

e-ISSN:2146-409X



SAKARYA
TIP DERGİSİ
MEDICAL JOURNAL

Cilt / Vol: 11

Sayı / Issue: 2

Haziran / June: 2021



Dergimizin değerli okuyucuları,

Yeni bir sayı ile karşınızdayız. Bu sayı vesilesiyle tüm yazar ve okuyucularımızdan dergimiz ile ilgili yaşanan bazı gecikme ve aksaklıklardan dolayı özür dilemek istiyoruz. Malumunuz olduğu üzere pandemi sürecinden tüm sağlık çalışanları farklı düzeylerde olumsuz olarak etkilendi. Bu süreçte bizim editör kadromuz da aktif olarak pandemi ile ilgili hizmetlerde görev aldığından dolayı makale değerlendirme işlemlerinde gecikmeler yaşandı. Bu gecikmelerin ihmal kaynaklı olmadığından emin olmanızı istiyorum. Bu gecikmelerin önüne geçmek için yakın zamanda editör kadromuzu genişlettik. Sizlere daha iyi hizmet verebilmek umuduyla sağlıklı günler diliyorum.

Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER
Editör

EDİTÖRLER VE YAYIN KURULU
SAHİBİ VE YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ
Prof. Dr. Oğuz KARABAY

BAŞ EDİTÖR
Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER

EDİTÖR YARDIMCILARI
Prof. Dr. Ramazan AKDEMİR
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 İseri	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		

GENEL BİLGİLER

Sakarya Tıp Dergisi, Acil Tıp, Adli Tıp, Aile Hekimliği, Algoloji, Anatomi, Anezezi ve Reanimasyon, Beyin ve Sinir Cerrahisi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Deri ve Zührevi Hastalıklar, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Fizyoloji, Genel Cerrahi, Göğüs Cerrahisi, Göğüs Hastalıkları, Göz Hastalıkları, Halk Sağlığı, Hava ve Uzun Hekimliği, Hematoloji, Histoloji ve Tıbbi Embriyoloji, İç Hastalıklar, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Kalp ve Damar Cerrahisi, Kardiyoloji, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları, Nöroloji, Nükleer Tıp, Ortopedi ve Travmatoloji, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi, Radyasyon Onkolojisi, Radyoloji, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Spor Hekimliği, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp, Tıbbi Biyokimya, Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji, Tıbbi Farmakoloji, Tıbbi Genetik, Tıbbi Mikrobiyoloji, Patoloji, Üroloji Anabilim Dallarına ve yukarıda adı geçen tüm bilim dallarının yazılarıyla ilgili olabilecek retrospektif, prospektif veya deneysel araştırma, derleme, olgu sunumu, editöryal yorum/tartışma, editöre mektup, cerrahi teknik, ayrı-ayrı tani, tıbbi kitap değerlendirmeleri, soru-cevaplar ve tip gündemini belirleyen güncel konuları yayımlayan, Ulusal ve Uluslararası tüm tıbbi kurum ve personele ulaşmayı hedefleyen bilimsel bir dergidir. 06/07/2019 tarihinden itibaren Diş Hekimliği, Beslenme ve Diyetetik, Sağlık Yönetimi Bilim Dallarından gönderilen çalışmalar koruyucu hekimlik konularını içlemek kaydıyla kabul edilecektir.

Dergi yılda dört sayı olarak Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında yayımlanmaktadır. Derginin resmi yayın dili Türkçe ve İngilizcedir. İngilizce yazım tercihi sebebdir. Dergi ile ilgili her türlü işlem ve başvuru <http://dergipark.gov.tr/smj> adresinden yapılabilir. Geçmiş sayılarda yayımlanan çalışmalara bu adresten ulaşılabilir.

Bilimsel Politikalar ve Etik Sorumluluklar: Yazıların bilimsel sorumluluğu yazarlara aittir. Tüm yazarların çalışmaya aktif olarak katılımı esastır. Gönderilen yazıların dergide yayınlanabilmesi için daha önce başka bir bilimsel yayının ortamında yayınlanmadığı olmalıdır. Gönderilen yazı daha önce herhangi bir toplantıda sunulmuş ise; toplantı adı, tarihi ve düzenlendiği şehir belirtilmelidir. Klinik araştırmaların protokolü ilgili kurumun etik komitesi tarafından onaylanmış olmalıdır. İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarda, "Yöntem ve Gereçler" bölümünde çalışmanın ilgili komite tarafından onaylandığı veya çalışmanın Helsinki İlkeleri Deklerasyonuna (www.wma.net/e/policy/b3.htm) uyularak gerçekleştirildiğine dair bir cümle yer almalıdır. (Etik kurul tarih ve protokol numarası) Çalışmaya dahil edilen tüm insanların bilgilendirilmesi onam formunu imzaladığı metin içinde belirtilmelidir.

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

Değerlendirme Süreci:

Dergide gönderilen yazıların değerlendirilmesi üç aşamada yapılmaktadır. Birinci aşamada makaleler dergi standartları açısından incelenir, yazım kurallarına uyumun makaleler reddedilir. Makale yazım kurallarına göre düzenlendikten sonra aynı isimle yeniden dergide yayınlanabilir. İkinci aşamada makaleyi editör kurulu tarafından içerik ve yöntem açısından değerlendirilerek alınır. İlk iki aşamayı tamamlayan makaleler üçüncü aşamaya geçerek incelenmesi için hakemlere gönderilir.

Tüm yazılarda editöryel değerlendirme ve düzeltmeye başvuru; gerektiğinde, yazarlardan bazı sorulara yanıtlaması ve ek-sikilleri tamamlaması istenebilir. Değerlendirme sonucu kabul, minor revizyon, major revizyon, yeniden yazılması gerektiği ya da ret kararı çıkarılır. Dergide yayınlanmasına karar verilen makale basım sürecine alınır; bu aşamada tüm bilgilerin doğruluğu için ayrıntılı kontrol ve denetimden geçirilir; yayın öncesi şekline getirilerek yazarların kontrolüne ve onayına sunulur.

Yayın Hakkı:

1976 Copyright Act'e göre, yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiyi yayımlayan kuruma aittir. Yazarlar, <http://dergipark.gov.tr/smj> internet adresinden ulaşacakları "Yayın Hakları Devir Formu"nu doldurup (slak imzalı ve slak imzalı olacak şekilde) yazılarına imzalamış, DergiPark sistemi üzerinden göndermişlerdir.

- Olgu sunumu/serisi ve derleme dışındaki bilimsel çalışmalarda etik kurul onay belgesi sisteme yüklenmelidir.
- Veri toplama süreci Aralık 2010 tarihinden önce tamamlanmış çalışmalar kabul edilmeyecektir.
- Bilimsel çalışmalar, çalışmadaki yazarların isim ve soy isimleri (çalışmaya dahil olan tüm yazar isimleri yazılmalı) ile çalışma başlığındaki tüm kelimelerin (bağlaçlar hariç) sadece ilk harfleri büyük harf olacak şekilde DergiPark sisteminde yüklenmelidir.
- Yazarların aynı sayıda ilk isim oldukları yazılarda bir çalışmaları yayımlanacaktır.
- SCI, SCIE, SCIF, ESCI veya A&HCI'de
- indekslenen dergilerde yayımlanmış çalışmalarında Sakarya Tıp Dergisi'nde yayımlanmış herhangi bir çalışmaya atıfta bulunan yazarların çalışmalarına öncelik verilecektir. (Çalışma bilgilerinin ve varsa linkinin Editöre Sunum Sayfası'nda belirtilmesi gerekmektedir ve hckerbicer@gmail.com adresine mail atılarak hatırlatma yapılmalıdır).
- Yazım dili İngilizce olan bilimsel çalışmaların veya yazım dili Türkçe olan çalışmaların İngilizce özetlerinin yazımında akademik düzleme hizmeti veren profesyonel kurum veya kuruluşlardan yardım alındığının belgelmesi durumunda bu çalışmalara öncelik verilecektir.

Yazımın Hazırlanması

- Derleme türündeki bilimsel çalışmalar için yazar sayısı üçü geçmemelidir.
- Olgusunumları için yazar sayısı altıyı geçmemelidir.
- Yazılar çift satır aralıklı ve 10 punto olarak, her sayfanın iki yanında ve alt ve üst kısmında 2.5 cm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Yazı stili Arial olmalıdır.
- Yazılar Microsoft Word formatında olmalıdır. (Tablolar dahil olacak şekilde)
- Kısalmalar, özet ve ana metinde kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmesi ve tüm metin boyunca o kısaltma kullanılmalıdır. Küçük harflerle yapılan kısaltmalarda getirilen eklere kelimenin okunuşu esas alınır: cm'yi, kg'dan, m'den, kr.un. Büyük harflerle yapılan kısaltmalarda getirilen eklere ise kısaltmanın son harfinin okunuşu esas alınır: BDT'ye, TDK'den, THY'de, TRT'den, TL'nin vb. Ancak kısaltması büyük harflerle yapıldığı hâlde bir kelime gibi okunan kısaltmalarda getirilen eklere kısaltmanın okunuşu esas alınır: ASELSAN'da, BOTAŞ'ın, NATO'dan, UNESCO'ya vb.
- Editöre sunum sayfası ayrı bir Word dosyası olarak gönderilmelidir. Editöre sunum sayfasında gönderilen çalışmanın kategorisi, eş zamanlı olarak başka bir dergide gönderilmemiş olduğu, daha önce başka bir dergide yayınlanmamış olduğu, varsa çalışmaya maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ile varsa bu kuruluşların yazarlarla olan ilişkileri belirtilmelidir.
- Kapak sayfası ayrı bir Word dosyası olarak gönderilmelidir. Kapak sayfasında başlık basiti ve anlaşılır şekilde olmalıdır (Türkçe ve İngilizce). Başlık 60 karakterden daha uzun
- olduğu takdirde İngilizce ve Türkçe kısa başlık da kapak sayfasına eklenmelidir. Tüm yazarların adı, soyadı ve unvanları, ORCID numaraları, çalıştıkları kurumun adı ve şehri bu sayfada yer almalıdır. Bu sayfaya ayrıca "yazışmadın sorumlu" yazarın isim, açık adres, telefon ve e-posta bilgileri eklenmelidir.

İstatistik Bilgi Notu

- Kullanılan istatistiksel yöntem, orijinal veriyeye erişilebilecek bilgili bir okuyucunun rapor edilen sonuçları onaylayabileceği bir ayrıntıda belirtilmelidir. İstatistiksel terimler, kısaltmalar ve semboller tanımlanmalıdır. Kullanılan bilgisayar programı, istatistiksel yönteme dair açıklama verilmelidir. Çalışma deseni ve istatistiksel yönteme dair kaynaklar mümkünse belirtilmelidir.
- Sonuçların sunumunda, özellikle ortalamaya ve yüzdelik verirken, ondalıklı hanelerin gösteriminde virgülden sonra sonra 2 hane kullanılmalıdır (112.2 yerine: 112,20 veya 112,21 gibi). P, t, Z değerleri istisnadır ve virgülden sonra 3 hane verilmelidir (p<0.05 yerine tam değer p=0,001). Tam sayı dışındaki gösterimlerde virgülden sonra iki hane, istatistiksel değerlerin (p,t,z,F,Ki-Kare gibi) virgülden sonra üç hane değerlerin sunulması, p değerlerinin sunumunda p<0,05 veya p>0,05 yerine test istatistiği ile birlikte tam p değerinin (bu değer binde birden küçük olması durumunda p<0,001 biçiminde) gösterilmesi gerekmektedir.

Yazımın Bölümleri

- Çalışmanın gönderildiği metin dosyasının içinde sırasıyla, Türkçe başlık, Türkçe özet, Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce başlık, İngilizce özet, İngilizce anahtar kelimeler, çalışmanın ana metni, kaynaklar, her sayfaya bir tablo olmak üzere tablolar ve son sayfada şekillerin (arab) alt yazıları şeklinde olmalıdır. Tablolar kaynaklardan sonra, her sayfaya bir tablo olmak üzere çalışmanın gönderildiği dosya içinde olmalı ancak çalışmaya ait şekil, grafik ve fotoğrafların her biri ayrı bir imaj dosyası (jpeg ya da gif) olarak gönderilmelidir.

Araştırma Makalesi:

Öz (Abstract): Türkçe ve İngilizce özetler çalışmanın başlığı ile birlikte verilmelidir. Özetler Amaç (Objective), Gereç ve Yöntemler (Materials and Methods), Bulgular (Results) ve Sonuç (Conclusion) bölümlerine ayrılmalı ve 250 sözcüğü geçmemelidir.

Anahtar Kelimeler (Keywords): Türkçe özetten sonra Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce özetten sonra İngilizce anahtar kelimeler belirtilmelidir.

Giriş (Introduction): Giriş bölümünün son paragrafında çalışmanın amacını bildiren bir cümle yer almalıdır.

Gereç ve Yöntemler (Materials and Methods): Araştırmanın tipi, etik hususlar (etik onayının alındığı kurum, tarih ve no), kullanılan istatistiksel analiz yöntemleri belirtilmelidir.

Bulgular (Results) Tartışma (Discussion) Kaynaklar (References)

Makalenin son sayfasında etik onayının alındığı kurum, tarih ve no ayrıca belirtilmelidir.

Olgu Sunumu/Serisi:

Öz (Abstract): Türkçe ve İngilizce özetler makalenin başlığı ile birlikte verilmelidir. Özetler tek paragrafık olmalıdır. (100-150 kelime olmalıdır.)

Anahtar Kelimeler (Keywords): Türkçe özetten sonra Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce özetten sonra İngilizce anahtar kelimeler belirtilmelidir.

Giriş (Introduction)

Olgu Sunumu (Case Report) Tartışma (Discussion) Kaynaklar (References)

*Olgu sunumlarında, bilgilendirilmiş gönüllü olur/onam formunun imzalandığına dair bilgiye makalede yer verilmesi gereklidir.

Derleme:

Öz (Abstract): Derleme özetleri kısa ve tek paragrafık olmalıdır (ortalama 100-150 kelime; bölümsüz, Türkçe ve İngilizce)

Anahtar Kelimeler (Keywords): Türkçe özetten sonra Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce özetten sonra İngilizce anahtar kelimeler belirtilmelidir.

Giriş (Introduction) Konu İle İlgili Başlıklar Sonuç (Conclusion) Kaynaklar (References)

Editöre Mektup:

Mektuplar, kaynaklar hariç 500 kelimeyi geçmemelidir. Türkçe ve İngilizce özet gerek yoktur. Kaynak sayısı 5 ile sınırlan-dırılmaldır. Bir mektup en fazla 4 yazar tarafından yazılabilir. Editöre mektuplar hakem değerlendirme sürecine alınmaz, ancak editör tarafından gerekli durumlarda yazarlardan mektuba cevap vermeleri istenebilir.

Anahtar Kelimeler

- En az 3 en fazla 6 adet, Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır.
- Kelimeler birbirlerinden noktalı virgül (;) ile ayrılmalıdır.
- İngilizce anahtar kelimeler "Medical Subject Headings (MeSH)"e uygun olarak verilmelidir (www.nlm.nih.gov/mesh/ MBrowser.html).
- Türkçe anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri'ne uygun olarak verilmelidir (www.bilimlerimeli.com).

Kaynaklar

- Yazarlar yalnızca doğrudan yararlandıkları kaynakları yazılarında gösterebilirler.
- Kaynaklar yazıda geliş sırasına göre yazılmalı ve metinde cümle sonunda noktalamaya işaretlerinden hemen sonra "Öst Simge" olarak belirtilmelidir.
- Çalışmada bulunan yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 6 isim yazılıp "et al" eklenmelidir.
- Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus'ta belirtilen şekilde olmalıdır (www.icmje.org).
- Kaynak listesinde yalnızca yayınlanmış ya da yayımlanması kabul edilmiş veya DOI numarası almış çalışmalar yer almalıdır.
- Kaynak sayısının araştırmalarda 50 ve derlemelerde 100, olgu sunumlarında da
- 10 ile sınırlanması özen gösterilmelidir.
- Kaynakların dizilme şekli ve notlamlar aşağıdaki örneklerle uygun olmalıdır (Notlamlarıaşağılarına lütfen dikkat ediniz):

Makale için; Yazar(lar)ın soyad(lar) ve isim(ler)inin başharf(ler)(), makale ismi, dergi ismi, yıl, cilt, sayı, sayfa no'su belirtilmelidir.

Örnek: Dilek O, Yılmaz S, Degirmenci B, Ali Şahin D, Akbulut G, Dilek FH. The use of a vessel sealing system in thyroid surgery. Acta Chir Belg 2005;105:369-372.

Kitap için; Yazar(lar)ın soyad(lar) ve isim(ler)inin başharf(ler)(), bölüm başlığı, editörün(lerin) ismi, kitap ismi, kaçınıcı baslık olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfa lar belirtilmelidir.

Örnek:

- Yabancı dilde yayımlanan kitaplar için;
- Vissers RJ, Abu-Laban RB. Acute and Chronic Pancreatitis. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds.), Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 6 st ed. New York: McGraw-Hill Co; 2005. p.573-577.
- Türkçe kitaplar için; Gökçe Ö. Peptik ülser. Dilek ON, editör. Mide ve Duedonum.
- 1. Baskı. Ankara: Anıt Matbaası; 2001. s.265- 276.
- On-line yayımlar için format; DOI tek kabul edilebilir on-line referanstır.

Şekil, Resim, Tablo ve Grafikler

- Şekil, resim, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlemin sonunda belirtilmelidir.
- Şekil, resim, tablo ve grafiklerin açıklamaları ana metnin sonuna eklenmelidir.
- Tablolar her sayfaya bir tablo olmak üzere yazımın gönderildiği dosya içinde olmalı ancak yazıya ait şekil, grafik ve fotoğrafların her biri ayrı bir imaj dosyası (jpeg ya da gif) olarak gönderilmelidir.
- Kullanılan kısaltmalar şekil, resim, tablo ve grafiklerin altındaki açıklamada belirtilmelidir.
- Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir.
- Resimler/fotoğraflar renkli, ayrıntıları görülecek dercede kontrast ve net olmalıdır.

Çıkar İlişkisi: Yazarların herhangi bir çıkar dayalı bir ilişkisi varsa bu açıklanmalıdır.

Teşekkür: Bu bölümde yazar olarak isim geçmeyen ancak teşekkür edilmesi gereken kişiler veya kurumlar yer almalıdır. Yayımlanmak Üzere Gönderilen Çalışmalar İçin Kontrol Listesi

Çalışmalar tam olmalı ve şunları kapsamalıdır:

- Tüm yazarlarca imzalanmış "Telif Hakkı Formu" (mavi kalemle ve slak imzalı olacak şekilde)
- Etik kurul onayının PDF veya JPEG formatındaki görüntüsü(Olgu sunumu- serisi ve derleme yazıları için gerekli değildir).
- Editöre Sunum Sayfası
- Kapak Sayfası
- Yazım Bölümleri
- Türkçe ve İngilizce başlık
- Öz (Türkçe ve İngilizce)
- Anahtar sözcükler (en az3 ve en fazla 6Türkçe ve İngilizce)
- Uygun bölümlere ayrılmış ana metin
- Çalışmalar yazıda geliş sırasına göre yazılmalı ve metinde cümle sonunda noktalamaya işaretlerinden hemen sonra "Öst Simge" olarak belirtilmelidir.
- Dergi yazı kurallarına uygun olarak hazırlanmış kaynaklar listesi
- Bütün şekil, tablo ve grafikler
- Çalışmalar, çalışmadaki yazarların isim ve soy isimleri(çalışmaya dahil olan tüm yazar isimleri yazılmalı) ile çalışma başlığındaki tüm kelimelerin(bağlaçlar hariç) sadece ilk harfleri büyük harf olacak şekilde DergiPark sisteminde yüklenmelidir.

Kontrol listesinde belirtilen koşulları sağlamayan çalışmalar için değerlendirme süreci başlatılmayacaktır.



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 a 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. Türkan Turan	Dr. Öğr. Üyesi Yakup Alsancak
Prof. Dr. Recep Aygöl	Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Seyda Yılmaz
Prof. Dr. Alper Dilli	Dr. Öğr. Üyesi Ersin Beyazççek
Prof. Dr. Ali Fuat Erdem	Dr. Öğr. Üyesi Okan Aslantürk
Prof. Dr. Yunus Emiroğlu	Dr. Öğr. Üyesi Havva Sert
Prof. Dr. Özcan Özdemir	Dr. Öğr. Üyesi Nurhan Özpancar
Prof. Dr. Ahmet Duran Demir	Dr. Öğr. Üyesi Sibel Bölükçü
Prof. Dr. Mehmet Akif Çakar	Dr. Öğr. Üyesi Yakup Alsancak
Prof. Dr. Ferruh Niyazi Ayođlu	Dr. Öğr. Üyesi Kerim Uđur
Prof. Dr. Murat Aral	Dr. Öğr. Üyesi Sevler Yıldız
Prof. Dr. Ali Özer	Dr. Öğr. Üyesi Ümit Kökbař
Doç. Dr. Göksel Çağırcı	Dr. Öğr. Üyesi Figen Güzelgöl
Doç. Dr. Barıř Akdemir	Dr. Öğr. Üyesi řaban Keleřođlu
Doç. Dr. Hamad Dheir	Dr. Öğr. Üyesi Ömer Lütfi Gündođdu
Doç. Dr. Gökhan Özdemir	Dr. Öğr. Üyesi Emre Yılmaz
Doç. Dr. Mehmet Korkmaz	Dr. Öğr. Üyesi Sibel Atli
Doç. Dr. Hamit Sırrı Ketem	Dr. Öğr. Üyesi Attila Önmez
Doç. Dr. Serap Yavuzer	Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Erkut Önder
Doç. Dr. Neslihan Yaprak	Dr. Öğr. Üyesi Asım Enhoş
Doç. Dr. Sema Zer Toros	Dr. Öğr. Üyesi Ayře Kahraman
Doç. Dr. Bekir Enes Demiryürek	Dr. Öğr. Üyesi Kamil Doğan
Doç. Dr. Muhammed Nur Öđün	Dr. Öğr. Üyesi Mahmut Atum
Doç. Dr. Burhan Fatih Koçyiđit	Dr. Hasan Ata Bolayır
Doç. Dr. Efe Edem	Uzm. Dr. Ahmed Bilal Genç
Doç. Dr. Kerem Özbek	Uzm. Dr. Enes Sarıgedik
Doç. Dr. Önder Sakin	Uzm. Dr. Mehmet Yürüyen
Doç. Dr. Doğan Vatansever	Uzm. Dr. Erzat Toprak
Doç. Dr. Nevin İnce	Uzm. Dr. Filiz Yarşılıkal Güleröđlu
Doç. Dr. Bahri Teker	Uzm. Dr. Levent Özgen
Doç. Dr. Ali Rıza Sonkaya	Uzm. Dr. Asiye Bahar Kaçmaz
Doç. Dr. Sefa Giray Batıbay	Uzm. Dr. İlhan Yıldırım
Doç. Dr. Gökhan Arslan	Uzm. Dr. Ahmed Cihad Genç
Doç. Dr. Mahmut Yesin	
Doç. Dr. Onur Taydař	

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLES (221-441)

