruluşuna başvurmadığı öğrenildi. Hastaya tetanos tanısı konuldu ve çocuk yoğun bakım ünitesinde izleme alındı. Hastaya tetanos aşısı ve tetanos immünglobulin yapıldı. Penisilin tedavisi başlandı. Yara yeri debride edildi. Takibinde kasılmaları artan ve solunum sıkıntısı gelişen hasta entübe edildi. Sonrasında arrest olan hastaya kardiyopulmoner resusitasyon uygulandı. Hastanın izleminde akut böbrek yetmezliği ve dissemine intravasküler koagülasyonun eşlik ettiği çoklu organ yetmezliği gelişti ve takibinde exitus oldu. Sonuç olarak, ülkemizde görülme sıklığındaki artış nedeni ile özellikle yaralanmalar sonrası santral sinir sistemi bulguları ile başvuran hastalarda aşı öyküsü mutlaka sorgulanmalı ve ayrırcı tanıda tetanos mutlaka düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler immünizasyon; mülteci; tetanos

Abstract

Tetanus is a rare and lethal disease that results from exposure to exotoxins produced by Clostridium tetani. A seven year-old male refugee who had not been vaccinated in early childhood was admitted to the hospital with generalized muscle spasm and pain. The anamnesis taken from the patient revealed that he had suffered from nail injury after falling down a week ago and didn't take any medical care. He was diagnosed with tetanus and admitted to the intensive care unit. He was given tetanus vaccine and tetanus immunoglobulins. Penicillin treatment was started. The wound was surgically debrided. The patient was intubated due to increased muscle spasms and respiratory distress. After that the patient who went into cardiac arrest was necessitated cardiopulmonary resuscitation. In the follow-up of the patient, acute renal failure and multiple organ failure accompanied by disseminated intravascular coagulation developed and exitus followed. In conclusion, the history of vaccination should be questioned in patients presenting with central nervous system findings especially after injuries due to the increase in the incidence in our country, and tetanus should definitely be considered in the differential diagnosis.

Keywords immunization; refugee; tetanus

GİRİŞ

Tetanos, Clostridium tetani nörotoksinleriyle dirençli tonik spazmların meydana geldiği ve merkezi sinir sistemi tutulumu ile seyreden bir hastalıktır. Tetanos açısından özellikle yeterli dozda aşılınmayanlar ve yaşlılar yüksek risk altındadırlar. Hastalığın inkübasyon süresi 3 gün - 3 hafta arasında değişmektedir ve yaklaşık 15 gün kadar sürmektedir.¹ Hastalığın tanısı öykü ve fizik muayene ile konulmaktadır. Tedavisi ise yara bakımı, antitoksin uygulanması, kas spazmlarının tedavisi, solunum desteği ve antitibiyotik tedavisinden oluşmaktadır.^{1,2}

Bu makalede günümüz Türkiye' sinde nadiren görülen, ancak mültecilerin gelişile artış gösteren çocukluk çağı aşıları yapılmamış mülteci bir çocukta tetanoz olgusu sunuldu.

OLGU SUNUMU

Yedi yaşında erkek olgu, çocuk acil servise tüm vücutta kasılma ve ağrı şikâyeti ile başvurdu. Öyküsünden; hastanın bir hafta önce düştüğü ve ayağına paslı çivi battığı, bu nedenle herhangi bir sağlık kuruluşuna başvurmadığı öğrenildi. Sonrasında herhangi bir aşılama yapılmadığı belirtildi. Özgeçmiş sorgulamasından da mülteci olduğu ve çocukluk çağı aşılarının yapılmadığı öğrenildi. Hasta tetanos ön tanısı ile Sakarya Üniversitesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatırıldı. 4-7 Ekim 2016 tarihleri arasında takip edildi. Fizik muayenede; kalp tepe atımı 75/dak, solunum sayısı 23/dak, vücut ısısı 36,4 °C, kan basıncı 110/60 mmHg olarak bulundu. Hastanın nörolojik muayenesinde; opistotonus (Resim 1), hiperestezi, trismus (Resim 2) saptandı. Diğer fizik muayene bulgularında özellik yoktu. Laboratuvar incelemesinde; CK 573 U/L, CK-MB 43,2 U/L, myogloblin 443,1 mg/L ve CRP 19,1 mg/L idi. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kan elektrolitleri, kan şekeri, tam idrar ve tam kan tetkiki değerleri normal saptandı. İdrar kültüründe üreme saptanmadı. Travma öyküsü ve kasılmaları olan olguya kranial, toraks ve batin BT çekildi. Batin BT'de sol böbrek pelvikalisijel sistemde grade 2-3 dilatasyon saptandı. Tetanos ön tanısı ile penisi-

lin başlandı ve human tetanos immunglobulin verildi. Tek doz tetanos aşısı yapıldı.



Resim 1. Hastamızda görülen opistotonus tablosunun başlangıcı



Resim 2. Hastamızda görülen trismus tablosu

Kasılmaları nedeniyle tek doz intravenöz 0,3 mg/kg dozunda diazepam yapıldı. Sonrasında kasılmalarının devam etmesi üzerine rokuronyum (5mcg/kg/dak) infüzyonu başlandı. Ses ve ışık maruziyetini engellemek için karanlık izole odaya alındı. Sağ ayak tabanındaki yara yeri debride edildi. İçerisinden yoğun püy geldi ve plastik ayakkabı parçası çıkarıldı. Kasılmaları aşamalı olarak artan olgunun bilinci kapandı. İzleminin yaklaşık 20. saatinde bradikardi (< 50 atım/dk) gelişmesi üzerine iki doz intravenöz adrenalın (0,01mg/kg) uygulandı. Balon ve maske ile ventile edilen olgunun bradikardileri geriledi. Solunum sıkıntısı artan hasta entübe edilerek ventilatörde takibe başlandı. Kasılmalarının artması nedeni ile ro-

küronyum dozu (7,5 mcg/kg/dak) arttırıldı. İzleminin 26. saatinde kardiyak arrest gelişen olguya kardiyopulmoner resüsitasyon uygulandı. Adrenalin ve dobutamin desteği başlandı. İdrar çıkışı olmayan hastada rabdomiyolize bağlı akut böbrek yetmezliği düşünüldü. 20ml/kg serum fizyolojik jinfüzyonu yapıldı ve ardından furosemid (2 mg/kg) intravenöz yapıldı ve idrar çıkışı gözlemlendi. Metabolik asidozu bulunan hastaya sodyum bikarbonat infüzyonu yapıldı. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde gittikçe artan bozulma olduğu gözlemlendi. Ekokardiyografisi normal olarak değerlendirildi. PT, APTT ve INR değerleri yüksek bulunan hastada dissemine intravasküler koagülasyon düşünülerek taze donmuş plazma verildi. Sonrasında multi-organ yetmezliği gelişen hasta exitus oldu.

TARTIŞMA

Tetanos, Clostridium türlerinin neden olduğu ve toksinleri ile klinik tablonun oluştuğu non-invaziv bir hastalıktır.³ Dünya genelinde yaklaşık her yıl bir milyon yeni olgunun görüldüğü düşünülmektedir.¹ Ülkemizde genişletilmiş bağışıklama programı mevcut olup bireylerin çocukluk döneminde, gebelikte ve askerlik çağında aşılansın tetanosa karşı aktif immünizasyon elde edilmesi amaçlanmaktadır.⁴ Fakat son yıllarda ülkemize çok sayıda savaş sonrası göç eden mülteciler mevcuttur. Savaş ve çatışma bölgelerinde aşılama oranları giderek azaldığı bilinmektedir. Suriye’de savaş öncesi dönemde bulaşıcı hastalıklara yönelik bağışıklama oranı %80 eşliğinin üstünde iken savaş ile birlikte bağışıklama oranı %45’e düşmüştür.⁵ Olgumuz da savaş sonrası ülkemize sığınmış olan ve çocukluk çağı aşılarının hiçbiri yapılmamış olan çocuklardan biri olup yaralanmadan sonra hastaneye başvurmamış ve herhangi bir tıbbi bakım almamıştı.

Tetanos tanısı öykü ve klinik bulgular ile konulmakla birlikte prognozu hastanın yaşı, inkübasyon süresi, hastanın immünizasyonu, yaralanılan bölge, yaranın özelliği, klinik tipi ve tedavinin uygunluğuna göre değişmektedir. Dakar skoruna göre kısa inkübasyon süresi, apneik speller ve taşikardi bulunması olumsuz faktörleri oluşturur.⁶ Orta dere-

celi olgularda mortalite %5-10 oranında seyrederken ağır dereceli olgularda bu oran %50’den yüksek saptanmıştır.⁷ Olgumuzda en sık görülen klinik olan jeneralize tetanos tablosu vardı. Trismus, yaygın kasılmalar, yutma güçlüğü mevcuttu, ancak ateş ve taşikardi yoktu. Sonrasında larin-gospazm ve solunum güçlüğü gelişti. Olgumuzda mevcut olan şiddetli trismus, jeneralize spastisite, uzun spazmlar ve apneik spell Dakar skoruna göre ağır derecede prognoz göstergeleridir. Daha önce hiç aşılanmayan ve kirli yaralanma sonrasında da profilaksi uygulanmayan hastamızda tetanos aşısı, tetanos immünglobulin ve penisilin verildi. Ağır klinik seyir gösteren hastamız yoğun bakımda takip edilmiş olup gerekli destek tedavileri uygulanmasına rağmen tedaviye yeterince yanıt vermedi ve exitus ile sonuçlandı.

Tetanosta ciddi kas spazmları olması, otonom sinir sisteminin disfonksiyonu, solunum ve kardiyovasküler sistemin etkilenmesi nedeniyle bu hastaların yoğun bakım ünitesinde takip edilmeleri gerekmektedir.⁸ Hastalarda spazmlar sonucu oluşan hava yolu obstrüksiyonu ve solunum yetmezliği sıklıkla ventilatör desteğini gerektirmektedir.⁹ Hastamızın da yoğun bakımda takibi gerekmiştir.

Hastalıktan korunmak için düzenli rutin primer immünizasyon ve her on yılda bir tekrarlanan ikincil immünizasyon programları mevcuttur. Ancak, gelişmekte olan, savaşın olduğu ve aşılamaların yetersiz uygulandığı ülkelerde kontrolsüzlüğün de eklenmesiyle hastalık halen önemini sürdürmektedir.^{1,10}

Sonuç olarak, görülme sıklığındaki artış nedeni ile özellikle yaralanmalar sonrası santral sinir sistemi bulguları ile başvuran hastalarda mutlaka aşı durumu sorgulanmalı ve ayırıcı tanıda mutlaka tetanos da düşünülmelidir. Aşısız kişilerde kirli yaralanmalarda yara temizliği, aşı ve tetanos immünglobulin birlikte yapılmalıdır. Tetanos olgularında medikal tedaviye ek olarak destek tedavisi uygulanmalı ve hastalığın seyrindeki risklerden dolayı yoğun bakım ünitesinde izlenmelidir.

Kaynaklar

1. Pavani R, Bleck TP. Clostridium tetani (tetanus). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier 2010; 3091-3096.
2. Sutter RW, Orenstein WA, Wassilak SG. Tetanus. In: Hoepfich PD, Jordan MC, Ronald AR, eds. Infectious Diseases: A Modern Treatise of Infectious Processes. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 1994; 1175-1180.
3. Tekin-Koruk S, Şeyhanoglu AS, Sarı T, Ipekkın K. Sekelsiz İyileşen Hiç Aşılanmamış Bir Tetanoz Olgusu. Klimik Dergisi 2013;26(1):31-33.
4. Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi [İnternet]. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü [erişim 25 Haziran 2019]. <http://www.saglik.gov.tr/TR/dosya/1-33203/h/gbpgenelge2008.pdf>.
5. Beşer A, Tekkaş Kerman K, Göç Eden Bireylerin Öncelikli Sağlık Sorunları ve Sağlık Hizmetine Ulaşımındaki Engeller, Türkiye Klinikleri J Public Health Nurs-Special Topics 2017; (3),143-148.
6. Farrar JJ, Yen LM, Cook T, Fairweather N, Binh N, Parry J, et al. Tetanus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 69(3): 292-301.
7. Nolla-Salas M, Garces-Bruses J. Severity of tetanus in patients older than 80 years: comparative study with younger patients. Clin Infect Dis 1993; 16(4): 591-592.
8. Cook TM, Protheroe RT, Handel JM. Tetanus: a review of the literature. Br J Anaesth 2001; 87(3): 477-487.
9. Salman C, Sekban N, Doşemeci L, Cengiz M, Yılmaz M, Ramazanoğlu A. Yoğun bakımda tetanoz: on yedi hastada tedavi, komplikasyonlar ve mortalitenin değerlendirilmesi. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Dergisi 2007; 35(3): 200-208.

Non-Meckel İleum Divertikül Perforasyonu: Olgu Sunumu

Non-Meckel Ileum Diverticulum Perforation: Case Report

Kayhan Özdemir¹, Mustafa Yener Uzunoğlu¹, Enis Dikicier², Fatih Altıntoprak², Fehmi Çelebi²

¹ Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Yazışma Adresi / Correspondence:

Kayhan Özdemir

Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

T: + 90 553 380 02 89 E-mail: Drkayhan1@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 02.01.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 25.05.2020

Orcid:

Kayhan Özdemir: <https://orcid.org/0000-0002-8041-198X>

Mustafa Yener Uzunoğlu: <https://orcid.org/0000-0001-8133-2311>

Enis Dikicier: <https://orcid.org/0000-0002-5074-0299>

Fatih Altıntoprak: <https://orcid.org/0000-0002-3939-8293>

Fehmi Çelebi: <https://orcid.org/0000-0003-1157-8556>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(2):307-310) DOI: 10.31832/smj.669109

Öz

İnce barsak divertikülleri kolonik divertiküllere göre çok daha nadir görülmekle beraber ince barsak divertiküllerinin meckel harici divertiküllerinin sıklığı %0,006 – 1,3 olarak bildirilmiştir. Genellikle insidental saptanan bu divertiküller semptomlara yol açtığında genellikle cerrahi tedavi edilirler. Bu makalede bir non-meckel ileum divertikül perforasyon olgusu sunuldu. Karın ağrısı şikayetiyle acile başvuran hastada akut karın bulguları olması ve abdominal bilgisayarlı tomografisinde serbest hava görülmesi üzerine acil şartlarda cerrahi uygulandı. Divertikül ileum segmentleri rezeksiyeye edilerek ileostomi açıldı. Ameliyat sonrası erken dönemde sorunsuz seyreden hastanın stoması 3. Ayda kapatıldı.

Anahtar kelimeler

Perforasyon, ince barsak divertikül, akut karın

Abstract

Although small bowel diverticula are more rare than colonic diverticula, the incidence of non-meckel diverticula of small bowel diverticulum is reported to be 0.006 - 1.3%. These incidental diverticula are usually treated surgically when they cause symptoms. In this article, a case of non-meckel ileum diverticulum perforation is presented. The patient was admitted to the emergency department with the complaint of abdominal pain. On physical examination, acute abdominal findings and abdominal computed tomography showed free air, the patient underwent emergency surgery.

The diverticular ileum segments were resected and ileostomy was performed. The patient's stoma was closed in the third month after surgery

Keywords

Perforation, small bowel diverticulosis, acute abdomen

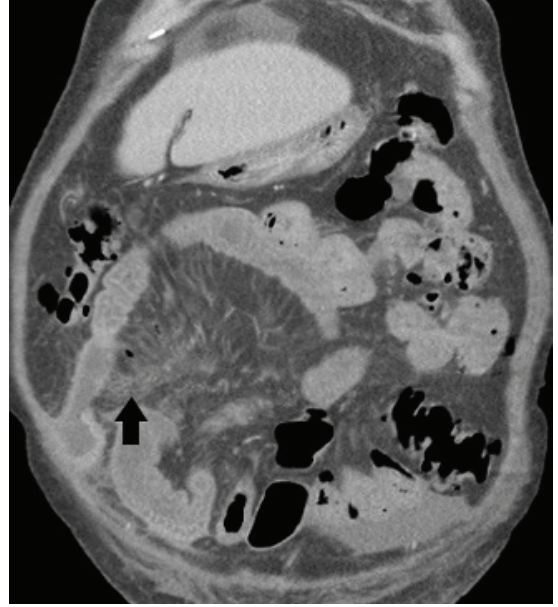
GİRİŞ

Meckel divertikülü hariç ince barsağın divertiküler hastalığı %0.006 - 1.3 arasında değişen sıklığı ile nadir görülen bir durumdur ve klinik bulgulara neden olması ise çok daha nadirdir.¹ Sıklıkla proksimal jejunumda (%75) karşılaşırlar ve distale ilerledikçe görülme sıklığı azalır (distal jejunum %20, ileum %5).² Genellikle insidental olarak saptanmakta ve klinik bulgulara neden olmadıkları sürece tedavi gerektirmemektedirler. Akut batın sendromu bulgularına neden oldukları zaman ise cerrahi tedavi kaçınılmaz olmaktadır. Bu yazıda karın ağrısı şikayeti ile başvuran ve ileal divertikül perforasyonu saptanan bir hasta sunulmakta ve literatür gözden geçirilmektedir.

OLGU SUNUMU

Doksanyedi yaşında kadın hasta 1 gündür olan karın ağrısı, bulantı ve kusma şikayetleri ile acil servise getirildi. Özgeçmişinde Hipertansiyon ve tip-II Diabetes Mellitus hikayesi mevcuttu, geçirilmiş abdominal cerrahi girişim öyküsü yoktu. Başvuru anında hemodinamik parametreleri normal (Tansiyon arteriyel : 110/70 mm/Hg, Nabiz dakika sayısı :68/dk) olan hastanın abdominal muayenesinde karında yaygın hassasiyet ve periton irritasyon bulguları olduğu belirlendi. Laboratuvar incelemelerinde lökositoz (17.200 /mm³) dışında normal olarak değerlendirildi. Abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinde; ince barsak mezenteri içerisinde yer yer serbest hava habbecikleri ve ileum lokalizasyonunda mezenterde serbest hava ile birlikte loküle sıvı olduğu belirlendi (Resim 1). İçi boş organ perforasyonu ön-tanısı düşünülen hastaya laparoskopik eksplorasyon kararı verildi. Eksplorasyonda; karın içerisinde bol miktarda intestinal içerik ve pelviste pürülan mayi olduğu belirlendi. Batın içerisinde serum fizyolojikle yıkanıp aspire edilmesini takiben yapılan ileri incelemede; ileum lokalizasyonunda daha fazla olmakla birlikte tüm ince barsak mezenterlerinde divertiküller olduğu, ileo-çekal valvin 15 cm proksimalindeki ileum segmentindeki divertikülde perforasyon olduğu belirlendi (Resim 2). Per-operatif olarak hastada hiperkarbi gelişmesi nedeniyle açık ameliyata geçilerek perforant divertikülleri içeren ileum

segmenti rezeke edildi. Ameliyat sonrası dönemi sorunsuz seyreden hasta 4. gün taburcu edildi. Ameliyat sonrası 3. ayda ileostomisi kapatılan hasta 1 yıl sorunsuz izlendi.



Resim 1: İnce barsak mezenteri içerisinde yer yer serbest hava habbecikleri ve ileum lokalizasyonunda mezenterde serbest hava ile birlikte loküle sıvı



Resim 2: İleo-çekal valvin 15 cm proksimalindeki ileum segmentinde bulunan perforant divertiküller

TARTIŞMA

İnce barsak divertiküllerinin gerçek nedeni bilinmemekle birlikte intestinal motilite bozuklukları, barsak duvarındaki kas tabakasının zayıflığı ve segmental intraluminal basınç artışı gibi faktörlerin etyolojide rol oynadıkları düşünülmektedir.^{3,4} İnce barsak divertikülleri görülme sıklığı açısından erkek ve kadınlarda eşittir. En nadir form olan ileal divertiküllerin bağ dokusu hastalıkları gibi konjenital durumların varlığında primer olarak oluşabileceği gibi Crohn veya Tüberküloz gibi ince barsağı etkileyebilen hastalıklara veya geçirilmiş ince barsak cerrahisine sekonder olarak da gelişebileceği bildirilmektedir.^{3,5} Olgumuzda ince barsak tutulumu yapabilecek kronik hastalık veya geçirilmiş abdominal cerrahi girişim hikayesi olmadığı için divertiküllerin primer ince barsak divertikülü olduğu düşünüldü.

İleal divertiküller genellikle asemptomatikler ve radyolojik incelemeler sırasında veya başka nedenle yapılan abdominal cerrahiler sırasında insidental olarak saptanmaktadırlar.⁵

Radyolojik olarak ince barsak mezenteri içerisinde, barsak duvarına yakın olarak hava habbeciği içeren cep şeklindeki yapıların görülmesi karakteristiktir.⁵ İleal divertiküllerin de tüm ince barsak divertikülleri gibi semptomatik olma olasılıkları oldukça düşüktür (%10) ve semptomatik oldukları zaman da bulgular non-spesifiktir (dispepsi ve gelip geçen kısa süreli karın ağrıları gibi).⁶ İleal divertiküller çok nadir de olsa intestinal obstrüksiyon, perforasyon, volvulus, divertikülit ve kanama gibi kompliksyonlarla prezente olabilirler. Nadir görülen bir durum olması nedeniyle tanı koyulması aşamasında gecikmeler yaşanabilmekte ve bu da morbidite ve mortalite oranlarında artışa neden olabilmektedir.^{6,7} Olgumuzun ileri yaşta olması ve eksplorasyonda perforasyon saptanmış olmasına rağmen şikayetin başlangıcı ile hastaneye başvuru süresinin kısa olması ve cerrahi müdahale zamanının gecikmemesi postoperatif sürecin sorunsuz olmasını sağladığını düşünüyoruz.

İleal divertiküller ile ayırıcı tanıda ilk düşünülmesi gereken tanı Meckel divertikülü olmalıdır. Meckel divertikülleri sıklıkla çocukluk çağında bulgu vermelerine rağmen yetişkin dönemde de Meckel divertikülit önemli akut batın sendromu etyolojileri arasındadır. Meckel divertikülü konjenital ve gerçek bir divertikül olup terminal ileumda, ileumun anti mezenterik yüzünde yer almaktadır. İleum divertikülleri ise ince barsağın mezenterik yüzünde olmaları ve sıklıkla çok sayıda olmaları ile Meckel divertikülünden ayrılabilirler.⁸ Olgumuzda da perforasyon olarak saptanan divertiküller dışında ileumun mezenterik kısmında çok sayıda başka divertiküller de olduğunu gözlemledik.

Sonuç olarak; ince barsağın Meckel dışı divertikülleri nadir olarak da olsa akut batın sendromu etyolojisi olabilirler ve tedavide cerrahi seçeneği ön planda düşünülmelidir.

Çıkar çatışması

Yazarların çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

1. W. Staszewicz, M. Christodoulou, S. Proietti, N. Dermartines Acute ulcerative jejunal diverticulitis: case report of an uncommon entity. *World J. Gastroenterol.*, 200 (814) (2015), pp. 6265-6267
2. C.Y. Liu, W.H. Chang, S.C. Lin, C.H. Chu, T.E. Wang, S.C. Shih Analysis of clinical manifestations of symptomatic acquired jejuno-ileal disease. *World J. Gastroenterol.*, 11 (5557) (2005), p. e60
3. R. Kassir, A. Boueil-Bourlier, S. Baccot, et al. Jejuno-ileal diverticulitis: etiopathogenicity, diagnosis and management. *Int. J. Surg. Case Rep.*, 10 (2015), pp. 151-153
4. K.R. Kongara, E.E. Soffer Intestinal motility in small bowel diverticulosis: a case report and review of the literature. *J. Clin. Gastroenterol.*, 30 (2000), pp. 84-86
5. Severin S, d'Alincourt A, Redon H, Hamy A, Mathon G, Lerat F. Small bowel diverticulitis: the role of CT. *J Radiol.* 2003; 84: 47-9
6. Pfister R, Letourneau JG. CT imaging of acute right lower quadrant disease. *AJR Am J Roentgenol.* 1997; 168: 411-16.
7. Lieberman JM, Haaga JR. Computed tomography of diverticulitis. *J Comput Assist Tomogr.* 1983; 7: 431-33.
8. Bani-Hani KE, Shatnawi NJ. Meckel's diverticulum: Comparison of incidental and symptomatic cases. *World J Surg.* 2004; 28: 917- 20.

Multivessel Vasospastik Angina with ST Segment Elevation and Total AV Block

ST Segment Elevasyonu ve Total AV Blok'un Eşlik Ettiği Çoklu Damar Vasospastik Anjina

Ümmü Taş¹, Sedat Taş², Dayimi Kaya³

¹ Department of Cardiology, Manisa Merkezefendi State Hospital, Manisa, Turkey

² Department of Cardiology, Manisa City Hospital, Manisa, Turkey

³ Department of Cardiology, Dokuz Eylül University, İzmir, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Sedat Taş

Department of Cardiology, Manisa City Hospital

Adnan Menderes, 132. Sk. No: 15, 45040 Şehzadeler/Manisa, Turkey

T: + 90 505 291 94 58

E-mail: sedattas2000@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 06.04.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 27.05.2020

Orcid:

Ümmü Taş, <http://orcid.org/0000-0002-3725-2944>

Sedat Taş, ; <https://orcid.org/0000-0001-8086-1318>

Dayimi Kaya, <https://orcid.org/0000-0003-1364-7770>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(2):311-316) DOI: 10.31832/smj.715464

Abstract

A 49-year-old female patient was admitted to our hospital with ST segment elevation in the inferior derivations (D2, D3, aVF) and a total atrioventricular block. The initial electrocardiography performed on the patient in the coronary intensive care unit showed no total AV block and no ST segment elevation. The patient was accepted as a transient ST segment elevation MI and a coronary angiogram was performed. The coronary angiogram showed critical lesions in the left main coronary artery (LMCA) and the right coronary artery (RCA). We thought that the patient's condition might have been caused by vasospasm and gave intracoronary nitroglycerin. Subsequently, we noticed that the vasospasm disappeared and formed TIMI-3 flow again. The patient's chest pain disappeared. The patient's diagnosis was determined to be vasospastic angina, and she was given treatment accordingly. The patient was discharged, and the chest pain did not recur at 1 year follow up.

Keywords Acute myocardial Infarction; Coronary Angiography; Coronary Artery Disease

Öz

49 yaşında bayan hasta, elektrokardiyografisinde inferior derivasyonlarda (D2-D3 ve aVF) ST segment elevasyonu ve total atrio-ventriküler blok olması nedeni ile hastanemize başvurdu. Hastanın koroner yoğun bakımda çekilen elektrokardiyografisinde ST segment elevasyonlarının gerilediği ve total atrio-ventriküler bloğun kaybolmuş olduğu görüldü. Hasta geçici ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü olarak kabul edildi ve koroner anjiyografisi yapıldı. Koroner anjiyografide sol ana koroner arter (LMCA) ve sağ koroner arterde (RCA) kritik lezyonlar görüldü. Hastanın durumunun vazospazma bağlı olabileceği düşünülerek intrakoroner nitrat yapıldı. Vazospazmın yok olduğu ve TIMI-3 akımın tekrar oluştuğu görüldü. Hastanın göğüs ağrısı ortadan kalktı. Hastaya vazospastik angina tanısı konularak tedavisi başlandı. Hasta taburcu edildi ve hastanın 1 yıl süresince yapılan takiplerinde göğüs ağrısı tekrarlamadı.

Anahtar kelimeler

Akut miyokardial enfarktüsü; Koroner anjiyografi; Koroner arter hastalığı

INTRODUCTION

Coronary artery occlusion due to atherosclerotic plaque laceration or erosion is typically observed in patients who undergo coronary angiography (CAG) because of acute myocardial infarction (AMI).¹ In patients who undergo CAG because of chest pain, 20–30% are found to have normal coronary arteries.² This percent is higher especially in younger patients and women. In 1959, Prinzmetal et al. defined a syndrome with chest pain that is secondary to myocardial ischemia and occurs mostly during rest, that is not provoked by emotional stress or physical exercise, and occurs with transient ST segment elevation. This syndrome, referred to as variant angina pectoris, is found to be associated with AMI, ventricular tachycardia (VT), ventricular fibrillation (VF), and sudden cardiac death. The hypothesis of Prinzmetal et al. is temporary increase in coronary vasomotor tonus or vasospasm. Vasospasm causes ischemia by the excessive and temporary narrowing of the epicardial coronary artery lumen. This happens without any precipitating factor increasing myocardial oxygen consumption. The decrease in lumen diameter during vasospasm can occur in the angiographically normal or diseased coronary artery and responds to treatment with nitroglycerin. Patients with variant angina pectoris are usually young and smokers. The periods of angina generally exist between midnight and the morning hours and can sometimes occur two or three times in 30–60 minutes. The capacity of exercise is not restricted in these patients. The certain diagnosis of Prinzmetal angina is based upon positive provocative tests with angiographically normal coronary arteries in patients with chest pain and ST segment elevation. In most patients, at least one major coronary artery has proximal stenosis during the heart attack. This happens most frequently in the right coronary artery and then left anterior descending artery or together.

Our case presented at the emergency department of our hospital with severe, retrosternal chest pain that had begun one day before. They showed a total atrioventricular (AV) block with normal cardiac markers and ST segment

elevation in the inferior derivations. This case, rarely seen in the literature, is reported as variant angina with multi-vessel vasospasm in the CAG that disappears by the introduction of intracoronary nitrate. Informed consent was obtained from the patient.

CASE

A 49-year-old female patient was admitted to our hospital emergency service with severe chest pain that had begun the day before and had increased 15 minutes prior. The chest pain was located retrosternal and spread around the patient's neck. Her initial electrocardiogram (ECG) had ST segment elevation in the inferior derivations (D2, D3, aVF), ST segment depression in the reciprocal derivations (D1-avL), and a total AV block (Figure 1).

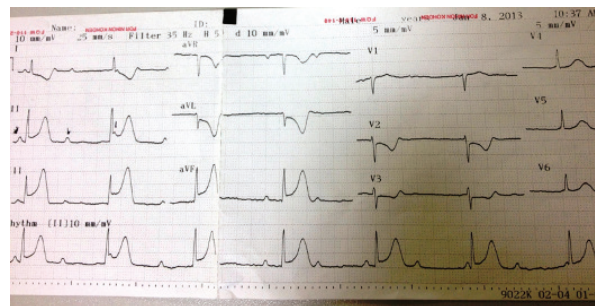


Figure 1: The initial ECG of the patient showing ST segment elevation in the inferior derivations and a total AV block

The patient was hospitalized in the coronary intensive care unit with a diagnosis of acute inferior myocardial infarction (MI) and a total AV block. The ECG done in the coronary care unit showed no total AV block and no ST segment elevation (Figure 2), and the echocardiography revealed no wall motion abnormalities. The patient was accepted as having transient ST segment elevation MI, and a coronary angiography was performed. The patient's medical history included a 40-pack/year smoking habit and coronary artery disease. She had undergone CAG due to a myocardial infarction in 2011 and again in 2012. In the CAG performed in 2011, the left main coronary artery (LMCA) had 95% stenosis in the proximal segment and a circumflex artery, and the right coronary arteries had

noncritical stenosis. A stent was implanted in the LMCA.