- 221 **Aile Hekimlerinin Covid-19 Pandemi Döneminde Kişisel Koruyucu Önlem Alma Davranışları**
Behaviors of Family Physicians to Take Personal Protective Measures in The Covid-19 Pandemic
Hüseyin Üçer, Erhan Kaya, Ayşegül Erdoğan
- 231 **Guillain-Barre Syndrome Followed in the Pediatric Intensive Care Unit; 3-year Experience**
Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Guillain Barre Sendromu Olguları; 3 Yıllık Deneyim
Halil Keskin, Filiz Keskin, İbrahim Halil Basaslan, Hüseyin Tan
- 238 **Effect of Pneumococcal Vaccination and Other Factors on Prognosis in Patients Following with Pneumonia in Geriatric Clinic**
Geriatrici Kliniğinde Pnömoni Nedeniyle Takip Edilen Hastalarda Pnömonokok Aşısının ve Diğer Faktörlerin Prognoza Etkisi
Veysel Suzan, Hakan Yavuzer, Osman Faruk Bayramlar, Tuğçe Emiroğlu, Pinar Arman, Rabia Bağ Soytas, Damla Unal1, Serkan Surme, Emir Celik, Alper Doventas, Deniz Suna Erdinçler
- 246 **Effectiveness of Medical Management of the Patients with Sudden Sensorineural Hearing Loss**
Ani Sensörinöral İşitme Kaybı Olan Hastalarda Tıbbi Tedavinin Etkinliği
Osman İlkyay Ozdamar, Gul Ozbilen Acar
- 253 **Hiperemesis Gravidarum Maternal Anksiyete ve Depresyon Düzeyleri ile İlişkisi**
The Relationship of Hyperemesis Gravidarum with Maternal Anxiety and Depression Levels
Haççe Yeniçeri, Mehmet Murat Işıkalın, Ali Acar
- 259 **Mean Platelet Volume in Patients with Subclavian Artery Stenosis**
Subklavyen Arter Stenozu Olan Hastalarda Ortalama Trombosit Hacmi
Yusuf Can, Salih Şahinkuş, İbrahim Kocayigit, Muhammed Necati Murat Aksoy, Selçuk Yaylacı, Altuğ Ösken, Hüseyin Gündüz, Ercan Aydın, Harun Kılıç, Ramazan Akdemir
- 265 **Recovering Fetuses from Syphilis: Antenatal Care, Maternal, and Neonatal Outcomes**
Fetüslerin Sifilizden Zarar Görmemesi: Antenatal Bakım, Maternal ve Neonatal Sonuçlar
Deniz Simsek
- 272 **Sol Ana Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörlerinin Akut Koroner Sendrom ve Stabil Koroner Arter Hastalığı Üzerine Etkisi**
The Effect of Risk Factors of Left Main Coronary Artery Disease on Acute Coronary Syndrome and Stable Coronary Artery Disease
Ahmet Öztürk
- 279 **The Relationship Between Basal T-Wave Peak-End Interval and Heart Rate Recovery Index Values in Patients with Stable Coronary Artery Disease**
Stabil Koroner Arter Hastalığı Olan Hastalarda Bazal T-Dalgası Pik-Son İntervalı ile Kalp Atış Hızı Düzeltme İndeksi Arasındaki İlişki
Hüseyin Ören
- 288 **Heart Rate Recovery Index as a Novel Indicator of Autonomic Status in Irritable Bowel Syndrome**
İrritabil Barsak Sendromunda Otonomik Fonksiyon Değerlendirmede Yeni Bir Belirteç Olarak Kalp Hızı Toparlanma İndeksi
Muhammed Necati Murat Aksoy, Ceyhan Varim, Perihan Varim, Cengiz Karacaer
- 293 **Diyabetik Covid-19 Hastalarında Hba1c ve Lipid Profili Yoğun Bakım İhtiyacını Belirlemede ve Mortalitede Prediktör Mü?**
Is Hba1c and Lipid Profile A Predictor Of Determining Intensive Care Need and Mortality In Diabetic Covid-19 Patients?
Deniz Çekiç, Didar Şenocak, Kubilay İşsever, Sümeyye Çekiç, Selçuk Yaylacı, Oğuz Karabay, Ali Tamer
- 299 **Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı Olan Kişilerin Bilgisayarlı Tomografi Görüntülemesinde Sürenal Bez Hacimlerinin Değerlendirilmesi**
Evaluation of Surrenal Gland Volumes in Computerized Tomography Imaging of People With Chronic Obstructive Lung Disease
Mehmet Ersavaş, Alper Karacan
- 305 **Koroner Arter Perforasyonu Gelişiminde Nötrofil-Lenfosit Oranının Rolü**
Role of Neutrophil-lymphocyte Ratio in the Development of Coronary Artery Perforation
Ersin Çağrı Şimşek, Serkan Ünü
- 312 **CHADS₂-VA₂Sc Skorunun Akut Koroner Sendrom Hastalarında 5 Yıllık Tüm Nedenli Mortaliteyi Öngördürücü Değeri**
Predictive Value of CHADS₂-VA₂Sc Score for 5-Year All-Cause Mortality in Acute Coronary Syndrome Patients
Ömer Faruk Çırakoğlu
- 322 **Treatment Cost Analysis Study in Patients with Atrial Fibrillation Using Warfarin or New Generation Oral Anticoagulant**
Warfarin veya Yeni Nesil Oral Antikoagülan Kullanan Atriyal Fibrilasyonlu Hastalarda Tedavi Maliyetinin Analiz Çalışması
Ercan Aydın, Aydın Kant, Altuğ Ösken, Salih Şahinkuş, Selçuk Yaylacı
- 328 **Could Eosinophil Cationic Protein Be A Useful Biomarker In The Diagnosis of COVID-19?**
Eozinofil Katyonik Protein, COVID-19 Tanısında Kullanışlı Bir Biyobelirteç Olabilir mi?
Muzaffer Katar, Murat Beyhan, Osman Demir
- 337 **Bir Üniversite Hastanesindeki Sağlık Çalışanlarında Ramazan Orucunun Ruh Sağlığı Üzerine Etkileri**
The Effects of Ramadan Fasting on Mental Health in Health Professionals in a University Hospital
Fatma Kartal, Sümeyye Demirbay, Burak Mete, Cemal Özcan, Süheyla Ünal
- 347 **Pediyatrik Suprakondiler Humerus Kırıklarında Açık Redüksiyon ve Perkütan Pinleme İle Kapalı Redüksiyon ve Perkütan Pinleme Sonuçlarının Karşılaştırılması**
Comparison of Open Reduction with Percutaneous Pinning and Closed reduction with Percutaneous Pinning Results in Pediatric Supracondylar Humerus Fractures
Ahmet Çağrı Uyar, Mümin Karahan, Ahmet Taha Bitlis, Ulaş Serarslan

- 353 **Factors Affecting Attitudes and Behaviors Towards Vaccination**
Aşılama Yönelik Tutum ve Davranışı Etkileyen Faktörler
Oğuz Karabay, Yasemin Yiğit, Ebru Aydın, Fatma Betül Tok, İrem Karaca, Büşra Boz, Gökhan Oturak
- 360 **Bir Tıp Fakültesi Hastanesi Sağlık Çalışanlarında Hepatit A, Hepatit B, Hepatit C Seroprevalansı ve Aşılama Durumu**
Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis C Seroprevalence and Vaccination Status of Health Providers in an University Hospital
Hasan Apaydın, Şevin Demir, Aslı Karadeniz
- 366 **Adölesan Sağlığı İçin Bir Tehlike: Menstruasyon Hijyeni ile İlgili Türkçe Web Sayfalarındaki Bilgiler Ne Kadar Güvenilir?**
A Danger to Adolescent Health: How Reliable is the Information on the Turkish Web Pages Regarding Menstruation Hygiene?
Sibel Serap Ceylan
- 373 **Bir Grup Tıp Fakültesi Öğrencisinde Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Tutumu ve Sağlık Okuryazarlığı İlişkisinin İncelenmesi**
Examination of the Relationship between Traditional and Complementary Medicine Attitude and Health Literacy in a Group of Medical Faculty Students
Elif Köse, Gökhan Oturak, Hasan Çetin Ekerbiçer
- 381 **Covid-19 Enfeksiyonunda Anti-Trombin-3, Protein C ve Protein S Düzeylerinin İncelenmesi**
Investigation of Anti-Thrombin-3, Protein C and Protein S Levels in Covid-19 Infection
Ahmed Bilal Genç, Selçuk Yaylacı, Hamad Dheir, Tuba Hacibekiroğlu, Deniz Çekiç, Didar Şenocak, Kubilay İşsever, Gizem Kılıçoğlu, Gökhan Oturak, Erdem Çokluk, Ali Tamer, Oğuz Karabay
- 388 **İdiyopatik Normal Basıncılı Hidrosefali Tanısı ile Şant Uygulanan Hastaların Tedavi ve Gözlem Sonuçları**
Treatment and Observation Results of Patients Undergoing Shunts with a Diagnosis of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus
Özgür Şenol, Emine Dağistan, Zeliha Coşgun, Melike Elif Kalfaoglu, Yaşar Dağistan
- 395 **İntrauterin Gelişme Geriliği Olan Gebelerin Koroid Kalınlığının Optik Koherens Tomografi ile Değerlendirilmesi**
Evaluation of Choroidal Thickness in Pregnant Women with Intrauterine Growth Retardation by Optical Coherence Tomography
Bayram Can, Yunus Emre Purut, Burak Giray, Gülfidan Bitirgen, Ali Acar
- 400 **İskemik ve Hemorajik İnme Hastalarında Kan Lipid Parametrelerinin Karşılaştırılması ve Mortalite ile İlişkisi**
Comparison of Blood Lipid Parameters in Patients with Ischemic and Hemorrhagic Stroke and Its Relationship with Mortality
Fettah Eren, Kamile Yücel
- 409 **Diffüzyon Tensör Görüntülemenin Primer Açık Açılı Glokom Hastalarının Görme Yollarındaki Tanısal Performansı**
Diagnostic Performance of Diffusion Tensor Imaging In Visual Pathways of Primary Open Angle Glaucoma Patients
Bahattin Özkul, Fatih Yeniay, Furkan Ertürk Urfalı, Nurşen Yüksel, Arzu Serpil Arslan
- 420 **The Examining of Internet Addiction and its Related Factors in Children Aged 6-18 Years**
6-18 Yaş Grubu Çocuklarda İnternet Bağımlılığının ve İlişkili Faktörlerin İncelenmesi
Gamze Çan, Selim Günüş, Murat Topbaş, Nazım Ercüment Beyhun, Kübra Şahin, Büşra Parlak Somuncu
- 434 **Evaluation of Perceived Stress Level and Emotional Eating Behaviors of Sports College Students During COVID-19 Pandemic**
COVID-19 Pandemi Sürecinde Spor Bilimleri Fakültesi Öğrencilerin Stres Düzeyi ve Duygusal Yeme Davranışlarının Değerlendirilmesi
Ramazan Güneşer, Aydın Him

OLGU SUNUMU / CASE REPORTS (442-451)

- 442 **Purpura Fulminansın Nedeni Lamotrijin mi?: Olgu Sunumu**
Is Lamotrigine the cause of Purpura Fulminans?: Case Report
Fatma Şimşek, Revza Tosunoğlu, Büşra Solak
- 447 **A Rare Cause of Polyarthralgia: Osteopikilosis**
Poliartraljinin Nadir Bir Sebebi: Osteopikilozis
Neytullah Turan, Can Anıl, Mazlum Serdar Akaltun, Özlem Altındag

DERLEME / REVIEW (452-466)

- 452 **Türkiye'de COVID-19 Tedavisinde Kullanılan Ajanlar**
The Agents Used in the Treatment in Turkey COVID-19
Ebru Yeşil, Nureddin Cengiz, Şencan Acar
- 458 **Beslenme ve Bağışıklık Sistemi**
Nutrition and Immun System
Ali Tamer, Ahmet Nalbant

EDİTÖRE MEKTUP / LETTER TO THE EDITOR (467-472)

- 467 **Could BCG Vaccination Indeed Have a Key Role for Reducing the Spread and Mortality of COVID-19 Worldwide?**
BCG Aşısının Dünya Çapında COVID-19'un Yayılmasını ve Ölümcüllüğünü Azaltmada Gerçekten Kilit Bir Rolü Olabilir mi?
Mustafa Törehan Aslan, İlke Özer Aslan, Öner Özdemir
- 470 **Intravenous Immunoglobulin Therapy in COVID-19 Disease**
COVID-19 Hastalığında İntravenöz İmmunoglobulin Tedavisi
Elif Şeker, Öner Özdemir, Ayşegül Pala

Aile Hekimlerinin Covid-19 Pandemi Döneminde Kişisel Koruyucu Önlem Alma Davranışları

Behaviors of Family Physicians to Take Personal Protective Measures in The Covid-19 Pandemic

Hüseyin Üçer¹, Erhan Kaya², Ayşegül Erdoğan³

¹ Pazarcık 1 Nolu Aile Sağlığı Merkezi, Kahramanmaraş

² Kahramanmaraş İl Sağlık Müdürlüğü

³ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Yazışma Adresi / Correspondence:

Hüseyin Üçer

Pazarcık 1 Nolu Aile Sağlığı Merkezi, Pazarcık, 46050, Kahramanmaraş

T: +90 505 773 32 16 E-mail : drhuseyinucер@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 18.09.2020 Kabul Tarihi / Accepte: 09.03.2021

Orcid :

Hüseyin Üçer <https://orcid.org/0000-0003-1216-7281>

Erhan Kaya <https://orcid.org/0000-0001-7458-3024>

Ayşegül Erdoğan <https://orcid.org/0000-0002-0548-5911>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(2):221-230) DOI: 10.31832/796744

Öz

Amaç	Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaleti Wuhan kentinde ortaya çıkan COVID-19 hastalığı dünya genelinde pandemiye neden olmuştur. Birinci basamak sağlık sisteminde ilk temas noktası olan aile hekimleri bireysel ve toplumsal enfeksiyon kontrolünde önemli bir role sahiptir. Bu çalışmanın amacı aile hekimlerinin pandemi döneminde kişisel koruyucu önlem alma davranışlarını incelemektir.
Gereç ve Yöntem	Çalışmaya iki yüz on sekiz hekim (76 kadın; 142 erkek) dahil edildi. Anketimizde hekimlerin kişisel koruyucu ekipman kullanımı ve koruyucu önlemlere yönelik davranışları sorgulandı. Veri analizinde SPSS 22.0 istatistik paket programı kullanıldı.
Bulgular	Aile hekimlerinin %81'i kişisel koruyucu ekipmanların usulüne uygun takılması ve kendisine bulaş olmadan usulüne uygun çıkarılması konusunda kendisini yeterli hissettiğini belirtti. Kadın aile hekimlerinin erkeklerle oranla daha fazla ellerini yıkadıkları tespit edildi (p<0.001). İşyerinde günde 5 adetten az eldiven kullandığını belirten aile hekimlerinin oranı %66 iken, günde 3'ten az maske kullandığını belirtenlerin oranı %70.4 idi.
Sonuç	Bulgularımız aile hekimlerinin kişisel koruyucu önlem uygulamalarında daha fazla eğitime ve yeterli kişisel koruyucu ekipman desteğine ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Aile hekimlerine sağlık kampanyalarıyla yeterli kişisel koruyucu ekipman desteği sunulması hekim ve toplumu koruyucu niteliktedir.
Anahtar Kelimeler	Aile hekimi; pandemi; kişisel koruyucu önlem

Abstract

Objective	The COVID-19 disease which emerged in Wuhan city of Hubei province of China in December 2019 has caused a pandemic worldwide. Family physicians who are the first point of contact in the primary health care system, have an important role in individual and social infection control. The aim of this study is to evaluate the behaviors of family physicians to take personal protective measures during the pandemic period.
Materials and methods	208 physicians (76 females; 142 males) included in the study. Physicians' use of personal protective equipment and their behaviors towards protective measures were questioned in our study. SPSS 22.0 statistical package program was used for data analysis.
Results	81% of family physicians stated that they felt sufficient to properly wear personal protective equipment and to take it off properly without contamination. It was found that female family physicians wash their hands more than male ones. (p<0.001) While the rate of family physicians who stated that they used less than 5 gloves a day was 66%, the rate of those who stated that they used less than 3 masks per day was 70.4% in their workplace.
Conclusion	Our findings show that family physicians needed more education and adequate personal protective equipment support in personal protective measure applications. Providing adequate personal protective equipment support via health campaigns to family physicians during the pandemic period is protective for physicians and the society.
Keywords	Family physician; pandemic; personal protective measure

GİRİŞ

Betacoronavirüsler dünyada son 20 yıl içerisinde iki kez salgın yaşanmasına neden olmuştur.¹ Yaşanan salgınların etkeni Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus ve Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus (SARS-CoV ve MERS-Cov) olarak tanımlanmıştır.² En son Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaleti ve Wuhan kentinde ortaya çıkan pnömoni vakalarına daha önce tanımlanmayan aynı aileden yeni bir tip virüs olan SARS-CoV-2'nin neden olduğu bildirilmiştir. Yeni ortaya çıkan bu virüsün yol açtığı hastalık Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) olarak adlandırılmıştır.³

20 Ağustos 2020 tarihi itibariye dünya genelinde COVID-19 hastalığına yakalanan kişi sayısı 22 milyonu geçmiş, ortalama 788 binden fazla kişinin öldüğü bildirilmiş, Türkiye'de ise 253.108 kişiye COVID-19 tanısı konulmuş ve 6039 kişi hastalığa bağlı yaşamını yitirmiştir.^{4,5}

Medscape tıp portalında yer alan bir listeye göre SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu COVID-19 pandemisi sırasında 64 ülkede 1800'den fazla sağlık çalışanının hayatını kaybettikleri gösterilmiştir.⁶ Ölen sağlık çalışanlarının 163'ü aile hekimidir. Listenin henüz tamamlanmamış olması da üzücü bir gerçektir. Çin'de Nisan 2020 içinde yapılan bir çalışmada ise 3387 sağlık çalışanının enfekte olduğu, ölen 23 sağlık çalışanının 21'inin hekim olduğu belirtilmiştir.⁷

Türkiye'de ilk hekim ölümü 1 Nisan 2020 tarihinde gerçekleşmiş olup 29 Nisan 2020'de yapılan sağlık bakanlığı açıklamasında 7.428 sağlık çalışanının enfekte olduğu belirtilmiştir.⁸ Vaka sayılarının gittikçe artması hekimleri ve sağlık hizmet sunucularını risk altında bırakmaktadır. Sağlık profesyonellerinin kişisel koruyucu önlemleri doğru uygulamalarıyla bulaş riskinin azaltılabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır.^{9,10,11} Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), tüm hekimlere poliklinik ortamında bulaş riskini azaltmak amacıyla enfeksiyon kontrol önlemleri almasını önermiştir.¹² Alınacak enfeksiyon kontrol önlem uygu-

lamalarında yapılan hataların ve kişisel koruyucu ekipman yetersizliğinin hekim ölümlerine yol açabildiği gösterilmiştir.¹³

Hastalarının sağlığının korunması ve geliştirilmesi becerisine sahip, topluma karşı da mesleki sorumluluğu olduğunu kabul eden aile hekimleri, birinci basamak sağlık sisteminde ilk temas noktasıdır.^{14,15} Çalışmamızda pandemi önemli bir rol üstlenen aile hekimlerinin kişisel koruyucu önlem alma davranışlarını incelemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kahramanmaraş ilinde bulunan 378 aile hekimi arasından anketimize katılmayı kabul eden 223 hekim çalışmaya alınmıştır. Verilerde eksiklik saptanan 5 hekim çalışmadan çıkarılarak 218 katılımcı ile çalışmamız sonlandırılmıştır. Katılım oranı %59.5'tir. Kesitsel ve gözlemleyici tipte hazırladığımız çalışmamızda anket Google Formlar kullanılarak tasarlanmıştır. Katılımcılar anket konusunda bilgilendirilerek onamları alınmıştır. Katılımcılara 15-30 Mayıs 2020 tarihleri arasında telefon veya mail aracılığıyla ankette yer alan 24 adet soru sorulmuştur. Katılımcıların bir hafta içerisinde anketimizi cevaplamaları istenmiştir. Anketimiz iki bölüm olarak tasarlanmıştır. İlk bölüm hekimlerin sosyodemografik verileri ve mesleki deneyimleri, ikinci bölüm ise hekimlerin kişisel koruyucu ekipman kullanımı ve koruyucu önlemlere yönelik davranışlarının sorgulandığı sorulardan oluşmaktaydı.

Araştırmanın etik kurul onayı Helsinki Bildirgesine (Seul, 2008) uygun olarak Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Etik Kurulundan 29.04.2020 tarihinde alınmıştır (Oturum: 2020/08, Karar no:12).

İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak verildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Sosyodemografik veriler Ki-kare testi ile analiz edildi. Veri analizi SPSS 15 .0 istatistik paket programı kullanılarak

yapıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya katılan aile hekimlerinin 142'si erkek (%65.1), 76'sı (%34.9) kadın, yaş ortalaması 39.7 ± 7.4 (min:26, max:59) idi. Hekimlerin çoğunluğunu pratisyen hekimler (n: 187, %85.7) oluşturmaktaydı. Hekimlerin görev süresi ortalaması 14.4 ± 7.8 yıl olarak bulundu. Aile hekimlerinin 146'sı (%67.7) 10 yıldan uzun süredir mesleğini sürdürmekteydi. Katılımcıların demografik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Değişkenler	Değişkenlerin türü	n	%
Cinsiyet (n:218)	Erkek	142	65,1
	Kadın	76	34,9
Yaş (yıl) (n:218)	<40	105	48.2
	≥ 40	113	51.8
Unvan (n:218)	Pratisyen	187	85.8
	Uzman	31	14.2
Medeni durum (n:218)	Evli	176	80.7
	Bekar	42	19.3
Çocuk sayısı (n:203)	0	37	18.2
	1	44	21.7
	2	73	36.0
	≥ 3	49	24.1
Çalışma yeri (n:218)	Kentsel	159	72.9
	Kırsal	59	27.1
Çalışma yılı (n:218)	<10	72	33.0
	≥ 10	146	67.0
Kronik hastalık (n:183)	Yok	150	82.0
	Var	33	18.0

Kişisel koruyucu ekipmanların usulüne uygun takılması ve kendisine bulaş olmadan usulüne uygun çıkarılması konusunda kendisini yeterli hisseden aile hekimlerinin sayısı 175 (%81) idi. Aile hekimlerinin 117'si (%53.7) günde 10'dan fazla ellerini yıkadığını belirtirken, 152'sinin (%69.7) el yıkama süresinin 20 saniyenin altında olduğu bulundu. Aile hekimlerinin kişisel koruyucu önlem alma

davranış özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Değişkenler	n	%
Eldiven kullanımı öncesi ve sonrasında dezenfeksiyon tercihi (n:185)		
Sabunlu su	118	63.8
El dezenfektanı	67	36.2
El yıkama sayısı* (n:218)		
<10	101	46.3
≥ 10	117	53.7
El yıkama süresi (n:218)		
<20 saniye	152	69.7
≥ 20 saniye	66	30.3
El dezenfektanı kullanımı* (n:217)		
<10	149	68.7
≥ 10	68	31.3
KKE kullanımı konusunda kendini yeterli hissetme (n:216)		
Evet	175	81.0
Hayır	41	19.0

*günlük, KKE: Kişisel Koruyucu Ekipman

İşyerinde günde 5 adetten az eldiven kullandığını belirten aile hekimlerinin oranı %66 iken, günde 3'ten az maske kullandığını belirtenlerin oranı %70.4 idi. Haftalık 1 adet N95/FFP2 kullanım oranı ise %24.8 olarak bulundu. Pandemi döneminde hekimlerin en fazla dışardan satın alınan Kişisel Koruyucu Ekipmanının (KKE) sırasıyla el dezenfektanı (190, %87.2), kolonya (174, %79.8) ve gözlük-yüz siperi (148, %67.9) olduğu saptandı. Aile hekimlerinin işyerinde KKE kullanım durumları Tablo 3'te belirtilmiştir.