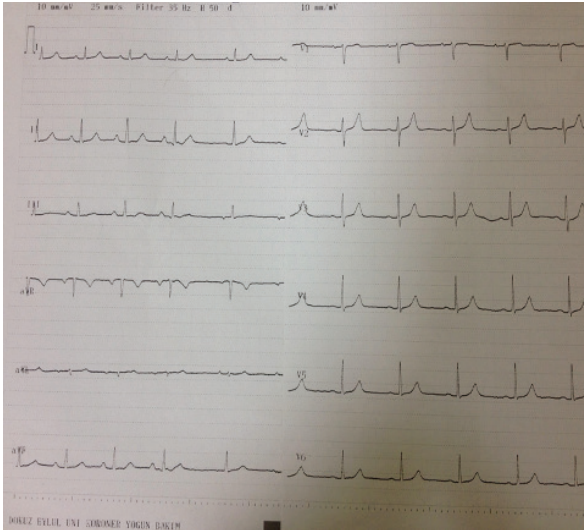


Figure 2: The intensive coronary care unit admission ECG showing no ST segment elevation and a total AV block

The following year, a stent was implanted to the RCA because of MI. She had family history of coronary artery disease. In physical examination, her blood pressure was 110/70 mmHg, and her heart rate was 82/min and rhythmic; all other findings were normal. The results of the blood tests, including a hemogram, glucose levels, and cardiac markers, were normal. A transthoracic echocardiogram revealed no wall motion or valvular abnormalities. A CAG was performed: the LMCA had 80% stenosis starting from the mid-segment of the prior stent, the LAD had only plaque, the CX had 40% stenosis in the mid region, and the RCA had 80–90% stenosis after the prior stent (Figure 3, 4). Intracoronary nitrate was applied to the LMCA and RCA lesions. After treatment, the lesions in these vessels disappeared and TIMI-3 flow occurred (Figure 5, 6). The patient was discharged with calcium channel blockers and nitrates.

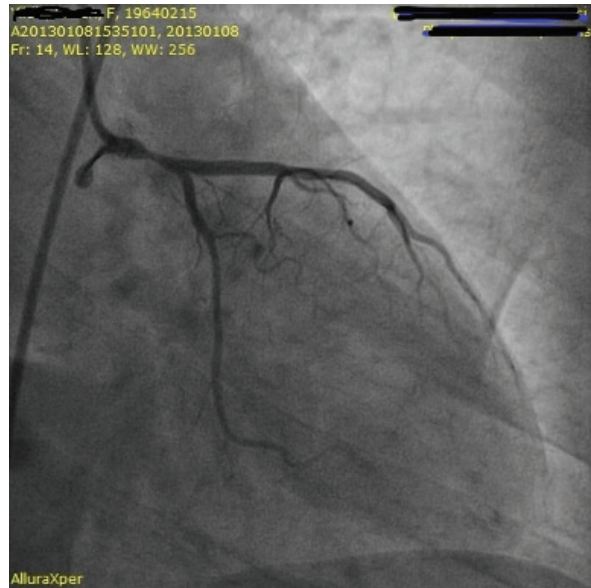


Figure 3: The coronary angiogram, shown here in the left caudal view, appears to demonstrate a significant lesion in the left main coronary artery

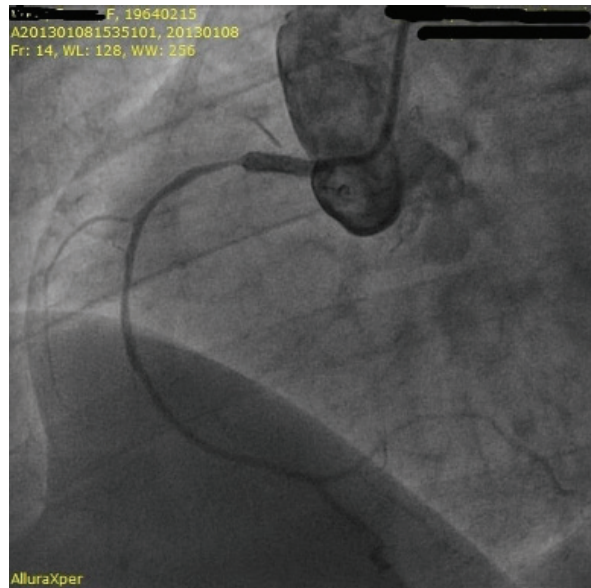


Figure 4: The coronary angiogram, shown here in the left anterior oblique view, appears to demonstrate a significant lesion in the right coronary artery

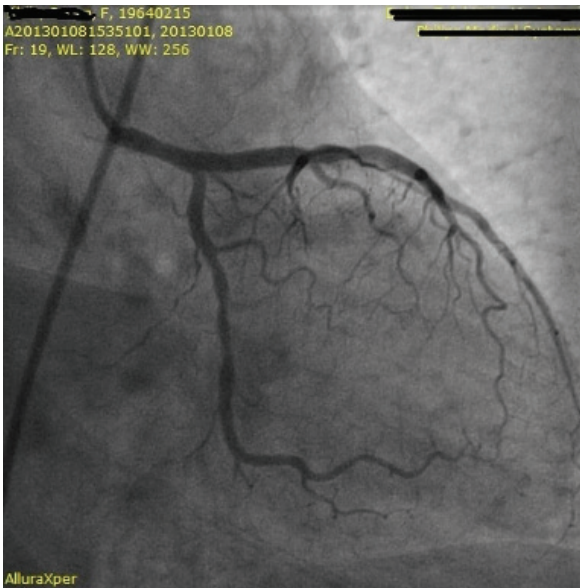


Figure 5: The coronary angiogram, shown here in the left caudal view, left main coronary artery after intracoronary nitrate application

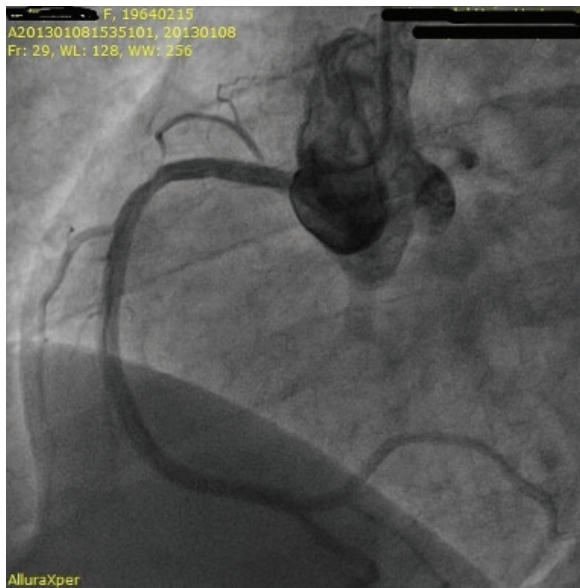


Figure 6: The coronary angiogram, shown here in the left anterior oblique view, right coronary artery after intracoronary nitrate application

DISCUSSION

Prinzmetal's angina, also called variant angina, is a syndrome characterized by spontaneous episodes of angina that are related to focal spasms of an epicardial coronary artery, which can result in severe myocardial ischemia.³ Cenk and friends presented a case who had a serious LAD lesion disappeared after intracoronary nitrate.⁴ Prinzmetal's angina also can be related to spasm of grafting artery. Jong Hyun and colleagues had reported a case who experienced native coronary artery spasm and grafted artery spasm following CABG, which was successfully treated with intracoronary injection of nitroglycerine.⁵ While significant coronary artery lesions are found in most patients who undergo urgent CAG because of acute coronary syndrome, in some patients the coronary arteries are found to be normal. It has been reported that the probability of normal coronary arteries is higher in young people and women.⁶ Germing et al. reported that 76 of 821 patients who underwent CAG because of acute coronary syndrome had normal coronary arteries. Thirteen percent of these patients had ST segment elevation, thirty percent of them had positive troponin result and sixty percent of them could not be diagnosed specifically. Only a patient underwent percutaneous coronary intervention because of acute myocardial infarction during 1 year follow-up.

Coronary vasospasm usually cause variant (prinzmetal) angina, but also cause unstable angina pectoris, acute myocardial infarction and sudden cardiac death. In the study of Bertrand and friends.⁷ Vasospasm was found most frequent in right coronary artery (% 50). Coronary vasospasm was reported 14-15 percent in the studies with patients who underwent CAG because of AMI and had normal coronary arteries.⁶ Ergonovine provocation test can be applied to show up coronary vasospasm, although the sensitivity of ergonovine provocation test is very high, its specificity is low, but sometimes provocation tests can make the situation worse. Mancio and colleagues presented a case who have chest pain and developed ST-segment depression and transient grade 3 atrioventricular block

after injection of acetylcholine into the left anterior descending artery and ended with cardiac arrest and death.⁸ The patients who have coronary vasospasm have generally good prognosis but also they have positive troponin results. The rate of non-fatal AMI is high in patients who have coronary vasospasm provoking with ergonovine.

Smoking is a major risk factor for coronary vasospasm. Smoking both increases platelet aggregation and causes catecholamine release so it causes coronary vasospasm.⁹ In our case; the patient is a heavy smoker. Sympathomimetic amines are vasoconstrictive agents whose usage of them can cause AMI by coronary vasospasm. Tiramine, amphetamine, ephedrine, xylometazoline, pseudoephedrine, phenylephrine and phenylpropanolamine are the main ones. In a study which involves over 160.000 patients used pseudoephedrine, AMI was dedected in six patients (1.2/100.000) and this rate was found higher according to general population (0,9/100.000), also a case who had AMI because of phenylpropanolamine was reported.¹⁰ Our patient was not using any of them. We couldn't find any provoking factor except smoking in our patient.

Vasospastic angina can usually be controlled by vasodilators such as calcium antagonists and nitrates. Lifestyle modification, including smoking cessation and alcohol restriction is also required. Coronary stenting could be used some rare situations because of angina which refractory to optimal medical therapy. Our patient had not been taking any calcium channel blockers and nitrates. We gave to the patient benidipine and nitrate to avoid the recurrence of attacks.

In conclusion, we reported a case of multivessel spasm that occurred during diagnostic coronary angiography. It should not be forgotten that smoking could provoke coronary vasospasm and cause AMI so vasospastic angina should be remembered in young and smoker patients who applies with chest pain to emergency department.

References

1. Germing A, Lindstaedt M, Ulrich S, Grewe P, Bojara W, Lawo T, et al. Normal angiogram in acute coronary syndrome- preangiographic risk stratification, angiographic findings and follow-up. *Int J Cardiol* 2005;99:19-23.
2. Mohlenkamp S, Eggebrecht H, Ebralidze T, Munzberger S, Schweizer T, Quast B, et al. Normal coronary angiography with myocardial bridging: a variant possibly relevant for ischemia. *Herz* 2005;30:37-47. [Abstract]
3. Prinzmetal M, Kennerly R, Merliss R, Wada T, Bor N. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris; preliminary report. *Am J Med* 1959;27:375-88.
4. Sarı C, Çiçek Ö, Baştuğ S, Bayram H, Ertem A, Ayhan H et al. Koroner Anjiyografi Sıra-sındaki Nitrogliserin Uygulamalarının Lezyonları Değerlendirmedeki Önemi. *Sakarya Tıp Dergisi*, 2015;5;3:168-171
5. Baek JH, Han SS and Lee DH. Native Coronary Artery and Grafted Artery Spasm Just after Coronary Artery Bypass Grafting: A Case Report. *J Korean Med Sci*. 2010 Apr;25(4):641-643.
6. Rigatelli G, Rigatelli G, Rossi P, Docali G. Normal angiogram in acute coronary syndromes: the underestimated role of alternative substrates of myocardial ischemia. *Int J Cardiovasc Imaging* 2004;20:471-5.
7. Bertrand ME, Lablanche JM, Tilmant PY, Thieuleux FA. Coronary artery spasm. Apropos of 165 cases. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1983;76:713-21. [Abstract]
8. Mancio J, Caerio D, Faria R, Marques M, Bernardino S, Oliveira M et al. A 75-year-old woman with chest pain and transient severe left ventricular systolic dysfunction. *Rev port Cardiol*. 2015; 34(10): 621.e1-621.e8
9. Seltzer CC. Smoking and coronary heart disease: what are we to believe? *Am Heart J* 1980;100:275-80.
10. Porta M, Jick H, Habakangas JA. Follow-up study of pseudoephedrine users. *Ann Allergy* 1986;57:340-2.

Hyponatremia and Hyperkalemia Caused by Moxifloxacin Use: A Case Report

Moksifloksasin Kullanımının Neden Olduğu Hiponatremi ve Hiperkalemi: Olgu Sunumu

Kubilay İşsever¹, Erkut Etçiođlu², Emel Gönüllü³

¹ Sakarya University Medical Faculty Department of Internal Medicine, Turkey

² Sakarya University Medical Faculty Department of Family Medicine, Turkey

³ Sakarya University Medical Faculty Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Erkut Etçioğlu

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Korucuk Mahallesi Konuralp Bulvarı No:81/1 Korucuk Kampüsü, Adapazarı/Sakarya

T: + 90 553 574 78 37

E-mail: erkutetcioglu@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 03.04.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 31.05.2020

Orcid:

Kubilay İşsever <https://orcid.org/000-0002-1376-1488>

Erkut Etçioğlu <https://orcid.org/0000-0002-8117-7929>

Emel Gönüllü <https://orcid.org/0000-0002-6990-4206>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(2):317-321) DOI: 10.31832/smj.714365

Abstract

Moxifloxacin is an antibiotic of quinolone group and its usage frequency for inpatients increases day by day. Reported side effects for this antibiotic include nausea, vomiting, stomachache, headache, hypoglycemia or hyperglycemia, anemia, arthralgia, myalgia and tendon rupture. Solely, side effects regarding electrolyte imbalance are rarely reported. Since an infiltration in the right basal region of the lung was found on chest X-ray, prophylactic moxifloxacin was started. The plasma sodium (Na) level of the patient decreased to 129 (135-145) mEq/L on the fifth day of the treatment while the potassium (K) level increased to 5,8 (3.5-5.5) mmol/L on the fifth day of the treatment. When blood and urine culture test results came out as negative, moxifloxacin treatment was discontinued on its 5th day. Three days after the discontinuation, Na and K levels reached to normal levels. This situation made us think that hyperkalemia and hyponatremia occurred as a side effect of moxifloxacin treatment. If hyponatremia and/or hyperkalemia occur during treatment of moxifloxacin, adverse effects must be thought and the treatment must be discontinued immediately.

Keywords Moxifloxacin; Adult Still's Disease; Hyperkalemia; Hyponatremia

Öz

Moksifloksasin, kinolon grubu bir antibiyotiktir ve yatan hastalarda kullanım sıklığı her geçen gün artmaktadır. Bu antibiyotik için bildirilen yan etkiler arasında mide bulantısı, kusma, karın ağrısı, baş ağrısı, hipoglisemi veya hiperglisemi, anemi, artralji, kas ağrısı ve tendon rüptürü vardır. Elektrolit dengesizliği ile ilgili yan etkiler literatürde nadiren bildirilmiştir. Akciğer grafisinde akciğer sağ bazal bölgede görülen infiltrasyon alanına yönelik profilaktik moksifloksasin tedavisi başlandı. Hastanın plazma sodyum (Na) seviyesi tedavinin beşinci gününde 129 (135-145) mEq / Lye düşmüş, potasyum (K) seviyesi tedavinin beşinci gününde 5,8 (3.5-5.5) mmol / Lye yükselmiştir. Kan ve idrar kültürü test sonuçları negatif olarak sonuçlanmasıyla moksifloksasin tedavisi 5. gününde kesildi. Tedavinin kesilmesinden üç gün sonra Na ve K seviyeleri normal seviyelere ulaştı. Bu durum, hiperkalemi ve hiponatreminin moksifloksasin tedavisinin bir yan etkisi olabileceğini düşündürdü. Moksifloksasin tedavisi sırasında hiponatremi ve / veya hiperkalemi ortaya çıkarsa, yan etkiler düşünülmesi ve tedavi derhal kesilmelidir.

Anahtar kelimeler

Moksifloksasin; Erişkin Still Hastalığı; Hiperkalemi; Hiponatremi

INTRODUCTION

The quinolone group of antibiotics has become the most popular class of antibiotics in recent years due to its broad spectrum of antibacterial effects. Especially new generation quinolones (moxifloxacin, gemifloxacin, etc.) has started to be preferred frequently in clinical practice due to its efficacy for gram positive, gram negative and anaerobic bacteria, good pharmacokinetics, easy posology as using once or twice daily and safe side effect profile.¹ In spite of the side effects of quinolone antibiotics, which are widely used in many diseases such as sinusitis, urinary tract infections, atypical pneumonia, chronic bronchitis and tuberculosis. Reported side effects for this antibiotic include nausea, vomiting, stomachache, headache, hypoglycemia or hyperglycemia, anemia, arthralgia, myalgia and tendon rupture.² There are very few reports about the side effects related to fluid-electrolyte balance. In this case report, we aimed to report the side effects of hyponatremia and hyperkalemia after moxifloxacin use in a patient treated in rheumatology department. The informed consent form was signed by the patient and his consent was obtained.

CASE

A forty-six years old male patient was presented to another clinic with complaints of fever, weakness, and high blood pressure two weeks prior to his admission to our hospital. After intravenous (IV) antihypertensive (unknown name) medication, disseminated erythematous macules and papules presented on his body. The patient admitted to the dermatology outpatient clinic and hospitalized with pre-diagnosis of drug allergy. He was treated with intravenous prednisolone 40 mg / day, antihistaminic tablets twice daily and topical treatment for 3 days in the dermatology department. The patient complained about fever and fatigue, and a posteroanterior chest X-ray revealed an infiltration site at the right basal region. As a result, prophylactic moxifloxacin was started as pneumonia treatment after consulting with pulmonary diseases specialist. However, on the sixth day of the treatment the patient was discharged on his will. The patient was admitted to the outpatient clinic

and hospitalized again with complaints of high fever and rash three days later. The next day, rheumatology consultation was requested and the patient was taken over by rheumatology department with Adult Still's Disease pre-diagnosis. Redness and rashes which appeared on his back, involved his abdomen and localized on lower extremities were added to his complaints.

He had a history of hypertension. The patient was receiving 16 mg of candesartan cilexetil and 12.5 mg of hydrochlorothiazide combination treatment. However, he had not used these drugs for about 10 days. The patient's family history was unremarkable. Physical examination revealed no pathological findings other than non-eruptive erythematous rashes on the abdominal region and back. Moxifloxacin, which was previously planned by dermatology department, was administered on the day before patient transfer to rheumatology department.

The test results revealed as sodium (Na): 129 (135-145) milliequivalents per liter (mEq / L), potassium (K): 5 (3.5-5.5) millimoles per liter (mmol/L), alanine aminotransferase (ALT) : 73 (0-50) international units per milliliter (IU / ml), aspartate aminotransferase (AST) : 41 (0-50) IU / ml, leucocyte : 10.100 (4600-10200) / mm³, C reactive protein (CRP) : 129 (0-5) milligrams per liter (mg / L), anti-HAV IgM: negative, anti-HBc IgM: negative, anti-CMV Ig M: negative, anti-rubella: negative, Acid Fast Bacilli (AFB) in sputum examination: negative, rheumatoid factor (RF): negative, Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR): 37 nanometers per hour (nm/h) (<15), ferritin: 1102 (20-500) nanograms per milliliter (ng/mL), parvovirus B19: negative, Antinuclear Antibody (ANA) : negative, Anti-Extractable Nuclear Antigen (Anti-ENA): negative, C3 and C4 level: normal, Brucella Rose Bengal and Wright: negative, Mono Test: negative, urine sediment: normal. Transthoracic echocardiography examination revealed an ejection fraction (EF) of 60% and no vegetation. Prediagnosis of infective endocarditis was ruled out.

Existence of high fever lasting more than 1 week (≥ 39 degrees celsius (C°)) with typical non-itchy, salmon-pink maculopapular skin rash from major criteria and RF negativity from minor criteria of Yamaguchi criteria confirmed the diagnosis as Adult Still's disease.³ Paracetamol and moxifloxacin were given on the first day while intravenous immunoglobulin (IVIG), paracetamol, first generation antihistaminic and moxifloxacin were administered on the second day of takeover. On the third day, prednisolone 60 mg/day IV was added to the treatment while IVIG was discontinued. On the third day of prednisolone treatment, fever and rashes regressed. Acute phase reactants regressed as CRP was found as 41 (0-5) mg / L and ferritin was found as 600 (20-500) ng/mL on the 3rd day, and CRP was 7 (0-5) mg / L, ferritin was 120 (20-500) ng on the 5th day of prednisolone treatment.

Na and K levels were 129 mEq / L and 5 mmol / L on the 2nd day of the moxifloxacin treatment while levels were 130 mEq / L and 5.8 mmol / L, respectively, on the 5th day of treatment. Considering that paracetamol and prednisolone cannot cause this condition, as soon as blood and urine culture results were found as negative, moxifloxacin treatment was discontinued. Na and K levels were 134 mEq / L and 4.4 mmol / L on the 1st day; 134 mEq / L and 4.5 mmol / L on the 2nd day and 135 mEq / L and 4.6 mmol / L on the 3rd day of discontinuation, and considered as normal. Thus, our hypothesis about causation of hyponatremia and hyperkalemia by moxifloxacin was supported. (Table-1)

As the clinical symptoms of the patient regressed as a result of the examinations and treatments, prednisolone treatment was continued in tablet form and he was discharged with recommendations and suggestions of rheumatology follow up.

Table-1: Daily changes in electrolyte values after moxifloxacin use and discontinuation

	Mox. 2 nd day	Mox. 5 th day	Mox. Post-Stop 1 st day	Mox. Post-Stop 3 rd day
Na (mEq/L)	129	130	134	135
K (mmol/L)	5	5.8	4.4	4.6
Na: Sodium, K: Potassium, Mox.: Moxifloxacin				

DISCUSSION

Quinolones are highly tolerated drugs that have been extensively evaluated for their widespread clinical use, particularly ciprofloxacin and ofloxacin, and their efficacy and side-effect profiles are well observed in randomized double-blind trials.

Fluoroquinolones can prolong the QT interval by inhibiting cardiac potassium voltage-gated channels (KCHN2), potentially leading to torsades de pointes.⁴

Among these side effects, those related to electrolyte imbalance are perhaps the least known side effects of fluoroquinolones. In one case report, moxifloxacin-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) was reported.⁵ Moxifloxacin as the cause of hyponatremia and again, SIADH as the underlying mechanism have been reported in another case.⁵ Stimulation of gamma-aminobutyric acid (GABA) and N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors is thought to affect changes in antidiuretic hormone (ADH) secretion by affecting neuroendocrine cell physiology in the brain. Thus, mechanism which makes moxifloxacin cause SIADH is thought to be related with this receptor stimulating or function changing affect of the drug.⁶

Although there have been reported cases of SIADH and hyponatremia as side effects, there is no reported case of hyperkalemia as a side effect in the literature. Although it was thought that angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and thiazide group antihypertensive drugs used by our patient in daily routine may cause this condition,

the patient discontinued these drugs 10 days before this clinical picture. Therefore, it is not possible to attribute the hyperkalemia which occurred in the patient to these drugs. The coexistence of hyponatremia with hyperkalemia implies the suspicion of hypoaldosteronism. Hyponatremia and hyperkalemia may occur in hypoaldosteronism or type 4 renal tubular acidosis with increased urinary sodium excretion and increased potassium reabsorption from renal tubules.^{7,8} Inability to analyse urinary sodium and potassium excretion took place as the limitation of our case report. There is no clear information about whether moxifloxacin caused this clinical picture via hypoaldosteronism.

CONCLUSION

Hyperkalemia and hyponatremia due to moxifloxacin use should be kept in mind and treatment must be discontinued immediately if these side effects occur.

References

1. Günel E, Erdem H. Kinolonlar. *İç Hastalıkları Dergisi*. 2014; 21: 69-85.
2. Sanjith S, Raodeo A, Clerk A, Pandit R, Karnad D.R. Moxifloxacin-induced rhabdomyolysis. *Intensive Care Medicine*. 2012; 38: 725.
3. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *Journal of Rheumatology*. 1992; 19(3): 424-430.
4. Kang J, Wang L, Chen XL, Triggle DJ, Rampe D. Interactions of a series of fluoroquinolone antibacterial drugs with the human cardiac K⁺ channel HERG. *Mol Pharmacol*. 2001; 59: 122.
5. Müssig K, Schnauder G, Mörike K. Severe and symptomatic hyponatremia after moxifloxacin intake. *Netherlands Journal of Medicine*. 2009; 67(5): 197.
6. Felix K.Y, Satish A.E. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone associated with moxifloxacin. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2012; 69(3): 217-220.
7. Rose BD, Post TW. *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*, 5th ed. McGraw-Hill, New York. 2001; 900.
8. Adler D, Voide C, Thorens JB, Desmeules J. SIADH consecutive to ciprofloxacin intake. *European Journal of Internal Medicine*. 2004; 15(7): 463-464.

Kifoskolyozlu Hastada Fiberoptik Bronkoskopi İle Perkütan Trakeostomi Uygulaması: Olgu Sunumu

Percutaneous Tracheostomy with Fiberoptic Bronchoscopy in a Patient with Kyphoscoliosis: Case Report

Fatih Şahin, Alkan Kibar

Sakarya Yenikent Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Kliniği, Sakarya, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Fatih Şahin

Sakarya Yenikent Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Kliniği, Sakarya, Türkiye

T: + 90 506 260 72 19

E-mail: tyffatih16@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 27.12.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 01.06.2020

Orcid:

Fatih Şahin: <https://orcid.org/0000-0002-8501-0675>

Alkan Kibar: <https://orcid.org/0000-0002-0049-929X>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(2):322-325) DOI: 10.31832 smj.664493

Öz

Kifoskolyoz (KS) hastalarında göğüs duvar hareketliliği ve kısıtlı akciğer kapasitelerinden dolayı solunum fonksiyonları bozulmaktadır. Bu tip zor hava yolu olan hastalarda perkütan trakeostomi (PT) uygulaması sırasında fiberoptik bronkoskopi (FOB) kullanımının yaygınlaşması gerekmektedir. İleri derecede trakeal deviasyonu olan ve uzun süredir mekanik ventilatörde takip edilen hastaya FOB eşliğinde PT başarılı bir şekilde uygulandı. Bu hastalarda PT işleminin FOB eşliğinde uygulanmasının işlem başarısını artırdığını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler

bronkoskopi; trakeostomi; mekanik ventilasyon

Abstract

Respiratory functions are impaired in patients with kyphoscoliosis (KS) due to chest wall mobility and limited lung capacity. In patients with this type of difficult airway, the use of fiberoptic bronchoscopy (FOB) should be widespread during percutaneous tracheostomy (PT). FOB-guided PT was successfully applied to the patient who had severe tracheal deviation and had been followed up on mechanical ventilator for a long time. We think that FOB-guided PT in these patients increases the success of the procedure.

Keywords

bronchoscopy; tracheostomy; mechanical ventilation

GİRİŞ

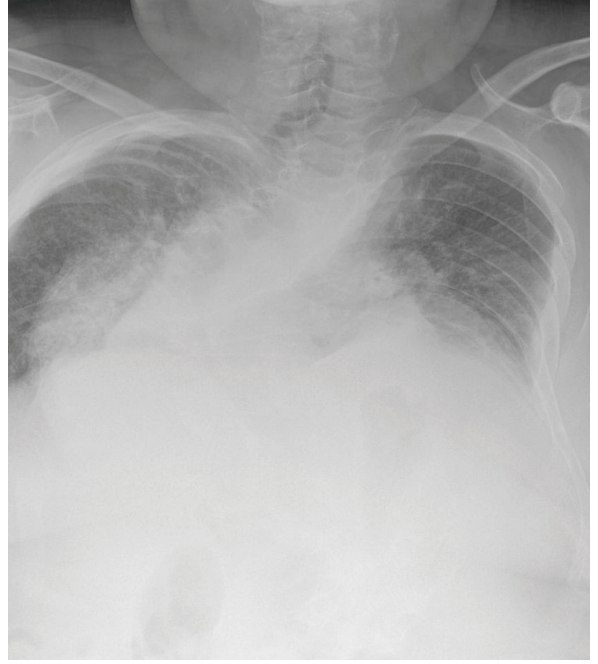
Kifoskolyoz (KS) genel popülasyonda %2-3 oranında görülen omurga eğriliği ve göğüs duvarı deformitesine yol açan kronik bir hastalıktır. Sonuç olarak göğüs duvarı uyumunun azalması nedeniyle kısıtlı akciğer kapasitelerinden dolayı solunum fonksiyonu bozulmaktadır.¹

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde uzun süreli yapay solunum gerektiren kritik hastalarda hava yolu tipik olarak perkütan trakeostomi (PT) ile sağlanır.² Bazı hastalar için, trakeostomi bölgesini anatomik işaretlere dayanarak belirlemek zordur. Fiberoptik bronkoskop (FOB) bu hastalarda YBÜ'de yaygın olarak kullanılır.^{2,3} FOB kullanımıyla trakea içinde, bronkoskopi ışığının translüminasyonu sayesinde trakeostomi açılması planlanan alan saptanabilir. FOB'un kamerası dinamik görüntü sağladığından uygulayıcı PT prosedürünü rahatlıkla izleyebilir.⁴

OLGU SUNUMU

74 yaşında Cobb açısı 68°, vertebra rotasyonu evre 3 olan ileri derece KS'lu erkek hasta oksipotemporal subakut infarkt ve pnömoni tanıları ile YBÜ'nde takip edilirken solunum fonksiyonlarının yetersiz kalmasından dolayı tedavisinin 16. gününde orotrakeal entübasyon ile mekanik ventilatör (MV)'e bağlandı. Posteroanterior akciğer grafisinde (PAAG) ileri derecede skolyozu olduğu ve trakeanın orta hattan kaydığı görüldü (Resim 1).

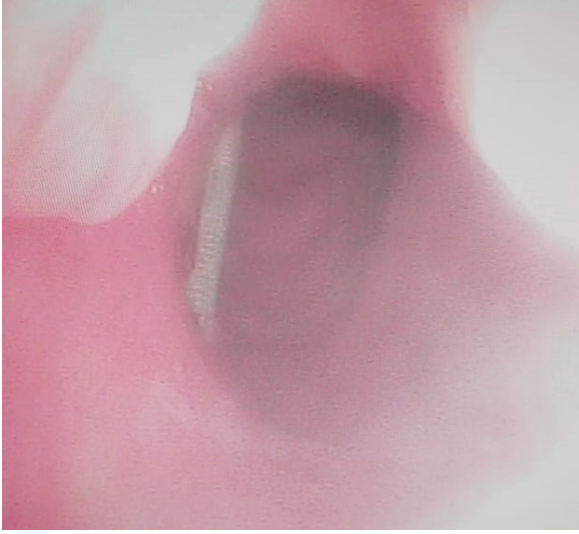
Antibiyoterapisinin bitmesi ve pnömoni tablosu gerilemesine rağmen hastanın MV ihtiyacı devam etti. MV desteğinin uzun süreceği öngörüldüğünden 21. günde hastaya trakeostomi işleminin yapılmasına karar verildi. Yapılan konsültasyonlar sonucunda hastanın tiromental mesafenin 3 cm olması, kısa ve kalın boyun, baş fleksiyon-eksansiyonun olmaması ve başın lateralize postüründen dolayı cerrahi trakeostomi işleminin zor olacağı düşünülerek PT'ye karar verildi. Hasta yakınından PT için yazılı onam alındı. Hastanın ilk endotrakeal entübasyonu işleminde zor maske ventilasyonu ve zor entübasyon ile karşılaşılma-mış olup işlem direkt laringoskopi ile gerçekleştirilmişti.



Resim 1. Posteroanterior akciğer grafisinde trakea deviasyonu görüntüsü

Cormack lehane skoru 2 olarak değerlendirilmişti ve herhangi bir zor hava yolu gereci kullanılmamıştı. Ancak hastanın mevcut anatomik deformitelerinden dolayı işlem esnasında oluşabilecek zor hava yoluna karşı direkt laringoskop dışında LMA Fastrach® ve Hugemed VL3R Videolarinoskop da hazır olarak bulunduruldu. Propofol 120 mg, fentanyl hidroklorür 75 mcg, rokuronyum bromür 50 mg intravenöz uygulanarak genel anestezi indüksiyonu yapıldı. Supin pozisyonda, omuz altını yükseltecek şekilde silikon yastık yerleştirildi fakat baş ekstansiyonu sağlanamadığından dolayı trakea halkaları arasında iğne giriş yerinde genişleme görülemedi. Entübasyon tüpü balonu vokal kord dışında kalacak şekilde 20 ml hava ile şişirildi ve bir yardımcı tarafından elle sabitlenerek MV'ye bağlandı. PT işlemi öncesinde FOB tüp içerisinden ilerletilerek trakea incelendi; vokal kord ile karina arasındaki mesafenin çok kısa olduğu, trakea deviasyonu bulunduğu ve uzun süreli entübasyona bağlı mukozal hasar geliştiği görüntüledi. FOB ucu endotrakeal tüpün alt ucuna gelecek şekilde yerleştirildi ve trakeal halkalar normal anatomik yapının

dışında olduğundan iğne giriş yerine karar vermek için FOB ışığının translüminasyonundan faydalanarak iğne giriş yeri belirlendi. İçi serum fizyolojik dolu iğne ve etrafındaki plastik kanül 2-3. trakeal halka arasından negatif aspirasyonla hava gelene kadar trakeaya dik olarak ilerletildi ve hava geldiğinde ilerlemesi durduruldu. İğne ve plastik kanül FOB ile görüntülenirken iğne dışarı alındı ve plastik kanül içinden kılavuz tel yerleştirilerek telin karinaya doğru ilerlediği izlendi (Resim 2).