Tablo 3. İşyerinde hekimlerin KKE kullanım durumu				
İşyerinde KKE Kullanımı				
Değişkenler	n	%	n	%
	Evet		Hayır	
Eldiven (n:216)	127	58.8	89	41.2
Cerrahi maske (n:217)	210	96.8	7	3.2
N95-FPP2 tip maske (n:217)	102	47	115	53
Önlük (n:217)	193	88.9	24	11.1
Kep-bone (n:218)	93	42.7	125	57.3
Gözlük-yüz siperi (n:218)	166	76.1	52	23.9
Koruyucu tulum (n:217)	39	18	178	82
İşyerinde KKE Tüketimi				
Eldiven* (n:213)	<5 adet		≥5 adet	
	134	66	69	34
Cerrahi maske* (n:216)	<3 adet		≥3 adet	
	152	70.4	64	29.6
N95-FPP2 tip maske** (n:122)	<2 adet		≥2 adet	
		24.8	68	31.2
İşyerinde KKE Tekrar Kullanımı				
	Evet		Bazen/Hayır	
Cerrahi maske (n:217)	21	9.7	196	90.3
N95-FPP2 tip maske (n:198)	63	31.8	135	68.2
Gözlük-yüz siperi (n:211)	150	71.1	61	28.9
Koruyucu tulum (n:194)	36	18.6	158	81.4
İşyerinde KKE Tıbbi Atık Kutusuna Atma Durumu				
	Evet		Bazen/Hayır	
Eldiven (n:215)	154	71.6	61	28.4
Cerrahi maske (n:215)	143	65.5	72	34.5
N95-FPP2 tip maske (n:199)	146	73.4	53	26.6
Koruyucu tulum(n:196)	134	68.4	62	31.6
İşyerinde İlave KKE Satın Alma Durumu				
	n	%		
El dezenfektanı	190	87.2		
Kolonya	174	79.8		
Gözlük	148	67.9		
Eldiven	144	66.1		
Maske	136	62.4		
Islak mendil	115	52.8		
*günlük tüketim, **haftalık tüketim, KKE: Kişisel Koruyucu Ekipman, N95-FPP2: Filtreleme kapasitesi yüksek solunum maskeleri				

Kadın aile hekimlerinin, erkeklere oranla daha fazla ellerini yıkadıkları tespit edildi ($p<0.001$). El dezenfektanı kullanımının 40 yaş ve üzeri aile hekimlerinde daha az oranda olduğu belirlendi ($p<0.001$). Aile hekimlerinin unvanları ile iş yerinde KKE kullanım oranları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,050$). Aile hekimlerinin kronik hastalığa sahip olma durumları ile iş yerinde KKE kullanım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,050$). 40 yaş altında bulunan aile hekimlerinin işyerinde daha fazla eldiven kullandıkları belirlendi ($p=0.038$). 10 yıl ve üzerinde meslek deneyimi bulunanlar ($p=0.015$) ile çocuk sahibi olan ($p=0.003$) aile hekimlerinin daha fazla N95/FFP2 kullandıkları tespit edildi. Erkeklerin işyerinde gözlük-yüz siperini daha sıklıkta kullandıkları istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p=0.017$). Aile hekimlerinin demografik özellikleri ile işyerinde KKE kullanımını arasındaki ilişki Tablo 4'te gösterilmiştir.

Aile hekimleri tarafından pandemi döneminde muayene edilen ve sonraki süreçte bu hastalarına Covid-19 tanısı konulduğunu öğrenen aile hekimi sayısı 67 (%30.9) idi. Aile hekimlerinin sonrasında Covid-19 ile enfekte olduğu öğrendikleri hastaları için ve diğer üst solunum yolu enfeksiyonu yakınmaları ile başvuran hastaları için muayene sırasında KKE kullanma durumları Şekil 1'de gösterilmiştir.

Üst solunum yolu enfeksiyonu yakınmalarıyla polikliniğe başvuran hastaların muayenesi sırasında aile hekimlerinin KKE kullanım durumları; 40 yaş altında bulunan ($p=0.006$) ve 10 yıl altında meslek deneyimi bulunanların ($p=0.004$) daha fazla eldiven kullandıkları, kronik hastalığı bulunanların ($p=0.010$) ise daha fazla gözlük kullandıkları belirlendi (Tablo 5).

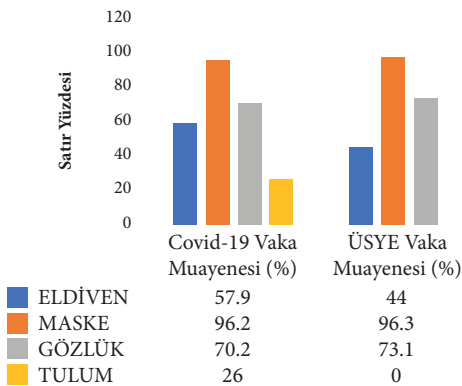
Tablo 4. İşyerinde Kişisel Koruyucu Ekipman Kullanımının Sosyodemografik Bazı Özelliklerle İlişkisi

Değişkenler*	El yıkama		Dezenfektan		Eldiven		N95 tip maske		Önlük		Kep-bone		Göz-yüz şiperi	
	<10	>11	<10	>11	Evete	Hayır	Evete	Hayır	Evete	Hayır	Evete	Hayır	Evete	Hayır
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Cinsiyet														
Erkek	78 (54.9)	64 (45.1)	102 (71.8)	40 (28.2)	80 (56.7)	61 (43.3)	67 (47.2)	75 (52.8)	122 (85.9)	20 (14.1)	46 (32.4)	96 (67.6)	101 (71.1)	41 (28.9)
Kadın	23 (30.3)	53 (69.7)	47 (62.7)	28 (37.3)	47 (62.7)	28 (37.3)	35 (46.7)	40 (53.3)	71 (94.7)	4 (5.3)	47 (61.8)	29 (38.2)	65 (85.5)	11 (14.5)
Toplam	101 (46.3)	117 (53.7)	149 (68.7)	68 (31.3)	127 (58.8)	89 (41.2)	102 (47)	115 (53)	193 (88.9)	24 (11.1)	93 (42.7)	125 (57.3)	166 (76.1)	52 (23.9)
p değeri	<0.001		0.166		0.399		0.942		0.051		<0.001		0.017	
Yaş														
40 yaş altı	43 (41)	62 (59)	60 (57.7)	44 (42.3)	69 (66.3)	35 (33.7)	44 (42.3)	60 (57.7)	92 (88.5)	12 (11.5)	41 (39)	64 (61)	84 (80)	21 (20)
41 yaş üzeri	58 (51.3)	55 (48.7)	89 (78.8)	24 (21.2)	58 (51.8)	54 (48.2)	58 (51.3)	55 (48.7)	101 (89.4)	12 (10.6)	52 (46)	61 (54)	82 (72.6)	31 (27.4)
Toplam	101 (46.3)	117 (53.7)	149 (68.7)	68 (31.3)	127 (58.8)	89 (41.2)	102 (47)	115 (53)	193 (88.9)	24 (11.1)	93 (42.7)	125 (57.3)	166 (76.1)	52 (23.9)
p değeri	0.125		<0.001		0.038		0.184		0.829		0.298		0.198	
Çalışma yeri														
Kentsel	74 (46.5)	85 (53.5)	111 (69.8)	48 (30.2)	92 (57.9)	67 (42.1)	77 (48.4)	82 (51.6)	139 (88)	19 (12)	71 (44.7)	88 (55.3)	124 (78)	35 (22)
Kırsal	27 (45.8)	32 (54.2)	38 (65.5)	20 (34.5)	35 (61.4)	22 (38.6)	25 (43.1)	33 (56.9)	54 (91.5)	5 (8.5)	22 (37.3)	37 (62.7)	42 (71.2)	17 (28.8)
Toplam	101 (46.3)	117 (53.7)	149 (68.7)	68 (31.3)	127 (58.8)	89 (41.2)	102 (47)	115 (53)	193 (88.9)	24 (11.1)	93 (42.7)	125 (57.3)	166 (76.1)	52 (23.9)
p değeri	0.918		0.546		0.641		0.487		0.458		0.329		0.295	
Medeni durum														
Evli	85 (48.3)	91 (51.7)	125 (71)	51 (29)	99 (56.6)	76 (43.4)	86 (48.9)	90 (51.1)	156 (89.1)	19 (10.9)	79 (44.9)	97 (55.1)	134 (76.1)	42 (23.9)
Bekar	16 (38.1)	26 (61.9)	24 (58.5)	17 (41.5)	28 (68.3)	13 (31.7)	16 (39)	25 (61)	37 (88.1)	5 (11.9)	14 (33.3)	28 (66.7)	32 (76.2)	10 (23.8)
Toplam	101 (46.3)	117 (53.7)	149 (68.7)	68 (31.3)	127 (58.8)	89 (41.2)	102 (47)	115 (53)	193 (88.9)	24 (11.1)	93 (42.7)	125 (57.3)	166 (76.1)	52 (23.9)
p değeri	0.234		0.121		0.170		0.256		0.789**		0.174		0.994	
Çocuk sahibi														
Evete	82 (49.4)	84 (50.6)	117 (70.5)	49 (29.5)	93 (56.4)	72 (43.6)	85 (51.2)	81 (48.8)	149 (90.3)	16 (9.7)	76 (45.8)	90 (54.2)	124 (74.7)	42 (25.3)
Hayır	16 (43.2)	21 (56.8)	24 (64.9)	13 (35.1)	22 (59.5)	15 (40.5)	9 (24.3)	28 (75.7)	29 (78.4)	8 (21.6)	12 (32.4)	25 (67.6)	29 (78.4)	8 (21.6)
Toplam	98 (48.3)	105 (51.7)	141 (69.5)	62 (30.5)	115 (56.9)	87 (43.1)	94 (46.3)	109 (53.7)	178 (88.1)	24 (11.9)	88 (43.3)	115 (56.7)	153 (75.4)	50 (24.6)
p değeri	0.498		0.502		0.731		0.003		0.052**		0.138		0.639	
Çalışma süresi														
<10 yıl	31 (43.1)	41 (56.9)	43 (60.6)	28 (39.4)	47 (66.2)	24 (33.8)	25 (35.2)	46 (64.8)	63 (87.5)	9 (12.5)	23 (31.9)	49 (68.1)	56 (78.8)	16 (22.2)
≥10 yıl	70 (47.9)	76 (52.1)	106 (72.6)	40 (27.4)	80 (55.2)	65 (44.8)	77 (52.7)	69 (47.3)	130 (89.7)	15 (10.3)	70 (47.9)	76 (52.1)	110 (75.3)	36 (24.7)
Toplam	101 (46.3)	117 (53.7)	149 (68.7)	68 (31.3)	127 (58.8)	89 (41.2)	102 (47)	115 (53)	193 (88.9)	24 (11.1)	93 (42.7)	125 (57.3)	166 (76.1)	52 (23.9)
p değeri	0.496		0.073		0.122		0.015		0.634		0.025		0.692	

* satır yüzdesi, ** Fisher's Exact test, N95: Filtreleme kapasitesi yüksek solunum maskesi

Tablo 5. Polikliniğe üst solunum yolu enfeksiyonu semptomlarıyla başvuran hastaların muayenesi sırasında hekimlerin demografik verilere göre dağılımı

Değişkenler	Eldiven		Göz-Yüz Siperi	
	Evet	Hayır	Evet	Hayır
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Cinsiyet				
Erkek	57(50.9)	55(49.1)	94(79.7)	24(20.3)
Kadın	38(64.4)	21(35.6)	64(90.1)	7(9.9)
Toplam	95(55.6)	76(44.4)	158(83.6)	31(16.4)
p değeri	0.091		0.060	
Yaş (yıl)				
<40	55(66.3)	28(33.7)	81(84.4)	15(15.6)
≥40	40(45.5)	48(54.5)	77(82.8)	16(17.2)
Toplam	95(55.6)	76(44.4)	158(83.6)	31(16.4)
p değeri	0.006		0.769	
Çalışma süresi				
<10 yıl	44(69.8)	19(30.2)	54(80.6)	13(19.4)
>10 yıl	51(47.2)	57(52.8)	104(85.2)	18(14.8)
Toplam	95(55.6)	76(44.4)	158(83.6)	31(16.4)
p değeri	0.004		0.409	
Kronik hastalık				
Var	23(53.5)	20(46.5)	53(64.6)	3(5.4)
Yok	70(56.5)	54(43.5)	102(79.7)	26(20.3)
Toplam	93(55.7)	74(44.3)	155(84.2)	29(15.8)
p değeri	0.736		0.010	



Covid-19: Koronavirüs Hsatalığı, ÜSYYE: Üst Solunum Yolu Hastalığı

Şekil 1. Hekimlerin sonrasında COVID-19 olduğu belirlenen hastaları ve polikliniğe üst solunum yolu enfeksiyonu yakınmalarıyla başvuran hastaları muayene sırasında kişisel koruyucuekipman kullanım durumları

TARTIŞMA

Sağlık çalışanları COVID-19 pandemisinde en riskli gruplardan sayılmaktadır. Pandemi döneminde sağlık çalışanlarının öncelikle kendilerini korumaları ve sağlık tesislerinde bulaşı engellemek adına ek önlemler almalarına ihtiyaç duyulmaktadır.¹² Bu önlemler arasında kişisel koruyucu ekipmanların kullanımının kritik önemi 2003'te meydana gelen SARS salgınında kendisini göstermiştir.^{16,17} Literatürde Aile Hekimliği alanında pandemi döneminde koruyucu önlemlere yönelik yayın kısıtlılığı dikkat çekicidir. Bu nedenle araştırmamızda aile hekimlerinin COVID-19 pandemi döneminde kişisel koruyucu önlem alma davranışlarını incelemeyi amaçladık.

Enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde el hijyeni günümüzde halen en etkin yöntem olarak kabul edilmektedir.¹⁸ Buna rağmen sağlık çalışanlarının el hijyeni uygulamalarının istenen düzeyde olmadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır.^{19,20} İçerisinde bulunduğumuz COVID-19 pandemi döneminde Türkiye'de sağlık bakanlığı tarafından hazırlanan afişler ile sağlık kurumlarında el hijyeninin önemine dikkat çekilmiştir.⁵ Uygun el hijyeni sağlanması için ellerin en az 20 saniye sabunlu suyla veya %60-95 oranında alkol bazlı el dezenfektanıyla yıkanması gerekmektedir.^{21,22}

Karabey ve ark. çalışmasında el yıkama süresinin olması gereken süreye yakın olduğu bulunurken el yıkama tekniğinin yetersiz olduğunu gözlemlemiştir.²³ Demir ve ark. yaptıkları çalışmada ise sağlık çalışanlarının sadece %26'sının doğru süre ve teknikte el hijyeni sağladıklarını tespit etmiştir.²⁴

Çalışmamızda aile hekimlerinin yaklaşık yarısının (%53.7) ellerini günde 10 defadan fazla yıkamalarına karşın, her üç hekimden birisinin (%69.7) ellerini her defasında 20 saniyeden daha kısa süre yıkadıkları tespit edildi. Hekimlerin COVID-19 bulaş endişesi nedeniyle ellerini sık yıkadıkları düşünülebilir. Tekniğine uygun el yıkamanın önemine dair sağlık çalışanlarına yönelik hazırlanacak yazılı, görsel

vb. bildiriler enfeksiyonla mücadeleye katkı sağlayacaktır. Literatürde el hijyeni konusunda genel olarak kadınların erkeklere göre bilgi düzeyinin daha yüksek olduğu yönünde çalışmalar bulunmaktadır.^{25,26} White ve ark. nın yaptıkları çalışmada kadın sağlık çalışanlarının erkeklere göre daha fazla ellerini yıkadıkları gösterilmiştir.²⁷ Çalışmamızda da literatürle benzer şekilde kadın aile hekimlerinin erkeklere göre daha fazla ellerini yıkadıkları saptandı ($p<0.001$). El hijyeninde kadınların daha yüksek uyum oranları bu sonuçlarla ilişkilendirilebilir.

CDC (Centers for Disease Control and Prevention) tarafından hazırlanan ve sıklıkla revize edilen el yıkama rehberlerine göre alkol bazlı el dezenfektanlarının kullanım önceliğinin zamanla su ve sabunla yıkamaya göre daha yaygın hale geldiği görülmektedir.²⁸

El dezenfektanı kullanım sıklığının enfeksiyonla mücadelede önemli bir yere sahip olduğunu vurgulamak amacıyla katılımcılara yönelttiğimiz soruda aile hekimlerinin neredeyse %70'inin günde 10'dan daha az el dezenfektanı kullandıkları tespit edildi. Karachi'de yapılan bir çalışmada genç yaş grubu (20-40 yaş) sağlık çalışanlarının el dezenfektanı kullanım sıklığı daha yüksek bulunmuştur.²⁹ Aynı çalışmada ilginç olarak erkek doktorların kadınlara göre daha sık el dezenfektanı kullandıkları tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da genç yaş grubu aile hekimlerinin anlamlı düzeyde ($p<0.001$) daha sık el dezenfektanı kullandıkları belirlenirken, cinsiyete göre el dezenfektanı kullanım sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Gerek su ve sabunla gerekse el dezenfektanı ile el hijyeni sağlanması pandemi döneminde daha büyük önem arz etmesi nedeniyle hekimlerin el hijyeni tercihlerinde seçeneklerini kısıtlamamaları gerektiği düşünüldü.

Bulgularımıza göre aile hekimlerinin kişisel koruyucu ekipman kullanım öncesinde ve sonrasında ellerini sabunlu suyla yıkamayı el dezenfektanı kullanımına göre daha çok tercih ettikleri saptandı. Kullanım pratikliği, kolay ve hızlı ulaşım gibi avantajlara sahip olması bakımından

sağlık otoritelerinin el dezenfektanı kullanımını yaygınlaştırıcı politikalar izlemesinin hekimlere daha fazla yarar sağlayacağı düşünüldü.

2014 Ebola Salgını ve 2003 SARS epidemisinde kişisel koruyucu ekipmanların çıkarılması sırasında hekimlerin sıklıkla enfekte oldukları ve usulüne uygun kullanılmadığı takdirde enfeksiyon için bağımsız risk faktörü kabul edildiği bildirilmiştir.^{30,31} 2009 yılındaki H1N1 İnfluenza pandemisi sırasında yapılan bir çalışmada hekimlerin %47.1'inin kişisel koruyucu ekipman kullanımının usulüne uygun olmadığı belirlenmiştir.³² Yoğun bakım hizmetlerinde bulunan sağlık çalışanlarına yönelik COVID-19 pandemi döneminde yapılan güncel bir çalışmada ise sağlık çalışanlarının %45'inin kişisel koruyucu ekipmanları tekniğine uygun kullandıkları gösterilmiştir.³³

Çalışmamızda ise hekimlerin %81'i kişisel koruyucu ekipmanların usulüne uygun kullanımını konusunda kendisini yeterli hissettiğini belirtti. Bulgularımızın diğer çalışmalara göre ortalamanın üstünde olması çalışmamızın zamanlaması ile uyumlu olarak aile hekimlerinin ülke genelinde yaygınlaşan pandemi haberlerinin etkisi altında kalmalarıyla ilişkilendirilebilir.

Poliklinik ortamında temel kişisel koruyucu ekipmanların kullanım durumlarına bakıldığında katılımcıların çoğunluğunun en fazla tercih ettikleri kişisel koruyucu ekipmanların sırasıyla cerrahi maske, önlük ve gözlük-yüz siperi olduğu belirlendi (Tablo 3). 40 yaş altı hekimlerin işyerinde daha fazla eldiven kullandıkları ($p=0.038$) tespit edilirken, kronik hastalığı bulunan aile hekimlerinin işyerinde daha fazla gözlük-yüz siperi kullandıkları bulundu ($p=0.010$). Çalışmamızla benzer zaman dilimi içerisinde Delgado ve ark. yaptıkları çalışmada gözlük-yüz siperi kullanımını %32.6 iken, çalışmamızda %76.1 olarak saptandı. Araştırmamızın Türkiye'de vaka sayılarının yükselmekte olduğu bir dönemde yapılmış olması nedeniyle hekimlerin daha dikkatli davranmaları bu farklılığın nedenini açıklayabilir. Çalışmamızda 10 yıl ve üzeri meslek deneyimi bulunan

aile hekimleri ile çocuk sahibi olan aile hekimlerinde N95/FFP2 tipi maske kullanımının anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu. Çocuk sahibi olan hekimlerin daha yüksek koruma sağlayan bu tip maskeleri kullanım tercihlerinin nedeninin kendi aile üyelerini koruma içgüdüğü olabileceği düşünüldü.

Pandemi sırasında kişisel koruyucu ekipmanlara olan ihtiyaçta global bir artıştan söz etmek mümkündür. DSÖ 7 Şubat 2020'de kişisel koruyucu ekipmanlara olan talebin 100 kat arttığını beyan etmiştir.³⁴ Bu dönemde temel kişisel koruyucu ekipmanların (eldiven, cerrahi maske, N95 tip maske) temininde dahi sıkıntı yaşandığı belirtilen çalışmalar bulunmaktadır.^{35,36} Nisan 2020 de İngiliz Tabipler Birliği (British Medical Association) tarafından yapılan bir ankette hekimlerin ortalama üçte ikisinin göz koruyucu ekipmanlarının yetersiz olduğu hatta hiç bulunmadığı tespit edilmiştir.³⁷ Çalışmamızda aile hekimlerinin dışardan satın aldıkları ilave kişisel koruyucu ekipmanların miktarına göre en fazla el dezenfektanı, kolonya ve gözlük-yüz siperi olduğu tespit edildi. Aile sağlığı merkezlerinde ilk girişte ve içeride duvar aparatlarında bulundurulmuş el dezenfektanı ve kolonyaların, hastaların da kullanımına açık olması nedeniyle fazla tüketileceği düşüncesiyle daha çok satın alındığı düşünüldü.

Türkiye Çevre ve Şehircilik Bakanlığı tarafından Covid-19 tedbirlerine yönelik Nisan 2020'de yayınladığı genelgede sağlık kuruluşlarında tek kullanımlık maske, eldiven gibi kişisel hijyen malzeme atıklarının tıbbi atık kapsamında değerlendirilmesini öngörmüştür.³⁸ Sağlık Bakanlığınca yayınlanan kılavuzda ise sağlık personellerinin kişisel koruyucu ekipman kullanımı öncesinde ve sonrasında el hijyenine dikkat etmeleri, kişisel koruyucu ekipmanları kullandıktan sonra tıbbi atık kutusuna atılması gerektiği bildirilmiştir.³⁹

Çalışmamızda kişisel koruyucu ekipmanların tıbbi atık kutusuna atılma durumuna bakıldığında hekimlerin çoğunluğunun N95-FPP2 maskeleri daha yüksek oranda

(%73.4), cerrahi maskeleri ise kısmen daha düşük oranda (%65.5) tıbbi atık kutusuna atıkları gösterildi (Tablo 3). Bu durum aile hekimlerinin şüpheli COVID-19 hasta muayenesi gibi N95 maske takılmasını gerektiren ortamlarda enfeksiyon kontrolüne daha fazla önem verdiklerini düşündürmektedir. Ancak tam bir enfeksiyon kontrolü, kişisel koruyucu ekipmanların usulüne uygun imha edilmeleri ile mümkündür.

Aile hekimliği çekirdek yeterliklerinden sayılan "kişi merkezli bakım" kuramı gereği hekim-hasta arasında longitudinal süreklilik ilişkisi bulunmaktadır. Bu nedenle aile hekimleri bazı hastalarını muayene ettikten sonra onların Sars COV-2 ile enfekte olduğunu öğrenebilmektedir. Şubat 2020'de Hong Kong'da 491 aile hekimleriyle yapılan bir çalışmada hekimlerin %14'ünün şüpheli COVID-19 vakasıyla karşılaştıkları bildirilmiştir.⁴⁰ Ürdün'de yapılan bir başka çalışmada ise hekimlerin %25'inin daha önce COVID-19 vakası ile karşılaştıkları buna karşın sadece %18.5'inin tüm kişisel koruyucu ekipmanlara sahip oldukları belirtilmiştir.⁹

Çalışmamızda ise aile hekimlerinin %30.9'unun sonrasında COVID-19 olduğu öğrenilen hastalarıyla karşılaştıkları belirlenirken, %57'sinden fazlası bu hastalarını muayene sırasında temel kişisel koruyucu ekipmanlara sahip olduğu bulundu. Pandemi sürecinin devam etmesi ve anlık gözlemlerin değişkenliği nedeniyle rakamların farklılık gösterdiği düşünülebilir.

Çalışmamızda aile hekimlerinin kendilerine ÜSYE semptomlarıyla başvuran hastaların muayenesi sırasında kişisel koruyucu ekipman kullanım durumları ile sonrasında COVID-19 ile enfekte olduğunu öğrendikleri hastaların muayenesi sırasında kişisel koruyucu ekipman kullanım durumları arasında benzerlik bulunmaktaydı. (Şekil 1) Bu durum aile hekimlerinin kendilerine başvuran ÜSYE semptomlu hastaları COVID-19 lehine olası/kesin vaka olarak değerlendirmeleri ve koruyucu önlem alma uygulamalarını benimsemeleri ile açıklanabilir.

SONUÇ

Tanımlayıcı ve kesitsel olarak tasarladığımız araştırmamızda aile hekimlerinin COVID-19 pandemi döneminde kişisel koruyucu önlem alma davranışlarını incelemeyi amaçladık. Bulgularımız aile hekimlerinin kişisel koruyucu önlem uygulamalarında daha fazla eğitime ve yeterli kişisel koruyucu ekipman desteğine ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

COVID-19 pandemisi dünya çapında etkisini sürdürmeye devam ederken ve tüm sağlık çalışanları ciddi tehdit altında iken kişisel koruyucu önlemlere verilmesi gereken önem her geçen gün artacaktır. Pandemi döneminde enfeksiyonla mücadelede daha fazla sorumluluk üstlenen aile hekimlerine kişisel koruyucu ekipmanların doğru kullanımına yönelik yapılacak eğitici uygulamaların artırılması ve sağlık kampanyalarıyla yeterli kişisel koruyucu ekipman desteği sunulması hekimi ve toplumu koruyucu niteliktedir.

Çalışma Kısıtlılıkları

Çalışmamız sadece aile hekimlerine yönelik yapılması ve Türkiye'nin belli bir ilinde yapılması nedeniyle geneli temsil etmemektedir. Ulusal enfeksiyon kontrol protokolü kararları gereğince aile hekimlerinin esnek mesai düzenlemesine geçmeleri nedeniyle daha fazla hekime ulaşım zorlaşmıştır. Katılımcıların verdiği cevaplar denetim yoluyla teyit edilmediği için çalışmamız hekimlerin gerçek uygulamalarını yansıtmayabilir. Araştırmamız Türkiye'de pandemi dönemi içerisinde ve anlık online olarak yapılması nedeniyle aile hekimlerinin devam eden süreçte anketimize verdikleri yanıtlar değişkenlik gösterebilir. Tüm sağlık çalışanlarını kapsayıcı ve çok merkezli bir çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Etik Onay

Bu çalışma için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Etik Kurulundan (Oturum: 2020/08, Karar no:12) ve çalışmanın yapıldığı kurumdan (onay tarihi: 29.04.2020) yazılı izin alınmıştır.

Kaynaklar

1. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Scott C, Dulebohn, Raffaella Di Napoli. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). In: StatPearls. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing 2020;Jan-.
2. WHO. Novel coronavirus - China. Jan 12, 2020. <http://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/> (accessed July 28, 2020).
3. 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(10223):497-506. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
4. Johns Hopkins University & Medicine. Coronavirus COVID-19 Global Cases by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (accessed Aug 20, 2020).
5. COVID-19 Yeni Koronavirüs Hastalığı. <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/> (accessed Aug 20, 2020).
6. In Memoriam: Healthcare Workers Who Have Died of COVID-19. https://www.medscape.com/viewarticle/927976#vp_1 (accessed Aug 20, 2020).
7. Zhan M, Qin Y, Xue X, Zhu S. Death from Covid-19 of 23 Health Care Workers in China. *N Engl J Med* 2020;382(23):2267-2268. Doi: 10.1056/NEJMc2005696.
8. Sağlık Bakamı Koca Covid-19'la mücadelede değerlendi: 7 bin 428 sağlık çalışanı enfekte oldu. <https://tr.euronews.com/2020/04/29/saglik-k-bakan-koca-covid-19-la-mucadelede-gecinen-son-noktay-degerlendiriyor> (accessed Apr 29, 2020).
9. Suleiman A, Bsisu I, Guzu H, Santarisi A, Murad Alsatari M, Abbad A et al. Preparedness of Frontline Doctors in Jordan Healthcare Facilities to COVID-19 Outbreak. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(9):3181. Doi: 10.3390/ijerph17093181.
10. Słota M, Green M, Farley A, Janosky J, Carcillo J. The Role of Gown and Glove Isolation and Strict Handwashing in the Reduction of Nosocomial Infection in Children with Solid Organ Transplantation. *Crit Care Med* 2001;29(2):405-412. Doi: 10.1097/00003246-200102000-00034.
11. Rosenthal VD, Guzman S, Safdar N. Reduction in Nosocomial Infection with Improved Hand Hygiene in Intensive Care Units of a Tertiary Care Hospital in Argentina. *Am J Infect Control* 2005;33(7):392-397. Doi: 10.1016/j.ajic.2004.08.009.
12. WHO Guidelines. Pandemic And Epidemic Diseases. Infection prevention and control of epidemic- and pandemic-prone acute respiratory infections in health care. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112656/9789241507134_eng.pdf;jsessionid=BE25F8EAA-4F631126E78390906%20050313?sequence=1 (accessed June 21, 2020).
13. Ing EB, Xu Q(A), Salimi A, Torun N. Physician deaths from corona virus (COVID-19) disease. *Occupational Medicine* 2020;70(5):370-374. Doi: 10.1093/occmed/kqaa088.
14. Aktürk Z, Dağdeviren N. Aile hekimliğinin kilometre taşları: Millis ve Willard Raporları. *Türkiye Aile Hekimliği Uzmanlık Derneği Yayınları* 2004;116. ISBN: 975-270-034-9.
15. Leeuwenhorst W.P. The work of the general practitioner. Statement by a Working Party of The Second European Conference (1974). *Journal of the Royal College of General Practitioners* 1977;27(175):117.
16. Tai DYH. SARS plague: Duty to care or medical heroism. *Ann Acad Med Singap* 2006;35(5):374-378.
17. Seto WH, Tsang D, Yung RW, Ching TY, Ng TK, Ho M et al. Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory distress syndrome (SARS). *Lancet* 2003;361:1519-1520. Doi: 10.1016/S0140-6736(03)13168-6.
18. Günaydın M. İnfeksiyon kontrolünde el hijyeni ve önemi. 7. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi, 16-20 Mart 2011 Antalya. Kongre Kitabı, s:133-146.
19. Erasmus V, Daha TJ, Brug H, Richardus JH, Behrendt MD, Vos MC et al. Systematic review of studies on compliance with hand hygiene guidelines in hospital care. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31(3):283-294. Doi: 10.1086/650451.
20. West GF, Resendiz M, Lustik MB. Assessing Hand Hygiene Attitudes of Inpatient Nursing Personnel in a US Military Hospital. *Journal of Hospital Infection* 2018;100:2014-2017. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.05.012>.
21. Gencer S. Hastane enfeksiyonlarının önlenmesi ve olmazsa olmazı: EL YIKAMA. *Sempozyum Dizisi No:60.2008*;(1):71-78.
22. World Health Organization. Infection prevention and control during health care when COVID-19 is suspected: interim guidance 19 March 2020. Geneva, Switzerland: WHO;2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331495>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
23. Karabey S, Ay P, Nakipoğlu Y, Derbentli Ş, Esen F. Bir Yoğun Bakım ünitesinde ayrıntılı mikrobiyolojik inceleme sonuçları ışığında el yıkama sıklığının irdelenmesi. *Ankem Dergisi* 2001;15(1):114-123.
24. Demir NA, Kölgeliler S, Küçük A, Özçimen S, Sönmez B, Demir LS et al. Level Of Knowledge And Compliance To Hand Hygiene Among Health Care Workers. *Nobel Med* 2013;9(3):104-109.
25. Suen LKP, So ZYY, Yeung SKW, Lo KYK, Lam SC. Epidemiological investigation on hand hygiene knowledge and behaviour: a cross-sectional study on gender disparity. *BMC Public Health* 2019;19(1):401. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6705-5>.
26. Suen LKP, Rana T. Knowledge Level and Hand Hygiene Practice of Nepalese Immigrants and Their Host Country Population: A Comparative Study. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(11):4019. Doi: 10.3390/ijerph17114019.
27. White C, Kolble R, Carlson R, Lipson N. The impact of a health campaign on hand hygiene and upper respiratory illness among college students living in residence halls. *J Am Coll Health* 2005;53:175-181. Doi: 10.3200/JACH.53.4.175-181.
28. Boyce JM, Pittet D. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings: Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23(S12):S3-40. Doi: 10.1086/503164.
29. Ahmed J, Malik F, Memon ZA, Arif TB, Ali A, Nasim S et al. Compliance and Knowledge of Healthcare Workers Regarding Hand Hygiene and Use of Disinfectants: A Study Based in Karachi. *Cureus* 2020;12(2):e7036. Doi: 10.7759/cureus.7036.
30. Tomas ME, Kundrapu S, Thota P, Sunkesula VCK, Cadnum JL, Mana TSC et al. Contamination of Health Care Personnel During Removal of Personal Protective Equipment. *JAMA Intern Med* 2015;175(12):1904-1910. Doi: 10.1001/jamainternmed.2015.4535.
31. Lau JTF, Fung KS, Wong TW, Kim JH, Wong E, Chung S et al. SARS Transmission among Hospital Workers in Hong Kong. *Emerg Infect Dis* 2004;10(2):280-286. Doi: 10.3201/eid1002.030534.
32. Hu X, Zhang Z, Li N, Liu D, He W, Zhang W et al. Self-reported use of personal protective equipment among Chinese critical care clinicians during 2009 H1N1 influenza pandemic. *PLoS One* 2012;7(9):e44723. Doi: 10.1371/journal.pone.0044723.
33. Tabah A, Ramanan M, Laupland KB, Buetti N, Cortegiani A, Mellinghoff J et al. Personal protective equipment and intensive care unit healthcare worker safety in the COVID-19 era (PPE-SAFE): An international survey. *Journal of Critical Care* 2020;59:70-75. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jccr.2020.06.005>.
34. WHO Director. General's opening remarks at the media briefing on 2019 novel coronavirus, 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-novel-coronavirus-7-february-2020> (accessed Mar 23, 2020).
35. Garcia Godoy LR, Jones AE, Anderson TN, Fisher CL, Seeley KML, Beeson EA et al. Facial protection for healthcare workers during pandemics: a scoping review. *BMJ Glob Health* 2020;5(5):e002553. Doi: 10.1136/bmjgh-2020-002553.
36. Delgado D, Wyss Quintana F, Perez G, Sosa Liprandi A, Ponte-Negretti C, Mendoza I et al. Personal Safety during the COVID-19 Pandemic: Realities and Perspectives of Healthcare Workers in Latin America. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020;17(8):2798. Doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph17082798>.
37. Doctors still without adequate supplies of PPE, major BMA survey finds. <https://www.bma.org.uk/bma-media-centre/doctors-still-without-adequate-supplies-of-ppe-major-bma-survey-finds>. (accessed June 21, 2020).
38. TC Çevre ve Şehircilik Bakanlığı, Çevre Yönetimi Genel Müdürlüğü. Tek kullanımlık maske, eldiven gibi kişisel hijyen malzeme atıklarının yönetiminde COVID-19 tedbirleri. <https://webdosya.csb.gov.tr/db/cygm/icerikler/gng2020-16-cov-d-19-20200408101457.pdf> (accessed June 21, 2020).
39. Covid-19 Hastalığına Yönelik Sağlık Kuruluşu, Personel Ve Faaliyet Türüne Göre Kullanılması Önerilen Koruyucu Ekipmanlar. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/enfeksiyon-kontrol-onlemleri/KISISEL_KORUYUCU_EKIPMAN_KULLANIMI.pdf (accessed June 21, 2020).
40. Yu EYT, Leung WLH, Wong SYS, Liu KSN, Wan EYF, HKCFP. Executive and Research Committee. How are family doctors serving the Hong Kong community during the COVID-19 outbreak? A survey of HKCFP members. *Hong Kong Med J* 2020;26(3):176-83. Doi: <https://doi.org/10.12809/hkmj208606>.

Guillain-Barre Syndrome Followed in the Pediatric Intensive Care Unit; 3-year Experience

Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Guillain Barre Sendromu Olguları;
3 Yıllık Deneyim

Halil Keskin¹, Filiz Keskin², İbrahim Halil Basaslan³, Huseyin Tan²

¹ Division of Pediatric Intensive Care Unit, Department of Pediatrics, Ataturk University Faculty of Medicine, 25240, Erzurum, Turkey

² Division of Pediatric Neurology, Department of Pediatrics, Ataturk University Faculty of Medicine, 25240, Erzurum, Turkey

³ Department of Pediatrics, Ataturk University Faculty of Medicine, 25240, Erzurum, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Halil Keskin

Division of Pediatric Intensive Care Unit, Department of Pediatrics, Ataturk University Faculty of Medicine, 25240, Erzurum, Turkey

T: + 90 442 344 68 91 E-mail : keskinpediatrize@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 06.01.2021 Kabul Tarihi / Accepted : 31.03.2021

Orcid :

Halil Keskin, <https://orcid.org/0000-0003-4491-1327>

Filiz Keskin, <https://orcid.org/0000-0001-8166-5773>

İbrahim Halil Basaslan, <https://orcid.org/0000-0002-5688-9641>

Huseyin Tan, <https://orcid.org/0000-0003-3331-1828>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(2):231-237) DOI: 10.31832/smj.855110

Abstract

Objective	After the poliomyelitis eradicated, Guillain-Barre Syndrome (GBS) is the most common cause of acute flaccid paralysis in healthy child. It is one of the neuromuscular disorders required treatment to pediatric intensive care unit. Aim of this study is to present the three-year's experience of caring for patients with GBS admitted the PICU in the university hospital.
Materials and Methods	Patients who were admitted to the PICU with diagnosed GBS between March 2016 and March 2019 were evaluated retrospectively.
Results	Twenty-two patients were diagnosed with GBS during study period. Seven of them needed PICU in 8 admissions, and they formed the study group. Four of them were female and 3 of them were male. They were 3 to 12 years old. All of them were admitted in the PICU because of respiratory distress symptoms. The paralysis followed a nonspecific respiratory or gastrointestinal infection by 3 to 7 days, and ascending progress was present. Intravenous immunoglobulin infusion was administered in all patients. Five of them need to plasmapheresis and mechanical ventilator support. Stay to PICU length was 2 to 87 days and hospitalization length was 14 to 98 days. All of them were discharged, and became able to walk unaided.
Conclusion	Our results show that PICU follow-up is very important in children with GBS. Although duration of mechanical ventilation, and hospitalization length is long, prognosis is good with effective management strategies.
Keywords	Guillain-Barre syndrome; plasmapheresis; intravenous immunoglobulin; pediatric intensive care unit

Öz

Amaç	Poliomyelit eradike edildikten sonra akut flask paralizinin sıklıkla çocuklardaki en sık nedeni Guillain-Barre Sendromu (GBS) olmuştur. GBS, çocuk yoğun bakım (ÇYB) ünitesinde tedavi olmayı gerektiren nöromusküler hastalıklardan birisidir. Bu çalışmanın amacı, GBS tanısı ile ÇYB ünitesinde yatırılarak tedavi edilen hastalarla ilgili bir üniversite hastanesinin üç yıllık deneyimini sunmaktır.
Gereç ve Yöntemler	Mart 2016 ve Mart 2019 tarihleri arasında GBS tanısı ile ÇYB ünitesinde takip edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.
Bulgular	Çalışma süresi boyunca 22 hasta GBS tanısı aldı. Bu hastalardan 7 tanesinin ÇYB ünitesinde takip edilmesi gerekti. Bu 7 hastanın 8 yatışı çalışma grubunu oluşturdu. Dört tanesi kız, 3 tanesi erkek idi. Yaşları 3 ile 12 yıl arasındaydı. Hastaların tümü solunum sıkıntısı semptomları ile ÇYB ünitesine yatırıldı. Hastalarda asendan paralizinin başlangıcından 3 ile 7 gün önce nonspesifik bir solunum yolu enfeksiyonu veya gastrointestinal enfeksiyon vardı. Tüm hastalara intravenöz immunoglobulin infüzyonu verildi. Beş hasta yatışında plazmaferez tedavisine ve mekanik ventilasyon desteğine ihtiyaç duyuldu. ÇYB ünitesinde yatış süresi 2 ile 87 gün ve hastanede yatış süresi 14 ile 98 gün idi. Hastaların hepsi taburcu edildi ve yardımsız yürüyebildi.
Sonuç	Sonuçlarımız, GBS tanılı hastalarda ÇYB takibinin çok önemli olduğunu gösterdi. Mekanik ventilatörde kalma süresi ve hastanede yatış süresi çok uzun olmasına rağmen, etkili bir ÇYB desteği ile bu hastalarda prognoz iyidir.
Anahtar Kelimeler	Guillain-Barre sendromu; plazmaferez; intravenöz immunoglobulin; çocuk yoğun bakım ünitesi

INTRODUCTION

After the poliomyelitis eradicated, Guillain-Barre syndrome (GBS) is the most common cause of acute flaccid paralysis in healthy children.^{1,2} One of the proposed mechanisms for GBS is that an antecedent infection such as nonspecific respiratory or gastrointestinal infection evokes an immune response. The result is an acute polyneuropathy. The classic presentation of GBS begins with paresthesia in the toes and fingertips followed by lower extremity symmetric or rarer asymmetric weakness. This may ascend over hours to days to involve the arms. The muscles of respiration are affected in severe cases.^{3,4} Autonomic dysfunction occurs in approximately one-half of children with GBS.^{5,6} The initial diagnosis of GBS is based upon the clinical presentation. Cerebrospinal fluid (CSF) assessment, electrodiagnostic studies and magnetic resonance imaging (MRI) are the supportive diagnostic approaches. GBS treatment includes administration of IVIG and plasmapheresis (PF) in addition to supportive therapy. In some patients, GBS is one of the neuromuscular disorders required treatment to pediatric intensive care unit (PICU).⁷ Aim of this study is present the three-year's experience of caring for patients with GBS admitted the PICU in the university hospital.

MATERIALS and METHODS

This study is designed as a single-center retrospective and descriptive study (Ataturk University Faculty of Medicine, Division of PICU). Seven patients (with 8 admissions) who were admitted to the PICU with the complaints of GBS between March 2016 and March 2019 were included in this study. Medical records of these patients were evaluated and the clinical features of the ones who were followed in the PICU are presented. Age, gender, symptoms and signs on admission, indications for PICU admission, applied treatments, length of stay in the PICU, total length of hospital stay and the outcomes were noted from the medical records.

Mean \pm SD was given for numerical data, and number and

percent were given for nominal data.

Approval for the study was obtained from the Faculty of Medicine of Ataturk University ethics committee (Ethics Committee Year/Number: 26.09.2019/20). The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

RESULTS

Twenty-two patients were diagnosed with GBS during study period. Seven of them needed PICU in 8 admissions, and they formed the study group. Four of them were female and 3 of them were male. They were 3 to 12 years old. All of them were admitted in the PICU because of respiratory distress symptoms. The paralysis followed a nonspecific respiratory or gastrointestinal infection by 3 to 7 days, and ascending progress was present.

After appearance of lower extremity weakness, respiratory distress symptoms were progressed rapidly in some patients (pt1, pt3, pt4, pt5, pt7) while the others (pt2, pt6) had a slow progression. Patient 6 stayed only for two days in the PICU due to respiratory distress. After an uneventful two weeks, he developed respiratory insufficiency again and readmitted to PICU.

Intravenous immunoglobulin infusion was administered in all patients (1 g/kg/d for 12h IV infusion, 2 times). When mechanical ventilation support was required or previously present need was still going on (pt3, pt4, pt5, pt6b, pt7), PF was performed (daily 1.5 volumes PF for 5 times), after 72h of IVIG administration.

All patients, who needed mechanical ventilation support developed pneumonia and all had facilitating factors of pneumonia (hypersalivation, aspiration). In addition, some other complications like sepsis, acute respiratory distress syndrome (ARDS), acute renal failure (ARF), and Steven Johnson Syndrome (SJS) were also developed in some patients. Three of them (pt4, pt5, pt7) were needed

tracheostomy. All patients were discharged, and became able to walk unaided. Individual demographic and clinical features of the patients shown in Table 1.

Patient Number	1	2	3	4	5	6a	6b	7	
Age(year)/Gender	8/M	10/F	12/F	4/F	6/M	12/M		3/F	
Indication for PICU	RM	RM	RF	RF	RF	RD	RF	RF	
PRISM 3 score	0	0	11	0	9	6	6	12	
Neurologic Symptoms	Bulbar weakness	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes
	Upper extremity weakness	No	Yes(4/5)	Yes(2/5)	Yes(3/5)	Yes(1/5)	Yes(4/5)	Yes(2/5)	Yes(0/5)
	Lower extremity weakness	Yes(3/5)	Yes(4/5)	Yes(1/5)	Yes(1/5)	Yes(1/5)	Yes(3/5)	Yes(1/5)	Yes(0/5)
	Facial weakness	Yes	Yes	No	Yes	No	No	No	No
	Extraocular muscle weakness	Yes	No	No	Yes	No	No	No	No
	Neck weakness	No	No	Yes	Yes	Yes	No	No	No
	6th cranial nerve involvement	Yes	No	No	No	No	No	No	No
	7th cranial nerve involvement	Yes	No	No	Yes	No	No	No	No
	Areflexia	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Autonomic Dysfunction	Bradycardia	Yes	No	No	No	No	No	No	No
	Tachycardia	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
	Hypotension	No	No	No	No	No	No	No	Yes
	Hypertension	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
	Paralytic ileus	Yes	No	No	No	No	No	No	Yes
LP time after PICU admitted (d)/ACD	1/None			10/Yes	1/None			2/None	
EMG time after PICU admitted (d)/EMG Result	1/N and 7/AMAN	3/ AMSAN	6/N and 22/ AMSAN	22/ AMAN	13/ AMSAN	4/ AMSAN	10/ AMSAN	5/AMAN And 18/ AMAN	
MRI time after PICU admitted (d)/MRI Result	10/N	6/N			1/Pointed GBS*		7/N	30/Pointed GBS*	
Mechanic ventilation (d)	0	0	11	45	41	0	15	25	
Treatment	IVIG	IVIG	IVIG+PF	IVIG+PF	IVIG+PF	IVIG	IVIG+PF	IVIG+PF	
PICU/Hospital stay (d)	8/14	5/14	25/33	59/98	87/95	2/14	22/43	63/90	
Complications	None	None	P,S,ARF	P,S,ARDS	P,S	None	P,S	P,S,SJS	
Tracheostomy placement/decanulation time after diagnosed (d)				44/No	25/120			21/No	
Symptom onset time before PICU admit (d)	2	6	2	1	2	10	46	2	
Aided walking/ Walking time after diagnosed (d)	14/60	90/180	30/60	130/180	87/210	No	55/120	180/270	
ACD: albuminocytologic dissociation, AMAN: acute motor axonal neuropathy, AMSAN: acute motor sensory axonal neuropathy, ARDS: acute respiratory distress syndrome, ARF: acute renal failure, CT: computed tomography, EMG: electromyography, F: Female, GBS: Guillain-Barré syndrome, IVIG: intravenous immunoglobulin, LP: lumbar puncture, M: male, MRI: magnetic resonance imaging, N: normal, P: pneumonia, PF: plasmapheresis, PICU: pediatric intensive care unit, PRISM: pediatric risk of mortality, RD: respiratory distress, RF: respiratory failure, RM: respiratory monitoring, S: sepsis, SJS: Steven Johnson syndrome, *: extensive contrast enhancement of nerve roots									

DISCUSSION

Respiratory failure is one of the most serious complications of GBS. These patients should be followed in intensive care unit for close monitorization and mechanical ventilation support. In adult population, about a third of patients of GBS require mechanical ventilation.⁸ In a study⁹ whom all GBS patients had been evaluated during one-year period, 17.3% of the patients needed mechanical ventilation. In another study, in which nine-years period had been evaluated, the same ratio was 9.5%.¹⁰ It has been reported that 75% of GBS patients who had been admitted to PICU, needed mechanical ventilation.¹¹ In our study, 21.7% of all admissions with the diagnosis of GBS needed mechanical ventilation. This ratio was apparently higher (62.5%) among admissions to PICU.