Resim 2. Kılavuz telinin trakea içinde karinaya doğru yönelişi

Plastik kanül çıkarılarak klavuz teli üzerinden plastik dilatör yerleştirilerek cilt, cilt altı ve trakea dilate edildi. Daha sonra delikli forceps ile 8 numara trakeostomi kanülü girecek büyüklükte giriş yeri genişletilerek trakeostomi kanülü yerleştirildi ve MV trakeostomi kanülüne bağlandı. FOB ile trakeostomi kanülü içinden yerleşimi doğrulandı ve kanama olmadığı görüntüledikten sonra işlem sonlandırıldı. İşlem sonrası hemen PAAG'si çekilerek herhangi bir komplikasyon olmadığı teyit edildi. Hastanın yasal vasisinden makalenin yayınlanması ile ilgili bilgilendirilmiş gönüllü onam alınmıştır.

TARTIŞMA

Kifoskolyoz, ilerleyici hipoventilasyon, hiperkapni ve kro-

nik solunum yetmezliğine yol açan, azalmış göğüs duvar hareketleri ve bozulmuş solunum mekaniği ile karakterize bir hastalıktır.⁵ Akut alevlenmeler YBÜ yatışları sırasında hastaların invaziv ya da non-invaziv solunum desteği alınmasına neden olur. Bizim olgumuzda ileri derece de KS'a bağlı göğüs duvar hareket bozukluğu mevcuttu ve gelişen akut bakteriyel pnömoni nedeniyle antibiyoterapi aldı.

Bazı yayınlarda, mekanik ventilasyon için trakeostomi gereken hastalarda PT altın standart olarak kabul edilmektedir.⁶ PT bronkoskopik görüntüleme olmadan gerçekleştirilebilse de yatak başı PT işlemi genellikle bronkoskopi kılavuzluğunda gerçekleştirilmektedir.⁷ Delaney ve ark. yaptığı randomize kontrollü çalışmada PT uygulanan hastalar ile ameliyathanede yapılan cerrahi trakeostomi karşılaştırıldığında PT'de daha az kan kaybı ve mortalite olduğunu göstermiştir.⁸ Bronkoskopik rehberlik trakeostominin paratrakeal yerleşim riskini en aza indirmekte ve özefageal perforasyon riskini önleyebilmektedir.⁹ YBÜ'de en iyi sağkalım oranlarının nöromusküler hastalıklar ve KS hastalarında olduğu gösterilmiştir.¹⁰ Trakeostomi için ana endikasyon kritik hastalarda uzun süreli hava yolu erişim ihtiyacıdır. YBÜ'deki trakeostomilerin çoğu çeşitli nedenlerden dolayı zaten entübe vaziyette mekanik ventilatör tedavisi alan hastalar üzerinde yapılır. Trakeostomi daha güvenli bir havayolu imkanı sağlar ve kazara ekstübasyon ihtimalini azaltır. Hastanın ileri derecede KS, trakeal deviasyon varlığı, kısa boynu ve baş fleksiyon ekstansiyon hareketleri olmamasından dolayı cerrahlar tarafından cerrahi trakeostomi işlemi yapılmadı. PT, FOB eşliğinde başarılı bir şekilde uygulandı ve herhangi bir komplikasyon gözlenmedi.

SONUÇ

Anatomik işaret noktaları bozulmuş ve pozisyon vermekte güçlük çekilen bu tip hastalarda PT'de FOB kullanımının sadece komplikasyonları azaltmakta kalmayıp başarı şansını arttırabildiği ve bu tip hastalarda kullanılmasının faydalı olduğu düşüncesindeyiz.

Kaynaklar

1. Smyth RJ, Chapman KR, Wright TA, Crawford JS, Rebeck AS. Pulmonary function in adolescent with mild idiopathic scoliosis. *Thorax* 1984;39:901-904.
2. Vargas M, Sutherasan Y, Antonelli M, Brunetti I, Corcione A, Laffey JG et al. Tracheostomy procedures in the intensive care unit: an international survey. *Crit Care* 2015;19:291.
3. Grensemann J, Eichler L, Kahler S, Jarczak D, Simon M, Pinnschmidt HO et al. Bronchoscopy versus an endotracheal tube mounted camera for the percutaneous visualization of percutaneous dilatational tracheostomy- a prospective, randomized trial (VivaPDT). *Crit Care* 2017;21:330.
4. Ravi PR, Vijay MN. Real time ultrasound-guided percutaneous tracheostomy: is it a better option than bronchoscopic guided percutaneous tracheostomy?. *Med J Armed Forces India* 2015;71:158-164.
5. Bergofsky EH. Respiratory failure in disorders of the thoracic cage. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:643-669.
6. Kornblith LZ, Burlew CC, Moore EE, Haesel JB, Kashuk JL, Biffi WL et al. One thousand bedside percutaneous tracheostomies in the surgical intensive care unit: time to change the gold standard. *J Am Coll Surg* 2011;212:163-170.
7. Wang SJ, Sercarz JA, Blackwell KE, Aghamohammadi M, Wang MB. Open bedside tracheostomy in the intensive care unit. *Laryngoscope* 1999;109:891-893.
8. Delaney A, Bagshaw SM, Nalos M. Percutaneous dilatational tracheostomy versus surgical tracheostomy in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2006;10:R55.
9. Reibel JF. Tracheostomy. *Respir Care* 1999;44:820-823.
10. Aksoy E, Ocaklı B. Long-Term Survival of Patients with Tracheostomy Having Different Diseases Followed up in the Respiratory Intensive Care Unit Outpatient Clinic: Which Patients are Lucky?. *Turk Thorac J* 2019;20:182-187.

Düzenleyici B Hücreleri ve Kanserdeki Rolü

Regulatory B Cells and Role In Cancer

Berna Erdal¹, Bahar Yılmaz²

¹ Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

² Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tümör Biyolojisi ve İmmünolojisi Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Berna Erdal

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

T: +90 282 250 55 86 E-mail: berdal@nku.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 30.03.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 21.05.2020

Orcid:

Berna Erdal <https://orcid.org/0000-0003-3375-7926>

Bahar Yılmaz <https://orcid.org/0000-0001-8920-1754>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(2):326-333) DOI: 10.31832/smj.711179

Öz

Hümmoral immün yanıt elemanı olan B hücreleri antikor üretiminden sorumlu hücrelerdir. Progenitor B hücreleri, kemik iliğinde olgunlaşırlar. B hücrelerinin yüzeyinde antijen reseptörleri, immünglobulin reseptörleri, adhezyon molekülleri ve Major Doku Uygunluk Kompleksi (MHC) molekülleri bulunur. Bu hücrelerin antijene bağlanma yeteneğinin gelişmesi sekonder lenfoid organlarda lenf foliküllerinin kendine özgü mikroçevresinde, T hücrelerine bağımlı olarak gerçekleşmektedir. Antijenik bir uyarım sonucunda aktive olan B hücreleri plazma hücrelerine ve sonrasında bellek B hücrelerine farklılaşırlar. Düzenleyici B (Breg) hücreleri, immünolojik toleransı destekleyen B hücrelerinin alt grubu olan immünsüpresif hücrelerdir. İnterlökin-10 (IL-10), IL-35 ve transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β) üreten Breg hücreleri, T hücrelerinin ve diğer pro-inflamatuar lenfositlerin ifadesini engelleyerek otoimmün patolojiyi baskılamaktadır. Son çalışmalar, farklı inflamatuvar ortamların farklı Breg hücre popülasyonlarını uyardığını göstermiştir. Hem insanlarda hem de hayvanlarda inflamasyon, transplantasyon, otoimmünite ve kanser modellerinde çeşitli Breg alt grupları tanımlanmıştır. Breg'lerin tümör oluşumunu baskıladığı ve terapötik amaçla kullanılabilceği yapılan farklı çalışmalar ile gösterilmiştir. Bu derlemede, Breg hücrelerinin işlevlerine ve kanserdeki rollerine genel bir bakış sunulması amaçlanmaktadır.

Anahtar
Kelimeler

Düzenleyici B Hücre; İnterlökin-10; Kanser

Abstract

B cells, the humoral immune response element, are the cells responsible for antibody production. Progenitor B cells, mature in bone marrow. The surface of B cells contains antigen receptors, immunoglobulin receptors, adhesion molecules and Major Histocompatibility Complex (MHC) molecules. The development of the ability of these cells to bind antigen occurs depending on T cells in secondary lymphoid organs in the specific microenvironment of lymphoid follicles. As a result of an antigenic stimulation, activated B cells differentiate into plasma cell and then memory B cells. Regulatory B (Breg) cells, a subset of B cells, are immunosuppressive cells that support immunological tolerance. Interleukin (IL)-10, IL-35, and transforming growth factor beta (TGF- β) producing Breg cells inhibit auto immune pathology by preventing the expression of T cells and other pro-inflammatory lymphocytes. Recent studies have shown that different inflammatory environments induce different Breg cell populations. Various Breg subsets have been identified in inflammation, transplantation, autoimmunity and cancer models in both humans and animals. It has been shown in different studies that Bregs suppress tumor formation and can be used for therapeutic purposes. In this review, it is aimed to provide an overview of functions and roles in cancer of Breg cells.

Keywords Regulatory B Cell; Interleukin-10; Cancer

GİRİŞ

B hücreleri olarak da bilinen B lenfositler, antikor salgılayan hücrelere (plazma hücreleri) farklılaşarak hümmoral immün yanıtta görev alırlar.¹ B hücrelerinin alt grubu olan düzenleyici B (Breg) hücreleri, İnterlökin (IL)-10, transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β) ve IL-35 gibi sitokinleri salgılayan immün modölatör etkiye sahip hücrelerdir.² Breg hücrelerini diğer B hücre alt gruplarından ayıran spesifik bir transkripsiyon faktörü ya da yüzey belirteci bulunmamaktadır.³ Son yapılan çalışmalarda IL-10 üretimi, Breg hücrelerinin tanımlayıcı bir özelliği olarak kabul edilmiştir.⁴ IL-10 üreten B hücrelerinin varlığı ilk kez, kronik bağırsak inflamasyonu oluşturulmuş rat modelinde keşfedilmiştir.⁵ Etkili immün yanıtın önemli ayırt edici özelliğinden biri olan inflamatuvar yanıtın oluşturulması, patojenlerin eliminasyonu ve yara iyileşmesini (woundhealing) kontrol eden protein kaskadlarının başlatılması için kritik bir basamaktır.⁶ İnflamasyon, sağlıklı bir kişide kendini sınırlar. IL-10 gibi sitokinlerin ve anti-inflamatuvar araçların salgılanmasıyla kontrol edilen bu olaya “baskılama” veya “düzenleme” adı verilir. Sağlıksız ve kronik inflamasyonu olan kişilerde ise bağışıklık sistemi sürekli olarak uyarılır. Genellikle bu kişilerde dolaşımdaki ve inflamatuvar bölgedeki bu baskılayıcı hücrelerin sayısında ve işlevinde azalma meydana gelebilmektedir.⁷ Esas olarak IL-10; IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi sitokinleri salgılayan yardımcı T hücreleri (Th2) tarafından üretilir. Bununla birlikte Th1, Th17, sitotoksikCD8+ T hücreleri, mast hücreleri, dendritik hücreler (DC’ler), makrofajlar, doğal öldürücü (NK) hücreler, eozinofiller ve nötrofiller de IL-10 üretebilmektedirler.⁸⁻¹² IL-10, TGF- β ve IL-35 salgılayan Breg hücrelerini; tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) üreten monositleri, IL-12 üreten dendritik hücreleri, Th17, Th1 ve CD8+ T hücreleri gibi pro-inflamatuvar lenfositlerin farklılaşmasını baskılayabilir. Breg hücreleri ayrıca, Foxp3+ düzenleyici T (Treg) hücreleri ve düzenleyici Tr1 hücrelerinin farklılaşmasını indükleyebilir. Ek olarak Breg hücreleri, invariant doğal öldürücü T (iNKT) hücrelerinin oluşumunu desteklemektedir.

Farklı Breg alt grupları olan CD19+CD24yükCD38yük ve CD19+CD24yükCD27+hücrelerinin IL-10 ürettiği ve çeşitli hastalıklarda düzenleyici rolünün olduğu gösterilmiştir. Ancak insanlardaki fenotipleri tam olarak belirlenmemiştir.^{13,14} Düzenleyici B hücreleri, IL-10 üretimi ile birçok hastalığın patogenezi ve ilerlemesinde önemli bir rol oynarlar. Özellikle IL-10 üreten Breg hücreleri CD8+ T hücrelerinden interferon-gama (IFN- γ) salgılanmasını ve antijen sunum mekanizmalarını baskılayarak kanser patogeneziinde önemli rol oynamaktadır. Ayrıca Breg’lerin antitümoral özellikleri nedeniyle ilerleyen yıllarda kanserde yeni nesil tedavi yaklaşımları oluşturabileceği düşünülmektedir.^{2,4} Breg hücrelerinin antijene özgü ve spesifik olmayan immün düzenleyici mekanizmalar ile otoimmün hastalıklar¹⁵, kanser⁴, alerjik hastalıklar^{9,16} ve transplantasyonda¹⁰ rol oynadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca günümüzde in vitro olarak modifiye edilen Breg hücreleri terapötik olarak da kullanılabilir. Bu derlemede Breg hücrelerinin gelişimsel kökeni, fenotipleri, alt grupları, işlevi ve kanserdeki rolleri açıklanacaktır.

Düzenleyici B Hücreleri

Gelişimi

B hücre gelişimi ve olgunlaşması antijenden bağımsız olarak primer lenfoid organ olan kemik iliğinde gerçekleşir. Bu hücreler kemik iliğinde karmaşık bir olgunlaşma sürecinde (pro-B, pre-B, immatür B ve matür B hücre) yüzey antijen reseptörlerini eksprese ederek fonksiyonel/fenotipik olarak olgunlaşırlar ve santral tolerans kazanırlar.¹⁷ Bu hücrelerin otoreaktif reseptör taşıyanları kemik iliğinde santral B hücre toleransı sağlayan negatif seleksiyon (apoptozis) veya reseptör spesifitelerinin değişimine bağlı mekanizmalar ile kontrol edilir.¹⁸

Anti-inflamatuvar özelliklere sahip B hücrelerinin ilk keşfi 1970’lere dayanmaktadır.¹⁹ Breg’ler, ilk olarak deneysel hayvan modelleri ile immün yetmezliği olan hastaların klinik değerlendirmesi ve hücre yüzey molekül karakterizasyonu yapılarak tanımlanmıştır.^{20,21} Çeşitli fare modellerinde Breg hücrelerinin kolit, artrit ve deneysel otoimmün

ensefalomyelit (EAE)'in şiddetini azalttığı bulunmuştur.²² Daha sonra, insanlarda yapılan çalışmalarda, Breg hücrelerinin immün yanıtı düzenlemede ve sürdürmede aktif rol oynadığı gösterilmiştir.²³

Fenotipleri

Breg'ler; IL-10, IL-35 ve TGF- β üretimi yoluyla önemli immünmodülatör etkiler sergileyen B hücre alt grubudur. Breg'leri diğer B hücre alt gruplarından ayıran spesifik bir yüzey belirteci ve/veya transkripsiyon faktörü yoktur.³ Breg'lerin fonksiyonel olarak tanımlanması düzenleyici bir sitokin olan IL-10'un salgılanmasına göre yapılmaktadır.^{24,25}

Bugüne kadar farelerde ve insanlarda yapılan klinik çalışmalarda çeşitli Breg alt grupları tanımlanmıştır. Farelerde tanımlanan Breg alt grupları; Transizyonel 2 Marjinal Zon Prekürsör (T2-MZP) B hücreleri, MZ B hücreleri, IL-15 fusion trans gene (GIFT-15) B hücreleri, B10 hücreleri, plazmablastlar, plazma hücreleri, T hücresi Ig ve müsin alanı (Tim) -1+ B hücreleri, B-1a hücreleri, öldürücü B hücreleri ve PD-L1yük B hücreleridir. İnsanlarda tanımlanan Breg alt grupları ise plazmablastlar, olgunlaşmamış B hücreleri, B10 hücreleri, düzenleyici Granzim B (GrB)+ hücreleri ve düzenleyici B1 (Br1) hücrelerini içerir.²⁶ Fareler ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda tanımlanan farklı Breg hücre alt gruplarının fenotipleri ve fonksiyonları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Farklı Breg hücre alt gruplarının fenotipleri ve fonksiyonları

Breg Alt Grupları	Fare Yüzey belirteci	İnsan Yüzey belirteci	Breg hücrelerinin Fonksiyonları	Ref.
T2-MZP	CD19 ⁺ CD21 ^{yük} CD23 ^{yük} CD24 ^{yük}	-	Dalakta bulunur, IL-10 üretir, Treg ve CD4 ⁺ ve CD8 ⁺ T hücrelerini baskılar.	26
MZ	CD19 ⁺ CD21 ^{yük} CD23 ⁻	-		27
B10	CD1d ^{yük} CD5 ⁺	CD19 ⁺ CD1d ^{yük} CD5 ⁺ CD24 ^{yük} - CD27 ⁺	Dalakta (farelerde) ve kanda (insanlarda) bulunur, IL-10 üretir, CD4 ⁺ T hücrelerini, monositleri ve DC'leri baskılar.	14
B1a	CD19 ⁺ CD5 ⁺		Doğal antikorlar (IgM) üreterek patojenleri nötralize eder	28
Öldürücü B hücreleri	FasL ⁺ CD5 ⁺ CD178 ⁺		Dalakta bulunur, IL-10 ve IL-4 FasL aracılı apoptozu uyarır.	29
Transizyonel hücreler		CD19 ⁺ CD24 ^{yük} CD38 ^{yük}	IL-10 üretir, Treg'leri uyarır, Th1, Th17 ve CD8 ⁺ T hücrelerini baskılar, iNKT hücre homeostazını destekler.	13
Plazma hücreleri	CD138 ⁺ MHC 11düşB220 ⁺		Kanda IL-10 üretimi ile CD4 ⁺ T hücre çoğalmasını baskılar.	30
LAG-3 ⁺ plazma hücreleri	LAG-3 ⁺ CD138 ^{yük}		Dalakta bulunur, IL-10 ve IL-35 üreterek NK hücrelerini, nötrofilleri ve CD4 ⁺ T hücrelerini baskılar.	31
Tim-1 ⁺ B hücreleri	Tim-1 ⁺ CD19 ⁺		IL-10 üretir, Th1 hücrelerini baskılar.	32
Plazmablastlar	CD138 ⁺ CD44 ^{yük}	CD19 ⁺ CD24 ^{yük} CD27 ^{mt}	IL-10 üretir ve CD4 ⁺ T hücrelerini baskılar.	33
GrB ekspresyen eden B hücreleri		CD19 ⁺ CD38 ⁺ CD1d ⁺ IgM ⁺ CD147 ⁺	Lenf düğümleri (farelerde) ve kanda (insanlarda) bulunur, IL-10 üreterek DC'leri ve CD4 ⁺ T hücrelerini baskılar.	34
Br1 hücreleri		CD19 ⁺ CD25 ^{yük} CD71 ^{yük}	IL-21'in neden olduğu tümörlerde bulunur ve T hücrelerini düzenler.	35
GIFT-15 B hücreleri	B220 ⁺ CD21 ⁺ CD22 ⁺ CD23 ⁺ CD24 ⁺ CD-1d ⁺ CD138 ⁺ IgD ⁺ IgM ⁺		Kanda bulunur, IL-10 ve IgG üretir.	36
PD-L1 ^{yük}	PD-1 ^{yük} CD19 ⁺ B220 ⁺		Dalakta bulunur, IL-10 üreterek GM-CSF ve IL-15'in neden olduğu IFN tepkilerini baskılar.	37

T2-MZP: Transizyonel 2 Marjinal Zon Prekürsör; MZ: Marjinal Zon; GIFT-15: IL-15 fusion trans gene; Tim-1: T hücresi Ig ve müsin alanı; PD-L1: programlanmış ölüm-ligand 1; GrB: Düzenleyici Granzim B hücreleri; Br1:düzenleyici B1; NK: Doğal Öldürücü Hücreler; Treg: T Regülatör Hücreleri; LAG-3: Lenfosit Aktivasyon Geni 3; iNKT: İnvariant Doğal Öldürücü T Hücreleri; DC: Dendritik Hücre; IFN: İnterferon; GM-CSF: Granülosit-Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör; Th1, Th17: Yardımcı T hücresi 1, 17; IgG, IgM: İmmün globülin G,M; Yük: Yüksek; Düş: Düşük.

Farelerde Tanımlanan Breg Hücreleri

Farelerde, fonksiyon ve yüzey belirteçleri birbirine benzeyen çok sayıda Breg hücre alt grubu tanımlanmıştır. Ancak tanımlanan bu hücre grupları arasında en çok araştırılanı IL-10 üretimi ile karakterize B10 hücreleri olmuştur.³⁸ B10 hücrelerinden sonra en çok çalışılmış Breg hücre alt grubu ise Tim-1+ Breg hücreleridir. Böbrek yaralanması molekülü (KIM-1) olarak da bilinen Tim-1, ilk olarak akut böbrek hasarı teşhisinde kullanılan bir belirteç olarak tanımlanmıştır.³⁶ Sonraki çalışmalarda Th1 / Th2 dengesinde yer alan T hücresi ile ilişkili bir molekül olduğu keşfedilmiştir.³⁹ Ding ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada ise Tim-1'in T hücreleri yerine B hücrelerinden eksprese edildiği ve IL-10 üreten B hücrelerinin %70'inin Tim-1+ olduğu gösterilmiştir.³² Tim-1'in antagonistik bir Tim-1 antikoruna ile bağlanması, Breg'lerin klonal gelişimini ve sitokin üretimini indükler. Bu bilgiler, B hücrelerinin düzenleyici ve inflammatuar özellikleri arasındaki dengede Tim-1'in önemli olduğunu göstermektedir.⁵

İnsanlarda Tanımlanan Breg Hücreleri

Breg'ler ile ilgili insanlarda yapılan araştırmalar, farelerdeki çalışmalara kıyasla sınırlı kalmıştır. Bugüne kadar insanlarda, periferik kandan çeşitli Breg fenotipleri tanımlanmıştır. Transizyonel B hücreleri (CD19+CD24yükCD38yük)⁴⁰, plazmablastlar (CD19+CD27intCD38+)³³ ve düzenleyici B1 (Br1) hücreleri (CD19+CD25+CD71+CD73p)²⁹ bu hücreler arasında sayılabilir. Ayrıca, CD19+CD24yükCD27+ fenotipi olan B10 hücrelerinin insanlarda bulunan tipi (Tim-1+Breg hücreleri) de bildirilmiştir.⁴¹ İnsanlarda yapılan çalışmalarda, Breg fenotipini tespit etmeye yarayan spesifik belirteçler bulunamamıştır. Breg hücreleri için karakteristik bir özellik olan IL-10 üretimi, olgunlaşmamış fenotip sergileyen Breg alt grupları için geçici bir özellik olabilir. İnsan Breg hücrelerine özgü bir transkripsiyon faktörü keşfedildiğinde bu hücrelere ait fenotipik özellikler aydınlığa kavuşacaktır.

Breg Hücrelerinin Aktivasyonu ve Farklaşması

Breg'lerin aktive olabilmesi ve farklılaşması için çeşitli uyarılara ihtiyacı olduğu bilinmektedir. Bunlardan biri olan Toll benzeri reseptörleri (TLR), infeksiyon ve otoimmüniteye karşı bağışıklık yanıtının aktivasyonu için önemli moleküllerdir. Yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarla Breg hücrelerinin fonksiyonu üzerine TLR'lerin etkileri açıklanmaya çalışılmıştır. Örneğin MZ B hücrelerinin, TLR2 ve TLR4 ligandları aracılığı ile IL-10 üretebildiği gösterilmiştir. Ayrıca, bu yolla Breg hücre aktivasyonu için gerekli CD40-CD40L etkileşimi sonucunda Breg hücreleri sitokin üretimini arttırabilirler. Diğer taraftan, FOB hücreleri, TLR2 ve TLR4 uyarılması ile pro-inflammatuar sitokinler üretebilirler.²⁷ TLR'lerin Breg hücrelerinin baskılayıcı özellikleri üzerine etkisini anlamak için adaptör proteinler (MyD88 ve TLR2 veya TLR4) araştırılmıştır. Helicobacter felis' in Breg hücrelerini TLR2 ve MyD88 yoluyla aktive ederek, infeksiyon durumunda Th1 hücre yanıtını baskıladığı gösterilmiştir.⁴² Ayrıca Breg'lerin gelişimi için B hücre reseptör (BCR) sinyali de gereklidir. BCR aktivitesinin yetersiz olduğu fare modellerinde, Breg hücrelerinin sayısının azaldığı rapor edilmiştir.³⁹

İki bağımsız çalışmada Breg hücreleri tarafından Granuzim B (GzmB) ekspresyonunun T hücre proliferasyonunu azalttığı belirtilmiştir.^{43,44} GzmB, sıklıkla T hücreleri ve NK hücrelerinin sitotoksik granüllerinde bulunan, apoptoz ve proliferasyonu baskılayan bir proteazdır. Bu etki mekanizması doğrultusunda FasL ekspresyonu yapan Breg hücrelerinin, CD4+ T hücre apoptozunu baskıladığı gösterilmiştir.⁴⁵ Ayrıca hem farelerde hem de insanlarda yapılan çalışmalarda Breg ve T hücreleri ya da CD80, CD86 ve MHC sınıf II'yi ifade eden DC'ler arasındaki ko-stimülasyon etkileşimlerinin önemli olduğu gösterilmiştir. İnsan Br1 hücrelerinde eksprese edilen programlanmış ölüm-ligand 1 (PD-L1), T hücrelerinin aktivasyonunu baskılayan ve PD-1'e bağlanarak Treg'lerin uyarılmasını sağlayan inhibitör bir ko-stimülasyon molekülüdür.⁴⁶ İnsan Breg fonksiyonunda rol oynadığı düşünülen diğer ko-stimülasyon moleküllerin CTLA-4, CD80 ve CD86 olduğu bilinmektedir.¹³

Kanserde Breg hücrelerinin Rolü

Breg hücrelerinin alerji, kanser, otoimmün hastalıklar, bağırsak inflamatuvar ve bulaşıcı hastalıklar gibi farklı immünolojik hastalıklarda rolü olduğu düşünülmektedir.⁴⁷ Tümör hücreleri üzerine immünmodülatör etkiye sahip Breg'lerin rolünün daha iyi anlaşılabilmesi için, kanser hastalarında Breg hücrelerinin düzeyleri araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda Breg'lerin tümör oluşumu ve gelişimi ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir.⁴⁸ Halen Breg hücrelerinin çeşitli kanserlerdeki rolleri açıklanmaya çalışılmaktadır.

Meme Kanseri

Meme kanseri, dünyada kadınlar arasında en sık görülen maling tümörlerden biridir. Yapılan çalışmalar sonucunda invaziv meme karsinomlu hastalarda, IL-10 üretimi yoluyla Breg hücrelerinin sayısının arttığı gösterilmiştir.⁴⁹ Mehdipour ve arkadaşları, TGF- β aracılı Treg uyarılmasının bloke edilmesinin yanında Breg hücrelerinin baskılanması ile IL-10'un baskılanması meme kanseri metastazının önlenmesinde potansiyel bir terapötik yaklaşım olabileceğini öne sürmüşlerdir.⁵⁰ Başka bir çalışmada kanser anjiyogenez inhibitörü olan ve p53, Rb ve hücre döngüsündeki kinazları hedef alarak hücre apoptozunu kontrol ettiği bilinen resveratrolün (RSV) meme kanseri üzerine çeşitli dozları araştırılmıştır. Bu çalışma sonunda RSV'nin, Breg'leri etkisiz hale getirerek metastazı baskıladığı gösterilmiştir.⁵¹

Özofagus kanseri

Özofagus kanseri (EC), sindirim sistemi ile ilişkili kanserler arasında kötü prognoza sahip bir kanser grubudur.⁵² 2014 yılında Shi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; EC hastalarında CD5+CD19+B hücrelerinden salgılanan IL-10'un, TGF- β ve Foxp3+ fonksiyonlarını arttırdığı bildirilmiştir. Hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek oranda CD5+CD19+Foxp3+Breg hücreleri tespit edilmiştir. Bu bulgular, Breg hücrelerinin EC'nin gelişiminde ve ilerlemesinde immün düzenleyici bir rolünün olduğunu göstermektedir.⁵³

Hepatoselüler Karsinom

Hepatoselüler karsinom (HCC), birçok gen ve proteinin ekspresyonundaki değişiklikler ile karakterize olan, dünya çapında en yaygın görülen kanserlerden biridir.⁵⁴ Shao ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada, sağlıklı kişilere kıyasla HCC hastalarında Breg hücrelerinin yüzdesinde anlamlı bir artış saptamışlardır. Ayrıca, Breg'ler ve HCC hücreleri birlikte kültüre edildiğinde, CD40/CD40L etkileşiminin baskılanmasının; TGF- β 1 ve IL-10 salgılanmasında azalmaya, TNF- α salgılanmasında ise artışa neden olduğunu göstermişlerdir. Başka bir çalışmada, HCC gelişimi ile baskın IL-10 artışı ve TNF- α azalması arasında bir ilişkinin olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle, anti-CD40 antikoru aracılığı ile Breg hücrelerinin tükenmesine neden olan veya tümör hücresi ile Breg hücre etkileşimini bozan yeni stratejilerin HCC için potansiyel terapötik bir yaklaşım olabileceği düşünülmektedir.⁵⁵

Baş-Boyun Kanseri

Baş ve boyun yassı epitel hücreli kanserleri(HNSCC) en agresif kanser türüdür. Diğer kanserler ile karşılaştırıldığında 5 yıllık sağ kalım oranı %50'den azdır. Fakat HNSCC immünoterapötik yaklaşımlara yanıt vermesi açısından immünojenik bir tümör olarak kabul edilmektedir.⁵⁶ Tümör mikroçevresinde Breg'lerde dahil olmak üzere birçok immünsüpresyon mekanizma tanımlanmıştır.⁵⁷ Sandra ve arkadaşlarının 2020 yılında HNSCC'de adenosin (ADO) üreten Breg hücreleri ile yaptıkları bir çalışmada, Breg'lerin T hücrelerinin fonksiyonunu baskıladığı gösterilmiştir.⁵⁸ Araştırmacılar farelerde ve insanlarda tümör mikroçevresi içinde ADO üreten Breg popülasyonunun varlığını gösteren bu çalışma sonuçlarının, yapılacak başka in vivo çalışmalar için model oluşturacağını ve B hücrelerindeki ADO yolu modülasyonunun, kanser hastalarında uygulanabilecek terapötik bir yaklaşım olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Servikal Kanseler

Servikal kanser (Rahim ağzı kanseri), morbidite ve mortalite açısından kadın genital sistem tümörlerinde ikinci

sırada yer alan bir kanser türüdür.⁵⁹ Son zamanlarda, artan vaka sayısı ile bu kansere spesifik immünoterapilere olan ilgi artmaktadır. Chen ve arkadaşlarının 2019 yılında serviks kanseri gelişiminde Breg hücrelerinin rolünü araştırdıkları çalışmalarında, hastaların klinik semptomlarını ve Breg hücre seviyelerini analiz ettiklerinde serviks kanserinde Breg hücrelerinin önemli ölçüde arttığını ve bu hücrelerin hastalığın ilerlemesi ile yakından ilişkili olduğunu göstermişlerdir.⁶⁰ Son yıllarda serviks kanseri hastalarında Breg hücrelerinin azaltılmasının veya işlevinin bloke edilmesinin immünoterapide hedef olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Pankreas Kanseri

Pankreas kanseri, gastrointestinal sistem ile ilişkili kanserlerin başında gelmektedir.⁶¹ IL-18, inflamasyon ve immün yanıtta kritik rol oynayan, T ve NK hücrelerinde IFN- γ üretimini uyaran, anti-tümoral etkileri bulunan bir sitokindir. IL-18 tarafından indüklenen Breg hücrelerinde PD-1/PD-L1 yoluyla immün tolerans oluşumunun araştırıldığı bir çalışmada; IL-18'in Breg'lerin immünsüpresyonunu arttırdığı bildirilmiştir.⁴⁸ Bu çalışma sonucunda IL-18 ve PD-1/PD-L1'in pankreas kanserinde terapötik bir hedef olarak kullanılabilmesi gösterilmiştir.