Our patients who were admitted at PICU showed three clinical conditions. In two admissions (pt1 and pt2), patients had bulbar weakness, hypersalivation and moderate tachypnea, and only respiratory monitorization was done. In one admission (pt6), the patient had respiratory distress without bulbar weakness. He needed noninvasive respiratory support. In five admissions (pt3, pt4, pt5, pt6b, pt7), the patients had bulbar weakness and respiratory failure, so they needed invasive mechanical ventilation support.

The frequency of acute or acute-on-chronic neuromuscular disorders among PICU admissions are reported to be very low.⁷ During the study period, approximately 900 admissions occurred in our PICU, and the frequency of admissions for GBS was extremely low among total PICU admissions (less than 1%). Although the frequency was very low, it was an important group of patients due to the prolonged hospitalization in PICU.

Diagnosis of GBS depends on the clinical findings. All of our patients had typical findings with ascending progression of flaccid paralysis with preceding respiratory or gastrointestinal infection. One of the patients (pt1), although onset was classical, had silent ascending progression, pos-

itive tendon reflexes and symptoms of pronounced autonomic dysfunction. Although positive tendon reflex is an atypical finding for GBS, it has been reported in about 10% of the patients.¹²

The supportive diagnostic approaches for GBS include CSF assessment, electromyography (EMG) and MRI. Analysis of CSF may show albuminocytologic dissociation. Electromyography may demonstrate acute motor axonal neuropathy (AMAN) or acute motor sensory axonal neuropathy (AMSAN). MRI may demonstrate extensive contrast enhancement of nerve roots. But all of these supportive diagnostic approaches may be normal.^{13,14} CSF analysis was performed in 4 of 8 admissions at our patients. In patients in whom CSF analysis was performed in early phase (pt1, pt5, pt7), albuminocytologic dissociation was not determined. On the other hand, it was determined in pt4. Her CSF was analyzed on the 10th day. EMG was performed in all patients. While the first EMGs were normal in pt1 and pt3 (in first and 6th day, respectively) subsequent ones demonstrated AMAN (pt1, 7th day) and AMSAN (pt3, 22nd day). In remaining patients, the first EMGs (performed 3rd to 22nd days) demonstrated AMAN or AMSAN. MRI was performed in 5 of 8 admissions. While two patients (pt5, 1st day and pt8, 30th day) had extensive contrast enhancement of nerve roots, in three (pt1, 10th day; pt2 6th day and pt6b, 7th day) MRI was normal. Not all patients had the expected results for GBS in supportive diagnostic approaches. This finding emphasizes again the importance of the clinical approach.

Autonomic dysfunction is reported in approximately one half of the children with GBS.^{5,6} Our patients had tachycardia in all admissions and hypertension in 6 admissions. It is not clear whether these symptoms are the result of autonomic dysfunction or not. Because some other environmental factors can result in tachycardia and hypertension. The symptoms of autonomic dysfunction were very evident in only pt1.

Early relapses occur in about 4% of cases of childhood GBS.⁵ Early relapse was observed in only one of the seven patients. Pt6 was monitored in PICU in his first admission due to respiratory distress. Following a prominent regression, he was discharged from PICU, and readmitted two weeks later with more severe symptoms (Table 1).

In treatment, data for children is limited. Despite that guidelines from the American Academy of Neurology (AAN), treatment with IVIG or PF for children with severe GBS are suggested.^{15,16} In many centers, IVIG is preferred to PF for children because of the relative safety and simplicity of administration. Every other day or daily performed PF are being suggested by American Society for Apheresis (ASFA) as the primary treatment of GBS.¹⁷ Kesici et al. suggested a novel treatment strategy for severe GBS, called "Zipper Method".¹⁸ According to this method, each plasma exchange session was followed by IVIG administration. Preference of IVIG or PF in treatment varies between clinics. There is no difference between treatments success.^{19,20} IVIG was our first preference at the practical applications. We administered IVIG in dose of 1 g/kg/day for 2 consecutive days. After 72h of IVIG treatment, PF was performed at ineffective responses. Intravenous immunoglobulin infusion was administered in all patients. In five admissions (pt3, pt4, pt5, pt6b, pt7) enough response could not be obtained, they needed mechanical ventilation support, and plasmapheresis was performed to these patients.

All patients developed pneumonia and sepsis. All of them had facilitating factors for pneumonia (i.e. hypersalivation, aspiration) and they had rales and rhonchi at the admission to PICU, present lung infection could not be considered as ventilation associated. In some patients (pt3, pt4 and pt7), sepsis led to some other complications like ARF, ARDS and SJS.

If within one to three weeks of intubation and mechanical ventilation support still required in the patients, tra-

cheostomy is often considered. There is no consensus for optimal time to performed it among the physicians.²¹ In our practice, decision of tracheostomy is individualized according to the patient's clinical circumstances and the parent's approved. Therefore, tracheostomy performed in some patients (pt4, 44th day; pt5, 25th and pt7, 21st day). Delay in timing of pt4 was due to her parent's indecision. All discharged with tracheostomy, and only one (pt5) could be decanulated after 120 days.

The mortality rate is reported between 8% and 16% in children with GBS.^{9,11,22} The mortality risk was calculated depending on the Pediatric Risk of Mortality Score (PRISM 3)23 score of first 24 hours of PICU admission. It was between 0.8% and 8.9%. Of course the complications that developed during PICU follow-up increased this risk. We think that effective management strategies and the ability to cope with complications eliminated mortality. At this point, supportive treatment which provides by PICU becomes more important. All patients were discharged, and become able to walk unaided.

CONCLUSION

Our results show that PICU follow-up is very important in children with GBS. Although duration of mechanical ventilation, and hospitalization length is long, prognosis is good with effective management strategies.

Financial Support

This research received no specific grant from any funding agency, commercial, or not for profit sectors.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Informed consent

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Ethical approval

The authors assert that all procedures contributing to this work comply with the ethical standards of the relevant national guidelines on human experimentation in Turkey and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008. Ethics committee approval was given for this study from the Faculty of Medicine of Ataturk University (Ethics Committee Year/Number: 26.09.2019/20).

References

1. Jones HR Jr. Guillain-Barré syndrome: perspectives with infants and children. *Semin Pediatr Neurol.* 2000;7(2):91-102.
2. Chung A, Deimling M. Guillain-Barré Syndrome. *Pediatr Rev.* 2018;39(1):53-54.
3. Evans OB, Vedanarayanan V. Guillain-Barré syndrome. *Pediatr Rev.* 1997;18(1):10-16.
4. Jones HR. Childhood Guillain-Barré syndrome: clinical presentation, diagnosis, and therapy. *J Child Neurol.* 1996;11(1):4-12.
5. Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J. Clinical presentation and course of childhood Guillain-Barré syndrome: a prospective multicentre study. *Neuropediatrics.* 2007;38(1):10-17.
6. Hund EF, Borel CO, Cornblath DR, Hanley DF, McKhann GM. Intensive management and treatment of severe Guillain-Barré syndrome. *Crit Care Med.* 1993;21(3):433-446.
7. Harrar, D.B., Darras, B.T., Ghosh, P.S. Acute Neuromuscular Disorders in the Pediatric Intensive Care Unit. *Journal of Child Neurology.* 2020;35(1):17-24.
8. van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(8):469-482.
9. Koul, R.L., Alfutaisi, A. Prospective study of children with Guillain-Barre syndrome. *Indian J Pediatr.* 2008;75(8):787-790.
10. Tang J, Dai Y, Li M, Cheng M, Hong S, Jiang L, et al. Guillain-Barré syndrome in Chinese children: a retrospective analysis. *Pediatr Neurol.* 2011;45(4):233-237.
11. Bazaraa HM, Rady HI, Mohamed SA, Rabie WA, ElAnwar NH. Initial Response and Outcome of Critically Ill Children With Guillain Barre' Syndrome. *Front Pediatr.* 2019;7:378.
12. Sarnat HB. Gullian Barre Syndromme. In: Kliegman RM, Stanton BF, eds. *Nelson's Textbook of Pediatrics.* 20th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2016:3010-3013.
13. Dimachkie MM, Barohn RJ. Guillain-Barre Syndrome and Variants. *Neurologic Clinics of NA.* 2013;31:491-510.
14. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol.* 1990;27(Suppl):21-24.
15. Hughes RA, Wijdicks EF, Barohn R, Benson E, Cornblath DR, Hahn AF, et al. Practice parameter: immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2003;61(6):736-740.
16. Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, Rae-Grant AD, So YT. Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2012;78(13):1009-1015.
17. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqai N, Blogun RA, Klingel R, Meyer E, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice -Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher.* 2019;34:171-354.
18. Kesici, S., Tanyildiz, M., Yetimakman, F., Bayrakci, B. A Novel Treatment Strategy for Severe Guillain-Barré Syndrome: Zipper Method. *Journal of Child Neurology.* 2019;34(5):277-283.
19. El-Bayoumi MA, El-Refaey AM, Abdelkader AM, El-Assmy MMA, Alwakeel AA, El-Tahan H. Comparison of intravenous immunoglobulin and plasma exchange in treatment of mechanically ventilated children with Guillain Barré syndrome: a randomized study. *Crit Care.* 2011;15(4):R164.
20. Saad K, Mohamad IL, Abd El-Hamed MA, Tawfeek MS, Ahmed AE, Baseer KA, et al. A comparison between plasmapheresis and intravenous immunoglobulin in children with Guillain-Barré syndrome in Upper Egypt. *Ther Adv Neurol Disord.* 2016;9(1):3-8.
21. Mehta AB, Cooke CR, Wiener RS, Walkey AJ. Hospital Variation in Early Tracheostomy in the United States: A Population-Based Study. *Crit Care Med.* 2016;44:1506-1514.
22. Halawa EF, Ahmed D, Nada MAF. Guillain-Barré syndrome as a prominent cause of childhood acute flaccid paralysis in post polio eradication era in Egypt. *Eur J Paediatr Neurol.* 2011;15(3):241-246.
23. Bhadoria P, Bhagwat AG. Severity Scoring Systems in Paediatric Intensive Care Units. *Indian Journal of Anaesthesia.* 2008;52(Suppl):663-675.

Effect of Pneumococcal Vaccination and Other Factors on Prognosis in Patients Following with Pneumonia in Geriatric Clinic

Geriatri Kliniğinde Pnömoni Nedeniyle Takip Edilen Hastalarda Pnömonok Aşısının ve Diğer Faktörlerin Prognoza Etkisi

Veysel Suzan¹, Hakan Yavuzer¹, Osman Faruk Bayramlar², Tugce Emiroglu¹, Pinar Arman¹, Rabia Bag Soytaş¹, Damla Unal¹, Serkan Surme³, Emir Celik⁴, Alper Doventas¹, Deniz Suna Erdinçler¹

¹ Division of Geriatric Medicine, Department of Internal Medicine, Cerrahpaşa Medical Faculty, Istanbul University-Cerrahpaşa, Istanbul, Turkey

² Department of Public Health, Istanbul Medical Faculty, Istanbul University, Istanbul, Turkey

³ Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Cerrahpaşa Medical Faculty, Istanbul University- Cerrahpaşa, Istanbul, Turkey

⁴ Division of Oncology, Department of Internal Medicine, Cerrahpaşa Medical Faculty, Istanbul University, Istanbul, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Veysel Suzan

Cerrahpaşa Mahallesi Kocamustafapaşa Caddesi no:34/E Fatih/Istanbul

T: + 90 532 334 15 81 E-mail : veysel.suzan@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 24.08.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 09.03.2021

Orcid :

Veysel Suzan <https://Orcid.org/0000-0001-5741-9820>

Hakan Yavuzer <https://Orcid.org/0000-0003-2685-6555>

Osman Faruk Bayramlar <https://Orcid.org/0000-0001-7311-3258>

Tugce Emiroglu <https://Orcid.org/0000-0002-5550-6477>

Pinar Arman <https://Orcid.org/0000-0002-8228-2165>

Rabia Bag Soytaş <https://Orcid.org/0000-0002-9620-7596>

Damla Unal <https://Orcid.org/0000-0002-4424-3800>

Serkan Surme <https://Orcid.org/0000-0001-7239-1133>

Emir Celik <https://Orcid.org/0000-0001-8440-3082>

Alper Doventas <https://Orcid.org/0000-0001-5509-2625>

Deniz Suna Erdinçler <https://Orcid.org/0000-0003-1208-4750>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(2):238-245) DOI: 10.31832/779500

Abstract

Objective	The aim of our study is to analyze the patients followed with the diagnosis of pneumonia in our geriatric clinic and discuss the effect of vaccination on prognosis by questioning the status of the vaccination before infection.
Materials and Methods	Patients who were diagnosed with pneumonia in the geriatric clinic between January 2017 and December 2017 were included in the study. Demographic data, symptoms, physical examination findings, laboratory tests and radiological examinations of the patients were recorded. Pneumococcal vaccination status before the development of pneumonia was evaluated. We classified the patients in terms of prognosis as 'good' and 'poor'. Indicators of poor prognosis were determined by the presence of septic shock findings accompanying the infection, need for intensive care or death within 30 days of onset of infection.
Results	During the one-year period, a total of 47 (25%) patients with community or hospital acquired pneumonia in 186 hospitalized patients were recorded. The rates of chest x-ray findings and auscultation suggesting pneumonia were 87% and 83 %, respectively. The presence of dyspnea (p=0.008) and mental disorder (p<0.001) were significantly predictive for poor prognosis. CURB-65 (Confusion, uremia, blood pressure, age 65) (p=0.030) and PSI (Pneumonia severity index) (p=0.013) scores were significantly higher in patients with poor prognosis. Vaccinated patients had a statistically significantly better prognosis than the non-vaccinated (p= 0.003). All the patients who died (n= 7) did not have the vaccine.
Conclusion	This study demonstrated the necessity of vaccination and its positive effect on prognosis in the geriatric population.
Keywords	Elderly; pneumonia; vaccination; prognosis

Öz

Amaç	Çalışmamızın amacı pnömoni tanısı ile geriatri servisimizde izlenen hastaları analiz etmek ve enfeksiyon öncesi aşı durumunun sorgulanarak aşının prognoza etkisini tartışmaktır.
Gereç ve Yöntemler	Çalışmaya Ocak 2017- Aralık 2017 tarihleri arasında geriatri kliniğinde pnömoni nedeniyle takip edilen hastalar alındı. Hastaların demografik verileri, semptomları, fizik muayene bulguları, laboratuvar tetkikleri ve radyolojik incelemeleri kayıt altına alındı. Pnömoni gelişimi öncesinde pnömonok aşısının yapıpı yapılmadığı değerlendirildi. Hastaları prognoz yönünden 'iyi' ve 'kötü' olarak sınıflandırıldı. Kötü prognoz göstergeleri, enfeksiyona eşlik eden septik şok bulgularının varlığı, yoğun bakım ihtiyacı veya enfeksiyonun başlamasından sonraki 30 gün içinde ölüm olarak belirlendi.
Bulgular	Bir yıllık sürede servise yatırılan 186 hastanın 47'sinde (%25) yatışında veya yattığı sürede pnömoni saptandı. Pnömoniyi düşündüren akciğer grafisi bulgularının oranı %87 ve oskültasyon bulgularının oranı % 83 idi. Dispne (p=0,008) ve mental bozukluğun olması (p<0,001) kötü prognoz için anlamlı istatistiksel fark oluşturmaktaydı. KÜSK-65 (Konfüzyon, üremi, solunum sayısı, kan basıncı, 65 yaş üstü) (p=0,030) ve PŞİ (pnömoni şiddet indeksi) (p=0,013) skoru kötü prognozu olanlarda anlamlı olarak daha yüksekti. Aşı olanlar olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı, daha iyi prognozlaydu (p=0,003). Kaybedilen 7 hasta da aşı almamıştı.
Sonuç	Bu çalışma geriatrik popülasyonda, aşılamamın gerekliliğini ve prognoz üzerine olumlu etkisini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler

Yaşlı; pnömoni; aşılama; prognoz

INTRODUCTION

The proportion of geriatric patients in population is increasing day by day and infections are about 1/3 of the primary causes of mortality. Infections are clinically less severe compared to younger patients but cause serious morbidity and mortality by affecting vital functions.¹ Reduction of protective physiological mechanisms such as cough reflex and ciliary activity in the elderly patients facilitate the lower respiratory tract infections. Pneumonia accounts for 90% of lower respiratory tract infections. The frequency of pneumonia increases exponentially with aging. While the incidence of pneumonia is 18.2% in the age group of 65 to 69 years, this rate increases up to 52.3% in the age group of 85 years and above.² Pneumonia is the most common cause of death due to infection.³ Ninety percent of deaths due to pneumonia are seen in the geriatric population.⁴

Pneumonia is classified according to the place and causes of the disease such as developing in the community, developing in the hospital, related to health care, and ventilator related. This classification helps for the management and treatment of the disease. In addition to these classifications, scoring systems have been developed to determine treatment preference. Scoring systems can reduce the mortality rate by identifying vulnerable patients and avoid unnecessary hospitalizations. CURB-65 (Confusion, uremia, blood pressure, age 65) and PSI (Pneumonia Severity Index) have been developed for pneumonia cases seen in the community.⁵

Pneumococcal vaccine is recommended for all geriatric patients.⁶ The main components of pneumococcal vaccines are capsule polysaccharides. The capsule is the most important virulence factor that protects pneumococci from being inactivated and killed by phagocytic cells.⁷ The polysaccharide antigen in the capsule stimulates the formation of IgM antibodies specific for that serotype. These antibodies increase opsonization, phagocytosis and killing of bacteria. The aim of pneumococcal vaccination is

to stimulate the immunoglobulin-G response by inducing mucosal immunity and immunological memory, as well as stimulating effective antibodies against pneumococci.⁸ There are two types of vaccines used in adults to prevent pneumococcal diseases; polysaccharide pneumococcal vaccine (PPV) and pneumococcal conjugated vaccine (PCV).⁹ Anyone older than sixty years old should firstly receive PCV13 and then PPV23.⁶

The aim of this study is to analyze the patients who were followed up in our geriatric clinic with the diagnosis of pneumonia according to age groups (between 65 and 84 years, older than 84 years) and prognosis (good or poor) and to discuss the effect of the vaccine on the prognosis by questioning the vaccination before infection.

MATERIALS and METHODS

This study is a descriptive and cross-sectional study. Sixty-five years and older patients who were hospitalized in our geriatric clinic between January 2017 and December 2017 with the diagnosis of pneumonia were included in the study. Demographic data, additional diseases, symptoms and physical examination findings, laboratory and radiological examinations of the patients were recorded. Pneumococcal vaccination status before the development of pneumonia and post-infection mortality rates at the 6th and 12th months were evaluated. Modified Charlson comorbidity scores for all patients; CURB-65 and PSI values were calculated for patients with community-acquired and health-care-associated pneumonia.^{5,10} CRP (C-reactive protein), procalcitonin, leukocyte and neutrophil values on the day of diagnosis of pneumonia (+/- 24 hours), on the 3rd day (+/- 24 hours) and on the 7th day (+/- 24 hours) were recorded. The diagnosis of pneumonia was made by evaluating the clinical, radiological and laboratory findings of the patients in line with the recommendations of international guidelines.¹¹ Fever was defined as body temperature measurement over 37.7 °C.

The most important independent and dependent variables

of the study were “between 65-84 years or 84 years and older patients” and “patients with good or bad prognosis”, respectively. Indicators of poor prognosis were determined as the presence of septic shock findings accompanying the infection, need for intensive care, or death within 30 days of onset of infection. Mann Whitney U test was used to compare the means of two non-parametric groups containing continuous data and determine the significant difference between them. The importance of categorical groups was examined with chi-square test. Friedman variance analysis was used for the analysis of continuous and more than two dependent nonparametric groups and then Wilcoxon signed-rank test was used for post-hoc analysis. For the evaluation of prognosis, logistic regression analysis was used. The results were evaluated at 95% confidence interval and statistical significance level was defined as p value less than 0.05. The analyzes were performed using IBM SPSS - 21 (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, Illinois, USA). This study was approved by the Ethics Committee of Cerrahpasa Medical Faculty (Approval number 2019-186106)

RESULTS

During the one-year period, a total of 47 (25%) patients with pneumonia in 186 hospitalized patients were recorded. Nineteen (40%) of these patient were community-acquired pneumonia (CAP); 7 (15%) had health-care-associated pneumonia (HCAP); 21 (45%) were hospital-acquired pneumonia (HAP). The median age was 83 (range, 65-104), thirty (64%) of the cases were male and 17 (36%) were female. When the patients were evaluated according to age groups, 26 (55%) patients were found in the 65-84 age group and 21 (45%) were detected in group over 84 years. When the patients were evaluated according to age groups; diabetes incidence and male to female ratio in the 65-84 age group; in the over 84 years of age group, the rate of dementia was statistically significantly high ($p=0.024$; $p=0.007$; $p=0.007$ respectively). Demographic data, accompanying diseases and pneumonia types of patients according to age groups are given in Table 1.

Table 1. Demographic Data, Accompanying Diseases and Pneumonia Types of Patients According to Age Groups

	Total (n, %)	65-84 age (n)	>84 age (n)	P
Number of patients	47	26	21 (45)	
Age (year) mean \pm standard deviation	82,72 \pm 9,48	76,19 \pm 6,24	90,81 \pm 5,82	
Male / Female	30(64)/17(36)	21 / 5	9/ 12	
Hypertension	36 (76)	21	15	0,505
Diabetes mellitus	22 (46)	16	6	0,024
COPD	17 (36)	11	6	0,330
Hearth failure	12 (25)	8	4	0,360
Cerebrovascular diseases	7 (15)	3	4	0,684
Chronic renal failure	21 (44)	13	8	0,414
Malignancy	8 (17)	4	4	1,000
Demantia	15 (32)	4	11	0,007
Community acquired pneumonia	19 (40)	10	9	0,760
Hospital acquired pneumonia	21 (44)	12	9	0,821
Health care associated pneumonia	7 (15)	4	3	1,000
Ventilator associated pneumonia	3 (6)	1	2	0,579

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease

Cough (72%) and dyspnea (61%) were the two most common symptoms. The rates of chest x-ray findings and auscultation suggesting pneumonia were 87% and 83 %, respectively. Pleural effusion was seen in 17 (36%) patients. Sixty-one percent of the patients with signs of auscultation were bilateral. There was no reproduction in all blood cultures (n = 33) taken. When evaluated according to obtaining sputum culture; sputum culture could be obtained from 10 (38%) patients in the 65-84 age group and 2 (9%) patients in the over 84 years age group and it was found statistically significantly higher in 65-84 age group ($p = 0.024$). Sputum culture was positive in 6 of 12 patients. Three patients had pseudomonas and one each patient had acinetobacter, escherichia coli and serratia growth. The symptoms, clinical and radiological findings of patients according to age groups are given in Table 2.

Table 2. Symptoms, Clinical and Radiological Findings of Patients According to Age Groups

	Total(n, %)	65-84 age (n)	>84 age (n)	p
Cough	34 (72)	20	14	0,435
Sputum	27 (57)	14	13	0,579
Dyspnea	29 (61)	17	12	0,563
Mental disorder	13 (28)	8	5	0,596
Fever	21 (45)	13	8	0,414
Hypothermia	1 (2)	1	0	1,000
Hemoptysis	1 (2)	0	1	0,447
Auscultation findings	39 (83)	23	16	0,440
Pulmonary radiography signs	41 (87)	24	17	0,386
Pleural effusion	17 (36)	10	7	0,716
Sputum extractability	12 (25)	10	2	0,025

We classified the patients in terms of prognosis as 'good' and 'poor'. There was no significant difference in prognosis in the 65-84 and over 84 years of age groups ($p = 0.436$). When the mortality was evaluated from the date of hospitalization; 7 patients in the first month, 17 patients in six months and 24 patients in 12 months died. After pneumonia, the 12-month mortality was significantly higher in the over 84 years of age group than in the 65-84 years of age group ($p = 0.007$). The presence of dyspnea and mental disorder were significantly predictive for poor prognosis ($p = 0.008$; $p < 0.001$). When pneumonia was classified according to the place and causes of the disease (community, hospital, health care, aspiration), there was no significant difference in prognosis. CURB-65 and PSI scores were significantly higher in those with poor prognosis ($p = 0.030$; $p = 0.013$). When the number of comorbidity and modified Charlson comorbidity index score were evaluated in terms of prognosis, no significant difference was found ($p = 0.865$; $p = 0.700$). Evaluation of prognosis according to risk factors is given in Table 3. While 18 (38%) of the patients were previously vaccinated for pneumonia, 29 (62%) were not.

Table 3. Evaluation of Prognosis According to Risk Factors

	Good (n, %)	Poor (n, %)	p
Age 65-84	20 (77)	6 (23)	0,435
Age >84	14 (67)	7 (33)	
6 months mortality			0,108
Age 65-84	19 (73)	7 (27)	
Age >84	10 (50)	10 (50)	
12 months mortality			0,007
Age 65-84	17(65)	9(35)	
Age >84	5 (25)	15 (75)	
COPD with/without	14 (82) 20 (66)	3 (18) 10 (34)	0,321
Heart failure with/without	6 (50) 28(80)	6 (50) 7 (20)	0,065
Chronic renal failure with/without	13 (62) 21 (81)	8 (38) 5 (19)	0,197
Dyspnea with/without	17 (59) 17 (95)	12 (41) 1 (5)	0,008
Mental disorder with/without	4 (31) 30 (88)	9 (69) 4 (12)	<0,001
Fever with/without	17 (81) 17 (65)	4 (19) 9 (35)	0,236
Acute renal failure with/without	6 (55) 28 (78)	5 (45) 8 (22)	0,246
Community acquired pneumonia with/ without	15 (79) 19 (68)	4 (21) 9 (32)	0,515
Hospital acquired pneumonia with/ without	13 (62) 21 (81)	8 (38) 5 (19)	0,151
Health care associated pneumonia with/ without	6 (86) 28 (70)	1 (14) 12 (30)	0,655
Ventilator associated pneumonia with/ without	1 (33) 33 (75)	2 (67) 11 (25)	0,181
Single antibiotic usage	25 (73)	9 (27)	1,000
Multiple antibiotic usage	9 (69)	4 (31)	
Vaccination status positive/negative	17 (94) 15 (52)	1 (6) 14 (48)	0,003
Number of comorbidities	2,65±1,34	2,85±1,72	0,865
Modified Charlson comorbidity index score *	7,71±2,30	8,38±3,17	0,700
CURB-65 score*	1,71±0,71	3,00±1,41	0,030
PSI score*	114,05±25,29	164,60±42,03	0,013

* Mean ± standard deviation
COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; CURB-65: Confusion, uremia, blood pressure, age 65; PSI: Pneumonia Severity Index

All the vaccinated patients had received PCV13 and three of them also had PPV23 vaccine one year after the administration of PCV13. Ninety-four percent of those who had the vaccination and only 52% of those who did not have vaccination had good prognosis. Vaccinated patients had a statistically significantly better prognosis than those without vaccination ($p = 0.003$). All 7 patients who were

deceased, did not receive the vaccine. It is summarized in Figure 1.

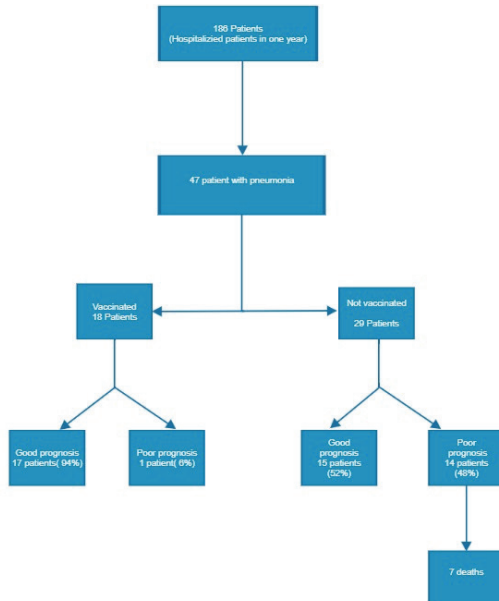


Figure 1. Vaccination, prognosis and mortality status

In the Friedman analysis, the first day of diagnosis and treatment of pneumonia cases were evaluated as day 0th. The changes in laboratory parameters on 0th, 3th and 7th days were statistically significant for the leukocyte and neutrophil counts, the levels of CRP and procalcitonin ($p=0,006$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$, respectively). On the other hand, the leukocyte and neutrophil counts on 0th day; the CRP and procalcitonin measurements on day 7th made a significant difference. When these 4 parameters were compared according to age groups, no significant difference was found for the 0th, 3th and 7th days. Statistical analysis, mean and median values of these dependent parameters according to age groups 0th, 3th and 7th days are summarized in Table 4.

In univariate regression analysis; dyspnea, vaccination for pneumonia, mental disorder, CURB-65 and PSI parameters were found to be associated with poor prognosis.

Table 4. Analysis of laboratory parameters by age groups on day 0 th , day 3 th and day 7 th							
		Day 0		Day 3		Day 7	
Age		65-84	>84	65-84	>84	65-84	>84
WBC*	Mean \pm sd	8503 \pm 4938	9414 \pm 5004	8741 \pm 4467	8085 \pm 4414	7771 \pm 3240	8210 \pm 3930
	Median	7950	8600	7850	7500	7800	7500
	p	0,615		0,517		0,835	
Friedman p 0,006		Group making significant difference on day 0					
CRP*	Mean \pm sd	79,4 \pm 71,6	71,8 \pm 67,9	75,4 \pm 68,2	65,8 \pm 61,3	28,7 \pm 26,0	57,5 \pm 79,0
	Median	50	53	58	48	24,5	36
	p	0,708		0,532		0,199	
Friedman p<0,001		Group making significant difference on day 7					
PRC*	Mean \pm sd	1,01 \pm 1,92	1,19 \pm 3,21	1,02 \pm 1,65	0,82 \pm 1,46	0,56 \pm 0,83	0,31 \pm 0,47
	Median	0,41	0,18	0,22	0,14	0,27	0,15
	p	0,313		0,392		0,340	
Friedman p<0,001		Group making significant difference on day 7					
NEU*	Mean \pm sd	6892 \pm 4552	7076 \pm 4958	6433 \pm 4134	5705 \pm 4288	5342 \pm 3127	5827 \pm 4025
	Median	5950	6300	4900	4600	4600	4900
	p	0,889		0,370		0,917	
Friedman p<0,001		Group making significant difference on day 0					

*WBC: white blood cell; CRP: C reactive protein; PRC: procalcitonine; NEU: neutrophile

There was no relationship between fever, modified Charlson comorbidity index and number of comorbidities and poor prognosis. Table 5 shows the odds ratio (OR), confidence intervals (CI) and p values of these parameters.

	OR	CI	P
Dyspnea	0,08	0,01-0,71	0,023
Vaccination status	16,0	1,82-140,54	0,012
Mental Disorder	16,87	3,49-81,38	<0,001
CURB-65	4,60	1,02-20,69	0,047
PSI	1,05	1,00-1,09	0,022
Modified Charlson comorbidity index	1,10	0,86-1,42	0,415
Number of comorbidities	1,10	0,70-1,72	0,670
Fever	0,44	0,11-1,72	0,241

*OR: odds ratio, CI: confidence intervals
CURB-65: Confusion, uremia, blood pressure, age 65; PSI: Pneumonia Severity Index

DISCUSSION

In geriatric patients, symptoms and signs are less commonly seen than in young people and this causes delays in diagnosis. At the same time, due to the weakness of its compensatory mechanisms, organ failure develops more easily. The effect of vaccine on prognosis is important in this study which refers on patients with pneumonia, the foremost cause of geriatric death. This study demonstrated the need for vaccination and specific assessments for the elderly population.

In the study of 101 geriatric patients with community-acquired pneumonia by Riquelme et al., the two most common symptoms were dyspnea (71%) and cough (67%), similar to our study.¹² The rate of mental disorder (27%) was also similar to our study.¹² In a study with 1474 patients, fever and pleuritic pain were less and mental disorder was more common in the group over 80 years old than in the young group.¹³ This suggests that mental disorder may become more important than fever as a symptom in pneumonia in the geriatric population. When the symptoms, signs and radiological findings were evaluated

in our study, there was no statistically significant difference between 65-84 and over 84 years of age group except 'sputum extractability'. One of the reasons why we receive less sputum in the over 84 years of age group than in the between 65-84 age group may be the decrease in ciliary activity with aging. In our study, 57% of patients identified sputum as a symptom, 43% of them gave appropriate samples and 50% of appropriate samples were found to be causal. In an article on community-acquired pneumonia, similar to our study, 61% of 97 patients described sputum, while 45% were able to give appropriate samples, and 51% of appropriate samples were found to be causative.¹⁴ In studies, the detection rate of causative agent in sputum is between 21-63%.¹⁵

Mortality rate, which is changing between 1-5% in outpatient community-acquired pneumonia cases, can increase to 12% in hospitalized patients or with risk factors and up to 40% in cases requiring intensive care.^{11,16} Özmen et al. divided the patients who had pneumonia into two groups as between 75-84 and over 84 years old. There was found no significant difference between these two groups in terms of prognosis in accordance with our study. Also the mortality rate was 11% similar to our study (%15).¹⁷ In our study, we think that the mortality rate was slightly higher because in addition to community-acquired pneumonia, there were cases of hospital acquired, health care associated and ventilator-associated pneumonia, and eleven of our patients had intensive care requirement during hospitalization.

Kaplan et al. found a 1-year mortality rate of 40% in geriatric patients with community-acquired pneumonia.¹⁸ In our study, one-year mortality rate was 51%. CURB-65 and PSI scores were significantly higher for poor prognosis; there was no statistically significant difference between the number of comorbidity and modified Charlson comorbidity index score with good prognosis. In addition, univariate regression analysis showed that CURB-65 and PSI were associated with poor prognosis, whereas modified Charl-

son comorbidity index score and number of comorbidity were not associated with poor prognosis. These findings revealed that CURB-65 and PSI index are superior to the number of comorbidities and the modified Charlson comorbidity index in predicting prognosis for pneumonia especially in the elderly patients. The CURB-65 and PSI tests can easily be used in clinical practise due to their similar efficacy.¹⁹ In the CAPNETZ study that was studied with 1349 patients over 65 years of age, mortality was higher in patients with a high CURB-65 score, similar to our study.²⁰ No statistically significant difference was found between fever and poor prognosis and no correlation was found in univariate regression analysis, also. The reasons why fever is less common in the geriatric population compared to young people are thought to be the decrease in the production of endogenous pyrogens, hypothalamic changes and changes in brown fat tissue.²¹

While 94% of the 18 vaccinated patients had a good prognosis, only 52% of 29 non-vaccinated patients had a good prognosis. In the literature, there is no randomized placebo-controlled efficacy study performed with PPV23 in the population over 65 years old.²² Looking at randomized controlled studies on PPV23, it turns out that there is a protective effect against invasive lung disease in the elderly population.²² In randomized controlled trials with PCV13, it reduces the risk of all-cause pneumonia, invasive pulmonary disease and pneumococcal pneumonia.²³

Limitation

Our study had several limitations. First, it was conducted in a single centre. Second, our sample size was low. The reason for this is that only patients hospitalized in the geriatric service were included in the study.

CONCLUSION

Dyspnea and mental disorder of elderly patients should be not overlooked due to association with poor prognosis in the geriatric population with pneumonia. It is important to calculate at least one of the CURB-65 and PSI scores

in geriatric patients, as it will give an idea in terms of prognosis. Most importantly, this study demonstrated the necessity of vaccination and its positive effect on prognosis in the geriatric population.

This study was approved by the Ethics Committee of Cerrahpasa Medical Faculty (Approval number 2019-186106).

References

- Crossley KB, Peterson PK. Infections in the elderly. *Clin Infect Dis* 1996;22(2):209-215. doi:10.1093/clinids/22.2.209
- Lyons PG, Kollef MH. Prevention of hospital-acquired pneumonia. *Curr Opin Crit Care* 2018;24(5):370-378. doi:10.1097/MCC.0000000000000523
- Küçükardalı Y, Öncül O, Nalbant S ve ark. Yaşlı popülasyonda toplum kökenli pnömöni olguları. *Geriatrici* 2001; 4: 59-62.
- Hyattsville MD. Advance report of final mortality statistics: monthly vital statistics report: National Center for Health Statistics, 1987; DHHS publication no (PHS) 87-1120
- Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu *Türk Toraks Dergisi*, 2009
- Şenol E, Azap A, Erbay A et al. Pneumococcal vaccine as one of the immunization coverage targets for adulthood vaccines: A consensus report of the Study Group for Adult Immunization of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases]. *Klimik Derg* 2018
- Cillóniz C, Amaro R, Torres A. Pneumococcal vaccination. *Curr Opin Infect Dis* 2016;29(2):187-196. doi:10.1097/QCO.0000000000000246
- Berical AC, Harris D, Dela Cruz CS et al. Pneumococcal Vaccination Strategies. An Update and Perspective. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13(6):933-944. doi:10.1513/AnnalsATS.201511-778FR
- Sings HL. Pneumococcal conjugate vaccine use in adults - Addressing an unmet medical need for non-bacteremic pneumococcal pneumonia. *Vaccine* 2017;35(40):5406-5417. doi:10.1016/j.vaccine.2017.05.075
- Beddhu S, Bruns FJ, Saul M, Seddon P, Zeidel ML. A simple comorbidity scale predicts clinical outcomes and costs in dialysis patients. *Am J Med* 2000;108(8):609-613. doi:10.1016/s0002-9343(00)00371-5
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44 Suppl 2:S27-S72. doi:10.1086/511159
- Riquelme R, Torres A, el-Ebiary M, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly. Clinical and nutritional aspects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(6):1908-1914. doi:10.1164/ajrcm.156.6.9702005
- Fernández-Sabé N, Carratalà J, Rosón B, et al. Community-acquired pneumonia in very elderly patients: causative organisms, clinical characteristics, and outcomes. *Medicine (Baltimore)* 2003;82(3):159-169. doi:10.1097/01.md.0000076005.64510.87
- Pişkin N, Aydemir H, Öztoprak N ve ark. Toplum kökenli pnömöni olgularında hastanede yatış süresi ve mortaliteyi etkileyen faktörler *Mikrobiyol Bul* 2009; 43: 597-606
- Kobashi Y, Okimoto N, Matsushima T et al. Nihon Ronen Igakkai Zasshi 2001;38(3):312-316. doi:10.3143/geriatrics.38.312
- Garibaldi RA. Epidemiology of community-acquired respiratory tract infections in adults. Incidence, etiology, and impact. *Am J Med* 1985;78(6B):32-37. doi:10.1016/0002-9343(85)90361-4
- Ozmen I, Yıldırım E, Ogun H et al. Is the course of pneumonia the same in elderly and older patient? *Turkish Journal of Geriatrics* 2016;19(4):203-10
- Kaplan V, Clermont G, Griffin MF, et al. Pneumonia: still the old man's friend? *Arch Intern Med* 2003;163(3):317-323. doi:10.1001/archinte.163.3.317
- Loke YK, Kwok CS, Niruban A et al. Value of severity scales in predicting mortality from community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2010;65(10):884-890. doi:10.1136/thx.2009.134072
- Kothe H, Bauer T, Marre R, et al. Outcome of community-acquired pneumonia: influence of age, residence status and antimicrobial treatment. *Eur Respir J* 2008;32(1):139-146. doi:10.1183/09031936.00092507
- Keating HJ 3rd, Klimek JJ, Levine DS et al. Effect of aging on the clinical significance of fever in ambulatory adult patients. *J Am Geriatr Soc* 1984;32(4):282-287. doi:10.1111/j.1532-5415.1984.tb02022
- 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2008; 83(42): 373-84.
- Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. *Vaccine* 2013;31(35):3577-3584. doi:10.1016/j.vaccine.2013.04.0

Effectiveness of Medical Management of the Patients with Sudden Sensorineural Hearing Loss

Ani Sensörinöral İşitme Kaybı Olan Hastalarda Tıbbi Tedavinin Etkinliği

Osman Ilkay Ozdamar, Gul Ozbilen Acar

Department of Otorhinolaryngology- Head and Neck Surgery, Istanbul Medeniyet University Goztepe Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Osman Ilkay Ozdamar

Department of Otorhinolaryngology- Head and Neck Surgery, Istanbul Medeniyet University, Goztepe Training and Research Hospital

Dr. Erkin cd. No: 1 Goztepe 34730 / Istanbul -Turkey

T: + 90 216 566 40 72 E-mail : osmanilkay73@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 09.08.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 09.03.2021

Orcid :

Osman Ilkay Ozdamar <https://Orcid.org/0000-0001-8020-0659>

Gul Ozbilen Acar <https://Orcid.org/0000-0003-0447-0424>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(2):246-252) DOI: 10.31832/778364

Abstract

Objective	Management of sudden sensorineural hearing loss still remains unclear in otology. To evaluate our experience medical management of sudden hearing loss with review of the literature.
Materials and Methods	In this study, we performed retrospective chart review including 60 patients presenting sudden sensorineural hearing loss (SSNHL) between 2008-2018 years. We included only patients given medical management, and hyperbaric oxygen was not performed in any patients. Pure tone audiometric measurements investigated before (PTA I) and after treatment at two weeks (PTA II) and three months (PTA III). We also performed cranial MRI on all patients to disclose intracranial pathology if it was present.
Results	The mean age of our cases of was 49.7 years. No certain etiology was detected in all patients in the study. The improvement of hearing loss in our cases was classified according to Siegel's criteria as follows: Type I (3.3%) in 2 patients, Type II (16.7%) in 10 patients, Type III (33.3%) in 20 patients, Type IV (28) in 28 patients (46.7%). Three mean audiometric measurements were compared statistically with each other (PTA I and PTA II: $p < 0.05$; PTA I and III: $p < 0.05$, PTA II and III: $p < 0.05$).
Conclusion	In current study, we found that 60 patients diagnosed as SSNHL and given only medical treatment had positive satisfactory hearing improvement who was observed mainly in that patients with moderate to severe hearing loss and younger ones; however, these results require prospective studies involving a large number of patients.
Keywords	Sudden hearing loss; sensorineural hearing loss; drug therapy management.

Öz

Amaç	Ani sensörinöral işitme kaybının tedavisi otolojide hala belirsizliğini korumaktadır. Bu çalışmanın amacı ani işitme kaybının tıbbi yönetimi konusundaki deneyimlerimizi literatür eşliğinde değerlendirmektir.
Gereç ve Yöntemler	Bu çalışmada 2008-2018 yılları arasında ani sensörinöral işitme kaybı olan 60 hastadan oluşan retrospektif inceleme tablosu yaptık. Sadece tıbbi tedavi verilen hastaları dahil ettik ve hiçbir hastaya hiperbarik oksijen uygulanmadı. Saf ses odyometrik ölçümler tedaviden önce (PTA I), ve tedaviden sonra ikinci hafta (PTA II) ve üçüncü ayda (PTA III) yapıldı. Eğer varsa intrakranial bir patolojiyi ortaya çıkarmak için tüm hastalara kranial MRI uygulandı.
Bulgular	Hastaların ortalama yaşı 49.7 idi. Hastaların hiç birinde etiyolojik sebep saptanmadı. Olgularımızın işitme kaybının düzelmesi Siegel'in kriterlerine göre şu şekilde sınıflandırıldı: 2 hastada Tip I (% 3.3), 10 hastada Tip II (% 16.7), 20 hastada Tip III (% 33.3), 28 hastada Tip IV (28) % 46.7). Üç ortalama odyometrik ölçüm birbiriyle istatistiksel olarak karşılaştırıldı (PTA I ve PTA II: $p < 0,05$; PTA I ve III: $p < 0,05$, PTA II ve III: $p < 0,05$).
Sonuç	Güncel çalışmamızda ani sensörinöral işitme kaybı teşhis edilen ve sadece medikal tedavi alan 60 hastanın esas olarak orta-şiddetli işitme kaybı olanlarında ve genç olanlarında olumlu tatminkar iyileşme gözlemlendiğini saptadık; ancak bu sonuçlar çok sayıda hasta içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç duymaktadır.
Anahtar Kelimeler	Ani işitme kaybı; sensörinöral işitme kaybı; tıbbi tedavi uygulaması.

INTRODUCTION

Sudden sensorineural hearing loss (SSNHL) which was first described in 1944 is hearing loss of 30 dB or more, over at least three contiguous audiometric frequencies, that develops over a period of up to 3 days.^{1,2} The incidence of this otologic emergency is approximately 5-20 out of 100.000 population per year.³ There are some several factors claimed to be responsible in ethiopathogenesis of sudden hearing loss such as viral infections, vascular disorders, protrombotic diseases, hypercoagulopathy and autoimmune disorders.^{4,5} The role of stress and psychiatric disorders remains unclear.

There is still no consensus on the management of this disease due to ethiopathogenesis still remains unclear in most cases. Therefore, different treatment regimens are offered in the management of SSNHL like steroids, vasodilator agents, antivirals, anticoagulants, diuretics, volume expanders and hyperbaric oxygen therapy. Despite the intense treatment regimens, 45-60% of the cases recover without medication within two weeks after onset. The spontaneous recovery rate is high; up to 30% to 60% of patients may have recovery within two weeks after onset.⁵ The primary aim of this retrospective study was assessment of the effectiveness of medical management including systemic corticosteroids using Siegel's criteria for the recovery of SSNHL patients hospitalized in our clinic as a single center experience.⁶

MATERIALS and METHODS

Thirty male and 30 female patients with SSNHL were included in this prognostic cohort study. The ethiopathogenesis, symptoms, therapy regimens and hearing results of 60 patients with SSNHL were retrospectively examined between the years of 2008-2018. Istanbul Medeniyet University Goztepe Training and Research Hospital Local Ethics committee was approved at 24.10.2018 for this retrospective study with an application number of 2018/0383.