SONUÇ

Son yıllarda Breg hücreleri ile ilgili yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, bu hücrelerin immün sistemde önemli rol oynadığını ve gelecekte Breg hücre alt gruplarının çeşitli hastalıkların tedavisinde terapötik hedef olabileceğini göstermektedir. Bu amaçla Breg hücrelerinin proliferasyonun önlenmesi ve/veya işlevlerinin bloke edilmesi ile meme, pankreas, servikal kanserler gibi çeşitli malignitelerin tedavisinde önemli aşamalar kaydedilebileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, tüm Breg hücrelerinin inhibisyonu, inflamasyonu baskılayan Breg hücrelerinin ortadan kaldırılması nedeniyle dezavantajlıdır. Bu nedenle, hastalığın türüne bağlı olarak Breg hücre alt gruplarının seçici olarak baskılanması gerekmektedir. Bu bağlamda, özellikle Breg hücrelerini hedefleyen tedavileri geliştirmek

için bu hücrelerin farklılaşmasını ve proliferasyonunu uyaran spesifik moleküllerin iyi tanımlanması gerekmektedir. Breg hücrelerinin özelliklerini, aktivasyon mekanizmalarını ve işlevlerini kapsamlı bir şekilde anlamak için daha fazla sayıda yapılacak in vitro ve in vivo çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. You Chao D, Jixin Z, Jun-Fa X. Regulatory B Cells In Infectious Disease. *Molecular Medicine Reports* 2017;16:3-10.
2. Rowa YA. Regulatory B cells: Development, phenotypes, functions, and role in transplantation. *Immunological Reviews* 2019;00:1–16.
3. Rosser EC, Mauri C. Regulatory B cells: origin, phenotype and function. *Immunity* 2015;42(4):607-612.
4. Mauri C, Bosma A. Immune regulatory function of B cells. *Annu Rev Immunol.* 2012;30:221-241.
5. Fitzgerald DC, et. Al. Suppression of autoimmune inflammation of the central nervous system by interleukin 10 secreted by interleukin 27-stimulated T cells. *Nat. Immunol.* 2007;8(12):1372-1379.
6. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 2008;454:428–435.
7. Nathan C, Ding A. Non resolving inflammation. *Cell* 2010;140:871–882.
8. Maynard CL, Weaver CT. Diversity in the contribution of interleukin-10 to T-cell-mediated immune regulation. *Immunol. Rev.* 2008;226(1):219–233.
9. Saraiva M, Christensen JR, Veldhoen M, Murphy TL, Murphy KM, O'Garra A. Interleukin-10 production by Th1 cells requires interleukin-12-induced STAT4 transcription factor and ERK MAP kinase activation by high antigen dose. *Immunity* 2009;31(2):209–219.
10. Gilliet M, Liu YJ. Generation of human CD8 T regulatory cells by CD40 ligand activated plasma cytotid dendritic cells. *J. Exp. Med.* 2002;195(6):695–704.
11. Grimbaldston MA, Nakae S, Kalesnikoff J, Tsai M, Galli SJ. Mastcell-derived interleukin 10 limits skin pathology in contact dermatitis and chronic irradiation with ultraviolet B. *Nat. Immunol.* 2007;8(10):1095.
12. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu. Rev. Immunol.* 2001;19(1):683–765.
13. Blair PA, Noreña Y, Flores-Borja F, Rawlings DJ, Isenberg D.A, Ehrenstein M.R, et al. CD19+CD24hiCD38hi B cells exhibit regulatory capacity in healthy individuals but are functionally impaired in systemic lupus erythematosus patients. *Immunity* 2010;32(1):129–140.
14. Iwata Y, Matsushita T, Horikawa M, DiLillo DJ, Yanaba K, Venturi G.M, et al. Characterization of a rare IL-10 competent B-cell subset in humans that parallels Mouse regulatory B10 cells. *Blood* 2011;117(2):530–541.
15. McGeachy MJ, Bak-Jensen KS, Chen Y, Tato CM, Blumenschein W, McClanahan T, et al. TGF- β and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain T H-17 cell-mediated pathology. *Nat. Immunol.* 2007;8(12):1390–1397.
16. Stumhofer JS, Silver JS, Laurence A, Porrett PM, Harris TH, Turka LA, et al. Interleukins 27 and 6 induce STAT3 mediated T cell production of interleukin 10. *Nat. Immunol.* 2007;8(12):1363–1371.
17. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. First of two parts. *N Engl J Med.* 2000;6,343(1):37–49.
18. Öztürk E. B hücre aktivasyonu ve antikor üretimi. *Türkdem* 2013;47:Özel Sayı 1: 24-7.
19. Mizoguchi A, Mizoguchi E, Takedatsu H, Blumberg RS, Bhan AK. Chronic intestinal inflammatory condition generates IL-10-producing Immunity Perspective regulatory B cell subset characterized by CD1d upregulation. *Immunity* 2002;16: 219–230.
20. Lai G, Nakayama Y, Burrell BE, Ding Y, Bromberg JS. Non-humoral functions of B cells is required for tolerance. *Am J Transplant* 2011;11: 105.
21. İlhan F, Taş SK. Organ Nakillerinde Regülör B Hücrelerin Rolü. *Türkiye Klinikleri J Immun Allergy-Special Topics* 2013;6(2):29-35.
22. Adams AB, Newell KA. B cells in clinical transplantation tolerance. *Semin Immunol.* 2012;24 (2):92-5.
23. Duddy ME, Alter A, Bar-Or A. Distinct profiles of human B cell effect or cytokines: a role in immune regulation. *J Immunol.* 2004;172(6):3422–3427.
24. Wortel CM, Heidt S. Regulatory B cells: Phenotype, function and role in transplantation. *Transplant Immunology* 2017; 41:1–9.
25. Valizadeh A, Sanaeib R, Rezaeia N, Azizid G, Fekrvanda S, Aghamohammadia A, et al. Potential role of regulatory B cells in immunological diseases. *Immunology Letters* 2019;215:48–59.
26. Carter NA, Vasconcellos R, Rosser EC, Tulone C, Muñoz-Suano A, Kamanaka M, et al. Mice lacking endogenous IL-10-producing regulatory B cells develop exacerbated disease and present with an increased frequency of Th1/Th17 but a decrease in regulatory T cells. *J. Immunol.* 2011;186(10):5569–5579.
27. Gray M, Miles K, Salter D, Gray D, Savill J. Apoptotic cells protect mice from autoimmune inflammation by the induction of regulatory B cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2007;104 (35):14080–14085.
28. Zhang X, Deriaud E, Jiao X, Braun D, Leclerc C, Lo-Man R. Type I interferons protect neo nates from acute inflammation through interleukin 10-producing B cells. *J. Exp. Med.* 2007;204(5):1107–1118.
29. Lundy SK, Fox D.A. Reduced Fas ligand-expressing splenic CD5+ B lymphocytes in severe collagen-induced arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2009;11(4):R128.
30. Khoder A, Sarvaria A, Alsuliman A, Chew C, Sekine T, Cooper N, et al. Regulatory B cells are enriched with the IgM memory and transitional subsets in healthy donors but are deficient in chronic GVH. *Blood.* 2014;124(13): 2034–2045.
31. Lino AC, Lampropoulou V, Welle A, Joedicke J, Pohar J, Simon Q, et al. LAG-3 inhibitory receptor expression identifies immuno suppressive natural regulatory plasma cells. *Immunity* 2018;49(1):120–133
32. Ding Q, Yeung M, Camirand G, Zeng Q, Akiba H, Yagita H, et al. Regulatory B cells are identified by expression of TIM-1 and can be induce dthrough TIM-1 ligation to promote tolerance in mice. *J. Clin. Invest.* 2011;121(9):3645–3656.
33. Matsumoto M, Baba A, Yokota T, Nishikawa H, Ohkawa Y, Kayama H, et al. Interleukin-10-producing plasmablasts exert regulatory function in autoimmune inflammation. *Immunity* 2014;41(6):1040–1051.
34. Lindner S, Dahlke K, Sontheimer K, Hagn M, Kaltenmeier C, Barth T.F, et al. Interleukin 21-induced granzyme B-expressing B cells infiltrate tumors and regulate T cells. *Cancer Res.* 2013;73(8):2468–2479.
35. Van de Veen W, Stanic B, Yaman G, Wawrzyniak M, Söllner S, Akdis D.G, et al. IgG4 production is confined to human IL10-producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013;131(4):1204–1212.
36. Rafei M, Hsieh J, Zehntner S, Li M, Forner K, Birman E, et al. A granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-15 fusokine induces a regulatory B cell population with immune suppressive properties. *Nat. Med.* 2009;15(9):1038-1045.
37. Khan AR, Hams E, Floudas A, Sparwasser T, Weaver CT, Fallon PG. PD-L1hi B cells are critical regulators of humoral immunity. *Nat. Commun.* 2015;6: 5997.
38. Watanabe R, Ishiura N, Nakashima H, Kuwano Y, Okochi H, Tamaki K. Regulatory B cells (B10 cells) have a suppressive role in murine lupus: CD19 and B10 cell deficiency exacerbates systemic autoimmunity. *J. Immunol.* 2010;184(9):4801–4809.
39. Kalampokis I, Yoshizaki A, Tedder TF. IL-10-producing regulatory B cells (B10 cells) in autoimmune disease. *Arthritis Res. Ther.* 2013;15(1): S1.
40. Xiao S, Brooks CR, Sobel RA, Kuchroo VK. Tim-1 is essential for induction and maintenance of IL-10 in regulatory B cells and their regulation of tissue inflammation. *J. Immunol.* 2015;194(4):1602–1608.
41. Gasperi C, Melms A, Schoser B, Zhang Y, Meltoranta J, Rissou V, et al. Anti-agrin auto antibodies in myas then iagravis. *Neurology* 2014;82(22):1976–1983.
42. Sayi A, Kohler E, Toller I.M, Flavell R.A, Muller W, Roers A, et al. TLR-2-activated B cells suppress Helicobacter-induced pre neoplastic gastric immunopathology by inducing T regulatory-1 cells. *J Immunol.* 2011;186:878-890.
43. Chesneau M, Michel L, Dugast E, Chenouard A, Baron D, Pallier A. Tolerant kidney transplant patients produce B cells with regulatory properties. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015;26(10):2588–2598.
44. Zeng Q, Ng Y.H, Singh T, Jiang K, Sheriff KA, Ippolito R. B cells mediate chronic allo graft rejection independently of antibody production. *J. Clin. Invest.* 2014;124(3):1052–1056.
45. Maseda D, Smith SH, DiLillo DJ, Bryant JM, Candando KM, Weaver CT. Regulatory B10 cells differentiate into antibody-secreting cells after transient IL-10 production in vivo. *J. Immunol.* 2012;188(3):1036–1048.
46. Deng S, Moore DJ, Huang X, Lian MM, Mohiuddin M, Velededeoglu E. Cutting edge: transplant tolerance induced by anti-CD45RB requires B lymphocytes. *J. Immunol.* 2007;178 (10):6028–6032.
47. Tarique M, Naz H, Kurra SV, Naqvi RA, Saini C, Rai R, et al. IL-10-producing regulatory B cells transformed CD4+CD25- into Tregs and enhanced regulatory T cells function in human leprosy. *Front. Immunol.* 2018;9: ID1636.
48. Zhao Y, Shen M, Feng Y, He R, Xu X, Xie Y, et al. Regulatory B cells induced by pancreatic cancer cell-derived interleukin-18 promote immune tolerance via the PD-1/PD-L1 pathway. *Oncotarget* 2018;9(19):14803-14814.
49. Lee-Chang C, Bodogai M, Martin-Montalvo A, Wejksza K, Sanghvi M, Moaddel De Cabo R, et al. Inhibition of breast cancer metastasis by resveratrol-mediated inactivation of tumor-evoked regulatory B cells. *J. Immunol.* 2013;191(8):4141–4151.
50. Mehdipour F, Razmkhah M, Hosseini A, Bagheri M, Safaei A, Talei AR, et al. B regulatory phenotype in non-metastatic lymphnodes of node-positive breast cancer patients. *Scand. J. Immunol.* 2016;83(3):195–202.
51. Lee-Chang C, Bodogai M, Martin-Montalvo A, Wejksza K, Sanghvi M, Moaddel De Cabo R, et al. Inhibition of breast cancer metastasis by resveratrol-mediated inactivation of tu-

- mor-evoked regulatory B cells, *J. Immunol.* 2013;191(8):4141–4151.
52. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008, *Int. J. Cancer* 2010;127(12):2893–2917.
53. Shi J, Li S, Zhou Y, Wang L, Wen J, Wang Y, et al. Perioperative changes in peripheral regulatory B cells of patients with esophageal cancer. *Mol. Med. Rep.* 2014;10(3):1525–1530.
54. Aravalli RN, Cressman EN, Steer CJ. Cellular and molecular mechanisms of hepato cellular carcinoma: an update. *Arch. Toxicol.* 2013;87(2):227–247.
55. Shao Y, Lo CM, Ling C, Liu XB, Ng KTP, Chu ACY, et al. Regulatory B cells accelerate hepato cellular carcinoma progression via CD40/CD154 signaling pathway, *Cancer Lett.* 2014;355(2):264–272.
56. Meucci S, Keilholz U, Tinhofer I, Ebner OA. Mutation allo and mutational patterns in relation to age in head and neck cancer. *Oncotarget* 2016;7: 69188–69199.
57. Ferris RL, Blumenschein GJ, Fayette J. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2016;375:1856–1867.
58. Jeske SS, Brand M, Ziebart A. Adenosine-producing regulatory B cells in head and neck cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2020.
59. Wardak S. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. *Medycyna Doświadczalna i Mikrobiologia* 2016;68(1):73–84.
60. Chen Z, Zhu Y, Du R, Pang N, Zhang F, Dong D, et al. Regulatory B Cells in the Progression of Cervical Cancer. *Hindawi Mediators of Inflammation* 2019; Article ID 6519427.
61. Kim R, Emi M, Tanabe K. Cancer immuno editing from immune surveillance to immune escape. *Immunology* 2007;121:1–14.

Kabul Edilmemesi Gereken Toplumsal Bir Gerçek: Yakın Partner Şiddeti

A Social Fact That Should Not Be Accepted: Intimate Partner Violence

Müge Bulut¹, Rahime Aslan², Hülya Arslantaş³

¹ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Servisi

² Aydın Devlet Hastanesi Psikiyatri Servisi

³ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı

Yazışma Adresi / Correspondence:

Müge Bulut

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Servisi, Posta Kodu: 09100 Aydın

T: +90 546 848 42 01 E-mail: cabukmuge@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 28.01.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 31.05.2020

Orcid:

Müge Bulut <https://orcid.org/0000-0003-2858-1217>

Rahime Aslan <https://orcid.org/0000-0002-8301-4656>

Hülya Arslantaş <https://orcid.org/0000-0002-3018-2314>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(2):334-347) DOI: 10.31832/smj.681134

Öz

Şiddet insanlık tarihinin ortaya çıkışından itibaren var olduğu düşünülen ve günümüzde de artarak devam eden bir olgudur. Yakın partner şiddeti de gittikçe artmakta olan toplumsal bir sorundur. Sağlık çalışanlarının bu toplumsal soruna müdahale edebilmeleri için sorunu tanımlayabilmeleri, nedenlerini, risk faktörlerini, etkilerini ve müdahale yöntemlerini bilmeleri önemlidir. Bu makalede yakın partner şiddetinin tanımından, yakın partner şiddetini açıklayan teorilerden, yakın partner şiddetinin yaygınlığı, nedenleri ve risk faktörlerinden, yakın partner şiddeti uygulayanların gösterdikleri davranış özelliklerinden, yakın partner şiddetinin etkilerinden, Türkiye'de ve Dünya'da yapılmış araştırmalardan, yakın partner şiddeti ile başetme stratejilerinden ve önleme müdahalelerinden söz edilecektir.

Anahtar Kelimeler Yakın partner şiddeti; Risk faktörleri; Önleme

Abstract

Violence is a phenomenon that is thought to exist since the emergence of human history and continues increasingly today. Intimate partner violence is also an increasing social problem. It is important for healthcare professionals to identify the problem, to know its causes, risk factors, effects, and methods of intervention in order to they can interfere with this social problem. In this article, the definition of intimate partner violence, theories which is explaining intimate partner violence, prevalence, causes and risk factors of intimate partner violence, behavioral characteristics of those who resort to intimate partner violence, the effects of intimate partner violence, research carried out in Turkey and the world, strategies for coping with intimate partner violence and prevention interventions will be mentioned.

Keywords Intimate partner violence; Risk Factors; Prevention

GİRİŞ

Sosyo-kültürel bir sorun olan ve farklı biçimlerde kendini gösteren şiddet olgusu, insanlık tarihinin ortaya çıkışından itibaren var olduğu düşünülür, toplumların “insan hakları çerçevesinde” gösterdikleri gelişim aşamalarına bağlı olarak içeriği yeniden tanımlanan, tarihsel, kültürel, sosyal bakımdan yeniden inşa edilen bir kavramdır.¹ Türk Dil Kurumu şiddeti “Karşıt görüşte olanlara kaba kuvvet kullanma” olarak tanımlarken, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) “Kişinin kendisine, başka bir kişiye, bir gruba ya da topluluğa karşı amaçlı bir şekilde fiziksel güç kullanarak karşındaki kişi ya da kişilere fiziksel, psikolojik zarar vererek ölümüne ya da yaralanmasına neden olacak şekilde davranışta bulunması” olarak açıklamaktadır.^{2,3} Romantik yakın ilişki içindeki bireyler partnerleriyle yaşadıkları çatışmaları çözebilmek amacıyla bazen ilişki içindeki partnerlerine yıkıcı sonuçlar doğurabilecek şiddete başvurabilmektedirler.⁴ Yakın partner şiddeti her geçen gün artmakta olan toplumsal bir sorundur. DSÖ şiddet başlığı altında “yakın partner şiddeti ve cinsel şiddet (kadına yönelik)” konusuna dünya sağlığı kapsamında bir başlık olarak yer vermektedir.³ Sağlık çalışanlarının bu toplumsal soruna müdahale edebilmeleri için sorunu tanımlayabilmeleri, nedenlerini, risk faktörlerini, etkilerini ve müdahale yöntemlerini bilmeleri önemlidir. Bu nedenlerden dolayı bu derlemede sağlık çalışanlarının ve konuyla ilgili okuyucuların ihtiyaç duyabilecekleri bilgiler ilgili literatür doğrultusunda taranarak okuyucuya sunulmuştur.

Yakın Partner Şiddetinin Tarihçesi

Şiddet olgusunun insanlık tarihi kadar eski olduğu düşünülmektedir ve arkeologlar çalışmalarında 2000-3000 yıllık erkek mumya kemiklerinde %9 ile %20 oranında kırık, kadın mumyalarda ise %30 ile %50 oranında kırık tespit etmişlerdir. Eski Roma yazıtlarında da erkekler kendilerinden izinsiz oyunlara katıldıkları, zina yaptıkları için eşlerini cezalandırmak, boşamak ve öldürmek hakkına sahip olduklarının yazıldığı bildirilmektedir.⁵ Şiddet olgusundan en fazla zarar görenlerin başında yaşlılar, çocuklar ve kadınlar gelmektedir.⁶ Ülkemizde toplumumuzun ataerkil

yapısı nedeniyle, kadınlardan beklenenin daha çok ikinci planda kalmaları, güçsüz olmaları, yaşam alanlarının ev, eş ve çocuklarıyla sınırlı kalması, kişisel çekiciliği ve güzelliği ile ön plana çıkması iken; erkeklerden beklenenin ise kamusal alanlarda varlık göstermeleri, akılcılığı her daim elde tutmaları, mesleki, para ve entellektüel başarılar gibi güçlü yönleriyle ön plana çıkmalarıdır. Kadın hareketlerinin, toplumsal, ekonomik, kültürel anlamda yaşanan dönüşümlerin etkisiyle “geleneksel ataerkil sistem”de önemli kırılmalar meydana gelse de cinsiyete dayalı iş bölümüne bağlı yapılanmalar süreklilik kazanmıştır. Bu süreklilik de kadına şiddetin günümüzde de devam etmesine neden olmaktadır.^{7,8}

Kadına yönelik şiddete ilişkin yasal ve tıbbi çalışmalar 1800’lü yıllara dayanmaktadır ve kadına yönelik şiddeti suç sayan ilk yasa 1883’te Maryland’de çıkarılmıştır.⁹ Kadına yönelik şiddet mücadelesi ile ilgili sözleşmeler, tavsiye kararları ve yasal düzenlemeler ile birlikte 20. Yy’ın son yıllarında şiddetin yaygınlığı, şiddetin nedenleri ve sonuçlarına ilişkin bilgi birikimi sağlamaya, şiddetle mücadelenin veri temelli olmasına yönelik çoğunlukla nicel yöntemlere dayalı araştırmalar yapılmaya başlanmıştır.¹⁰ Kadına yönelik şiddet olgusunda ise en yaygın görülen şiddet türü olarak yakın partner şiddeti bildirilmektedir.^{1,11} Daha önce “kadına yönelik şiddet”, “ev içi şiddet” tanımları altında araştırmalar yapılırken, yakın partner şiddeti tanımıyla birlikte kısa-uzun süreli ve eski/yeni sevgililik, flört ilişkilerinde taraflar arasındaki şiddet olayları da araştırılmaya başlanmış olup günümüzde de farklı disiplinlerde yakın partner şiddeti çalışmalarına devam edilmektedir.

Yakın Partner Şiddetinin Tanımı

Yakın partner şiddetinin (YPŞ) birçok tanımı bulunmaktadır. Yakın partner şiddeti ile ilgili tanımlamaların; “Yakın ilişkide olan, mevcut ve eski eşler ve flört partnerleri tarafından, bir süre boyunca sıklık ve şiddeti farklılık gösterebilen, bir partnerin ötekini güç ve kontrol altında tuttuğu, birey üzerinde uzun süreli etkisi olan veya olmayan, fiziksel, cinsel ve psikolojik kötüye kullanımın yanı sıra

ekonomik zorlamayı da içerebilen kötüye kullanım” şeklindeki tanımlamalar ile ortak paydalarda bulunduğu görülmektedir.¹²⁻¹⁴ Uluocak ve arkadaşları ise yakın partner şiddetini; “Aile içi şiddet olgusundan farklı olarak sadece evlilikte kadına yönelik şiddet olgusunu değil bekar ya da boşanmış kadınların duygusal ilişki içerisinde oldukları ya da önceki ilişkilerinde yaşadıkları şiddet olgusunu içermektedir” şeklinde kapsamlı bir boyutta ele almışlardır.¹

Yakın Partner Şiddetini Açıklayan Teoriler

Yakın partner şiddetini açıklayan teoriler sosyokültürel teoriler ve bireysel teoriler olarak ikiye ayrılmaktadır. Sosyokültürel teoriler feminist teori ve güç teorisi olarak; bireysel teoriler ise sosyal öğrenme teorisi, arka plan/ durum modeli ve kişilik/ tipolojik teoriler olarak kendi arasında sınıflandırılmaktadır.

1. Sosyokültürel teoriler

1.1. Feminist teori

Genellikle Feminist Model olarak adlandırılan en eski ve en iyi bilinen teorilerden biri olup ilişkilerin geliştiği sosyo-kültürel bağlamı inceleyerek şiddet içeren ilişkileri anlamaya çalışır. Bu teorinin pek çok destekçisi ataerkil toplumlardaki cinsiyetçilik ve kadın eşitsizliğini yakın partner şiddetinin ana nedeni olarak görmektedir.¹⁵⁻¹⁸ Toplum tarafından tanımlanan ve çocukluk döneminde bireylere öğretilen cinsiyet rollerinin, erkekleri kadın üzerindeki güç pozisyonlarına yerleştirdiği düşünülmektedir.^{15,19} Walker’a göre, sosyal olarak tanımlanmış bu toplumsal cinsiyet rolleri kadınların mağdur edilmesine ve kadınlara yönelik şiddetin erkekler tarafından uygulanmasına yol açmaktadır.¹⁷ Feminist teorinin savunucuları, fiziksel şiddet de dahil olmak üzere çeşitli taktiklerin, kadınlar ve aileleri üzerindeki hakimiyetlerini kontrol etmek ve uygulamak için erkekler tarafından kullanılabileceğini öne sürmektedir.^{15,20} Bu teoriye dayanarak, Yllo ve diğer teorisyenler kötüye kullanma konusundaki araştırmaların ataerkil olmayan nitel yöntemler kullanmasını ve tedavinin öncelikle erkeklerin egemenlik davranışlarına ve ataerkil inançlara odaklanması gerektiğini savunmuşlardır.^{18,21}

Feminist teoriye verilen destek, erkeklerin ataerkil değerleri desteklemeleri ile eşlerine yönelik fiziksel şiddet oranları arasındaki ilişkiyi inceleyen betimsel ve ilişkisel araştırmalardan kaynaklanmaktadır. Bu çalışmaların bazılarında elde edilen sonuçlar, ailelerde eşlerin geleneksel cinsiyet rolü tutumlarına sahip olduklarında ve eşlerin ataerkil değerleri kabul etme tutumlarında tutarsızlık olduğunda YPŞ yaşama riskinin yüksek olduğunu göstermektedir.^{22,23} Bu teoriyi desteklediğini gösteren ek kanıtlar, başta erkek eş/koca baskın aileleri olan devletlerde ve yüksek statülü kadınlarda yüksek oranda eş saldırılarının gerçekleştiğini göstermektedir.^{24,25}

1.2. Güç teorisi

Güç teorisyenleri, şiddetin köklerinin yalnızca kültürün içinden değil, aynı zamanda aile yapısından da kaynaklandığını iddia etmektedir.²⁶ Aile çatışması, şiddetin sosyal olarak kabul edilmesi ve toplumsal cinsiyet eşitsizliği, daha sonra aile şiddetinin devam etmesine yol açabilecek olan ortak istismar durumlarında etkileşime girip müdahaleye yol açtığı varsayılmaktadır. Aile çatışmalarını ele almak için şiddet kullanımının çocuklukta fiziksel istismara tanıklık ederek ya da yaşayarak öğrenildiğine inanılmaktadır.²⁷ Ekonomik zorluklar da dahil olmak üzere psikososyal streslerin aile gerginliğini arttırdığı ve ailede fiziksel şiddete maruz kalma riskinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir.^{28,29} Güç teorisyenleri ayrıca, karı kocalar arasındaki güç dengesizliklerinin aile içindeki gerginlik miktarını artırabileceğini ve dolayısıyla eşe, eşinin saldırganlık riskini artırabileceğini öne sürmektedir.^{27,30} Bazı araştırmalarda, çatışmaların ve stres düzeyinin yüksek; sosyoekonomik durumun düşük olduğu ailelerde YPŞ oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir.^{19,22,31-33} Güç yapısının aile içi şiddet oranları üzerindeki etkisini inceleyen araştırmalar, daha eşitlikçi çiftlerde fiziksel saldırganlık seviyesinin en düşük seviyede olduğunu bulmuş ve güç dengesizliklerinin YPŞ riskini arttırabileceği fikrini desteklemiştir.^{32,34}

2. Bireysel teoriler

2.1. Sosyal Öğrenme Teorisi

Başlangıçta Bandura tarafından geliştirilen modellere dayanarak, sosyal öğrenme teorisyenleri, yakın partnerlere yönelik şiddetin başlangıçta çocukluk dönemindeki modelleme yoluyla elde edildiğini varsaymaktadırlar.^{35,36} İktidar teorisine benzer şekilde, sosyal öğrenme teorisi, aile çatışmalarını çözme yöntemlerinin ebeveynlik ve akran ilişkilerini gözlemleyerek çocukluk döneminde sıklıkla öğrenilmesini önermektedir.^{37,38} Eş istismarının kurbanlarının ve faillerinin ya aile içi şiddete tolerans geliştirilmesinde ya da kabul edilmesinde ortaya çıkan ya da doğrudan istismara uğramış kişiler olduğu düşünülmektedir.³⁹ Gerçekten de, nesiller arası şiddete ilişkin önceki araştırma bulgularının bir özeti, bir çocuk olarak istismara tanık olmanın veya tecrübe edinmenin gelecekteki mağduriyet ve eş istismarının sürekliliği ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.^{22,40-42} Şiddetin yetişkinliğe devam edip etmediği, eş ve arkadaşlık ilişkilerinde erken dönem şiddet olaylarıyla ilişkili sonuçlara bağlı olduğu düşünülmektedir.⁴³ YPŞ'nin bir amaca hizmet ettiğinde veya uygun şekilde güçlendirildiği takdirde sürdürüleceğine inanılmaktadır.¹⁹ Bu nedenle, eş istismarı sonrasında olumlu sonuçlar, bir kişinin gelecekteki şiddetin benzer sonuçlara neden olacağı beklentilerini artırabilir ve sonuç olarak fiziksel saldırganlığın sürekli kullanımıyla sonuçlanabilir. Sosyal öğrenme kuramcılar, şiddet içeren davranışların doğrudan pekiştirilmesinin, bu davranışı sürdürmek için gerekli olmadığını vurgulamaktadır. Bunun yerine, şiddet içeren davranışların olumlu veya olumsuz sonuçlarına şahit olmak, bir bireyin gelecekteki şiddet olaylarına neden olup olmayacağını belirlemede yeterli olabilir.⁴⁴ YPŞ'yi daha da cesaretlendiren ve pekiştirebilecek cinsiyet rolü özelliklerine daha fazla önem verilmektedir.^{19,45,46} Sosyal öğrenme teorisi, bazı tedavi programlarının geliştirilmesinde etkili olmuştur. Bu tedavi programlarında aile kavgalarına yönelik olarak şiddet içermeyen yeni yöntemleri benimsemeyi hedefleyen beceri eğitimlerine ağırlık verilmektedir.⁴⁷

2.2. Arka plan / durum modeli

Riggs ve O'Leary, sosyal öğrenme teorisi üzerine genişleyen bir tür YPŞ, yani kur yapma/iltifat saldırganlığını açıklamak için bir model geliştirmiştir.^{44,48} Model, kur yapma/iltifat saldırganlığının gelişmesine ve korunmasına katkıda bulunduğu düşünülen arka plan ve durum faktörleri olmak üzere iki genel bileşeni ve her bir bileşen için de kişilerarası saldırganlık belirleyici faktörlerini tanımlamaktadır. Arka plan bileşeni, kimin agresif olacağını belirleyen tarihsel, toplumsal ve bireysel özelliklere atıfta bulunmaktadır. Arka plandaki faktörler arasında; istismara tanık olma veya tecrübe etme zamanı, saldırgan kişilik özellikleri, ulaşılabilirlik, daha önce saldırganlığın kullanımı, psikopatoloji ve saldırganlığın çatışmanın üstesinden gelme aracı olarak kabul edilmesi sayılabilir. İkinci bileşen, şiddete maruz kalma aşamasını belirleyen durumsal faktörleri ifade eder. Kişilerarası çatışmalar, madde kullanımı, ilişki memnuniyeti, samimiyet düzeyleri, problem çözme becerileri, şiddete yönelik kişisel beklentiler ve iletişim tarzları, şiddet içeren bir bölümün başlangıcı ile ilgili olduğuna inanılan durumsal faktörlerdir. Yazarlar, bu iki bileşen arasındaki etkileşimin bir çift içindeki çatışmanın yoğunluğunu etkileyebileceğini ve dolayısıyla fiziksel şiddetin gerçekleşip gerçekleşmeyeceğini belirlediğini öne sürmektedir.⁴⁴ Şiddete tanıklık, saldırganlık kullanımına yönelik tutum, ebeveyn saldırganlığı ve daha önce şiddetin kullanılması gibi temel faktörlerin hepsinin yakın eş şiddetinin yordayıcıları olduğu bildirilmiştir.⁴⁸

2.3. Kişilik/tipoloji teorileri

Bir kişinin YPŞ 'yi sürdürme konusundaki duyarlılığını arttırabilecek psikopatoloji ve kişilik özelliklerini belirlemek için çeşitli girişimlerde bulunulmuştur. Literatürde sıklıkla atıf yapılan bu yaklaşımlardan ikisi arasında Dutton'un Sınır Çizgisi Kişilik Örgütü (SÇKÖ) ve Saldırganlık teorisi ile Holtzworth-Munroe ve Stuart'ın Batterer Alt Tiplerinin Gelişim Modeli bulunmaktadır. Bu teorilerin her ikisi de bağlanma, erken çocukluk deneyimleri ve YPŞ'nin uygulanmasındaki dürtüsellik rolünü vurgulamaktadır.^{49,50}

Bağlanma teorisine dayanarak Dutton'un SÇKÖ teorisi, yetişkinlikte YPŞ 'yi sürdürme eğiliminin, güvensiz bağlanma ve erken çocukluk/ergenlik döneminde ortaya çıkan utançtan kaynaklandığını göstermektedir. Bu bağlanma stiline sahip bireyler, samimi bir sosyal temas arzusuna sahip olmaları ve aynı zamanda reddedilme ve güvensizlik korkusu yaşamaları ile karakterize edilirler. Bu korkutucu bağlanma tarzı, bu bireylerin yoğun öfke nöbetleri yaşama eğilimi ile birlikte ele alındığında, bireyin partneri tarafından tehdit edildiğini hissettiği veya ilişkinin bir şekilde başarısız olduğuna inandığı durumlarda YPŞ'ye maruz kalma durumlarına yol açtığı düşünülmektedir.⁴⁹ Genetik / doğum öncesi faktörler, erken çocukluk dönemi aile deneyimleri ve akrana deneyimleri dahil olmak üzere üç uzak değişkenin, YPŞ uygulamasına bağlı, başkalarına bağlanma, dürtüsellik, sosyal beceriler, kadın ve şiddet konularına yönelik tutumlarla ilişkili yakın değişkenlerin gelişimini etkilediği düşünülmektedir.⁵⁰

Yakın Partner Şiddetinin Yaygınlığı

DSÖ farklı kültürleri temsil eden 10 ülkede 24.000'den fazla kadını kapsayan kadın sağlığı ve kadına yönelik aile içi şiddet araştırmaları yapmıştır.⁵¹ Yaptığı bu araştırmada YPŞ'nin çalışılan tüm ülkelerde yaygın olduğunu doğrulamıştır. Araştırma sonuçlarına göre:

- Kadınların partnerleri tarafından %13 ile %61 oranları arasında fiziksel şiddet yaşadığı,
- Kadınların partnerleri tarafından %4 ile %49 oranları arasında ciddi fiziksel şiddet yaşadığı,
- Kadınların partnerleri tarafından %6 ile %59 oranları arasında yaşamlarının herhangi bir döneminde cinsel şiddete uğradığı,
- Kadınların partnerleri tarafından %20 ile %75 oranları arasında hayatları boyunca duygusal olarak kötü niyetli bir davranış gördüğü tespit edilmiştir.⁵¹

Ulusal Yaralanmaları Önleme ve Kontrol Merkezi'nin Ulusal Yakın Partner ve Cinsel Şiddet Anketi'nden elde edilen verilere göre;

- Neredeyse 4 yetişkin kadından 1'i, yaklaşık 7 yetişkin

erkekten biri, yaşamları boyunca yakın bir partnerinden ciddi fiziksel şiddet gördüğünü bildirmiştir.

- Kadınların %16'sı ve erkeklerin %7'si, yakın bir partneri tarafından cinsel şiddete maruz kalmıştır (Buna örnek olarak tecavüz, cinsel baskı ve/veya istenmeyen cinsel temas verilmektedir).
- Kadınların %10'u ve erkeklerin %2'si yakın bir partneri tarafından takip edildiğini bildirmiştir.¹³

Ulusal Suç Mağdurlarının Hakları Kaynak Kılavuzu: Suç ve Mağduriyet Bilgi Formlarında 1995-2015 yılları arasındaki 20 yılda, kadınlar ve erkekler arasındaki yakın partner şiddetinin mağduriyet oranları sırasıyla binde 15,5 ve binde 2,8, mağduriyet oranları ise 1000 kadın başına 5,4 ve 1000 erkek başına 0,5 olarak bildirilmiştir. Bu mağduriyetlerin kişisel doğası genellikle mağdurun suçu bildirme kararını etkilediği için yakın partnerlerin mağduriyetlerini çok az bildirdiği belirtilmektedir. 2015 yılında şiddet içeren mağduriyetlerin %67'si akraba, %54'ü yakın bir partneri tarafından, %43'ü bir tanıdık (iyi bilinen veya sıradan) ve %42'si yabancı birisi tarafından işlenmiştir. Aynı kaynak kılavuzunda Ulusal Partner Ortağı ve Cinsel Şiddet Anketi'ne göre, erkeklerin ve kadınların tahmini olarak %47'sinin yaşamları boyunca samimi bir partneri tarafından psikolojik saldırganlık mağduru olacağı, kadınların %32'sinin yakın bir partneri tarafından fiziksel şiddet ve %16'sının cinsel şiddet mağduru olacağı, erkeklerin yaklaşık %7'sinin yakın bir partneri tarafından cinsel şiddet mağduru olacağı tahmin edilmektedir.¹⁴

Dokuz ülkeden alınan Demografik ve Sağlık Araştırması verilerinin karşılaştırmalı analizi sonuçlarında, şu anki veya en son eşleri veya birlikte yaşadıkları eşleri tarafından fiziksel veya cinsel şiddet hiç yaşamadığını bildiren eşli kadınların oranının %18 olduğu tespit edilmiştir. Kamboçya'da ve Zambiya'da fiziksel şiddet için %48, cinsel şiddet için ise %4 ile %17'lik bir oran bildirilmektedir.⁵² 10 ülkeli Demografik ve Sağlık Araştırması verilerinin analizinde, şu anda evli kadınlar tarafından bildirilen fiziksel veya cinsel YPŞ, Dominik Cumhuriyeti'nde %17, Bangladeş'te ise

%75 oranında bildirilmektedir.⁵³ 12 ülkede yapılmış benzer bir çalışmada da benzer aralıklar bildirilmiştir.⁵⁴

Yakın Partner Şiddetinin Nedenleri ve Risk Faktörleri

DSÖ (2014) yakın partner şiddetinin nedenlerini ve risk faktörlerini sınıflandırırken şiddeti anlamak için en yaygın kullanılan model olarak ekolojik modeli örnek olarak ele almıştır. Ekolojik modele göre şiddet; bireysel, insanlar arası ilişki, sosyal ve toplumsal olmak üzere üç düzeyde işleyen faktörün bir araya gelmesi sonucu ortaya çıkmaktadır.¹²

1. Bireysel faktörler; erkeklerin eşlerine karşı şiddet uygulama olasılığını arttıran en önemli faktörler olarak bildirilmektedir. Bunlar;

- Genç yaş,
- Düşük eğitim seviyesi,
- Çocukken şiddete tanık olmak veya yaşamak,
- Alkol ve uyuşturucu gibi maddelerin zararlı kullanımı,
- Kişilik bozuklukları,
- Şiddetin onaylanması (Örneğin, bir erkeğin eşini dövmesinin kabul edilebilir olduğu görüşü),
- Şiddet uygulanan eşin geçmişte kötüye kullanım, şiddet görme hikayesinin olmasıdır.⁵⁵⁻⁵⁷
- Bunun dışında bir kadının eşi tarafından farklı ortamlarda şiddet görme olasılığı ile ilişkilendirilen faktörler olarak;
- Düşük eğitim seviyesi,
- Ebeveynler arasında şiddete maruz kalma,
- Çocukluk döneminde cinsel istismar,
- Şiddetin kabulü,
- Diğer istismar biçimlerine maruz kalma bildirilmektedir.^{55,57,58}

2. İnsanlar arası ilişki faktörleri; hem kadınların kurban olma hem de erkeklerin suç işleme ile ilgili risk faktörlerini içermektedir. Bunlar;

- İlişkide çatışma veya memnuniyetsizlik,
- Ailede erkek egemenliği,

- Ekonomik stres,
- Erkeğin birden fazla eşe sahip olması,
- Eğitim kazanımındaki eşitsizlik (Örneğin, bir kadının eşinden daha yüksek bir eğitim seviyesine sahip olması).^{51,55,56,59}

3. Sosyal ve toplumsal faktörler; çalışmalar arasında aşağıdaki faktörler bulunmuştur.

- Eşitsiz cinsiyet, sosyal normlar (Özellikle erkeklik kavramını egemenlik ve saldırganlığa bağlayan toplumsal anlayış),
- Yoksulluk,
- Kadınların düşük sosyal ve ekonomik durumları,
- Evlilikte YPŞ'ye karşı zayıf yasal yaptırımlar,
- Kısıtlayıcı veya adaletsiz boşanma ve evlilik yasaları dahil olmak üzere kadınların medeni haklarının eksikliği,
- YPŞ'ye karşı zayıf toplumsal yaptırımlar,
- Çatışmayı çözmenin bir yolu olarak şiddetin sosyal olarak kabul edilmesi,
- Silahlı çatışma ve toplumda yüksek düzeyde genel şiddet.^{55,56}

Yakın Partner Şiddeti Uygulayanların

Gösterdikleri Davranış Özellikleri

Yakın partner şiddetinde şiddeti uygulayan kişinin tipik bazı davranış örnekleri gösterdiği bildirilmektedir. DSÖ (2014) yakın partner şiddetinde görülen davranış türlerini şu şekilde sınıflandırmıştır:

1. Fiziksel şiddet; tokatlamak, vurmak, tekmelemek ve dövmek,
2. Cinsel şiddet; zorla cinsel ilişki ve diğer cinsel zorlama biçimleri,
3. Duygusal istismar; hakaret, küçümseme, sürekli aşağılama, korkutma (örneğin bir şeyleri yok etme), zarar verme ve çocukları götürme tehditleri,
4. Davranışları kontrol etme; bir kişinin ailesinden ve arkadaşlarından izole edilmesi de dahil olmak üzere, hareketlerini izlemek ve finansal kaynaklara, istihdam, eğitime veya tıbbi bakıma erişimini kısıtlamak.¹²

Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi de DSÖ'nün sınıflandırmasına benzer olarak yakın partner şiddetinde görülen davranış türlerini 4 şekilde sınıflandırmıştır. Bunlar:

1. Fiziksel şiddet; bir eşin diğerine vurarak, tekmeleyerek veya başka bir fiziksel güç kullanarak, incittiği veya incitmeye çalıştığı durumdur.
2. Cinsel şiddet; bir eşin cinsel ilişkide diğer eşin onaylamadığı veya kabul edemediği, cinsel dokunuşa veya fiziksel olmayan cinsel bir etkinliğe (örneğin cinsellik) katılmaya zorlaması durumudur.
3. Taciz; bir kişinin kendi güvenliği veya mağdurun yakınında olan birinin güvenliği için korku veya endişeye neden olan bir eş tarafından tekrarlanan, istenmeyen dikkat ve temasın bir şeklidir.
4. Psikolojik saldırganlık; bir başkasına zihinsel veya duygusal olarak zarar vermek ve/veya başka bir kişi üzerinde kontrol kurmak amacıyla sözlü ve sözsüz iletişimin kullanılmasıdır.¹³

Yakın Partner Şiddetinin Etkileri

Yakın partner şiddeti, kadınların fiziksel ve zihinsel sağlığını, yaralanma gibi doğrudan nedenlerle yada uzun süreli streslerden kaynaklanan kronik sağlık sorunları gibi dolaylı yollarla etkileyebilmektedir. Bu nedenle kadınların şiddete maruz kalma hikayeleri, birçok hastalık ve durum için risk faktörü olarak sayılmaktadır. Mevcut araştırmalar, istismarın etkisinin şiddet durduktan çok sonra da devam edebileceğini göstermektedir. İstismar ne kadar şiddetli olursa, kadının fiziksel ve zihinsel sağlığı üzerindeki etkisi de o kadar büyük olmaktadır. Farklı türlerde ve çoklu istismar olaylarının etkisinin de zaman içinde giderek arttığı bildirilmektedir.⁵⁵

DSÖ (2014) YPŞ'nin etkilerini yaralanma ve fiziksel sağlık, ruh sağlığı ve intihar, cinsel ve üreme sağlığı, çocuklar üzerindeki etkileri olmak üzere dört başlık altında toplamıştır.¹²

1. Yaralanma ve fiziksel sağlık; YPŞ'den kaynaklanan fiziksel hasar; morluklar ve vurulan kamçının/değneğin bıraktığı izleri, küçük yaralanmaları ve sıyrıkları, karın veya

göğüs yaralanmalarını, çatlak ve kırık kemikleri veya dişleri, görme ve işitme kaybını, kafa yaralanmasını, boğulma girişimini ve sırt ve boyun yaralanmasını kapsamaktadır. Bununla birlikte, yaralanmaya ek olarak ve muhtemelen çok daha yaygın olanı, genellikle tanımlanabilir bir tıbbi nedeni olmayan veya teşhis edilmesi güç olan rahatsızlıklardır. Bunlar "fonksiyonel bozukluklar" veya "strese bağlı durumlar" olarak adlandırılmaktadırlar. İritabil bağırsak sendromu/gastrointestinal semptomlar, fibromiyalji, çeşitli kronik ağrı sendromları ve astımın alevlenmesi bunlardan bazılarıdır.⁵⁵ DSÖ'nün birçok ülkeyi kapsayarak yapmış olduğu bir çalışmasında, eşleri tarafından fiziksel istismara uğrayan kadınların yaralanma sıklığınının, Etiyopya'da %19, Peru'da %55 oranında değişmekte olduğunu bildirmiştir. Şiddet yıllar önce meydana gelse bile, sağlıksız ve kötü sağlık sorunları ile fiziksel ve zihinsel sağlık sorunlarını bildirme olasılıkları istismara uğrayan kadınların, uğramayan kadınlara göre iki kat daha fazla olduğu bildirilmiştir.⁵¹

2. Ruh sağlığı ve intihar; kanıtlar, eşleri tarafından istismara uğrayan kadınların, istismara uğramamış kadınlardan daha yüksek düzeyde depresyon, anksiyete ve fobiler yaşadığını göstermektedir.⁵⁵ DSÖ'nün birçok ülkeyi kapsayarak yapmış olduğu bir çalışmasında, duygusal sıkıntı, intihar düşünceleri ve intihar girişimi raporları, fiziksel veya cinsel şiddet yaşayan kadınlar arasında, yaşamayan kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksektir.⁵¹ Ek olarak, YPŞ aşağıda sayılan faktörler ile de ilişkilendirilmiştir:

- Alkol ve uyuşturucu kullanımı,
- Yeme ve uyku bozuklukları,
- Fiziksel hareketsizlik,
- Özgüven zayıflığı,
- Travma sonrası stres bozukluğu,
- Sigara içmek,
- Kendi kendine zarar vermek,
- Güvenli olmayan cinsel davranış.⁵⁵

3. Cinsel ve üreme sağlığı; YPŞ istenmeyen hamilelik, düşük ve güvenli olmayan kürtaj, Aids dahil cinsel yolla

bulaşan enfeksiyonlar, hamilelik komplikasyonları, pelvik enflamatuar hastalığı, idrar yolu enfeksiyonları ve cinsel işlev bozukluğu dahil, kadınlar için olumsuz cinsel ve üreme sağlığı sonuçlarına yol açabilmektedir.^{60,61}

4. Çocuklar üzerindeki etkileri; kadınlara yönelik YPŞ'nin çocuklarda kaygı, depresyon, düşük okul performansı ve

olumsuz sağlık sonuçlarına neden olduğu bildirilmektedir.⁵⁵

Yakın Partner Şiddeti İle İlgili Olarak Ülkemizde ve Dünyada Yapılmış Araştırmalardan Örnekler

Tablo 1'de ülkemizde ve dünyada yakın partner şiddeti ile ilgili yapılmış araştırmalar verilmiştir (Tablo.1).

Tablo 1: Yakın Partner Şiddeti İle İlgili Olarak Ülkemizde ve Dünyada Yapılmış Araştırmalardan Örnekler				
Yazarlar	Çalışmanın Tipi	Örneklem	Veri toplama araçları	Sonuçlar
Kocacık ve Doğan (2006)	Tanımlayıcı	583 hane (Her hane başına bir kadın)	*Demografik Veri Formu	Şiddet türleri ve yıllık gelir, aile tipi, kadınların eğitim ve meslek düzeyi, faillerin eğitim düzeyi, şiddet içeren filmlerin izlenmesi ve çocuklukta duygusal istismar veya ihmal deneyimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuş, kadınların %50'sinin en az bir tür şiddete maruz kaldıkları, sözel şiddetin en sık görülen şiddet olduğu ve bunu fiziksel şiddetin izlediği belirtilmiştir. ⁶²
Vahip ve Doğanavşargil (2006)	Tanımlayıcı	100 evli kadın hasta	*Üç kuşak için aile içi fiziksel şiddet formu *Demografik bilgiler ve aile yapısı formu	Araştırmaya katılan kadınların %62'sinin evliliğinde en az bir kez fiziksel şiddet gördüğü, eş şiddeti gören kadınlar ile görmeyen kadınlar arasında eğitim düzeyi, meslek, ailenin geliri, evlenme yaşı, evlilik biçimi, çocuklukta şiddet görüp görmeme bakımından fark bulunmadığı, eş şiddetine maruz kalma riskini genç yaşın, alkol kullanan eşe sahip olmanın ve kayınvalide ile aynı evde yaşamının arttırdığı belirtilmiştir. ⁶³
Büyükgök (2007)	Tanımlayıcı	354 kişi (177 çift)	*Demografik Veri Formu *Rosenberg Benlik Saygısı Ölçeği *Kısa Semptom Envanteri	Sosyodemografik değişkenlerden; eğitim düzeyi, algılanan gelir düzeyi, davranım özelliklerinden; alkol kullanım sıklığı ile keyif verici madde kullanım sıklığı, kök ailede anne baba arasında şiddetin varlığının eşler arası şiddet uygulama ve şiddete maruz kalma açısından belirleyici olduğu, benlik saygısı ve ruh sağlığının eşler arası şiddete maruz kalma ve eşe şiddet uygulama ile ilişkili olduğu bulunmuştur. ⁶⁴
Sezgin (2007)	Tanımlayıcı	107 kadın (Kadın sığınma evinde kalan 53 kadın ve kontrol grubu 54 kadın)	*Demografik Veri Formu *Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği *Sorunlarla Başa Çıkma Yöntemi Ölçeği *Semptom Tarama Envanteri	Kadın sığınma evinde kalan ve kontrol grubundaki kadınların şiddet yaşantıları ile kullandıkları baş etme mekanizmaları, algıladıkları sosyal destekleri arasında anlamlılık bulunmamıştır. ⁶⁵
Güleç Öyekçin, Yetim ve Şahin (2012)	Tanımlayıcı	306 kadın	*Demografik Veri Formu *Evlilik İlişkisi Ölçeği *Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği	Çalışmaya katılan kadınların %54,6'sında psikolojik, %30,4'ünde fiziksel, %19,3'ünde ekonomik ve %6,3'ünde cinsel şiddet gördükleri saptanmıştır. Evlilik süresi, evlilik ilişkisinde kötüleme ve eşin çocukluğunda fiziksel şiddet görmesi fiziksel şiddeti, aile gelirindeki düşme ekonomik şiddeti, evlilik ilişkisinde kötüleme ile toplam ve özel kişi sosyal desteğinde düşme cinsel şiddeti arttıran etmenler olarak belirlenmiştir. ⁶⁶
Kepir-Savoly, Ulaş ve Demirtaş-Zorbaz (2014)	Tanımlayıcı	256 üniversite öğrencisi	*Demografik Veri Formu *Çiftler Arası Şiddet Kabul Ölçeği-Üniversite Formu *İlişkilerde İnanç Envanteri	Cinsiyete göre erkek üniversite öğrencilerinin şiddet kabul düzeyleri kız öğrencilere göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Daha önce ilişki yaşama durumu ve ilişki sayısının şiddet kabul düzeyinde anlamlı bir farklılık yaratmadığı, ilişkinin süresi arttıkça şiddet kabul düzeylerinin azaldığı belirtilmiştir. Ayrıca şiddet kabul düzeyleri ile akılcı olmayan inançlardan çaresizlik ve sevilmezlik inancı arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. ⁶⁷
Uluocak, Gökulu ve Bilir (2014)	Tanımlayıcı	400 kadın	*Demografik Veri Formu	Eğitim düzeyinin lise altında olması, yakın akraba şiddetine maruz kalma durumu, kadının giyim tarzına müdahale edilmesi, kadınlığının aşağılandığı duygusunu yaşama, cinsel açıdan öz güven kırıcı davranışlara maruz kalmanın kadına yönelik yakın partner şiddetini etkileyen değişkenler olduğu belirlenmiştir. ¹

Gülmez (2018)	Tanımlayıcı	323 eşcinsel ve biseksüel yetişkin	*Demografik Veri Formu *Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği'nin Gözden Geçirilmiş Formu *Çatışmaların Çözümüne Yaklaşım Ölçeği *İçselleştirilmiş Homofobi Ölçeği	Partner şiddetine maruz kalanların algılanan sosyal destek ortalamaları, şiddete maruz kalmayanların ortalamalarından anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Algılanan aile sosyal desteği azaldıkça psikolojik, fiziksel ve cinsel şiddet yaygınlığının arttığı, aynı zamanda algılanan sosyal destek azaldıkça içselleştirilmiş homofobinin (eşcinsellik korkusu) arttığı belirlenmiştir. ⁶⁸
Han ve ark. (2019)	Tanımlayıcı	9217 evli kişi	*Demografik Veri Formu *Epidemiyolojik Araştırmalar Depresyon Ölçeği	Fiziksel ve sözlü şiddetin kadınlarda depresyon riskini artırdığı bulunmuştur. ⁶⁹

Yakın Partner Şiddeti İle Baş Etme Stratejileri

Bireyler hangi yaşta olursa olsun yaşamda zorluklarla karşılaşabilirler. Yaşamsal olan ve olmayan herhangi bir güçlükle karşılaşmaları, bir başa çıkma sürecinin başlamasına ortam yaratabilmektedir.⁷⁰ Başa çıkma genel olarak bir sorunun ya da olumsuz bir olayın çözümü için ya da birey üzerindeki etkisinin en aza indirilmesi için başvuru olan bilişsel ve davranışsal stratejilerin bütünü olarak tanımlanmaktadır. Duygu odaklı ve problem odaklı olmak üzere iki tür baş etme tanımlanmıştır.⁷¹ Duygu odaklı baş etmede karşılaşılan sorunlarla baş etmede duygusal tepkiler ön plana çıkmaktadır. Bu tür baş etmede kişi duygusal tepkilerini dengede tutabilmek için çaba sarf etmektedir. Problem odaklı baş etmede ise birey akılcı olarak, karşılaştığı probleme odaklanır ve mevcut kaynaklarını problemle nasıl baş edeceği ve sorunu nasıl çözebileceği yönünde yoğunlaştırarak kullanır. Problem odaklı baş etmede birey sorunu veya stres kaynağını çözmeye veya halletmeye çalışırken, duygu odaklı baş etmede problemin veya stres kaynağının kendi üzerindeki olumsuz etkilerini azaltmaya çalışmaktadır. Duygu odaklı baş etmenin problem odaklı baş etmeden daha etkili olduğu belirtilmektedir.⁷²

Lazarus ve Folkman başa çıkma stratejilerinin seçimini ve kullanılabilirliğini etkileyebilecek kısıtlamaları tanımlamıştır.⁷¹ Bu kısıtlamalar: çevresel kısıtlamalar, kişisel kısıtlamalar ve aşırı tehdittir. Hırpalanmış kadınlar için birden fazla başa çıkma örneği kısıtlamaları gösterilmektedir.

Örneğin, sosyal temasların eksikliği çevresel bir kısıtlama olarak değerlendirilmektedir. Kişisel kısıtlama içerisinde yüksek bağımlılık ihtiyaçları gösterilebilir. Duygusal veya fiziksel istismarın yoğunluğu (ciddiyeti ve sıklığı) aşırı tehdidin göstergesi olarak bildirilmektedir.⁷³

Baumen ve arkadaşları 2008 yılında yaptıkları çalışmada yakın partner şiddetinde kadınların başa çıkma kullanımını ve algıladıkları yardımlarını kategorize etmişler ve şu bilgilere yer vermişlerdir (Tablo 2).⁷⁴

Acil barınma arayan hırpalanmış kadınlarda yetişkin ve çocuklukta fiziksel ve psikolojik istismarın, istismara özgü başa çıkmanın ve psikolojik uyumun ayırıcı etkilerinin incelendiği çalışmada rapor edilen en sık kullanılan başa çıkma yönteminin hüsnü kuruntu, en az sıklıkla kullanılan başa çıkma yönteminin ise öz eleştiri olduğu bildirilmiştir.⁷⁵

Erdoğan ve arkadaşlarının sığınma evinde yaşayan bir grup kadının şiddetle baş etmede; şiddet sürecinde hem problem odaklı/aktif hem de duygusal odaklı baş etme yöntemlerini bir döngü içinde kullandıklarını, önce eşlerini ikna etmek için kendilerini değiştirme, devam eden şiddeti göğüslemek için dine sarılma, şiddete dayanamadıkları zaman da kaçmayı denediklerini ancak tekrar şiddete geri döndükleri için çaresizlik yaşadıklarını belirtmişlerdir.⁷⁶

Tablo 2: Yakın Partner Şiddeti İle Başa Çıkma Kullanılan Stratejiler ve Algılanan Yardım Kategorileri⁷⁴

KULLANIM/ALGILANAN YARDIM	
BAŞA ÇIKMA STRATEJİSİ	Düşük Kullanım / Minimal Yardımcı Kategori <ul style="list-style-type: none">• Kendini rahatlatmak için yiyecekleri kullanmak.• Onu öldürmeye çalışmayı düşünmek.• Kendine, bana yönelik uygulanan şiddet veya tacizden çocuklarının etkilenmediğini anlatmak.• Kendini rahatlatmak veya sakinleştirmek için alkol veya sokakta satılan ilaçları kullanmak.• Kızgın, üzgün veya depresyonda hissettiğinde bunun acısını diğer insanlardan çıkarmak.• Kendini öldürmeye çalışmayı düşünmek.
	Düşük Kullanım / Yardımcı Kategori <ul style="list-style-type: none">• Stresi ve gerginliği gidermek için daha fazla egzersiz yapmak.• Erkeklerle daha fazla cinsel ilişkiye girmemeye karar vermek.• Kendini rahat hissetmek veya korunmak için başkalarıyla cinsel ilişkide bulunmak. (borderline)• Öldüğünü hayal etmek (borderline)
	Yüksek Kullanım / Minimal-Yardımcı Kategori <ul style="list-style-type: none">• Onun iyi özelliklerini görmeye çalışmak.• Neden şiddet uyguladığını veya kötü davrandığını anlamaya çalışmak.• Kendine işlerin fena olmadığını söylemeye çalışmak.• Kendini değiştirmenin sorunu çözebileceğini düşünmek.• Kendine “hırpalanmış bir kadın” olmadığını söylemeye çalışmak.• İşlerin daha iyi olacağını düşünmek.
	Yüksek Kullanım / Yardımcı Kategori <ul style="list-style-type: none">• Kendini daha iyi bir zamanda veya yerde hayal etmek.• Destek almak için aile, arkadaşlar, çocuklar veya başkalarıyla konuşmak.• Ağlayarak duygularını dışa vurmak.• Karşı koyduğunu hayal etmek.• İlişkiyi nasıl bırakacağını bulmaya çalışmak.• Stres atmak için bağırarak ve çığlık atmak.• Yeni arkadaşlar edinmek veya edinmeye çalışmak (Borderline) .• Suistimalinin şiddet olan bir evde büyümenin sonucu olduğunu düşünmek (Borderline).• Başkalarının kendisinden daha kötü olduklarını düşünmek (Borderline).• Alkol veya uyuşturucu kullanmayı bıraktığında şiddet göstermeyi bırakacağını düşünmek (Borderline).• Kendini şiddet ve taciz hakkında düşünmekten uzaklaştırmak (Borderline).
	Yüksek Kullanım / Son Derece Yardımcı Kategori <ul style="list-style-type: none">• Rehberlik ve güç için dua veya meditasyon.• Kendisi için daha bağımsız hale gelmek veya daha fazla şey yapmayı öğrenmek.