The medical treatment consisted of intravenous adminis-

tration of standard dose prednisolone in all patients. Pentoxifylline (55 patients), enoxaparin sodium (60 patients), B1-B6-B12 vitamin complex (52 patients) and dextran (60 patients) were given in selected patients. The prednisolone dose was 1mg/kg per day initially. The dose was reduced by tapering, and stopped within three weeks. Seventeen patients were also treated with intravenous piracetam (Table 1).

Table 1. The table shows the distribution of medical treatments including Steroid, Nootropil, B vitamins and Trental taken by the patients participating in the study by age groups.

Age		Steroid	Piracetam	B-vitamins	Pentoxifylline
20-40	N	18	9	16	16
	%	100,0%	50%	88,9%	88,9%
41-55	N	22	5	16	19
	%	100,0%	22,7%	72,7%	86,4%
>55	N	20	3	20	20
	%	100,0%	15,0%	100,0%	100,0%
Total	N	60	17	52	55
	%	100%	28,3%	86,7%	91,7%

Oral administration of acyclovir was given in patients who had suspicious viral infection anamnesis, but had not proven with laboratory tests. Additionally, intravenous administration of dimenhydrinate for 3 days in 10 patients who had vertigo. The mean hospitalization time was 8 days in this study.

All patients were hospitalized and given intensive medical therapy. The hearing recovery was evaluated by 3 pure tone audiometry (PTA). First audiometry (PTA I) was performed during the diagnosis, latter (PTA II) 2 weeks after the initial audiometry (PTA I), and the third one (PTA III) at 3 months after the first audiometry (PTA I). The determination of hearing outcomes was based on the four tone average (the arithmetic mean) of thresholds at 0.5 KHz, 1 KHz, 2 KHz and 4 KHz. The hearing improvements were evaluated using Siegel's criteria⁶ (Table 2).

All of the data in this study are describe as mean \pm stand-

ard deviation. All the statistical analysis were performed in the use of SPSS for windows 15.0 programs. While evaluating numerical values of the pure tone hearing tests performed on patients 3 times; Pearson correlation analysis was applied for statistical analysis. Friedman Test was used to examine the differences between the averages of PTA measurements made at different times. Wilcoxon Signed Rank Test was applied to make post hoc comparisons of the differences between the resulting averages. P value of <0.05 was considered significant.

Table 2. The table shows the distribution of the patients with SSNHL participating in the study by the groups of the Siegel classification, which correlates well with the improvement of hearing loss with increasing patient satisfaction.

Hearing Recovery Type	Recovery Improvement Results
I. Complete Recovery	FH better than 25 dB
II. Partial Recovery	More than 15 dB HG, FH 25-45 dB
III. Slight Recovery	More than 15 dB HG, FH <45 dB
IV. No Recovery	More than 15 dB HG, FH <75 dB

FH: Final Hearing Threshold, HG: Hearing Gain, SSNHL: Sudden Sensorineural Hearing Loss

RESULTS

The mean age of these cases of was 49.7 years. Certain etiology was not found in all patients. Tinnitus (70%) was the most common complaint of the patients initially. Also, 16.7% of the patients had vertigo, and 10% of the patients presented with otalgia. Fifty percent of the SSNHL was encountered on the right ear, and 50% on the left ear. Hypertension (20%), allergy (13%), and diabetes mellitus (6.7%), were detected as additional medical problems in our cases (Table 3).

Table 3. In the table, the distribution of accompanying symptoms such as vertigo, tinnitus and otalgia and accompanying diseases such as HT, DM and allergy in the first application of SSNHL patients participating in the study are shown by age groups.

Age		HT (+)	DM(+)	Aller-ji(+)	Vertigo (+)	Tinnitus(+)	Otal-gia(+)
20-40	N	4	1	5	5	16	5
	%	22,2%	5,6%	22,2%	27,7%	88,9%	27,7%
41-55	N	1	0	3	3	16	0
	%	4,5%	0%	18,2%	13,6%	72,7%	0%
>55	N	7	3	0	2	10	1
	%	35%	15%	0%	10%	50,0%	5%
Total	N	12	4	8	10	42	6
		20,0%	6,7%	13,3%	16,7%	70,0%	10,0%

SSNHL: Sudden Sensorineural Hearing Loss, DM: Diabetes Mellitus, HT: Hypertension.

Pure tone audiometric measurement results of SSNHL patients with vertigo that were included in the study between PTA I, PTA II and PTA III for thresholds at 0.5 kHz and 1 kHz were found to be statistically significant (p<0,05); as p=0,010 and p=0,018, respectively (Table 4).

Table 4. The table shows the comparison of PTA hearing threshold results at 0.5 kHz frequency in SSNHL patients participating in the study with accompanying symptom of vertigo in the first application.

Frequency	Min. (dB)	Max. (dB)	Mean (dB)	Std. Deviation (dB)	Friedman test(p)
PTA I-500Hz	30,00	120,00	77,2727	26,49185	0,001*
PTA II-500Hz	10,00	120,00	66,3636	28,99059	
PTA III-500Hz	0,00	85,00	48,1250	24,63121	
PTA I-500Hz	30,00	120,00	77,2727	26,49185	0,034*
PTA II-500Hz	10,00	120,00	66,3636	28,99059	
PTA I-500Hz	30,00	120,00	77,2727	26,49185	0,007*
PTA III-500Hz	0,00	85,00	48,1250	24,63121	
PTA II-500Hz	10,00	120,00	66,3636	28,99059	0,003*
PTA III-500Hz	0,00	85,00	48,1250	24,63121	

PTA: Pure Tone Audiometry, Hz: Hertz, dB: decibels.
 *p<0,05 was considered statistically significant.

On the other hand, pure tone audiometric measurement results of SSNHL patients with vertigo that were included in the study between PTA I, PTA II and PTA III for thresholds at 2 kHz and 4 kHz were not found to be statistically significant (p>0,05); as p=0,409 and p=0,321, respectively. Pure tone audiometric measurement results of SSNHL pa-

tients with vertigo that were included in the study between PTA I, PTA II and PTA III for mean thresholds of 0.5 kHz, 1 kHz, 2 kHz and 4 kHz were not found to be statistically significant ($p>0,05$; $p=0,135$) (Table 5).

Table 5. The table shows the comparison of mean PTA hearing threshold results that was the mean of 0.5 kHz, 1.0 kHz, 2.0 kHz and 4.0 kHz frequencies in SSNHL patients participating in the study with accompanying symptom of vertigo in the first application.

Mean frequency	Min. (dB)	Max. (dB)	Mean (dB)	Std. Deviation (dB)	Friedman test(p)
PTA I-mean	50,00	120,00	80,7955	23,85682	0,135
PTA II-mean	57,50	120,00	77,7500	26,15160	
PTA III-mean	40,00	82,50	57,3438	14,32152	

PTA: Pure Tone Audiometry, Hz: Hertz, dB: decibels, SSNHL: Sudden Sensorineural Hearing Loss.

Pure tone audiometric measurement results of SSNHL in 20-40 aged patients group that were included in the study between PTA I, PTA II and PTA III for thresholds at 0.5 kHz, 1 kHz, 2 kHz and 4 kHz were found to be statistically significant ($p<0,05$); as $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,034$ and $p=0,011$, respectively. However, hearing recovery at 0,5 kHz and 1 KHz in this (20-40) age group was most remarkable ($p=0,001$) when it was compared with 2 kHz and 4 kHz frequencies ($p=0,034$ and $p=0,011$, respectively) (Table 6).

Pure tone audiometric measurement results of SSNHL in 40-55 and >55 aged patients groups that were included in the study between PTA I, PTA II and PTA III for thresholds at 0.5 kHz, 1 kHz, 2 kHz and 4 kHz were not found to be statistically significant ($p>0,05$).

The hearing recovery of our cases was classified using Siegel's criteria as follow: Type I in 2 patient (3.3%), Type II in 10 patients (16.7%), Type III in 20 patients (33.3%), Type IV in 28 patients (46.7%). Three mean audiometric

Table 6. The table shows the comparison of mean PTA hearing threshold results at 1.0 kHz frequency in SSNHL patients participating in the study by the age groups

Age Intervals	Frequency	Minimum (dB)	Maximum (dB)	Mean(dB)	Std. Deviation (dB)	Friedman test(p)
20-40	PTA I-1kHz	43,00	100,00	76,4444	19,13838	0,001*
	PTA II-1kHz	10,00	75,00	57,7778	21,52195	
	PTA III-1kHz	10,00	70,00	44,3750	21,94758	
41-55	PTA I-1kHz	30,00	120,00	85,0000	31,14482	0,368
	PTA II-1kHz	30,00	120,00	76,3636	27,48553	
	PTA III-1kHz	65,00	120,00	80,0000	22,91288	
>55	PTA I-1kHz	30,00	120,00	86,5000	27,69376	0,109
	PTA II-1kHz	45,00	120,00	87,0000	26,58320	
		30,00	120,00	67,0000	36,67424	

PTA: Pure Tone Audiometry, kHz: kilo Hertz, dB: decibels, SSNHL: Sudden Sensorineural Hearing Loss.
 * $p<0,05$ was considered statistically significant.

Age Intervals	Frequency	Minimum (dB)	Maximum (dB)	Mean(dB)	Std. Deviation (dB)	Friedman test(p)
20-40	PTA I-1kHz	43,00	100,00	76,4444	19,13838	0,005*
	PTA II-1kHz	10,00	75,00	57,7778	21,52195	
41-55	PTA I-1kHz	30,00	120,00	85,0000	31,14482	0,102
	PTA II-1kHz	30,00	120,00	76,3636	27,48553	
>55	PTA I-1kHz	30,00	120,00	86,5000	27,69376	0,480
	PTA II-1kHz	45,00	120,00	87,0000	26,58320	

Age Intervals	Frequency	Minimum (dB)	Maximum (dB)	Mean(dB)	Std. Deviation (dB)	Friedman test(p)
20-40	PTA I-1kHz	43,00	100,00	76,4444	19,13838	0,005*
	PTA III-1kHz	10,00	70,00	44,3750	21,94758	
41-55	PTA I-1kHz	30,00	120,00	85,0000	31,14482	0,317
	PTA III-1kHz	65,00	120,00	80,0000	22,91288	
>55	PTA I-1kHz	30,00	120,00	86,5000	27,69376	0,083
	PTA III-1kHz	30,00	120,00	67,0000	36,67424	

Age Intervals	Frequency	Minimum (dB)	Maximum (dB)	Mean(dB)	Std. Deviation (dB)	Friedman test(p)
20-40	PTA II-1kHz	10,00	75,00	57,7778	21,52195	0,005*
	PTA III-1kHz	10,00	70,00	44,3750	21,94758	
41-55	PTA II-1kHz	30,00	120,00	76,3636	27,48553	0,317
	PTA III-1kHz	65,00	120,00	80,0000	22,91288	
>55	PTA II-1kHz	45,00	120,00	87,0000	26,58320	0,083
	PTA III-1kHz	30,00	120,00	67,0000	36,67424	

measurements were compared statistically with each other (PTA I and PTA II: $p < 0,05$; PTA I and III: $p < 0,01$, PTA II and III: $p < 0,01$). At 2 weeks and after 3 months mean audiometric results were found statistically significant when compared with pretreatment audiometric results. Also, at 2 weeks and after 3 months mean PTA results were detected statistically significant when compared with each other.

DISCUSSION

A cause great expectation, SSNHL is a terrible experience for the patient. The sudden silence, followed, sometimes, by tinnitus and/or vertigo, represents, not only the loss of inner ear function, but also the impairment to the patient's psychological status.³ Tinnitus (70%) was the most frequent complaint of our patients. Additionally, 16.7% of the patients had vertigo, and 10% of the patients referred with otalgia. The incidences are variable, 5 to 20 in 100,000 populations.⁷ The mean age of affected patients is between 46 and 49 years, with lowest incidence in the 20 to 30 year age group, and highest in the 50 to 60 year age group.⁸ The mean age of our cases of was 49.7 years which was compatible with the literature.

The more common elements of treatment include oral

steroid therapy, volume expanders and potentially oral antiviral therapy. Other therapies are used with great frequency, and their potential should not be discounted.⁹ Systemic corticotherapy (prednisolone), plasma volume expander (dex-tran) and low molecular weight heparin (enoxaparine) was administrated in all our cases. Also vitamin B1, B6, B12 complex was included in the standard therapy. We excluded patients who had given hyperbaric oxygen therapy to investigate effectiveness of medical management.

Oral or IV applied systemic steroids are standard recommended effective treatment modality, and also the most frequently used management of SSNHL.^{10,11} Lan et al. found that systemic corticosteroid therapy were not superior to Pentoxifylline treatment for the management of SSNHL in patients with Diabetes Mellitus.¹⁰ We preferred to apply IV systemic corticotherapy (prednisolone) to all our patients because all of the patients were hospitalized and had vascular access. Corticosteroids also can be given to SSNHL patients as local application via intratympanic injection primarily or as a salvage management successfully.¹²

In this study, we found satisfactory recovery results in younger patients (between 20 to 40 years), especially in PTA thresholds of 0.5 kHz and 1 kHz, using Siegel's criteria. Similarly, hearing improvement in patient with vertigo at PTA thresholds of 0.5 kHz and 1 kHz was favorable but at PTA thresholds of 2 kHz, 4 kHz and mean of 4 thresholds (0.5 kHz, 1 kHz, 2 kHz and 4 kHz) were found unsatisfactory using Siegel's criteria.

Although there have been many clinical reports on the cause, clinical presentation, prognosis, and treatment modality of sudden hearing loss, little attention has been given to the time-dependent course of sudden hearing loss and the time to hearing recovery. The prognostic indicators for hearing recovery in SSNHL were found to be severity of hearing loss, presence of vertigo, time between onset and treatment, the hearing of the other ear, and the audiogram shape.^{13,14} In our study; vertigo, severe SSNHL and age greater than 40 years were the poor prognostic factors. However it is difficult to clarify the influence of co-morbid chronic diseases. The improvement rates after our treatment regimens are slightly poorer than the literature.¹⁴⁻¹⁸ This difference can be explained by our strict evaluation; Siegel Criteria. We preferred to use Siegel's Scala for the assessment of hearing recovery because this criteria is well fit with the patients' satisfactory related with hearing improvement. Therefore, the modified forms of this Scala have been used as a hearing improvement chart in the literature.^{12,19}

CONCLUSION

Hearing recovery of SSNHL was shown to be continue over 3 months after the hearing loss in this study in patients managed with medical therapy including systemic corticotherapy. However, the further studies are needed with longer follow-up regarding audiometric measurements.

Istanbul Medeniyet University Goztepe Training and Research Hospital Local Ethics committee was approved at 24.10.2018 for this retrospective study with an application number of 2018/0383.

References

1. Psifidis AD, Psillas GK, Daniilidis JCh. Sudden sensorineural hearing loss: Long-term follow-up results. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134(5):809-15.
2. DeKleyn A. Sudden complete or partial loss of function of the octavus-system in apparently normal person. *Acta Otolaryngol* 1944;32:407-25.
3. Körpınar S, Alkan Z, Yiğit O, Gör AP, Toklu AS, Cakir B, et al. Factors influencing the outcome of idiopathic sudden sensorineural hearing loss treated with hyperbaric oxygen therapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011 Jan;268(1):41-7.
4. Lazarini PR and Camargo AC. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: etiopathogenic aspects. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2006;72(4):554-61.
5. Yıldız Z, Ulu A, Incesulu A, Ozkaptan Y, Akar N. The Importance of Thrombotic Risk Factors in the Development of Idiopathic Sudden Hearing Loss. *Clin Appl Thromb Hemost* 2008;14(3):356-9.
6. Siegel LG. The treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am*. 1975 Jun;8(2):467-73.
7. Wilson WR, Byl FM, Laird N. The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss: a double-blind clinical study. *Arch Otolaryngol* 1980;106:772- 6.
8. Yeo SW, Lee DH, Jun BC, Park SY, Park YS. Hearing outcome of sudden sensorineural hearing loss: Long-term follow-up. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136(2):221-4.
9. Slattery WH, Fisher LM, Iqbal Z, Liu N. Oral steroid regimens for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132(1):5-10.
10. Lan WC, Wang CY, Lin CD. Pentoxifylline versus Steroid Therapy for Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss with Diabetes. *J Int Adv Otol*. 2018 Aug;14(2):176-180.
11. Stachler RJ, Chandrasekhar SS, Archer SM, Rosenfeld RM, Schwartz SR, Barrs DM, et al. Clinical practice guideline: sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012 Mar;146(3 Suppl):S1-35.
12. Berjis N, Soheilipour S, Musavi A, Hashemi SM. Intratympanic dexamethasone injection vs methylprednisolone for the treatment of refractory sudden sensorineural hearing loss. *Adv Biomed Res*. 2016 Jun 20;5:111.
13. Aoki D, Takegoshi H, Kikuchi S. Evaluation of super-high-dose steroid therapy for sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134(5):783-7.
14. O'Malley MR and Haynes DS. Sudden hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am* 2008;41(3):633-49.
15. Bennett MH, Kertesz T, Perleth M, Yeung P, Lehm JP. Hyperbaric oxygen for idiopathic sudden sensorineural hearing loss and tinnitus. *Cochrane Database of Syst Rev* 2012, Oct 17;10: CD004739.
16. Cvorović L, Deric D, Probst R, Hegemann S. Prognostic Model for Predicting Hearing Recovery in Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Otol Neurotol* 2008;29(4):464-9.
17. Nosrati-Zarenoe R, Arlinger S, Hultcrantz E. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: results drawn from the Swedish national database. *Acta Otolaryngol* 2007;127:1168-75.
18. Fujimura T, Suzuki H, Shiomori T, Udaka T, Mori T. Hyperbaric oxygen and steroid therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007;264(8):861-6.
19. Cheng YF, Chu YC, Tu TY, Shiao AS, Wu SL, Liao WH. Modified Siegel's criteria for sudden sensorineural hearing loss: Reporting recovery outcomes with matched pretreatment hearing grades. *J Chin Med Assoc*. 2018 Nov;81(11):1008-12.

Hiperemesis Gravidarumun Maternal Anksiyete ve Depresyon Düzeyleri ile İlişkisi

The Relationship of Hyperemesis Gravidarum with Maternal Anxiety and Depression Levels

Haççe Yeniçeri, Mehmet Murat Işıkalın, Ali Acar

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı, Konya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Haççe Yeniçeri

Hocacihan Mah. Abdulhamid Han Cad. No: 3 Necmettin Erbakan Üniv. Meram Tıp Fak. Hasatanesi Kadın Hast. ve Doğum ABD. KONYA

T: +90 505 617 65 10 E-mail : hacceyeniceri@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 09.11.2020 Kabul Tarihi / Accepte: 09.03.2021

Orcid :

Haççe Yeniçeri <https://orcid.org/0000-0001-8230-9746>

Mehmet Murat Işıkalın <https://orcid.org/0000-0002-5766-7063>

Ali Acar <https://orcid.org/0000-0001-6478-2206>

(Sakarya Tıp Dergisi / *Sakarya Med J* 2021, 11(2):253-258) DOI: 10.31832/823762

Öz

Amaç Hiperemesis ile komplike olan gebeliklerde anksiyete ve depresyon durumlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem Bu kesitsel tipte tanımlayıcı çalışma Eylül 2019 – Nisan 2020 tarihleri arasında Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran 5-14 haftalık gebeliği olan katılımcılarla yapıldı. Çalışmaya Hiperemesis gravidarum tanısı konulup hospitalize edilen 46 gebe (vaka grubu) ile 47 sağlıklı gebe (kontrol grubu) olmak üzere toplam 93 kadın dahil edildi. İki gruba da Beck ve Hamilton anksiyete ve depresyon ölçeği anket formları uygulandı. Her iki grubun demografik özellikleri, anksiyete ve depresyon ölçeği puanları karşılaştırıldı.

Bulgular Toplam 93 gebe değerlendirildi. Vaka ve kontrol grupları arasında yaş, vücut kitle indeksi, parite ve gravida açısından anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla $p = 0.139$, $p = 0.894$, $p = 0.386$, $p = 0.304$). Vaka grubunda kontrol grubuna göre Beck Depresyon, Beck Anksiyete, Hamilton Depresyon, Hamilton Anksiyete Ölçeklerinin puanları anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.001$). Vaka grubunda depresyon ve anksiyetenin derecesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla idi ($p < 0.001$).

Sonuç Hiperemesis gravidarumu olan vaka grubunda depresyon ve anksiyete kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı.

Anahtar Kelimeler Anksiyete; bulantı-kusma; depresyon; gebelik; hiperemesis gravidarum

Abstract

Objective In the present study, we aimed to investigate anxiety and depression levels in pregnancies complicated by hyperemesis.

Materials and methods This descriptive cross-sectional study was performed on participants who were between the 5th and 14th weeks of their pregnancy who applied to the Obstetrics and Gynecology outpatient clinic between September 2019 and April 2020. In this study, 93 women, 46 pregnant (case group) and 47 healthy pregnant women (control group), who were diagnosed with hyperemesis gravidarum and hospitalized, were included. The questionnaire forms of the Beck and the Hamilton Anxiety and Depression Inventories were applied to both groups. Demographic characteristics, anxiety, and depression inventory scores of both groups were compared.

Results In this study 93 pregnant women were investigated. The findings obtained did not show a significant difference between the case and control groups regarding age, body mass index, parity, and gravida ($p=0.139$, $p=0.894$, $p=0.386$, $p=0.304$, respectively). The scores of Beck Depression, Beck Anxiety, Hamilton Depression, and Hamilton Anxiety Inventories were significantly higher in the case group than the control group ($p<0.001$). The degree of depression and anxiety was significantly higher in the case group than the control group ($p<0.001$).

Conclusion Depression and anxiety levels were significantly higher in the case group with hyperemesis gravidarum than the control group.