Yoshihama 2002 yılında yaptığı çalışmada sırasıyla; eşiy-le yüzleşmenin, arkadaşından yardım istemenin, ailesin-den yardım istemenin en çok bildirilen baş etme strate-jisi olduğunu belirtmiştir.⁷⁷ St.Vil ve arkadaşları yapmış oldukları nitel çalışmada kadınların üç tür hayatta kalma stratejisini ortaya koymuşlardır; 1- İç; dinin kullanımı ve kendine güvenme, 2- Kişilerarası; istismarcıdan ayrılma veya direnme, 3- Dış; gayri resmi, resmi veya her iki tür destek kaynağına sarılma.⁷⁸

Anderson ve arkadaşları kullanılan en yararlı bireysel baş etme stratejilerinin; aile içi şiddet programına katılmak, sığınma veya yardım hattından biriyle konuşmak, güvenli

planlaması olarak başkalarının kendisinin tehlikede olduğunu bilmesi için bir kod geliştirmek, en az kullanılan bireysel baş etme stratejinin ise alkol veya madde bağımlılığı için partnerine yardım etmeye çalışmak olduğunu belirtmişlerdir.⁷⁹

Nijeryada yapılan bir araştırmaya göre yakın partner şiddeti için problem odaklı başa çıkma stratejilerinden en çok dinin, en az mizahın, duygu odaklı baş etme stratejilerinden ise en çok dikkatini başka yöne çekmenin, en az tercih edilenin ise madde kötüye kullanımı olduğu bildirilmiştir.⁸⁰ Benzer olarak San Antoniada yapılan bir çalışmada da “dine dönüş” ve “planlama” en çok, “alkolle

başa çıkma”, “inkar” ve “davranışsal çözülme (pes etmek)” ise en az kullanılan baş etme yöntemleridir.⁸¹ Çinli kadınlarla yapılan çalışmada da problem odaklı strateji olarak aktif baş etmenin, duygu odaklı baş etme yöntemi olarak ise duygusal destek ve dikkatini başka yöne çekmenin kullanıldığı görülmüştür.⁸² Nepal Katmandu vadisinde genç hamile kadınların yakın partner şiddetiyle baş etmek için kocalarının davranışlarını tolere ettikleri, çöplük attıkları, ağladıkları, saklandıkları ya da direndikleri belirtilmiştir.⁸³ Düşük ve orta gelirli ülkelerde şiddet gören kadınlar için eş/ortak güvenlik stratejilerinin bütünlendirildiği çalışmada dört farklı strateji teması ortaya çıkmıştır. Bu temalar enformel ağların devreye sokulması, stres etkisinin/kaçınmanın ortadan kaldırılması, şiddet yoluyla aileye verilen zararın en aza indirilmesi ve kişisel kaynakların oluşturulması şeklinde tanımlanmıştır.⁸⁴

Baş etme stratejilerinin kullanımının ruhsal hastalık semptomlarının ortaya çıkmamasında ve azaltılmasında etkili olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi,⁸⁵⁻⁹⁰ baş etme stratejilerinin hastalık belirtilerini etkilemediğini gösteren çalışma da bulunmaktadır.⁹¹ Rizo ve arkadaşları baş etme ve ruh sağlığı arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla yaptıkları sistematik bir derlemede geri çekilme, duygu odaklı ya da kaçınma gibi başa çıkma stratejilerini fazla kullanmanın bireylerde yüksek umutsuzluk, kaygı, depresyon, travma sonrası stres bozukluğu ve düşük benlik saygısı gibi ruh sağlığı sorunlarına neden olduğunu bildirmişlerdir.⁹² Ayrıca baş etme stratejilerinin kullanımının yakın partner şiddetinin yeniden yaşanmasında öngörücü olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.^{93,94}

Yakın Partner Şiddetini Önleme Müdahaleleri

Ulusal Yaralanma Önleme ve Kontrol Merkezi bireyler, aileler ve topluluklar üzerinde kalıcı ve zararlı etkileriyle ciddi bir sorun olan yakın partner şiddetinin önlenmesindeki amacın ilk başta partner şiddetinin olmasını engellemek olduğunu belirtmiş ve şiddetin önlenmesi için stratejileri açıklamıştır. Bunlar; ergenler ve genç yetişkinlere güvenli ve sağlıklı ilişki becerilerini öğretme, güçlü yetişkinleri ve

akranları işe alma, erkek ve erkek çocuklarla önleme programlarında işbirliği yapma, görgü tanığını güçlendirme ve eğitime, aile temelli programlar yapma, koruyucu ortamlar oluşturma, ailelere yönelik ekonomik destekleri güçlendirme, güvenliği artırma ve zararlarını azaltmak için mağdurları desteklemektir.¹³

Dünya Sağlık Örgütüne (DSÖ) göre ülkeler yakın partner şiddetini önlemek için aşağıdaki stratejileri geliştirmelidir;

- Hukuki ve cezai yasal çerçevelerde reform yapmak,
- Mevcut mevzuat hakkında farkındalığı arttırmak için medya ve savunma kampanyaları düzenlemek,
- Kadınların boşanma, mal, nafaka ve velayet ile ilgili medeni haklarını güçlendirmek,
- Hükümet ve sivil toplum kuruluşları koalisyonlarını kurmak,
- Savunuculuk ve farkındalık için kanıt temeli oluşturmak, sosyal değişime ulaşmak için davranış değişikliği iletişimini kullanmak,
- Her sektördeki bütün kurumları toplumsal cinsiyet bakış açısına göre dönüştürmek,
- Özellikle, kadına yönelik şiddete dikkati çekmek için cinsel ve üreme sağlığı hizmetlerine kadına yönelik şiddet konusunu entegre etmek,
- Kadın ve kızların sosyal ve ekonomik güçlenmelerini teşvik etmek,
- Toplumlardaki yakın partner şiddetinin mağdurlarına kapsamlı hizmet vermek,
- Yaşam becerileri ve okul temelli programlar tasarlamak,
- Erkekleri şiddetsizliğe yönlendirmek ve cinsiyet eşitliğini teşvik etmelerini sağlamak,
- Risk altındaki ailelere erken müdahale hizmetleri sunmak.¹²

Yakın partner şiddeti tüm şiddet türlerinde olduğu gibi daha çok kadınları mağdur etmektedir ve şiddetten korunma programları kadınlara odaklanmaktadır. Yakın partner şiddetinin önlenmesinde erkeklerin de sürecin bir parçası

olması ve şiddetin sonlanması konusunda Dünyada kadına yönelik rapor edilen şiddetin en yüksek olduğu bölgelerden olan Asya ve Pasifik'teki kadın ve kızlara yönelik şiddetin önlenmesi için bölgesel ortak program oluşturulmuş (UNDP, UNFPA, BM Kadınlar ve UNV), Birleşmiş Milletler Asya ve Pasifik'te Erkek ve Şiddet Araştırması yapmış ve sonuçlarına yönelik olarak farkındalık, kanun ve politikalarda bazı önemli değişikliklere neden olmuştur. İzlemlerde şiddet oranlarının azaldığı bildirilmiş ve bu tür araştırmaların çoğaltılarak araştırma sonuçları doğrultusunda politikaların geliştirilmesi önerilmiştir.⁹⁵

Türkiye'de şiddete uğrayan kadınların ya da şiddete tanıklık eden üçüncü kişilerin, yaşanan şiddetin sonlandırılması ve mağdurların korunması için telefonla ya da bizzat başvurabilecekleri yerler olarak "Valilikler, Kaymakamlıklar, Polis Merkezleri ve Jandarma Karakolları, 155 Polis İmdat ve 156 Jandarma İmdat, Cumhuriyet Savcılığı, Aile Mahkemesi, Sağlık Kuruluşları, İl Aile ve Sosyal Politikalar Müdürlükleri-Aile Danışma Merkezleri, Şiddeti Önleme ve İzleme Merkezleri, Alo 183 Aile, Kadın, Çocuk ve Özürlü Sosyal Hizmet Danışma Hattı, Kadın Danışma Merkezleri (Belediyeler ve Kadın Sivil Toplum Örgütleri), Kadın Danışma Merkezleri ve Adli Yardım Büroları (Barolar)" bulunmaktadır. Bu başvuru yerleri, 6284 Sayılı Ailenin Korunması ve Kadına Karşı Şiddetin Önlenmesine Dair Kanun kapsamında, şiddeti önlemeye ya da şiddete uğrayan kadınları korumaya yönelik hizmetler sunmaktadırlar.⁹⁶

SONUÇ

Şiddet olgusu, kadına yönelik şiddet ve yakın partner şiddeti her geçen gün artmaya devam etmektedir. Ruh sağlığı çalışanlarına, koruyucu ruh sağlığı kapsamında risk altındaki bireyleri tespit etmek ve önleme çalışmaları yapmak, şiddet uygulama potansiyeli olan bireylerin önceden tespit edilerek şiddeti önleme müdahalelerinin yapılması, ayrıca belirlenen şiddet mağdurlarına müdahale etmek, şiddetin yeniden yaşanmasını önlemek ve mağdurların ruh sağlığını iyileştirmek gibi önemli görevler düşmektedir. Yukarıda

bahsedilen nedenlerden dolayı konu ile ilgili araştırmaların arttırılmasının önemli olduğu düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Uluocak Ş, Gökulu G, Bilir O. Kadına yönelik şiddetin önlenmesinde stratejik bir başlangıç noktası: Partner şiddeti. *International Journal of Human Sciences* 2014; 11(2):362-387.
2. Türk Dil Kurumu. Available from: <http://sozluk.gov.tr/>. Accessed: 21.05.2019
3. Dahlberg LL, Krug EG. Violence - a global public health problem. EG Krug, LL Dahlberg, JA Mercy (eds), In *World report on violence and health*. Geneva, World Health Organization; 2002,p.3-23.
4. Straus MA. Measuring intrafamily conflict and violence: the conflict tactics (ct) scales. *Journal of Marriage and Family* 1979; 41(1):75-88.
5. Arslan D. Aile içinde kadına yönelen şiddet ve İstanbul kadın misafirhanesi [Yükseklisans Tezi]. İstanbul: İstanbul Üniversitesi;1998.
6. Polat O. Şiddet. *Marmara Üniversitesi Hukuk Fakültesi Hukuk Araştırmaları Dergisi* 2016;22(1):15-34.
7. Taşdemir Afsar S. Türkiye'de şiddetin kadın yüzü. *Sosyoloji Konferansları* 2015; 52(2):715-753.
8. Tatlıoğlu K, Küçükköse İ. Türkiye'de kadına yönelik şiddet:nedenleri, koruma, önleme ve müdahale hizmetleri. *Dicle Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi* 2015;13(7):194-209.
9. Dişsiz M, Hotun Şahin N. Evrensel bir kadın sağlığı sorunu: kadına yönelik şiddet. *Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi* 2008;1(1):50-58.
10. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Türkiye'de kadına yönelik aile içi şiddet araştırması, 2015. Available from: <http://www.hips.hacettepe.edu.tr/siddet2014.shtm>. Accessed: 18.04.2019.
11. Heise L, Ellsberg M, Gottmoeller M. A global overview of gender-based violence. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2002;78(1):5-14.
12. World Health Organization. Health care for women subjected to intimate partner violence or sexual violence A clinical handbook - Field testing version. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2014. <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/violence/vaw-clinical-handbook/en/>.
13. Niolon PH, Kearns M, Dills J, Rambo K, Irving S, Armstead T et al. Preventing Intimate Partner Violence Across the Lifespan: A Technical Package of Programs, Policies, and Practices. Atlanta, GA: National Center for Injury Prevention and Control, Centers for Disease Control and Prevention, 2017.
14. Office for Victims of Crime, 2018. Available from: https://ovc.ncjrs.gov/ncvrv2018/fact_sheet.html. Accessed: 11.05.2019.
15. Dobash RE, Dobash RP. (1977). Wives: The appropriate victims of marital violence. *Victimology* 1977; 2:426-442.
16. Lenton RL. Power versus feminist theories of wife abuse. *Canadian Journal of Criminology Special Issue: Focus on the Violence Against Women Survey* 1995; 37:305-330.
17. Walker LE. *The battered woman syndrome*. New York: Springer, 1984.
18. Yllo K. Feminist perspectives on wife abuse. K. Yllo, M. Bograd (eds.) In: *Political and Methodological Debates in Wife Abuse Research*. Thousand Oaks, CA: Sage Publications, Inc.;1985.p.28-50.
19. Mihalic SW, Elliott D. A social learning theory model of marital violence. *Journal of Family Violence* 1997;12:21-47.
20. Pence E, Paymar M. *Education groups for men who batter*. New York: Springer, 2006.
21. McMahon M, Pence E. Replying to Dan O'Leary. *Journal of Interpersonal Violence* 1996;11:452-455.
22. Leonard KE, Senchak M. Prospective prediction of husband marital aggression within newlywed couples. *Journal of Abnormal Psychology* 1996;105:369-380.
23. Smith MD. Patriarchal ideology and wife beating: A test of a feminist hypothesis. *Violence & Victims* 1990;5:257-273.
24. Yllo K. Sexual equality and violence against wives in American states. *Journal of Comparative Family Studies* 1983;14: 67-86.
25. Yllo K, Straus MA. Patriarchy and violence against wives: The impact of structural and normative factors. *Journal of International and Comparative Social Welfare* 1984;1:1-13.
26. Straus MA. Sexual inequality, cultural norms, and wife-beating. *Victimology* 1976;1: 54-70.
27. Straus MA. Wife beating: How common and why?. *Victimology* 1977;2:443-458.
28. Straus MA, Gelles RJ, Steinmetz SK. *Behind closed doors: Violence in the American family*. Garden City, NJ: Doubleday, Anchor Press, 1980.
29. Witt DD. A conflict theory of family violence. *Journal of Family Violence* 1987;2:291-301.
30. Sagrestano LM, Heavey CL, Christensen A. Perceived power and physical violence in marital conflict. *Journal of Social Issues* 1999;55(1):65-79.
31. Cascardi M, Vivian D. Context for specific episodes of marital violence: Gender and severity of violence differences. *Journal of Family Violence* 1995;10:265-293.
32. Coleman DH, Straus MA. Marital power, conflict, and violence in a nationally representative sample of American couples. *Violence & Victims* 1986;1:141-157.
33. Gelles RJ. Violence in the family: A review of research in the seventies. *Journal of Marriage & the Family* 1980;42:873-885.
34. Gray-Little B, Baucom DH, Hamby SL. Marital power, marital adjustment, and therapy outcome. *Journal of Family Psychology* 1996;10:292-303.
35. Bandura A. *Psychological modeling*. Chicago, Aldine - Atherton, 1971.
36. Bandura A. *Aggression: A social learning analysis*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall, 1973.
37. Bowen M. *Family therapy in clinical practice*. New York: Aronson, 1978.
38. Mihalic SW, Elliott D. A social learning theory model of marital violence. *Journal of Family Violence* 1997;12:21-47.
39. Lewis SF, Fremouw W. Dating violence: A critical review of the literature. *Clinical Psychology Review* 2001;21:105-127.
40. Hotaling GT, Sugarman DB. An analysis of risk markers in husband to wife violence: the current state of knowledge. *Violence & Victims* 1986;1:101-124.
41. Kalmuss D. The intergenerational transmission of marital aggression. *Journal of Marriage and The Family* 1984;46:11-19.
42. Shook NJ, Gerrity DA, Jurich J, Segrist AE. Courtship violence among college students: A comparison of verbally and physically abusive couples. *Journal of Family Violence* 2000;15:1-22.
43. Riggs DS, Caulfield MB, Street AE. Risk for domestic violence: factors associated with perpetration and victimization. *Journal of Clinical Psychology* 2000;56:1289-1316.
44. Riggs DS, O'Leary KD. A theoretical model of courtship aggression. MA Pirog-Good, JE Stets (eds). In: *Violence in dating relationships: Emerging social issues*. New York: Praeger Publishers;1989.p.53-71.
45. Ehrensaft MK, Vivian D. Is partner aggression related to appraisals of coercive control by a partner? *Journal of Family Violence* 1999;14:251-266.
46. Riggs DS, Caulfield MB. Expected consequences of male violence against their female dating partners. *Journal of Interpersonal Violence* 1997;12:229-240.
47. Scott KL. Predictors of change among male batterers: application of theories and review of empirical findings. *Trauma, Violence, & Abuse* 2004;5:260-284.
48. Riggs DS, O'Leary KD. Aggression between heterosexual dating partners: An examination of a causal model of courtship aggression. *Journal of Interpersonal Violence* 1996;11:519-540.
49. Dutton DG. Male abusiveness in intimate relationships. *Clinical Psychology Review* 1995;15:567-581.
50. Holtzworth-Munroe A, Stuart GL. Typologies of male batterers: Three subtypes and the differences among them. *Psychological Bulletin* 1994;116:476-497.
51. Garcia-Moreno C, Jansen HAFM, Ellsberg M, Heise L, Watts C. WHO multi-country study on women's health and domestic violence against women: initial results on prevalence, health outcomes and women's responses. Geneva: World Health Organization, 2005.
52. Kishor S, Johnson K. Profiling domestic violence - a multi-country study. Calverton, Maryland: ORC Macro, 2004.
53. Hindin MJ, Kishor S, Ansara LD. Intimate partner violence among couples in 10 DHS countries: predictors and health outcomes. *DHS Analytical Studies* 18. Calverton, MD, Macro International Inc, 2008.
54. Bott S, Guedes A, Goodwin M, Mendoza JA. Violence Against Women in Latin America and the Caribbean: A comparative analysis of population-based data from 12 countries. Washington, DC: Pan American Health Organization, 2012.
55. Heise L, Garcia Moreno C. Violence by intimate partners. EG Krug, LL Dahlberg, JA Mercy (eds). In *World report on violence and health*. Geneva, World Health Organization, 2002.p.87-121.
56. World Health Organization/London School of Hygiene and Tropical Medicine. Preventing intimate partner and sexual violence against women: taking action and generating evidence. Geneva, World Health Organization, 2010.
57. Johnson KB, Das MB. Spousal violence in Bangladesh as reported by men: prevalence and risk factors. *Journal of Interpersonal Violence* 2009;24(6):977-95.
58. Abramsky T, Watts CH, Garcia-Moreno C, Devries K, Kiss L, Ellsberg M et al. What factors are associated with recent intimate partner violence? findings from the WHO multi-country study on women's health and domestic violence. *BMC Public Health* 2011;11:109.
59. Chan KL. Sexual violence against women and children in Chinese societies. *Trauma, Violence & Abuse* 2009;10(1):69-85.
60. Campbell JC, Soeken KL. Forced sex and intimate partner violence. *Violence Against Women* 1999;5(9):1017-35.
61. Campbell JC. Health consequences of intimate partner violence. *Lancet*, 2002;359(9314):1331-36.
62. Kocacık F, Doğan O. Domestic violence against woman in Sivas, Turkey; Survey study. Cro-

- atian Medical Journal 2006;47(5):742-749.
63. Vahip I, Doğanavşargil Ö. Aile içi fiziksel şiddet ve kadın hastalarımız. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2006;17(2):107-114.
64. Büyükgök D. Eşler Arası Şiddet: Belirleyicileri ve Ruh Sağlığına Etkileri [Yüksek Lisans Tezi]. Aydın: Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü;2007.
65. Sezgin H. Partneri tarafından şiddet görmüş ve kadın sığınma evinde barınan kadınların kullandıkları başatma yöntemleri ile algıladıkları sosyal desteğin ruhsal sağlık-ları ile ilişkisinin incelenmesi [Yüksek Lisans Tezi]. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü; 2007.
66. Güleç Öyekin D, Yetim D, Şahin EM. Kadına yönelik farklı eş şiddeti tiplerini etkileyen psikososyal faktörler. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2012; 23(2):75-81.
67. Kepir Savoly D, Ulaş Ö, Demirtaş Zorbaz S. Üniversite öğrencilerinin çiftler arası şiddeti kabul düzeylerini etkileyen etmenler. *Türk Psikolojik Danışma ve Rehberlik Dergisi* 2014;5(42):173-183.
68. Gülmez G. Eşcinsel ilişkilerde partner şiddeti: içselleştirilmiş homofobi, sosyal destek düzeyi ve çeşitli demografik özellikler bakımından değerlendirilmesi [Yüksek Lisans Tezi]. İstanbul: Okan Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü;2018.
69. Han KM, Jee HJ, An H, Shin C, Yoon HK, Ko YH et al. Intimate partner violence and incidence of depression in married women: A longitudinal study of a nationally representative sample. *Journal of Affective Disorders* 2019;245: 305-311.
70. Türküm S. İyimsizlik ve stresle başa çıkma. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Yayınları, 1999.
71. Lazarus RS, Folkman S. Psychological stress and the coping process. New York, NY: Springer, 1984.
72. Eskin M. Sorun Çözme Terapisi. 1.Baskı. İstanbul: HYB Yayıncılık, 2009.
73. Waldrop AE, Resick PS. Coping among adult female victims of domestic violence. *Journal of Family Violence* 2004;19(5):291-302.
74. Bauman EM, Haaga DAF, Dutton MA. Coping with intimate partner violence: battered women's use and perceived helpfulness of emotion-focused coping strategies. *Journal of Aggression, Maltreatment & Trauma* 2008;17(1):23-41. DOI: 10.1080/10926770802250942
75. Lewis CS, Griffing S, Chu M, Jospitre T, Sage RE, Madry L, Primm BJ. Coping and violence exposure as predictors of psychological functioning in domestic violence survivors. *Violence Against Women* 2006;12(4):340-354.
76. Erdoğan S, Aktaş A, Bayram GO. Sığınma evinde yaşayan bir grup kadının şiddet deneyimleri ve baş etme yaklaşımları: Niteliksel bir çalışma. *Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi* 2009;6(1):807-824.
77. Yoshihama M. Battered women's coping strategies and psychological distress: differences by immigration status. *American Journal of Community Psychology* 2002; 30(3):429-452.
78. St. Vil NM, Sabri B, Nwokolo V, Alexander KA, Campbell JC. A qualitative study of survival strategies used by low-income black women who experience intimate partner. *Social Work* 2017;62(1): 63-71.
79. Anderson KM, Renner LM, Bloom TS. Rural women's strategic responses to intimate partner violence. *Health Care for Women International* 2014;35(4):423-441. DOI: 10.1080/07399332.2013.815757
80. Itimi K, Dienye PO, Gbeneol PK. Intimate partner violence and associated coping strategies among women in a primary care clinic in port harcourt, Nigeria. *Journal of Family Medicine and Primary Care* 2014;3(3):193-198. DOI:10.4103/2249-4863.141601
81. Foster EL, Becho J, Burge SK, Talamantes MA, Ferrer RL, Wood RC et al. Coping with intimate partner violence: qualitative findings from the study of dynamics of husband to wife abuse. *Families, Systems, & Health* 2015;33(3):285-294. <http://dx.doi.org/10.1037/fsh0000130>
82. Wong JYH, Fong DYT, Choi AWM, Tiwari A, Chan KL. Problem-focused coping mediates the impact of intimate partner violence on mental health among chinese women. *Psychology of Violence* 2016;6(2):313-322.
83. Deuba K, Mainali A, Alvesson HM, Karki DK. Experience of intimate partner violence among young pregnant women in urban slums of Kathmandu Valley, Nepal: a qualitative study. *BMC Women's Health* 2016;16(11). DOI 10.1186/s12905-016-0293-7
84. Wood SN, Glass N, Decker MR. An integrative review of safety strategies for women experiencing intimate partner violence in low- and middle-income countries. *Trauma, Violence, & Abuse* 2019;XX(X):1-15. DOI: 10.1177/1524838018823270
85. Mitchell MD, Hargrove GL, Collins MH, Thompson MP, Reddick TL, Kaslow NJ. Coping variables that mediate the relation between intimate partner violence and mental health outcomes among low-income, african american women. *Journal Of Clinical Psychology* 2006;62(12):1503-1520. DOI: 10.1002/jclp.20305
86. Krause DE, Klatman S, Goodman LA, Dutton MA. Avoidant coping and ptsd symptoms related to domestic violence exposure: a longitudinal study. *Journal of Traumatic Stress* 2008;21(1):83-90. DOI: 10.1002/jts.20288
87. Flicker SM, Cerulli C, Swogger MT, Talbot NL. Depressive and posttraumatic symptoms among women seeking protection orders against intimate partners: relations to coping strategies and perceived responses to abuse disclosure. *Violence Against Women* 2012;18(4):420-436. DOI: 10.1177/1077801212448897
88. Reich CM, Blackwell N, Simmons CA, Beck JG. Social problem solving strategies and post-traumatic stress disorder in the aftermath of intimate partner violence. *Journal of Anxiety Disorders* 2015;32:31-37. <http://dx.doi.org/10.1016/j.janxdis.2015.02.007>
89. Mengo C, Small E, Black B. Intimate partner violence and women's mental health: the mediating role of coping strategies among women seeking help from the police. *Journal of Interpersonal Violence* 2017;00(0):1-25. <https://doi.org/10.1177/0886260517729402>
90. Weiss NH, Johnson CD, Contractor A, Peasant C, Swan SC, Sullivan TP. Racial/Ethnic differences moderate associations of coping strategies and posttraumatic stress disorder symptom clusters among women experiencing partner violence: a multi group path analysis. *Anxiety, Stress & Coping* 2017;30(3):347-363. doi:10.1080/10615806.2016.1228900.
91. Calvete E, Corral S, Estévez A. Coping as a mediator and moderator between intimate partner violence and symptoms of anxiety and depression. *Violence Against Women* 2008;14(8):886-904.
92. Rizo FC, Givens A, Lombardi B. A systematic review of coping among heterosexual female IPV survivors in the United States with a focus on the conceptualization and measurement of coping. *Aggression and Violent Behavior* 2017;34:35-50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.avb.2017.03.006>
93. Johnson DM, Palmieri PA, Jackson AP, Hobfoll SE. Emotional numbing weakens abused inner-city women's resiliency resources. *Journal of Traumatic Stress* 2007; 20(2):197-206. DOI: 10.1002/jts.20201
94. Iverson KM, Litwack SD, Pineles SL, Suvak MK, Vaughn RA, Resick PA. Predictors of intimate partner violence revictimization: the relative impact of distinct ptsd symptoms, dissociation, and coping strategies. *Journal of Traumatic Stress* 2013;26:102-110. DOI: 10.1002/jts.21781
95. Partners For Prevention 2017, <http://www.partners4prevention.org/about-prevention/overview>. 27.04.2019.
96. Sargın A. Kamu Kurumları ve Kadın Sivil Toplum Örgütleri İçin Kadına Yönelik Şiddet ile Mücadele ve Şiddete Uğrayan Kadınlara Destek Mekanizmaları, Kadın ve Kadın STK'larının Güçlendirilmesi Projesi, 2012.

Gebelikte Coronavirüs (Covid-19) Enfeksiyonu ve Yönetimi

Management of Coronavirus İnfection in Pregnancy

Koray Gök, Osman Köse, Selçuk Özden

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı

Yazışma Adresi / Correspondence:

Koray Gök

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, SAKARYA

T: +90 532 714 97 38 E-mail: drkorayctf@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 19.04.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 03.06.2020

Orcid:

Koray Gök: <https://orcid.org/0000-0002-7420-1484>

Osman Köse: <https://orcid.org/0000-0001-5656-6853>

Selçuk Özden: <https://orcid.org/0000-0002-3346-7227>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(2):348-358) DOI: 10.31832/smj.723129

Öz

2019'un sonunda Çin'in Hubei eyaleti Wuhan şehrinde ortaya çıkan ve yayılan SARS-CoV-2 virüsü sonucu meydana gelen COVID-19 pandemisi halen ciddi bir halk sağlığı problemi olarak etkisini sürdürmektedir. Hızlı yayılması, tedavisinin olmaması ve ölümcül seyretmesi virüsün yarattığı etkiyi önemli kılmaktadır. Pnömoninin maternal morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olduğu düşünüldüğünde, COVID-19'un ortaya çıkışı ve küresel yayılması, bu salgının gebe kadınlar ve fetüsleri üzerindeki etkileri hakkında endişeleri artırmıştır. Gebelerde enfeksiyon ile ilgili olarak kısıtlı sayıda bilgi mevcuttur ve şimdilik yönetimin gebe olmayanlar gibi yapılması önerilmektedir. Halen geç gebelikte COVID-19 pnömonisi gelişen kadınlarda vertikal geçişin neden olduğu intrauterin enfeksiyona dair kanıt yoktur. Gebelikte COVID-19'un yönetim prensipleri erken izolasyon, agresif enfeksiyon kontrol prosedürleri, oksijen tedavisi, aşırı sıvı yüklenmesinin önlenmesi, ampirik antibiyotiklerin (sekonder bakteriyel enfeksiyon riski) değerlendirilmesi, virüs ve koenfeksiyon için laboratuvar testi, fetal ve uterin monitorizasyon, ilerleyici solunum yetmezliği için erken mekanik ventilasyon, bireyselleşmiş doğum planlamasını içerir. COVID-19 enfekte gebe hastanın yönetimi multidisipliner bir takım tarafından düzenlenmelidir.

Anahtar Kelimeler gebelik; covid-19; fetal; enfeksiyon

Abstract

The COVID-19 pandemic, which occurred as a result of the SARS-CoV-2 virus that spread in the city of Wuhan, Hubei province in late 2019, still continues to be a serious public health problem. Its rapid spread, lack of treatment and lethal course make the effect of the virus important. Given that pneumonia is an important cause of maternal morbidity and mortality, the emergence and global spread of COVID-19 has raised concerns about the implications of this outbreak for pregnant women and their fetuses. There is currently no evidence for intrauterine infection caused by vertical transmission in women who develop COVID-19 pneumonia in late pregnancy. Principles of management of COVID-19 in pregnancy include early isolation, aggressive infection control procedures, oxygen therapy, avoidance of fluid overload, consideration of empiric antibiotics (secondary to bacterial infection risk), laboratory testing for the virus and coinfection, fetal and uterine monitoring, early mechanical ventilation for progressive respiratory failure, individualized delivery planning, and a team-based approach with multispecialty consultations. Management of COVID-19-infected pregnant women should be undertaken by a multidisciplinary team.

Keywords pregnancy; covid-19; fetal; infection

GİRİŞ

SARS-CoV-2 olarak da adlandırılan yeni Koronavirüs enfeksiyonu (COVID-19) acil bir küresel halk sağlığı sorunu olarak 2019 Aralık ayında Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan'da ilk kez raporlandıktan sonra hızla Çin'in kalamına ve ötesine yayılarak pandemiye dönüşmüştür.¹⁻³

Coronavirus zarflı, non-segmente, pozitif anlamlı (+sens) ribonukleik asit (RNA) virüsü olup Coronaviridae, Nidovirales ailesine mensuptur.⁴

Herhangi bir bulaşıcı hastalığın yönetiminde kritik nokta savunmasız popülasyonun bakımındadır. Gebe kadınların artmış enfeksiyöz morbidite ve maternal mortalite oranı ile ilişkili solunum yolu hastalıklarından orantısız bir şekilde etkilendikleri bilinmektedir. Çoğu koronavirüs enfeksiyonu hafif olmasına rağmen, İki β -coronavirus epidemisi, ciddi akut respiratuar sendrom coronavirus (severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV) ve Orta doğu respiratuar sendromu (Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV) son 20 yıl içinde 10 binin üzerinde kümülatif vakaya, SARSCoV için %10 ve MERS-CoV için %37 oranında mortaliteye yol açmıştır.⁵⁻¹⁰

COVID-19 aynı β -coronavirus subgrubuna ait olup SARS-CoV için yaklaşık %80, MERS-CoV için yaklaşık %50 oranında genomik benzerlik göstermektedir.¹¹ COVID-19 damlacık ve doğrudan temas yolu (vücut sıvıları bir diğer kişinin gözü, burnu veya ağız veya açık bir kesi, yara veya abrazyonuna temas) ile yayılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (World Health Organization, WHO)-Çin Coronavirus ortak misyonu 2019 (COVID-19) 2-2.5 gibi yüksek bir R0 (reproduksiyon sayısı) öngörmüştür.¹² WHO tarafından 3 Mart'ta düzenlenen son raporda COVID-19 enfeksiyonunun global mortalite hızı %3,4 olarak öngörülmüştür.¹³

Gebelik, kadınları viral enfeksiyonların respiratuar komplikasyonlarına yatkın hala getiren fizyolojik bir durumdur. Bağışıklık ve kardiyopulmoner sistemlerdeki fizyolojik

değişikliklere bağlı olarak gebe kadınların solunum yolu virüsleri ile enfekte olmaları, daha şiddetli hastalık geliştirme riskini beraberinde getirir. 2009 yılında, gebe kadınlar influenza A alt tipi H1N1 virüsü ile enfekte hastaların %1'ini oluşturmakla birlikte, H1N1 ile ilişkili tüm ölümlerin %5'i gebelerde meydana gelmiştir.¹⁴ Diğer yandan, SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonlarının her ikisinin de endotrakeal entübasyon, yoğun bakım ünitesine (YBU) yatış, renal yetmezlik ve ölüm de dahil olmak üzere gebelik süresince ciddi komplikasyonlardan sorumlu oldukları bilinmektedir.^{9,10}

Gebe kadınlarda SARS-CoV enfeksiyonuna bağlı vaka ölüm oranı yaklaşık %25'tir.⁹ Gebelerin COVID-19'a daha duyarlı olduğunu gösteren bir bilgi yoktur. İntrauterin enfeksiyona yol açıp konjenital enfeksiyon oluşturduğuna dair kanıt bulunamamıştır ancak vaka sayısı az olduğu için bu konuda kesin bir karar vermek zordur.^{15,16}

Bulaşma

Hastalık esas olarak damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Ayrıca hasta bireylerin öksürme, hapşırma yoluyla ortaya çıktıkları damlacıklara diğer kişilerin elleri ile temas etmesi sonrasında ellerini ağız, burun veya göz mukozasına götürmesi ve temas etmesi ile bulaşmaktadır.¹⁷

Damlacığın yaklaşık 2 metrenin ötesine geçmediği bilinmektedir. Asemptomatik kişilerin solunum yolu salgılarında da virüs tespit edilebildiğinden bulaştırıcı olabilmektedir.¹⁸ İnkübasyon süresinin ortalama 5 gün (2-14 gün) olduğu düşünülmektedir. Ancak son vakaların arasında enfekte kişilerle temas bulgusu olmayanların da olduğu bildirilmiştir.¹⁹

KLİNİK BULGULAR

Enfeksiyonun yaygın belirtileri solunum semptomları, ateş, öksürük ve dispnedir. Ancak daha az sıklıkla görülen yakınmalar da bildirilmiştir. Daha ciddi vakalarda, pnömoni, ağır akut solunum yolu enfeksiyonu, böbrek yetmezliği ve hatta ölüm gelişebilir. COVID-19 hastalarında

görülen semptomlar tablo-1 'de gösterilmiştir.^{12,18}

Ateş (%87,9)	Kas ya da eklem ağrısı (%14,8)
Kuru öksürük (%67,7)	Titreme (%11,4)
Halsizlik (%38,1)	Bulantı veya kusma (%5)
Koku/ tat alma sorunları (%34)	Nazal konjesyon (%4,8)
Balgam (%33,4)	Diyare (%3,7)
Nefes darlığı (%18,6)	Hemoptizi (%0,9)
Boğaz ağrısı (%13,9)	Konjunktiva konjesyonu (%0,8)
Baş ağrısı (%13,6)	

LABORATUVAR BULGULARI

COVID-19 olan hastalarda, beyaz kan hücresi sayısı değişebilir. Lökopeni, lökositoz ve lenfopeni bildirilmiştir, ancak lenfopeni en sık görülen bulgudur. Yüksek laktat dehidrogenaz (LDH) ve ferritin seviyeleri yaygındır ve yüksek aminotransferaz seviyeleri de tanımlanmıştır. Başvuru sırasında, pnömonili birçok hasta normal serum prokalsitonin düzeylerine sahiptir; bununla birlikte, yoğun bakım bakım gerektirenlerde daha yüksek düzeyler olasıdır. Yüksek D-dimer düzeyleri ve şiddetli lenfopeni mortalite ile ilişkilendirilmiştir.^{1,20}

TANI ve GÖRÜNTÜLEME

Şüpheli olgularda tanı alt (daha duyarlı) ve/veya üst solunum yollarından alınan örneklerin kantitatif reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (qRT-PCR) analizi ile konulmaktadır. İlk testi negatif olan ileri derecede kuşku vakalarında test tekrarlanır. Eğer iki qRT-PCR analizi de negatif ise COVID-19 dışlanır.²¹

Akciğer görüntülemesi, özellikle BT (Bilgisayarlı tomografi) taraması, COVID-19 enfeksiyonu olan gebe bir kadının klinik durumunun değerlendirilmesi için gereklidir.²²⁻²⁴

Görüntüleme tanıda yardımcı olabilir ancak COVID-19'un moleküler doğrulamasının yerini alamaz. Görüntüleme baskın bulgular düz akciğer grafisinde periferik hava gölgelenmeleri ile BT'de bilateral multilobüle buzlu cam opa-

siteleri veya konsolidasyonudur.^{25,26}

İntrauterin büyüme kısıtlılığı (IUBK), mikrosefali ve zihinsel engellilik; yüksek doz (>610 mGy) radyasyona maruz kalmanın en yaygın olumsuz etkileridir.²⁷⁻²⁹

Amerikan Radyoloji Derneği (the American College of Radiology) ve Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Derneği'nden (the American College of Obstetricians and Gynecologists) elde edilen verilere göre, gebe bir kadın tek bir göğüs röntgeni çektiğinde fetüse geçen radyasyon dozu 0.0005-0.01 mGy olup ihmal edilebilirken; tek bir akciğer BT veya pulmoner BT anjiyografisinden fetüse geçen radyasyon dozu 0.01-0.66 mGy'dir.³⁰⁻³²

Akciğer BT taraması COVID-19 tanısı için yüksek duyarlılığa sahiptir ve epidemik bölgelerde COVID-19 enfeksiyonundan şüphelenilen gebe bir kadında akciğer BT taraması COVID-19'un saptanması için birincil araç olarak düşünülebilir.²⁴ Ortak karar verme yoluyla aydınlatılmış onam elde edilmeli ve gebenin karın bölgesi radyasyonu engelleyen bir kalkan ile korunmalıdır.

VERTİKAL GEÇİŞ

SARS'a benzer şekilde vertikal geçiş için teorik bir risk mevcuttur, ACE2 reseptörleri plasentada yaygın olarak ekprese edilir ve SARS-CoV-1 ve SARS-CoV-2 arasında benzer reseptör bağlanma bölgeleri vardır.³³

Kordon kanında SARS-CoV-2 tespit edilmemiştir. Maternal viremi oranları düşük gibi görünmektedir (bir çalışmada %1), bu da plasental ekilim ve vertikal geçişin olası olmadığını göstermektedir.³⁴ COVID-19 ile enfekte olan 38 gebenin değerlendirildiği bir çalışmada intrauterin bulaş dair bir kanıt rastlanmamıştır.³⁵

Daha sonra, en az dört olası vaka bildirilmiştir. Negatif basınçlı izolasyon odasında sezaryen ile doğum yapan bir bebekte yüksek immünoglobulin M (IgM) ve sitokin düzeyleri ile yüksek beyaz kan hücresi sayımı saptanmış

ancak bebek asemptomatik kalmış; zamanla nazofaringeal swablar(sürüntüler) üzerinde yapılan 5 ters transkripsiyonlu polimeraz zincir reaksiyon testi negatif gelmiş.³⁶ Sıkı enfeksiyon kontrolü ve önleme prosedürleri altında sezaryen ile doğan diğer üç bebekte doğumdan sonraki iki gün içinde pnömoni vardı ve nazofaringeal ve anal kültürler SARS-CoV-2 için pozitif.³⁷ Ek olarak şüpheli vakalar rapor edilmeye devam etmektedir.³⁸ Bununla birlikte, tek başına pozitif IgM sonuçları intrauterin enfeksiyonunun kesin kanıtı değildir ve erken infant enfeksiyonu, enfekte olmuş ebeveynler veya bakıcılar ile doğum sonrası temastan kaynaklanmış olabilir.³⁹

GEBELİK SIRASINDA TEDAVİ

1. Tedavinin yeri

Şüpheli, olası ve kesinleşmiş COVID-19 enfeksiyonu olguları, izolasyon yerleri ve koruyucu ekipmanı olan, daha önceden belirlenmiş üçüncü basamak hastaneler tarafından yönetilmelidir. Şüpheli / olası olgular izole şekilde ayrı olarak tedavi edilmelidir. Kesinleşmiş olgular ise negatif basınçlı bir izolasyon odasında tedavi görmelidir. Kritik derecede hasta olan doğrulanmış bir vaka yoğun bakım ünitesindeki negatif basınçlı ventilasyon odasına yatırılmalıdır.⁴⁰

Belirlenmiş hastaneler, özel bir negatif basınçlı ameliyathane ve yenidoğan izolasyon odası kurmalıdır. Kesinleşmiş COVID-19 enfeksiyonu olgularına bakım sağlarken katılan tüm tıbbi personel kişisel koruyucu ekipman (KKE) (maske, koruyucu gözlük, yüz koruyucu kalkan, cerrahi önlük ve eldiven) kullanmalıdır.⁴¹ Bununla birlikte, hastalığın yaygın ve lokal iletildiği bölgelerde, sağlık hizmetleri tüm şüpheli, olası veya kesinleşmiş olgulara bu düzeyde bakım sağlayamayabilir. Hafif klinik şikayetleri olan gebe kadınlar başlangıçta hastaneye yatırılmayabilir ve evde sıkı gözetim düşünülebilir (bunun lojistik olarak mümkün olması ve kadının durumunun izlenmesi şartıyla).⁴²

Negatif basınçlı izolasyon odaları mevcut değil ise hastalar tek kişilik odalarda izole edilmeli veya COVID-19 enfeksiyonu doğrulandıktan sonra birlikte gruplandırılmalıdır.

Doğrulan vakaların transferine katılan tıbbi ekip kişisel koruyucu ekipman giymelidir ve kişisel koruyucu ekipmanı olmayan herhangi bir kişiden kendilerini ve hastalarını minimum 1-2 metre mesafede tutmalıdır.⁴²

2. Şüpheli / olası olgular

a. Genel tedavi:

Sıvı ve elektrolit dengesi korunur.

Antipiretik ve anti-diyareik ilaçlar ile semptomatik tedavi yapılır.

b. Maternal izlem:

Maternal hipoksiyi en aza indirmek için hayati belirtiler ve oksijen saturasyon seviyesi yakından ve dikkatli bir şekilde izlenir.

Arteriyel kan gazı analizi yapılır.

Akciğer görüntülemeleri gerekirse tekrarlanır.

Tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ve pıhtılaşma testleri düzenli değerlendirilir.

c. Fetal monitorizasyon:

Gebelik 26-28.haftalık olduğunda fetal kalp atım hızı izlemi için kardiyotokografi ve gerektiğinde umbilikal arter Doppleri ile fetal büyüme ve amniyotik sıvı hacminin ultrason değerlendirmesi yapılır.

İzlem cihazları ve ultrason ekipmanı kullanımdan önce ve sonra dezenfekte edilmelidir.

d. Antenatal:

Enfeksiyonun zamanlamasına bakılmaksızın gebelik klinik ve ultrason bulgularına göre izlenmelidir.

Obstetrik acil durumlara yönelik tüm muayeneler güncel yönergelerle uygun olarak yapılmalıdır.

Tüm rutin randevular, 14 gün veya pozitif test sonuçları (ya da iki ardışık negatif test sonucu) elde edilene kadar ertelenmelidir.

3. Kesinleşmiş olgular

a. Şiddetli olmayan hastalık

1. Sıvı ve elektrolit dengesini korunmalıdır; semptomatik tedavi ve izlem, şüpheli /olası olgular ile aynıdır.
2. Şu anda COVID-19 hastaları için kanıtlanmış bir antiviral tedavi yoktur, ancak antiretroviral ilaçlar şiddetli semptomları olan hastalarda terapötik olarak denemektedir.^{43,44} Antiviral tedavi düşünülecekse, bu virologlarla dikkatli bir şekilde tartışıldıktan sonra yapılmalıdır; gebe hastalar, antiviral tedavinin hastanın kendisi için olası yan etkileri ve fetal büyüme kısıtlılığı riski açısından iyice bilgilendirilmelidir.
3. Sekonder bakteriyel enfeksiyon kanıtı olduğunda uygun antibiyotiklerin zamanında kullanılması ile bakteriyel enfeksiyon (kan kültürü, orta akım veya kateterize örnek idrar mikroskopisi ve kültürü) için izleme yapılmalıdır. Sekonder bakteriyel enfeksiyonun açık bir kanıtı olmadığında, antibiyotiklerin ampirik veya uygunsuz kullanımından kaçınılmalıdır.
4. Fetal monitorizasyon: Gebelik 26-28 haftalık olduğunda fetal kalp atım hızı için kardiyotokografi ve gerektiğinde umbilikal arter Doppler ile fetal büyüme ve amniyotik sıvı hacminin ultrason değerlendirmesini yapılır.
3. Kan basıncı monitorizasyonu ve sıvı dengesi yönetimi: Septik şok olmayan hastalarda konservatif sıvı yönetimi yapılmalıdır.⁴⁷ Septik şoku olan hastalarda ortalama arter basıncını ≥ 60 mmHg (1mmHg=0.133kPa) ve laktat seviyesini < 2 mmol/L seviyesinde tutmak için sıvı resusitasyonu ve inotropikler kullanılabilir.⁴⁸
4. Oksijen tedavisi: Oksijen saturasyonunun ≥ 95 seviyesinde olmasını sağlamak için oksijen desteği verilmelidir.^{49,50} Hipoksemi ve/veya şok hastalarına derhal oksijen verilmelidir⁵¹ ve ventilasyon yöntemi hastanın durumuna göre ve yoğun bakım uzmanları ve anestezi uzmanları rehberliğinde seçilmelidir.
5. Fetal monitorizasyon: Hasta stabil hale geldiğinde, tercihen gebelik 26-28. hafta olduğunda, fetal kalp atım hızı izlemi için kardiyotokografi yapılmalıdır ve gerekirse, umbilikal arter Doppler ile fetal büyüme ve amniyotik sıvı hacminin ultrason değerlendirmesi yapılmalıdır. Tıbben endike preterm doğum kararı multidisipliner ekip tarafından vaka bazında değerlendirilmelidir.

b. Şiddetli ve kritik hastalık

COVID-19 pnömonisinin şiddeti, çeşitli derneklerin pnömoni kılavuzları ile tanımlanmıştır.⁴⁵

1. Şiddetli pnömoni yüksek maternal ve perinatal mortalite oranı ile ilişkilidir, bu nedenle hidrasyon, oksijen tedavisi ve göğüs fizyoterapisi ile destekleyici önlemler de dahil olmak üzere agresif tedavi gereklidir. Olgu yoğun bakım ünitesinde negatif basınçlı izolasyon odasında, tercihen gebe sol lateral pozisyonda, multidisipliner bir ekip (doğum uzmanı, perinatoloji uzmanı, yoğun bakım uzmanı, obstetrik anestezi, ebe, virolog, mikrobiyolog, neonatolog, enfeksiyon hastalıkları uzmanı) tarafından izlenmelidir.⁴⁶
2. Antibakteriyel tedavi: Mikrobiyologlarla tartışmanın ardından, şüpheli veya teyit edilmiş sekonder bakteriyel enfeksiyon olduğunda derhal antiviral tedavi ile birlikte uygun antibiyotik tedavisi kullanılmalıdır.

4. Aşı veya antiviral tedavi:

- Hastalığın henüz bir aşısı ya da antiviral bir tedavisi yoktur.¹⁷
- Tedavide Remdesivir, Hidroksiklorokin, Lopinavir-Ritonavir, Tocilizumab gibi ilaçlar konusunda çalışmalar vardır.¹⁸

T.C. Sağlık Bakanlığı, ülkemizde vaka görülmesi halinde açıklanan algoritmaya göre çeşitli şekillerde Oseltamivir, Hidroksiklorokin, Azitromisin, Favipravir, Lopinavir/Ritonavir kombinasyonlarından bir ya da birkaçının kullanımını önermektedir.¹⁷ COVID-19 kesin tanıli gebelerde tedavi tablo-2'de gösterilmiştir.¹⁷

Ancak bu ilaçların COVID-19 tanısı ile gebelerde kullanımına dair net bir veri yoktur. Hidroksiklorokin gebelerde hem sıtma hem de romatolojik hastalıkların tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır ve belirgin bir olumsuz etki bil-

dirilmemiştir.^{52,53}

Hidroksiklorokin 200 mg tablet	2x200 mg tablet oral	5 gün
veya		
Lopinavir 200 mg tablet/ Ritonavir 500 mg tablet	2x2 tablet oral	10-14 gün
NOT: 1) Gebe olmanın ağır seyirli COVID-19 için fazladan risk yaratmadığı bildirilmiştir. Gebelerde komplike olmayan COVID-19 enfeksiyonu için tedavisiz izlem seçeneği öncelikle düşünülmelidir. Olası tanı almış olan gebelerde risk faktörü varsa veya ağır seyir söz konusu ise tedavi verilmesi düşünülmelidir. 2) Hidroksiklorokin QT aralığını uzatıp, ventriküler taşikardiye eğilim yaratabilir. Özellikle ileri yaşlı kardiyak komorbiditesi olan, QT'yi uzatan başka ilaç kullanan, elektrolit bozuklukları olan hastalarda bu risk daha yüksektir. Bu nedenle COVID-19 nedeniyle hidroksiklorokin başlanacak veya almakta olan hastalarda QT uzaması açısından risk değerlendirmesi ve gereğinde kardiyoloji konsültasyonu yapılarak karar verilmesi gereklidir.		

Hidroksiklorokin ile Azitromisin'in birlikte kullanımında Q-T aralığının uzaması ve buna bağlı aritmi ile ölüm riskinin olduğu unutulmamalıdır.¹⁷

Lopinavir/ritonavir kombinasyonunun antiretroviral kullanımında, gebelikte fetal anomali sıklığının artmadığı bilinmektedir.⁵⁴

Oseltamivir'in gebelerde influenza vakalarında kullanımında fetüs açısından herhangi bir risk saptanmamıştır.⁵⁵

Favipravir gebelerde kontrendikedir.¹⁷

5. Gebelik komplikasyonlarını yönetmek

için uygulanan tedaviler

a. Antenatal betametazon

ACOG, 24+0 ile 33 + 6 gebelik haftaları arasında olup 7 gün içerisinde erken preterm doğum riski olan şüpheli veya doğrulanmış COVID-19'lu gebelere kanıtlanmış faydası nedeniyle antenatal Betametazon uygulanmasını önermektedir. Bununla birlikte, 34 + 0 ila 36 + 6 haftalık gebelikte ve yedi gün içinde erken doğum riski altında olan COVID-19'dan şüphelenilen veya onaylanan gebeler için, yenidoğanın faydaları daha az açıktır ve ACOG uygulanmasını önermemektedir. Bununla birlikte, bu kararlar

yenidoğan faydaları ve gebeye zararları tartılarak bireyselleştirilmelidir.⁵⁶

b. Düşük doz aspirin

COVID-19 olmayan gebeler için ACOG, düşük doz aspirinin tıbbi olarak belirtildiği gibi kullanılmaya devam edilmesi gerektiğini belirtmiştir (örn: Preeklampsi profilaksisi). Şüpheli veya doğrulanmış COVID-19'lularda düşük doz aspirin için ilaca devam etme kararı bireyselleştirilmelidir ve genellikle mümkündür. (örn: preeklampsi profilaksisi ağır veya kritik hastalığı olanlarda veya terme yakın durumlarda muhtemelen faydalı değildir.⁵⁷

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAID'ler) olası olumsuz etkileri hakkında endişe, enfeksiyon sırasında erken dönemde NSAID (ibuprofen) alan ve ciddi hastalık yaşayan birkaç genç, gebe olmayan hastanın sistematik olmayan verilerinden elde edilmiştir.^{58,59}

Bununla birlikte, NSAID riskini doğrudan ele alan klinik veya popülasyon tabanlı veri yoktur. Verilerin yokluğu göz önüne alındığında, Avrupa İlaç Ajansı ve Dünya Sağlık Örgütü, klinik olarak endike olduğunda COVID-19 hastalarında NSAID'lerden kaçınmayı önermemektedir.^{60,61}

c. Tokolitikler

İndometazin gibi nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların ACE-2 ekspresyonunu arttırdığı düşünülse de FDA bir kısıtlama önermemiştir.

Preterm eylem tedavisinde ilk seçenek olarak nifedipin önerilmiştir.

Magnezyum sülfatın kullanımının yaratabileceği solunum sorunlardan dolayı kullanımı konusunda dikkatli olunmalıdır.⁶²

OBSTETRİK YÖNETİM

Şu anda maternal COVID19 enfeksiyonunun fetüs üzerine etkisi ile ilgili sınırlı veri vardır. Gebelerde viral pnömoninin artmış erken doğum riski, fetal gelişme geriliği ve perinatal mortalite ile ilişkisi bildirilmiştir.⁶³

Şüpheli/muhtemel COVID-19 ile enfekte gebeler veya COVID-19 tanılı olup asemptomatik veya hastalığı hafif geçiren gebeler 2-4 haftalık ultrasound ile fetal gelişme ve amniyotik sıvı volümü ve gerekirse umbilikal arter doppler değerlendirmesi için izlenmelidir.⁶⁴

Şu anda anneden bebeğe vertikal geçiş riski olup olmadığı belirsizdir. Chen ve ark. yaptığı bir çalışmada, üçüncü trimesterde COVID-19 ile enfekte 9 gebeden alınan örneklerin 6sında amniyotik sıvı, kord kanı ve yenidoğan boğaz kültüründe COVID-19 testi negatif gelmiştir, bu da geç gebelik döneminde COVID-19 pnömonisi geçiren kadınlarda vertikal geçiş kaynaklı intrauterin enfeksiyon kanıtının olmadığını göstermektedir.⁶⁵ Fakat şu an için enfeksiyonun birinci veya erken ikinci trimesterde geçirilmesi durumundaki perinatal sonuçlar hakkında veri yoktur, ve bu gebelikler iyileşme sonrası yakından takip edilmelidir.

EYLEM VE DOĞUM SIRASINDA YÖNETİM

1. COVID-19 enfeksiyonunun kendisi, maternal oksijenizasyonun iyileştirilmesine ihtiyaç olmadığı sürece doğum için bir endikasyon değildir. Şüpheli, olası ve kesinleşmiş COVID-19 enfeksiyonu olguları için doğum negatif basınçlı izolasyon odasında yapılmalıdır. Doğumun zamanlaması ve şekli, temelde gebenin klinik durumu, gebelik haftası ve fetüsün durumuna göre bireyselleştirilmelidir.⁶⁶ Enfekte bir kadının optimal eylem ile spontan doğum başlangıcı olması durumunda, vajinal yolla doğum yapmasına izin verilebilir. Operatif vajinal yol ile ikinci evreyi kısaltmak düşünülebilir, çünkü cerrahi maske taşıyan bir gebenin ıkmaması zor olabilir.⁶⁷ COVID-19 enfeksiyonu tanısı olmayan, ancak virüsü sessizce taşıyabilecek bir gebenin ameliyat maskesi takarken aktif itme uygulamasına dikkat edilmelidir; güçlü bir ekspiryumda maskenin solunum damlacıkları ile virüsün yayılmasını önlemedeki etkinliği önemli ölçüde azalabilir ve doğuma eşlik eden ancak sağlık personelinin koruyucu donanım olmayanlarda maruziyete neden olabilir.⁶⁷

Serviks uygun olduğunda indüksiyon yapılması düşünülebilir; ancak fetal distres, eylemde suboptimal ilerleme ve/veya anne genel durumunda bozulma olasılıkları durumunda indüksiyon için ısrarcı olmalıdır. Septik şok, akut organ yetmezliği veya fetal distress durumlarında acil sezaryen (viabilite sınırının altında ve legal ise terminasyon) yapılmalıdır.⁶⁴

2. Acil doğum gerektiren preterm olgular için, kritik bir hastada fetal akciğer olgunlaşması için antenatal steroidlerin (deksametazon veya betametazon) uygulanması konusunda dikkatli olunmalıdır; antenatal steroid uygulaması hastanın yönetimini güçlendirebilir ve bu şekilde hastanın klinik durumunu kötüleştirir.⁶⁸ Antenatal steroid kullanımına, enfeksiyon hastalıkları uzmanı, perinatoloji uzmanı ve neonatolog ile birlikte görüşülerek karar verilmelidir.^{46,69} Spontan preterm eylem ile başvuran enfekte hastada, antenatal steroid uygulaması için doğumu ertelemek amaçlı tokoliz yapılmamalıdır.⁷⁰
3. COVID-19 enfekte gebelerin abort materyali olan embryoları/fetüsleri ve plasentası enfektif doku olarak ele alınmalı ve düzgün bir şekilde ortadan kaldırılmalı. Eğer mümkünse bu dokuların COVID-19 için qRT-PCR ile test edilmesi üstlenilmelidir.⁷⁰
4. Şüpheli, muhtemel ve kesin tanılı maternal COVID-19 enfeksiyonu durumlarında; umbilikal kord hızlıca klemplenmeli ve yenidoğan ekibince değerlendirilmek üzere resüsitasyon alanına transfer edilmeli. Geç kordon klemplenmesinin yenidoğana enfeksiyon riskini arttırdığına dair yeterli kanıt yoktur.⁶⁹ Geç kordon klemplenmesinin önerildiği ünitelerde klinisyenler bu uygulamanın devam edip etmemesi gerektiğini dikkatle değerlendirmelidir. Ayrıca, emzirmenin güvenliği ve anne- bebek ayrılmasının gerekliliği konusunda yeterli kanıt bulunmamaktadır.^{65,71}

Eğer annenin hastalığı ciddi ve kritik ise, ayrılma en iyi opsiyon gibi durmaktadır. Bu esnada süt üretiminin devamı için sağma işlemi denenmelidir ve göğüs pompalarının temizliği için önlemler alınmalıdır. Eğer hasta asemptoma-

tik veya hafif etkilenmiş ise, sağlık çalışanlarının desteği ile emzirme ve yenidoğanın anne yanına verilmesi düşünülebilir. Hastane imkanlarının anne-bebek ayrılmasını engellediği durumlarda da bu gerekli olabilir. Asıl endişe virüsün emzirmeden ziyade damlacık yolu ile geçmesi olduğundan emziren annelerin bebeğe dokunmadan önce ellerini yıkaması ve 3 katlı cerrahi maske takması sağlanmalıdır. Yenidoğanın anne yanına verilmesi durumunda bebek beşiği annenin yatağından en az 2 metre uzakta durmalıdır, perde gibi bir fiziksel bariyer de kullanılabilir.^{16,72}

5. COVID-19 enfekte anneleri yenidoğandan ayırma gereği; direkt emzirme de olamayacağından, laktasyonun pekiştirilmesi ve erken bağ kurmayı engelleyebilir. Bu faktörler doğum sonrası dönemde anneler için kaçınılmaz olarak ek strese neden olacaktır. Sağlık ekipleri bu açıdan annelerin mental durumunu düşünmeli ve gerektiğinde destek sağlamalıdır.^{16,73}

SONUÇ

ISUOG klavuzuna göre COVID-19 ile enfekte gebenin yönetiminde dikkate alınması gereken anahtar noktalar şu şekilde belirtilmiştir.⁷⁰

1. COVID-19 enfeksiyonu kesinleşmiş gebe kadınlar, belirlenmiş üçüncü basamak hastaneler tarafından yönetilmeli ve olası olumsuz gebelik sonucu riski konusunda bilgilendirilmelidir.
2. Negatif basınçlı izolasyon odaları, güvenli eylem ve doğumun yanı sıra daha sonra yenidoğan bakımı için de gereklidir.
3. COVID-19 pandemisi sürecinde tüm gebe kadınların rutin izlemi sırasında, son dönem seyahat, iş ve temas bilgileri hakkında ayrıntılı anamnez alınmalıdır.
4. Akciğer görüntülemeleri, özellikle de akciğerin bilgisayarlı tomografi (BT) çekimi, şüpheli, olası veya kesinleşmiş tanı COVID-19 enfeksiyonu olan gebe kadınlarda muayeneye dahil edilmelidir.
5. Şüpheli/olası vakalar izolasyonda tedavi edilmeli ve tanı almış vakalar negatif basınçlı izolasyon odalarında yönetilmelidir. Tanılı enfeksiyonu olup kritik has-

talığı olan kadınlar yoğun bakımda negatif basınçlı izolasyon odalarına alınmalıdır.

6. COVID-19 enfekte gebe hastaların antenatal muayenesi ve doğumu doğumhanede negatif basınçlı izolasyon odasında olmalıdır. Enfekte hasta varlığında bu odadaki insan sayısı sınırlandırılmalıdır.
7. Enfekte gebe kadınların yönetiminde yer alan tüm çalışanların sağlık personeli için kişisel koruyucu donanım bulundurması gerekmektedir.
8. COVID-19 ile enfekte gebe kadınların yönetimi multidisipliner bir ekip tarafından yapılmalıdır (doğum uzmanı, perinatoloji uzmanı, yoğun bakım uzmanı, obstetrik anestezi uzmanı, ebe, virolog, mikrobiyolog, neonatolog, enfeksiyon hastalıkları uzmanı).
9. Doğumun zamanlaması ve şekli, temelde gebenin klinik durumu, gebelik haftası ve fetüsün durumuna göre bireyselleştirilmelidir.
10. Hastanın klinik durumuna bağlı olarak ve anestezi doktoru ile konsültasyon sonrasında rejyonel ve genel anestezi düşünülebilir.
11. Şu ana kadar mevcut klinik verilere göre, gebeliğin geç döneminde COVID-19 enfeksiyonu gelişen gebe kadınlarda anneden bebeğe vertikal geçen enfeksiyona dair kanıt bulunmamıştır.
12. Şu ana kadar emzirmenin güvenliği veya anne ile bebeğin ayrı tutulması konusunda yeterince veri bulunmamaktadır. Annede şiddetli enfeksiyon varlığında ayırma en iyi seçenek olarak görülmekle birlikte, laktasyonun devamını sağlamak için memelerin sağlanmasına devam edilebilir. Hasta asemptomatik veya hafif derecede etkilenmişse, emzirme ve her ikisinin birlikteliği, anne ve sağlık hizmeti sunucularının birlikte alacağı karar ve önlemler doğrultusunda gerçekleştirilebilir.
13. Obstetrik bakımla uğraşan sağlık çalışanlarının ve obstetrik ultrason muayenesi yapanların solunum cihazları ve motorlu hava temizleme cihazları konusunda yeterince deneyimleri olmalıdır.
14. Şüpheli, olası veya kesinleşmiş COVID-19 ile enfekte bir gebenin muayenesinden sonra, ultrason problemleri

nın yüzeylerinin temizliği ve dezenfeksiyonu, üretici firmanın önerileri ve dezenfeksiyon ajanları için önerilen “nemli kalma süresi” dikkate alınarak yapılmalıdır.

Kaynaklar

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497– 506.
- World Health Organization. Novel coronavirus - China. Disease outbreak news: Update. 12 January 2020. <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/> [Accessed 7 March 2020].
- Coronavirus COVID-19 Global Cases by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. <https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>.
- Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol* 2016; 24: 490– 502.
- Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, et al.; SARS Working Group. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1953– 1966.
- Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 2012; 367: 1814– 1820.
- World Health Organization. Emergencies preparedness, response. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003.
- World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). MERS Monthly Summary, November 2019. <http://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>.
- Wong SF, Chow KM, Leung TN, Ng WF, Ng TK, Shek CC, et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 292– 297.
- Alfaraj SH, Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection during pregnancy: report of two cases and review of the literature. *J Microbiol Immunol Infect* 2019; 52:501-503.
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395: 565– 574.
- Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 16-24 February 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> [Accessed 9 March 2020].
- WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 3 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---3-march-2020>.
- Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, Fry AM, Seib K, Callaghan WM, et al.; Pandemic H1N1 Influenza in Pregnancy Working Group. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA* 2010; 303: 1517– 1525.
- RCOG. Royal College of Obstetrics and Gynaecology: Coronavirus (COVID-19) Infection in pregnancy. Information for healthcare professionals. Version 4.202025 March 2020. Available from: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-03-21-covid19-pregnancy-guidance-2118.pdf>.
- ACOG. Practice Advisory: Novel Coronavirus 2019 (COVID19).2020 <https://www.acog.org/ClinicalGuidance-andPublications/PracticeAdvisories/Practice-Advisory-Novel-Coronavirus2019?lsMobileSet=false>,(12-03-2020).
- T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 Rehberi. https://hsqm.saglik.gov.tr/depo/covid19/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf (02-04-2020).
- McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). In:UpToDate Hirsch CH, Bloom H (ed), UpToDate 2020.
- RCOG Coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy, 18/03/2020. <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/coronaviruscovid-19-infection-in-pregnancy-v3-20-03-18.pdf>.
- Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection, Updated February 12, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html> (Accessed on February 14, 2020).
- WHO. Global surveillance for COVID-19 disease caused by human infection with the2019 novel coronavirus. Interim guidance. 27 February 2020. [https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(2019-ncov)) [Accessed 7 March 2020].
- Li X, Xia L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management. *AJR Am J Roentgenol.* 2020 Mar 4:1-7. doi: 10.2214/AJR.20.22954. [Epub ahead of print]
- Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *AJR Am J Roentgenol.* 2020 Mar 3:1-6. doi: 10.2214/AJR.20.22976. [Epub ahead of print]
- Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology* 2020 Feb 26:200642. doi:10.1148/radiol.2020200642. [Epub ahead of print]
- Kong W, Argawal PP. Chest imaging appearance of COVID-19 infection. *Radiology* 2020;2. DOI:10.1148/ryct.2020200028.
- Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 585 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020; published 586 online Feb 24. DOI:10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
- Patel SJ, Reede DL, Katz DS, Subramaniam R, Amorosa JK. Imaging the pregnant patient for nonobstetric conditions: algorithms and radiation dose considerations. *Radiographics* 2007; 27:1705–22.
- National Library of Medicine. Gadopentetate. In: *Drugs and Lactation Database (Lact-Med)*. Available at: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r?dbs+lactmed;at=term+@DOCN0+519>. Accessed 7 March 2020.
- Miller RW. Discussion: severe mental retardation and cancer among atomic bomb survivors exposed in utero. *Teratology* 1999; 59:234–5.
- Committee Opinion No. 723: Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol* 2017; 130(4): e210e216. DOI:10.1097/AOG.0000000000002355.23
- American College of Radiology. ACR-SPR practice parameter for imaging pregnant or potentially pregnant adolescents and women with ionizing radiation (2018). <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/Pregnant-Pts.pdf>.
- Tremblay E, Thérèse E, Thomassin-Naggara I, et al. Quality initiatives: guidelines for use of medical imaging during pregnancy and lactation. *Radiographics*, 2012,32(3):897-911. DOI: 10.1148/rg.323115120. 31.
- Levy A, Yagil Y, Bursztyn M, Barkalifa R, Scharf S, Yagil C. ACE2 expression and activity are enhanced during pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 295:1953-61.
- Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* 2020.
- Schwartz DA. An Analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. *Arch Pathol Lab Med* 2020.
- Dong L, Tian J, He S, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA* 2020.
- Zeng L, Xia S, Yuan W, et al. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr* 2020.
- Zeng H, Xu C, Fan J, et al. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. *JAMA* 2020.
- Kimberlin DW, Stagno S. Can SARS-CoV-2 Infection Be Acquired In Utero?: More Definitive Evidence Is Needed. *JAMA* 2020.
- The Lancet. Emerging understandings of 2019-nCoV. *Lancet* 2020; 395: 311.
- Maxwell C, McGeer A, Tai KFY, Sermer M. No. 225 - Management guidelines for obstetric patients and neonates born to mothers with suspected or probable severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Obstet Gynaecol Can* 2017; 39: e130– e137.
- Centers for Disease Control. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html> [Accessed 8th March 2020].
- Boseley S. China trials anti-HIV drug on coronavirus patients. *The Guardian* [cited 15 February 2020]. <https://www.theguardian.com/world/2020/feb/07/china-trials-anti-hiv-drug-coronavirus-patients>.
- NIH clinical trial of remdesivir to treat COVID-19 begins. 25 February 2020. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-clinical-trial-remdesivir-treat-covid-19-begins> [Accessed 9 March 2020].
- Melley JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. ; on behalf of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: e45– e67.
- Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol* 2020. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.02.017.
- Schultz MJ, Dunser MW, Dondorp AM, Adhikari NKJ, Iyer S, Kwizera A, et al. Current challenges in the management of sepsis in ICUs in resource-poor settings and suggestions for

- the future. *Intensive Care Med* 2017; 43: 612– 624.
48. Plante LA, Pacheco LD, Louis JM. SMFM Consult Series #47: Sepsis during pregnancy and the puerperium. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 220: B2– B10.
49. Røsjø H, Varpula M, Hagve TA, Karlsson S, Ruokonen E, Pettila V, et al.; FINNESEPSIS Study Group. Circulating high sensitivity troponin T in severe sepsis and septic shock: distribution, associated factors, and relation to outcome. *Intensive Care Med* 2011; 37: 77– 85.
50. Bhatia PK, Biyani G, Mohammed S, Sethi P, Bihani P. Acute respiratory failure and mechanical ventilation in pregnant patient: A narrative review of literature. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2016; 32: 431– 439.
51. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. Interim guidance. 28 January 2020. <https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-ncov-infection-is-suspected> [Accessed 7 March 2020].
52. Clowse ME, Magder L, Witter F et al. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum* 2006;54(11):3640.
53. CDC. Treatment of Malaria: Guidelines For Clinicians. 2019. <https://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/clinicalguidance.pdf> (20-03-2020).
54. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1January 1989 through 31 July 2019. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2019. www.APREgistry.com.
55. Ehrenstein V, Kristensen, N.R, Monz, B.U. et al. Oseltamivir in pregnancy and birth outcomes. *BMC Infect Dis* 18, 519 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3423-z>.
56. <https://www.acog.org/clinical-information/physician-faqs/covid-19-faqs-for-ob-gyns-obstetrics> (Accessed on March 30, 2020).
57. COVID-19 FAQs for Obstetrician-Gynecologists, Obstetrics <https://www.acog.org/clinical-information/physician-faqs/covid-19-faqs-for-ob-gyns-obstetrics> (Accessed on March 25, 2020).
58. <https://dgsurgent.sante.gouv.fr/dgsurgent/inter/detailsMessageBuilder.do?id=30500&cmd=visualiserMessage> (Accessed on March 19, 2020)
59. Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ* 2020; 368:m1086.
60. Updated: WHO Now Doesn't Recommend Avoiding Ibuprofen For COVID-19 Symptoms. Science Alert 2020. <https://www.sciencealert.com/who-recommends-to-avoid-taking-ibuprofen-for-covid-19-symptoms> (Accessed on March 19, 2020).
61. European Medicines Agency. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19 <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19> (Accessed on March 19, 2020).
62. Francesca Donders, ISIDOG recommendations concerning COVID-19 and pregnancy. ISI-DOG COVID-19 guideline Version 3.2 Date 01/04/2020.
63. Madinger NE, Greenspoon JS, Ellrodt AG. Pneumonia during pregnancy: has modern technology improved maternal and fetal outcome? *Am J Obstet Gynecol* 1989;161: 657–662.
64. Favre G, Pomar L, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Baud D. Guidelines for pregnant women with suspected SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis* 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30157-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30157-2).
65. ChenH, GuoF, WangC, LuoF, YuX, ZhangW, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3).
66. Qi H, Chen D, Feng L, Zou L, Li J. Obstetric considerations on delivery issues for pregnant women with COVID-19 infection. *Chin J Obstet Gynecol* 2020; 55: E001.
67. Yang H, Wang C, Poon LC. Novel coronavirus infection and pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020. DOI:10.1002/uog.22006.
68. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3:CD010406.
69. Mullins E, Evans D, Viner R, O'Brien, P, Morris E. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review and expert consensus. medRxiv 8 March 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.06.20032144>.
70. Poon LC, Yang H, Lee JCS, Copel JA, Leung TY, Zhang Y, et al. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 Mar 11. doi: 10.1002/uog.22013. [Epub ahead of print]
71. Zhu Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr* 2020; 9. DOI: 10.21037/tp.2020.02.06.
72. Centers for Disease Control. Interim Considerations for Infection Prevention and Control of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Inpatient Obstetric Health-care Settings. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/inpatient-obstetric-healthcare-guidance.html#anchor_1582067966715. [Accessed 8 March 2020].
73. Chua MSQ, Lee JCS, Sulaiman S, Tan HK. From the frontlines of COVID-19 – How prepared are we as obstetricians: a commentary. *BJOG* 2020. DOI:10.1111/1471-0528.16192.

Hayvan Çalışmalarında Uygun Model Seçim Kuralları ve Etik Durum

Ethical Status and Rules for Selecting Models in Animal Studies

Ayşe Altun¹, İlknur Keskin²

¹ İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hast. ve Doğum ABD. Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite Bilim Dalı, İstanbul

² Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji-Embriyoloji ABD, İstanbul

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ayşe Altun

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turgut Özal Millet Cd, 34093 Topkapı-Fatih/İstanbul

T: +90 551 389 66 47 E-mail: embaysealtun@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 24.01.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 01.06.2020

Orcid:

Ayşe Altun: <https://orcid.org/0000-0002-2765-5766>

İlknur Keskin: <https://orcid.org/0000-0002-7059-1884>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(2):359-364) DOI: 10.31832/smj.679500

Öz

Bilginin öğrenilmesi araştırmalar yapılarak elde edilebilmektedir. İnsan anatomisi, fizyolojisi, doku-organ sistemi üzerinde bilgi elde etmek herhangi bir canlıya zarar vermeden olmalıdır. İnsanlarla ilgili yapılan çalışmalar için insan biyolojisini taklit edebilmek için laboratuvar hayvan modelleri kullanılmaktadır. Deneysel hayvan çalışması için insandaki klinik karşılığına uyarlanabilen deney hayvanı ve deney dizaynı gerekmektedir. Bu bağlamda çalışmanın insana sağlık sektöründe tedavi edici veya farmakolojik etkiyi arttıracığına inanılan çalışmalarda kullanılmalıdır. Deney dizaynı planlanması daha çok en başta hücre, doku, hücre kültürü seviyesinde planlanabilmelidir, bunun sağlanamaması deney sonucunda veri azlığı düşünüldüğü durumda deney hayvanı kullanılmalıdır. Bilimin ilerlemesi için yapılan bu çalışmalarda yapılan zararın ve yararın oranı göz önüne alınarak hayvan etiğine en uygun şekilde yapılabilirliği sağlanmalıdır. Araştırmalar için hayvan hakları ve etiği esas alınıp bilimsel yararlılık sağlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler Deney hayvanı, etik durum, hayvan modelleri, laboratuvar hayvanı ilkeleri

Abstract

Obtaining the knowledge is achieved by studies. However while achieving this goal, gathering information about human anatomy, physiology, and tissue organ system should be fulfilled without harming any living being. Experimental in vivo studies require experimental animal and experiment design which can substitute the human biology as reciprocal to human in clinic. In this regard, subjected studies should be used in the researches that are envisioned to increase the therapeutic or pharmacological effects in human health. Experimental design should be planned primarily at the cell, tissue and cell culture level. Nonetheless, if obtained data from this in vitro study is not enough to interpret or conclude the research goal, animal subjects should be used. In these studies which are performed to advance the science, feasibility of animal ethics should be ensured by considering the animal harming ratio and this ratio should be lowest within the scope of research. Scientific utility should be provided as based on animal rights and ethics for the researches.

Keywords Animal experiments, ethics status, animal models, laboratory animal principles

GİRİŞ

İnsan biyolojisi ya da hal-hareket durumlarını bilimsel açıdan araştırmak için laboratuvar hayvan modelleri kullanılması öngörülmektedir. Hayvan modeli seçiminde taklit edilecek canlıya anatomik, fizyolojik açıdan en uygun olan adapte olabilen tür seçilmelidir. Bu seçim var olan bilimsel çalışmada nihai sonuca götürme ve faydalı bilgi elde etme seçeneğini vermelidir. Bu nedenle literatür araştırması planlanan deney için mümkün olduğunca yoğun ve son güncel veriler göz önünde bulundurulmalıdır. Yeni bir model dizaynı için olabilecek olumlu olumsuz tüm sonuçlar çıkarılarak deney sonucunu anlamlı kılabilmek potansiyeli araştırılmalıdır. Her deney hayvanı dizaynı o gerçek durumu yansıtamamasından dolayı deney çıkarımı birçok bilimsel yayımla desteklenmelidir.

Deney hayvanları üzerine çalışma planlanması durumunda hayvanın yaşam kalitesi, bakım, beslenme imkanları en iyi standartlarda tutulmalı hayvan haklarına zarar verebilecek durumlar ekarte edilmelidir. Hayvanların barındırılacağı odaların ısı ve nemi kullanılacak hayvanın türüne uygun olmalı, hayvan bakıcıları hayvan bakımı ile ilgili eğitim almış ve etik kuralları bilen kişiler olmalıdır. Deneye dahil edilecek hayvanların düzenli sağlık kontrollerinin yapılmış olması gerekmektedir. Herhangi bir deney için kullanılan hayvan ikinci kez kullanılmamalıdır ve deney bitiminde uygun ötenazi şekliyle kurallara uygun olarak hayvan ölümü yapılmalıdır.¹ Araştırmada kullanılacak hayvanlar, bakanlık tarafından ruhsatlandırılmış olan üretim merkezlerinden alınmalı ve yönetmeliklerde anlatılan biçimde taşınma işlevleri yerine getirilmelidir.

Bilimsel olarak yapılacak olan deney hayvanı çalışmalarında hayvan hakları ve korunması esas alınmalıdır. Söz konusu hayvan çalışmaları hayvan yararına yasal düzenlemeler, iyileştirmeler yapılmıştır.^{2,3} Deneyde kullanılacak hayvan hakları ve etiği konusunda Avrupa ve Amerika'da çıkarılan yasalar sayesinde de bu hayvan yararı tutumları sağlanmıştır.^{4,5}

Deneyel Hayvan Modeli Seçim Kriterleri

Bilimsel araştırmalar için deney hayvan modeli seçilirken seçilecek hayvanın insan modeline genetik, fizyolojik, anatomik yönden uygunluğu özellikle dikkat edilmesi gereken kriterlerdir. Elde edilmesi beklenen sonuçlar için çalışmaya dahil edilen hayvan sayısı, yaşı, cinsi, ırkı, boy-kilosu optimize edilmeli ve bu parametreler göz önüne alınarak seçim yapılmalıdır. Hayvan modelinin uygunluğu bilimsel araştırmaların sonuç doğruluğunu direkt etkilemektedir. Bu nedenle deney verilerini hayvan modelinin kendisi, deneyel faktörler ve deney dışı faktörleri etkilemektedir.^{6,7,8}

Bu faktörler göz önüne alınarak deney düzenlemesinde uygun hayvan modeli tercih edilmelidir ve deneyde oluşabilecek olumlu ve olumsuz etkileri belirlenmelidir. Deneyi etkileyecek hayvan faktörleri; hayvanın vücut hacmi, yaşam süresi, yaşı, cinsiyeti, gebelik durumu, biyolojik ritmi, üretim tarzı, genetik ve mikrobiyolojik durumlarıdır.^{7,9} Deney dışı faktörler arasında barınma ortamı, beslenme ve bakım koşulları önde gelmektedir.¹⁰ Deney ortamında kullanılacak hayvan modelinin çevresel koşullarının değişmesi hayvan üzerinde stres faktörü oluşturarak deney verilerini negatif şekilde olumsuz etkileyecektir. Dolayısıyla deney dizaynı esnasında hayvan biyolojisini, yaşam kalitesini ve davranışını etkileyebilecek çevresel faktörler elimine edilmelidir.¹¹

Deney hayvanı çalışmaları, karmaşık süreçlerin daha basit sistem üzerinde denenmesi ve model oluşturulması olarak tanımlanır. Çalışma amaçları genellikle insan üzerine denenmeden önce hayvan üzerinde kanıtlamaktır ve çalışma konusuyla ilgili yeterli bilgi birikimi sağlamaktır. Deneylerde kullanılan hayvan türleri genel olarak fare, rat (sıçan), kobay, tavşan, kedi, köpek, koyun, domuzdur. Çalışmalarda daha çok fare, rat, kobay en çok tercih edilen omurgalı türleridir. Çoğunlukla kanser, antikor, ilaç, aşı çalışma alanları için kullanılır.^{1,12} Ayrıca, hayvan boyutunun küçük olması çalışma alanı için idealdir aynı zamanda manipülasyonunun kolay olması, kolay elde edilebilmesi, yaşam sürelerinin kısa oluşu nedeniyle de çalışmalar bu

türler üzerine yoğunlaşmıştır.

Deney hayvanı araştırmalarında kullanılan dört farklı model vardır. Bunlar indüklenmiş, spontan, negatif, olası modellerdir. İndüklenmiş modellerde amaç, insanda görülen hastalık, sorunun hayvanda da oluşturulmasıdır. Bunlar da ilaçlar, cerrahi işlemlerde veya genomik transferle genetiği değiştirerek sağlanabilir. Hayvanda insan doğasında var olan hastalığı yaratarak olan sorunu tedavi etmeye yönelik çalışma yapılabilir ve çalışma sonunda tedaviye düzenli yanıt veren yöntem insana uyarlanabilirliği için destek çalışmaları beraberinde getirir. Bu tarz çalışmalar içinde tür seçimi yapmak gereklidir.

Bazı hayvan türleri genetik olarak kendiliğinden hastalık üretmektedir ve oluşan bu hastalık şekli insanlarda da benzer bir hastalığı yansıyacak bulgular içeriyorsa bu hayvanlar spontan model olarak seçilir ve çalışmalar bu tür kuram üzerine kurulur. Çalışma planlanırken hayvan türü, soyu bilinmesi gereklidir çünkü en önemli nedeni kullanılan hayvanın negatif model olabilmesidir. Negatif model olan hayvanlarda bazı hastalık türleri, semptomları gelişmez ve çalışmada verilen kimyasal, uyarı, indüksiyon ajana karşı hayvan her hangi bir cevap veremez. Bu yüzden çalışma planı yapılırken dikkat edilmesi gereken bir husustur. Hayvanlarda tanımlanmış bir hastalığın insanda görülebilirliği amacıyla yapılan çalışma planında olası modeller kullanılır. Bu durum insanda benzer bir hastalık görüldüğü zaman hayvan türlerine uyarlanarak üzerinde bilimsel çalışmalar yapmayı mümkün kılar.¹³

Çalışma dizayn ederken çalışılacak hayvanı belirlemek için ayrıntılı literatür taraması, araştırması yapılarak uygun soy belirlenmelidir. Deney için seçilen hayvan türü, çalışmanın amacına ve sonucuna ulaşabilecek tüm özellikleri barındırmalıdır.¹⁴ Planlanan çalışma için öncesinde kontrol çalışma yapmak gereklidir. İstenen sonucu verip vermemesi konusunda fikir sahibi olunmalıdır. Kontrol çalışma istenen sonucu vermiyor ise seçilen hayvan türü, çalışma basamakları tekrar incelenerek ön çalışma ile fazlaca hay-

van kullanımı önlenmiş olunacaktır. Ayrıca çalışmayı yapacak olan araştırmacıların deney hayvanları konusunda bilgi, yeterli el becerisi ve deney hayvanı kullanım sertifikası bulunmalıdır. Hayvana müdahale esnasında doğabilecek sorunlara karşı tecrübe, öngörüsü olabilecek kişiler ile çalışma planlanmalıdır.¹⁵

Deney Hayvanı Çalışmalarında Etik Durum

Tıbbi bilimler, temel bilimler, farmakoloji ve hayat bilimleri gibi birçok alanda deney hayvanı bilimsel araştırmalar için kullanılmaktadır. İnsan vücudunun genel fizyolojisi, biyokimyası ve hormonal yapısı gibi insana dair birçok konu hakkında bilgiye erişebilmek deneysel hayvan modelleriyle çalışılarak elde edilmektedir. Bu tür deney hayvanı çalışmalarının bilimsel ve etik kurallara uyularak yapılması esastır. Çalışmayı yapacak olan araştırmacının, hayvanı yetiştiren veteriner hekiminde hayvan koruma, besleme, bakımı ile ilgili eğitilmeli ayrıca hayvan haklarını koruması konusunda bilgilendirilmelidir.¹⁶

Hayvan deneylerinde çalışmayı planlayan araştırmacıların dışında projenin bilimsel ve etik yönden değerlendirilmesi gerekmektedir. Çalışma projelendirilirken proje kapsamı tamamıyla hayvan hakları ve korumaya yönelik şekilde olmalıdır ve proje etik kurula sunulmalıdır. Deney hayvanı çalışmaları Avrupa birliğindeki etik kurullar (Ethics committees for animal experimentation), Amerika birleşik devletleri değerlendirme komisyonları (Institutional animal care and use committees) düzeyinde bağımsız olarak değerlendirmelidir. Ülkemizde hayvan deneyleri etik kurulları ile ilgili yönetmelikler çıkarılmıştır ve çalışma dizaynı tamamıyla bu kurallara göre yazılmalıdır. Bu kurulların en önemli üç başlığı mevcuttur, etik uzmanları ve kurul üyeleri 3R kuralını bilmek zorundadır ve bu kuralla ilgili yeterince deneyime sahip olmalıdır.¹⁷

3R kuralı

Hayvan deneylerinin büyük çoğunluğu tıp alanlarında olmaktadır ve genelde temel amaç insanda var olan hastalığa karşı tedavi dizayn etmektir. Bunun amacı ise, hayvan

üzerinden bulunan tedavi ile insanın daha az acı duyması daha verimli bir tedavi sonucu almasıdır. Amaç insanı yönden insan korumasıyken bir yandan hayvan hakkı ve koruması göz ardı edilmektedir. Bu sebepten dolayı araştırmacılar arasında etik açıdan tartışmaları beraberinde getirmektedir. Bilimsel bu yanlılık ve tartışma ortamının doğması esasında hayvan hakları ve etiği ile ilgili durumun doğmasına ve bununla ilgili girişimlerin doğmasına sebep olmuştur. Bilimsel hayvan çalışmalarında hayvana gereğinden fazla acı, fazlaca hayvan kaybı olmamalıdır. Bu anlamda hayvan çalışmasında hayvan açısından az kayıp, az acı ve bilime faydalı sonuç getirecekse tercih edilebilir. Bununla ilgili olarak, ilk defa William Russell ve Rex L. Burch tarafından “The principles of humane experimental technique” adlı eserler yazıldı ve bu eserde hayvan haklarını korumayla ilgili kuralları içermektedir. 3R kuralı (orijinal adlarıyla Reduction, Refinement ve Replacement) tanımlanarak araştırmacılar tarafından benimsenmesi ve uygulanması gerekmektedir.¹⁸ Son yıllarda bu üçlüye eklenen bir başlık olan Responsibility ile birlikte tamamlanmaktadır. Burada savunulan görüş gerek hayvan refahı ve gerekse bilim adamlarınca kabul görmüş ve günümüz biyoetik kurallarının temelini oluşturmuştur.

Reduction

Bu kelimenin Türkçe karşılığı azaltmadır. Russel ve Burch’un eserindeki orijinal tanımıyla bu ilke planlanan proje için gerekli, yeterli bilgiye ulaşabilmek için hayvan sayısını minimal tutmak ve hayvanların sayısını azaltmak şeklinde ifade edilmektedir.¹⁹ Yapılan çalışmaları tekrar etmemek, bilinçli şekilde deney yapmak ve seçilen hayvanın doğru seçilmesi gerekmektedir. Bunların sağlanamaması durumunda gereğinden fazla hayvan kullanılacaktır ve deney sonucunda istenilen faydalı bilgiye ulaşamayacaktır. Bir başka deyişle, en az sayıda hayvan kullanarak en iyi sonuca varmaktır. Bunun için düşünülen çalışma için iyi bir literatür araştırması yapılarak daha önce benzer çalışmanın olup olmadığını tespit etmek gerekmektedir.¹⁵ Benzer çalışma olmaması durumunda çalışmaya yeterli bilgi ve sonucu verebilecek optimum hayvan sayısı belirlenmeli-

dir ki bunun içinde seçilecek hayvan türü, soyu yaş gibi parametreler göz önünde bulundurularak sayı belirlenmelidir.¹⁸

Refinement

İkinci olan bu kural hayvanın refahı, konforunu öngörmektedir ve bunu ön plana koymaktadır. Deney hayvanları deneye seçildiği zamandan ölüm süresine kadar rahat yaşam koşulları içerisinde olması gerekmektedir.¹⁹ Deneyin çalışma modelinde oluşturulan o model için en az acı ve en az eziyete maruz bırakılacak yöntem tercih edilmelidir. Araştırmanın sonucunu verebilecek en uygun modelin ağrı ve acının minimal olduğu düzeyde planlanmalıdır ve bu kural göz önünde bulundurularak çalışma projelendirilip etik kurula sunulmalıdır. Bu kurala göre yöntemin olumsuz yönlerini azaltma ve verimliliğini artırma sağlanmalıdır. Uygulanacak tüm işlemler boyunca yaşama saygı ilkesiyle hareket edilmelidir.²⁰

Replacement

Bu kavramda amaç, aynı güvenilirlikte sonuçlar verebilecek başka model ya da materyaller üzerinde çalışmanın yapılmasıdır. Eğer çalışmanın karşılığında aynı veri sonuç elde edilecekse doku ve organ kültürleri, bilgisayar modelleri, hücre ve hücre kültürlerin kullanılması ön görülür.¹⁵ Deney hayvanları kullanım sertifikaları gibi eğitimsel çalışmalar da yapay deney hayvanları, filmler, görseller tercih edilmelidir. Ancak bu alternatif yöntemler her zaman deney hayvanlarından elde edilecek verilerin yerini tutamadığından klasik deney hayvanı tabanlı deneyler araştırmaların önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Bunun asıl nedeni, insan ve hayvanların fizyolojik ve patolojik durumlardaki işlevlerinin bütünsellik göstermesi ve çeşitli organ ve sistemlerin etkileşim halinde bulunmasıdır.¹⁵

Responsibility

Bu ilke temelde laboratuvar hayvanını bir değer olarak görüp bunlara karşı sorumluluklarını bilmesini ve ona göre davranmasını, yeni yöntemlerin ve teknolojilerin geliştirilmesi ile kişisel sorumluluğunun artırılmasını öngörmek-

tedir.²¹ Bu nedenle hayvan deneylerinin yapılabilmesi için birtakım kurallara uyulması gerekmektedir. Bu kuralların belirlendiği kanunlar, yönetmelikler, yönergeler ve kılavuzların temel amacı deney hayvanlarının haklarını korumak, araştırmacının deneylerini ve bunlardan elde edeceği verilerin güvenilirliğini sağlamak ve sonuçta yüksek standartlarla yapılan çalışmalarla bilime özgün bilgilerin katılmasının önünü açmaktır. Buna bağlı olarak, araştırmacıların konuyla ilgili mevzuata hakim olması gerekmektedir. Bu kurallar doğrultusunda planlanmış olan çalışma sonunda hayvana etik davranılmasının en fazla ihtiyaç duyulduğu kısım deney bitimidir. Deney bitiminde hayvanının öldürülmesinin gerektiği durumlarda, deney hayvanlarının acı çekmeden öldürülmesi için kabul edilmiş kurallar uygulanmalıdır. Deney hayvanı herhangi bir nedenle, çalışmanın prosedürü dışında, şiddetli, beklenmeyen bir ağrı, huzursuzluk dolayı acı çekerse, araştırmacı tarafından hemen ötenazi (güzel ölüm) uygulanmalıdır. Ötenazi içinde etik kurallara uygun olarak kimyasal veya fiziksel ötenazi seçeneği araştırmacının tecrübe ve deneyimine en uygun olanı seçilmelidir. Ötenazi uygularken amaç, hayvanın bilincini hızla yitirmesini sağlamaktır ve en uygun metod uygulanmalıdır. Fiziksel olarak ötenazi yöntemleri servikal dislokasyon, dekapitasyon, sıvı azot içinde dondurma, mikrodalga, elektrik akımı gibi birçok yöntem mevcutken kimyasal ötenazi yöntemlerinde enjeksiyonla yüksek dozda anestezik maddenin verilmesi tercih edilir. Deney sonunda hayvanda acının artması ya da deney anında beklenmedik şekilde oluşan bu durumda araştırmacının etik şartlar altında acı ve eziyeti durdurmalıdır.

SONUÇ

Deney hayvanları çalışmaları çok farklı alanlarda tercih edilmektedir ve elde edilen bilimsel bilgilerin büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. Bilimsel deney hayvanı projeleri için önemli husus uygun hayvan modeli seçimidir ve bilimsel sonucu verebilecek en az sayıda hayvan kullanılmalıdır. Deneysel bir hayvan modeli oluştururken, modelin insan biyolojisine, fizyolojisine, biyokimyasına en uygun cevabı, sonuç ve veriyi verebilecek hayvan türü

seçilmelidir. Bilimsel çalışmaların artması ve bilimin ilerlemesi deney hayvanları üzerinde çalışmalar yapmayı gerektirmektedir ve çalışmaların insanlığa ne derece fayda sağlayabileceği öngörülmelidir. Hayvansal çalışmanın planlanmasında esas amaç insanlığa yarar ile birlikte etik kurallar içerisinde hayvan haklarını koruyabilmektir. Her ne kadar hayvan haklarını korumaya yönelik etik kurallar olmasına rağmen insanlık için belli oranda hayvan eziyete maruz kalmaktadır. Bu maruziyeti en aza indirecek çalışmalar ile araştırmacılar deneysel çalışmalarında hayvan haklarını ve etiğini esas alarak insanlığa yararlı bilgiler sağlamayı hedeflemelidir.

Kaynaklar

1. Utkan ZN, Cantürk NZ. Deneysel Hayvanların ve Deneysel Modellerinin Seçimi. İç: Cantürk NZ ve Sayek İ, ed. Cerrahi Araştırma. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2005:125-9.
2. Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi. Unesco. Paris.1978.
3. Deneysel ve Diğer Bilimsel Amaçlarla Kullanılacak Omurgalı Hayvanların Korunması Hakkındaki Avrupa Konvansiyonu (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purpose Avrupa Konseyi (ETS) 123) 1986.
4. Deneysel ve Diğer Bilimsel Amaçlarla Kullanılan Hayvanların Korunması Hakkında Avrupa Direktifi (Avrupa Birliği 86/609/EEC), 2010.
5. Yabancı Hayvanların Kullanıldığı Çalışmalarda Nesli Tükünmekte Olan Yabancı Hayvan ve Bitkilerin Uluslararası Ticaretine İlişkin Sözleşme (CITES) 1979.
6. De Aguiar-Nascimento JE. Fundamental steps in experimental design for animal studies. Acta Cirurgica Brasileira 2005; 20(1): 1-8.
7. Lipman NS, Perkins SE. Factors that may influence animal research. In: Fox JG, Anderson LC, Loew FM, Quimby FW (ed). Laboratory Animal Medicine. Academic Press. Amsterdam, Netherlands, 2nd edition., 2002;1143-1165.
8. Wood MW, Hart LA. Selecting appropriate animal models and strains: Making the best use of research, information and outreach. AATEX 2008; 303-306.
9. Morrow PE, Haseman JK, Hobbs CH, Driscoll KE, Vanessa VU, Oberdorster G. The maximum tolerated dose for inhalation bioassays: Toxicity vs overload. Fundamental and Applied Toxicology 1996; 29: 155-167.
10. Wolfensohn S, Lloyd M. Handbook of Laboratory Animal Management and Welfare, Blackwell Publishing Ltd. Oxford, UK, 3rd ed., 2003.
11. Maxwell SE, Delaney HD. Guide for the care and use of laboratory animals :Eighth edition 2001.
12. Designing experiments and analyzing data. Belmont, California:Wadsworth Publishing Company, 1989.
13. Naycı S. Hayvan Çalışmalarında Planlama ve Uygun Model ve Denek Seçimi Nasıl Yapılmalı? Planning Experimental Studies and Selection of an Available Animal Model? Turk Toraks Derg 2013; 10-4.
14. Pauwels RA, Germonpre PR, Kips JC, Joos GF. Genetic control of indirect airway responsiveness in the rat. Clin Exp Allergy 1995;25:55-60.
15. Oral M, Çakar S. Deneysel Hayvan Çalışmalarında Etik Prensipler. Anestezi Dergisi 2005; 13 (2): 75-82.
16. Olsson AS, Robinson P, Pritchett K, et al. Animal Research Ethics. In: Hau J, Van Hoosier Jr GL, Handbook of Laboratory Animal Science. Volume I Essential Principles and Practices 2nd ed. USA CRC PRESS; 2003; 13-31.
17. Hayvan Deneyleti Etik Kurallarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik. T.C. Çevre ve Orman Bakanlığı. Resmi Gazete 06.07.2006, Sayı: 26220.
18. Ghasemi M, Dehpour AR. Ethical considerations in animal studies. J Med Ethics Hist Med 2009; 2: 12-15.
19. Kolar R. Animal experimentation. Sci Eng Ethics 2006; 12: 111-122.
20. Pereira S, Tettamanti, M. Ahimsa And Alternatives - The Concept Of The 4th R. The CPC-SEA in India. Altex.2015; 22(1), 3-6.
21. Franco N.H, & Olsson, I.A.S. Scientists and the 3Rs: Attitudes to Animal Use in Biomedical Research and the Effect of Mandatory Training in Laboratory Animal Science. Laboratory Animals.2014; 48(1), 50- 60.