Keywords Anxiety; nausea-vomiting; depression; pregnancy; hyperemesis gravidarum

GİRİŞ

Bulantı ve kusma dünya çapında kadınları etkileyen ve sıklıkla gebeliğin ilk trimesterinde görülen en yaygın medikal durumdur. Dünyadaki kadınların %70'i gebelikte bulantı ve kusma yaşamaktadır. Ancak bildirilen oranlar, etnik grup ve tanı kriterleri farklılıklarından dolayı büyük değişiklik göstermektedir. Şiddetli formu olan hiperemesis gravidarumun (HG) prevalansı ise %1.1'dir.¹

HG dehidratasyon, beslenme yetersizliği, kilo kaybı, elektrolit ve asit-baz dengesizliği ile ilişkili bir durumdur.² HG ketonüri, > 3 kg veya vücut ağırlığının % 5'i kadar kilo kaybı, günde üçten fazla kusma ataklarının ortaya çıkması olarak tanımlanır.³

HG'nin kesin sebebi bilinmemektedir. Human koryonik-gonadotropin (hCG)'in yüksek olması, genetik faktörler, enfeksiyon hipotezlerden bazılarıdır.⁴⁻⁷ Diğer bir hipotez HG'nin psikolojik kökenli olduğudur. Eski tarihten günümüze kadar HG ile maternal depresyon ve anksiyete ilişkisi gösterilmiştir.^{8,9} HG'li kadınların psikolojik bakım ve destek hizmeti almasının hızlandırılması önerilmiştir. Hiperemesis gravidarum ve sosyodemografik parametrelerin depresyon üzerine etkisi araştırılmıştır. Hiperemesis gravidarum, yaş, aile ilişkilerinin depresyonla ilişkisi gösterilmiştir.¹⁰ Bazı araştırmalar depresyon öyküsü olan kadınlarda HG riskinin arttığını iddia etmiştir.¹¹⁻¹³ Diğer araştırmacılar ise psikiyatrik öyküsü olmayan HG'li kadınlarda depresyon riskinin arttığını öne sürmüşlerdir.¹⁴⁻¹⁷

Bu çalışmanın amacı birinci trimesterde hiperemesisle komplike olan gebeliklerin depresyon ve anksiyete gelişimi açısından risk grubunda olduğunu ortaya koymaktır. Beck ve Hamilton anksiyete-depresyon ölçekleri kullanılarak hiperemesisle komplike olan gebelikler, sağlıklı gebelerin oluşturduğu kontrol grubuyla depresyon ve anksiyete gelişimi açısından karşılaştırıldı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu kesitsel tipte tanımlayıcı çalışma 5 ile 14 hafta arasın-

da gebeliği olan 93 gebeyi kapsamaktadır. Katılımcıların 46'sı vaka ve 47'si kontrol grubunu oluşturdu. Veriler Eylül 2019- Nisan 2020 tarihleri arasında elde edildi. Katılımcılar Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğimize başvuran hastalardan seçildi. İlk grup katılımcılar HG tanısı alan ve servise yatışı yapılan hastalardan vaka grubu olarak oluşturuldu. İkinci grup katılımcılar kontrol grubu olarak polikliniğe başvuran sağlıklı gebelerden oluşturuldu. Çalışmaya katılan tüm gebelerin çalışma hakkında sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilmiş onamı alındı. Çalışma 1964 Helsinki Bildirisi'nde belirtilen etik standartlarına göre yapıldı ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesinden etik kurul onayı alındı (karar sayısı: 2019/2050). Tüm katılımcıların yaşları, gravida-paritele-ri, gebelik haftaları, Vücut Kitle İndeksleri (VKİ), eğitim durumları, gelir düzeyleri, sigara-alkol kullanımları, meslekleri, medeni durumları, yaşadıkları yerler, psikiyatrik geçmişleri, hiperemesis öyküleri kayıt altına alındı. Son adet tarihlerine göre tüm katılımcıların ultrasonografi ile gebelik haftaları belirlendi.

Vaka grubunu oluşturan 46 katılımcı Pregnancy Unique Quantification of Emesis (PUQE) kriterlerine göre orta ve ağır bulantı kusması olan, oral alımı olmayan, > 3 kg ya da gebelik öncesi kilosunun %5'i kadar kilo kaybı olan, tam idrar tahlilinde dipstick yöntemle $\geq +1$ ketonüri tespit edilen tek, canlı gebeliği olan kadınlardı.¹⁸ Bu katılımcıların gastrointestinal, psikiyatrik, endokrinolojik bozuklukları, ilaç kullanımları sorgulandı. Sodyum (Na), potasyum (K), Aspartat Aminotransferaz (AST), Alanin Aminotransferaz (ALT), kan üre azotu (BUN), Kreatinin, idrarda keton gibi laboratuvar değerleri not edildi.

Kontrol grubunu oluşturan 47 katılımcı polikliniğe ayak-tan başvuran 5-14 haftalık tek, canlı gebeliği olan sağlıklı gebelerden seçildi. Fetal anomali, abortus imminens, çoğul gebelik, 18 yaş altı ve 40 yaş üstü, önceki gebeliklerde Hiperemesis gravidarum öyküsü, psikiyatrik ve sistemik hastalığı olanlar ve Türkçe bilmeyenler çalışma dışı bırakıldı. Tüm katılımcılarla yüz yüze görüşülerek psikolojik

durumlarını değerlendirebilecek eğitimli iki araştırmacı tarafından anksiyete ve depresyon anket formları dolduruldu. Vaka grubunun formları hastanede yatış esnasında, kontrol grubunun formları poliklinikte özel bir odada görüşülerek doldurulmuştur.

Beck Depresyon Ölçeği, Beck Anksiyete Ölçeği, Hamilton Depresyon Ölçeği ve Hamilton Anksiyete Ölçeği anket formları kullanılarak katılımcıların anksiyete ve depresyon durumları değerlendirildi. Beck Depresyon Ölçeği 21 sorudan oluşan hastanın kendisini nasıl hissettiği ile ilgili bir özdeğerlendirmedir. Cevaplar 0-3 arasında puanlandırılmıştır. Toplam puan 0-63 arasında değişmektedir. Beck tarafından 1961 yılında geliştirilen kesme puanı 17 kabul edilen bir ölçektir.¹⁹ Türkçeye uyarlaması, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.²⁰ Beck Anksiyete Ölçeği 21 sorudan oluşan her sorunun cevabı için 0-3 puan skorunu kullanan hastanın kendisinin doldurduğu bir ankettir. 0-8 puan: anksiyete yok, 9-15 puan: hafif düzey anksiyete, 16-25 puan: orta düzeyde anksiyete, 26-63 puan: şiddetli düzeyde anksiyete belirtileri olarak kategorize edilir.²¹ Türkiye için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.²² Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D) 17 maddeli ve 0-53 puan arasında puanlanmaktadır.²³ 0-7 puan: depresyon yok, 8-15 puan: minör depresyon, 16 puan ve üstü: majör depresyon olarak değerlendirilmektedir. Türkiye için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.²⁴ Akdemir ve ark. HAM-D ölçeği klinisyenlerin uygulayabileceği, Beck Depresyon Ölçeğinden daha üstün bir ölçektir sonucuna varmışlardır. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A) 14 maddeli ve 0-56 puan arasında puanlanmaktadır.²⁵ 0-5 puan: anksiyete yok, 6-14 puan: minör anksiyete, 15 ve üstü puan: majör anksiyete olarak değerlendirilmektedir. Türkiye için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.²⁶

İstatistiksel analiz için toplanan tüm veriler Statistical Package for the Social Sciences, sürüm 23, SPSS Inc., Chicago, IL (SPSS) ile analiz edildi. İlgili değişkenler için tanımlayıcı karakteristikler hesaplandı. Sürekli ve kategorik değişken-

ler median, ortalama \pm standart sapma veya sayı (%) olarak verildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan veriler Student T testi ile karşılaştırırken, normal dağılıma uymayan veriler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verileri değerlendirmek için Ki-kare ya da Fisher Exact testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık değeri p 0,05 altında olan değerler anlamlı olarak tanımlandı.

BULGULAR

Vaka grubu (46 gebe) ve kontrol grubu (47 gebe) arasında yaş, Vücut Kitle İndeksi (VKİ), parite ve gravida açısından anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla p = 0.139, p = 0.894, p = 0.386, p = 0.304). Demografik karşılaştırmalar Tablo 1'de görülmektedir.

Değişkenler	Vaka Grubu (n=46)	Kontrol Grubu (n=47)	p değeri
Yaş(yıl)	27.3 \pm 5.2	25.7 \pm 4.6	0.139
VKİ(kg/m ²)	24.2 \pm 4.5	24.3 \pm 5.1	0.894
Parite	1(0, 4)	1(0, 4)	0.386
Gravida	2(1, 8)	2(1, 6)	0.304
Kilo kaybı	35(76.1)	9(19.1)	<0.001

Veriler ortalama \pm SS ya da sayı (%) olarak verildi.
SS: Standart Sapma
VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Hastaların mesleki durumları, eğitim düzeyleri, aylık gelir düzeyleri ve yaşadığı yerle ilgili veriler açısından vaka ve kontrol grubu benzer bulundu (sırasıyla p = 0.08, p = 0.09, p = 0.56, p = 0.609).

Her iki grubun temel biyokimyasal laboratuvar değerleri ve kilo kaybı karşılaştırıldı. AST ve ALT değerleri vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla p = 0.002, p = 0.039). İki grup arasında Na, K, BUN, Kreatinin değerleri benzerdi (sırasıyla p = 0.235, p = 0.636, p = 0.052, p = 0.056). Vaka grubundaki tüm katılımcılarda ketonüri mevcuttu. Vaka grubunda kontrol

grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı kilo kaybı vardı ($p < 0.001$).

Vaka grubunda Beck Depresyon, Beck Anksiyete, HAM-D, HAM-A Ölçekleri puanları açısından kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış bulundu ($p < 0.001$). Tablo 2'e bakınız.

Ölçekler	Vaka Grubu	Kontrol Grubu	p değeri
Beck anksiyete	14.0 (9.7, 23.2)	5.0 (3.0,10)	<0.001
Beck depresyon	14.5(8.75, 22.0)	5.0 (2.0, 8.0)	<0.001
Hamilton anksiyete	10.0(6.0, 17.2)	4.0(2.0, 7.0)	<0.001
Hamilton depresyon	9.5 (6.0, 14.2)	4.0 (2.0, 5.0)	<0.001

Tüm veriler nonparametrik dağılım gösterdi. Mann Whitney U testi yapıldı.
Medyan (interquartile range verildi).

Vaka grubunda kontrol grubuna göre depresyon ve anksiyetenin derecesi açısından anlamlı bir artış mevcuttu ($p < 0.001$). Tablo 3'e bakınız. Vaka grubunun Hamilton Anksiyete Ölçeğine göre 17 (%37) katılımcısında şiddetli, Beck Anksiyete Ölçeğine göre 22 (%47.9) katılımcısında orta ve şiddetli düzeyde anksiyete mevcuttu. Hamilton Depresyon Ölçeğine göre vaka grubununun 10 (%21.7) katılımcısında şiddetli depresyon bulguları vardı.

Değişkenler	Vaka Grubu	Kontrol Grubu	p değeri
Hamilton anksiyete			
Anksiyete yok	9(19.6)	30(63.8)	<0.001
Minoranksiyete	20(43.5)	13(27.7)	
Majoranksiyete	17(37)	4(8.5)	
Hamilton depresyon			
Depresyon yok	17(37.0)	41(87.2)	<0.001
Minör depresyon	19(41.3)	6(12.8)	
Major depresyon	10(21.7)	0(0.0)	
Beck anksiyete			
Hafif anksiyete	24(52.2)	41(87.2)	<0.001
Orta düzey anksiyete	13(28.3)	5(10.6)	
Şiddetli anksiyete	9(19.6)	1(2.1)	

Veriler sayı (%) olarak gösterildi.

TARTIŞMA

Çalışmamızda hiperemesisgravidarumu olan gebelerden oluşan vaka grubunu kontrol grubu ile anksiyete ve depresyon açısından karşılaştırdık. Vaka grubundaki katılımcıların istatistiksel olarak kontrol grubuna göre daha ciddi depresyon ve anksiyete yaşadıklarını gözlemledik ($p < 0.001$). Vaka grubunda istatistiksel olarak daha yüksek Beck anksiyete-depresyon, Hamilton anksiyete-depresyon ölçek puanları saptadık ($p < 0.001$). Ancak bu sonuçlar psikiyatrik görüşme kullanılarak yapılan çalışmalarla doğrulanmadı.

Gebe kadınlarda rastgele yapılan bir seçimde ikinci trimesterde anksiyete ve depresyonun yüksek olduğu bulunmuştur.²⁷ Çinde yapılan bir kohort çalışmasında da gebe kadınlar arasında 3 trimesterde da ayrı ayrı anksiyete ve depresyon prevalans çalışması yapılmış. Her trimester için anksiyete prevalansı sırasıyla %22.7, %17.4, %20.8; dep-

resyon prevalansı sırasıyla %35.7, %24.0, 26.1 idi.²⁸ Bizim çalışmamızda kontrol grubunda Beck Anksiyete Ölçeğine göre 7 (%12.7) katılımcıda, Hamilton Anksiyete Ölçeğine göre 17 (%36.2) katılımcıda anksiyete mevcuttu. Hamilton Depresyon Ölçeğine göre 6 (%12.8) katılımcıda depresyon vardı. Bu değerler etnik gruplara göre değişmekle birlikte kabul edilebilir sınırlardaydı.

Yapılan çalışmalarda daha önce psikiyatrik hastalık öyküsü olmayan, HG tanısı alan gebelerde depresyonun artmış olduğu saptanmıştır.⁸ Aksine bazı çalışmalarda ise depresyon öyküsü olan kadınlarda HG riskinin arttığı tespit edilmiştir.¹¹⁻¹³ Biz çalışmamızda Hiperemezis gravidarumun depresyon ve anksiyete üzerine etkisini gözlemek için daha önce depresyon ya da psikiyatrik hastalık tanısı alan hastaları çalışma dışı bıraktık. Sonuçta da vaka grubundaki katılımcılarımızın kontrol grubundaki katılımcılara göre istatistiksel olarak daha yüksek anksiyete ve depresyona yatkın olduklarını bulduk.

HG'nin ilerleyen gebelik haftası ile azaldığı ve depresyonun da buna bağlı olarak azaldığını destekleyen çalışmalar mevcuttur. Bir çalışmada hiperemezis ile komplike gebeliği olan 47 kadın üç trimesterde da ayrı ayrı psikiyatrik hastalık açısından değerlendirilmiş ve gebelik haftası ilerledikçe depresyonun azaldığı bulunmuştur.²⁹ Ancak bu çalışmanın kontrol grubu yoktu. Bu da hiperemezis ile komplike gebeliği olan kadınlarda daha fazla depresyon geliştiğini açıklamaya imkan vermemiştir. Bizim çalışmamızın kontrol grubu mevcuttu. Vaka grubundaki katılımcılarımızın daha yüksek anksiyete ve depresyon ölçek puanları vardı.

Tan ve ark. yaptıkları çalışmada kadınlarda bulantı kusmanın azalmasına bağlı olarak psikolojik sıkıntının birinci trimesterden üçüncü trimestere doğru azaldığını tespit ettiler. Hiperemezis ile komplike olan gebeliği olan kadınlarda gözlenen psikolojik sıkıntılarının kendi kendini sınırlayıcı HG'nin bir sonucu olduğunu savundular.³⁰ Başka çalışmalarda bunun tam tersi hem gebelikte hem de gebe-

lik sonrasında HG ile psikiyatrik belirtiler arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır. HG semptomları kaybolduktan sonra bile psikiyatrik semptomlar devam edebilir sonucuna varmışlardır.³¹⁻³⁵ Bizim çalışmamız birinci trimester ile sınırlandırılmış olup, ilerleyen trimester ve doğum sonrası için herhangi bir değerlendirme yapılmamıştır. Bu da bizim vaka grubundaki katılımcılarda postpartum dönemde depresyon ve anksiyete açısından değerlendirmemizi kısıtlamıştır.

Çalışmamızın diğer sınırlamaları verilerin bir tek merkezden olmasıdır. Depresyon ve anksiyete durumu yapılandırılmış bir psikiyatrik görüşme ile değil Beck ve Hamilton Ölçekleme puanları ile belirlenmesidir. Bu da bulgularımızın genelleştirilmesini sınırlandırdı. Çalışmamızda katılımcılarımızın depresyon durumu önceden değerlendirilmedi, ancak bilinen psikiyatrik bozukluğu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmamızın güçlü yönleri HG tanısının objektif kriterlere göre konulması, hasta popülasyonumuzun homojen olması ve iki farklı anksiyete ve depresyon ölçeğinin kullanılmasıdır.

SONUÇ

Vaka grubunda kontrol grubuna göre Beck ve Hamilton anksiyete-depresyon ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir artış vardı. İki grup arasında demografik özellikler açısından istatistiksel bir fark izlenmedi. Temel biyokimyasal değerlerden AST ve ALT, vaka grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak fazla izlendi. Hiperemezis ile komplike gebeliği olan kadınlarda depresyon ve anksiyete gelişimi açısından artmış risk mevcuttu. Bu nedenle HG tanısı almış gebelerde gerekli durumlarda psikiyatrik yardım için hastalar yönlendirilmelidir.

Etik Onay

Çalışma 1964 Helsinki Bildirisi'nde belirtilen etik standartlarına göre yapıldı ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesinden etik kurul onayı alındı (karar sayısı: 2019/2050).

Kaynaklar

1. Einarson TR, Piwko C, Koren G. Quantifying the global rates of nausea and vomiting of pregnancy: a meta-analysis. *Journal of population therapeutics and clinical pharmacology* 2013;20(2).
2. Verberg MF, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum Reprod Update* 2005;11(5):527-39.
3. Golberg D, Szilagyi A, Graves L. Hyperemesis gravidarum and *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Obstetrics and gynecology* 2007;110(3):695-703.
4. Grooten IJ, Roseboom TJ, Painter RC. Barriers and Challenges in Hyperemesis Gravidarum Research. *Nutr Metab Insights* 2015;8(Suppl 1):33-9.
5. Fejzo MS, Myhre R, Colodro-Conde L, MacGibbon KW, Sinshheimer JS, Reddy M, et al. Genetic analysis of hyperemesis gravidarum reveals association with intracellular calcium release channel (RYR2). *Mol Cell Endocrinol* 2017;439:308-16.
6. Fejzo MS, Sazonova OV, Sathirapongasuti JF, Hallgrimsdóttir IB, Vacic V, MacGibbon KW, et al. Placenta and appetite genes GDF15 and IGF1BP7 are associated with hyperemesis gravidarum. *Nat Commun* 2018;9(1):1178.
7. Ng QX, Venkatanarayanan N, De Deyn M, Ho CYX, Mo Y, Yeo WS. A meta-analysis of the association between *Helicobacter pylori* (H. pylori) infection and hyperemesis gravidarum. *Helicobacter* 2018;23(1).
8. Mitchell-Jones N, Gallos I, Farren J, Tobias A, Bottomley C, Bourne T. Psychological morbidity associated with hyperemesis gravidarum: a systematic review and meta-analysis. *Bjog* 2017;124(1):20-30.
9. Uddenberg N, Nilsson A, Almbren PE. Nausea in pregnancy: psychologic and psychosomatic aspects. *J Psychosom Res* 1971;15(3):269-76.
10. Hizli D, Kamalak Z, Kosus A, Kosus N, Akkurt G. Hyperemesis gravidarum and depression in pregnancy: is there an association? *Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology* 2012;33(4):171-5.
11. Fell DB, Dodds L, Joseph KS, Allen VM, Butler B. Risk factors for hyperemesis gravidarum requiring hospital admission during pregnancy. *Obstetrics and gynecology* 2006;107(2 Pt 1):277-84.
12. Seng JS, Schrot JA, van De Ven C, Liberzon I. Service use data analysis of pre-pregnancy psychiatric and somatic diagnoses in women with hyperemesis gravidarum. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2007;28(4):209-17.
13. Kjeldgaard HK, Eberhard-Gran M, Benth J, Nordeng H, Vikanes Å V. History of depression and risk of hyperemesis gravidarum: a population-based cohort study. *Arch Womens Ment Health* 2017;20(3):397-404.
14. Aksoy H, Aksoy Ü, Karadağ Ö, Hacimusalar Y, Açmaz G, Aykut G, et al. Depression levels in patients with hyperemesis gravidarum: a prospective case-control study. *Springerplus* 2015;4:34.
15. Pirimoglu ZM, Guzelmeric K, Alpay B, Balçık O, Unal O, Turan MC. Psychological factors of hyperemesis gravidarum by using the SCL-90-R questionnaire. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2010;37(1):56-9.
16. Yıldırım E, Demir E. The relationship of hyperemesis gravidarum with sleep disorders, anxiety and depression. *J Obstet Gynaecol* 2019;39(6):793-8.
17. Topal Ahmetoğlu Y, Altay MM, Akdağ Cırık D, Tohma YA, Çolak E, Çoşkun B, et al. Depression and anxiety disorder in hyperemesis gravidarum: A prospective case-control study. *Turk J Obstet Gynecol* 2017;14(4):214-9.
18. Koren G, Boskovic R, Hard M, Maltepe C, Navioz Y, Einarson A. Motherisk-PUQE (pregnancy-unique quantification of emesis and nausea) scoring system for nausea and vomiting of pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology* 2002;186(5 Suppl Understanding):S228-31.
19. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-71.
20. Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin geçerliliği üzerine bit calisma (A study on the validity of Beck Depression Inventory.). *Psikoloji Dergisi* 1988;6:118-22.
21. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988;56(6):893-7.
22. Ulusoy M, Sahin NH, Erkmn H. The Beck anxiety inventory: psychometric properties. *Journal of cognitive psychotherapy* 1998;12(2):163-72.
23. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23(1):56-62.
24. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkcapar H, Işcan N, Özbay H. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikiyofarmakoloji Dergisi* 1996;4(4):251-9.
25. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959;32(1):50-5.
26. Yazici M, Demir B, Tanrıverdi Taskintuna N, Karaagaoglu E, Yolaç P. Hamilton Anxiety Rating Scale: Interrater reliability and validity study. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1998;9:114-7.
27. Andersson L, Sundström-Poromaa I, Bixo M, Wulff M, Bondestam K, Åström M. Point prevalence of psychiatric disorders during the second trimester of pregnancy: a population-based study. *American journal of obstetrics and gynecology* 2003;189(1):148-54.
28. Zhang Y, Muiyiduli X, Wang S, Jiang W, Wu J, Li M, et al. Prevalence and relevant factors of anxiety and depression among pregnant women in a cohort study from south-east China. *J Reprod Infant Psychol* 2018;36(5):519-29.
29. Arnağür BB, Tazegül A, Gündüz S. Do psychiatric disorders continue during pregnancy in women with hyperemesis gravidarum: a prospective study. *Gen Hosp Psychiatry* 2013;35(5):492-6.
30. Tan PC, Zaidi SN, Azmi N, Omar SZ, Khong SY. Depression, anxiety, stress and hyperemesis gravidarum: temporal and case controlled correlates. *PloS one* 2014;9(3):e92036.
31. Mullin PM, Ching C, Schoenberg F, MacGibbon K, Romero R, Goodwin TM, et al. Risk factors, treatments, and outcomes associated with prolonged hyperemesis gravidarum. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet* 2012;25(6):632-6.
32. Iliadis SI, Axfors C, Johansson S, Skalkidou A, Mulic-Lutvica A. Women with prolonged nausea in pregnancy have increased risk for depressive symptoms postpartum. *Sci Rep* 2018;8(1):15796.
33. Kjeldgaard HK, Eberhard-Gran M, Benth J, Vikanes Å V. Hyperemesis gravidarum and the risk of emotional distress during and after pregnancy. *Arch Womens Ment Health* 2017;20(6):747-56.
34. Kjeldgaard HK, Vikanes Å, Benth J, Junge C, Garthus-Niegel S, Eberhard-Gran M. The association between the degree of nausea in pregnancy and subsequent posttraumatic stress. *Arch Womens Ment Health* 2019;22(4):493-501.
35. Senturk MB, Yıldız G, Yıldız P, Yorguner N, Çakmak Y. The relationship between hyperemesis gravidarum and maternal psychiatric well-being during and after pregnancy: controlled study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2017;30(11):1314-9.

Mean Platelet Volume in Patients with Subclavian Artery Stenosis

Subklavyen Arter Stenozu Olan Hastalarda Ortalama Trombosit Hacmi

Yusuf Can¹, Salih Şahinkuş², İbrahim Kocayığıt¹, Muhammed Necati Murat Aksoy¹, Selçuk Yaylacı³, Altuğ Ösken⁴, Hüseyin Gündüz¹, Ercan Aydın⁵, Harun Kılıç¹, Ramazan Akdemir¹

¹ Sakarya University, Department of Cardiology, Sakarya

² Private Adatıp Hospital, Department of Cardiology, Sakarya

³ Sakarya University, Department of Internal Medicine, Sakarya

⁴ Dr. Siyami Ersek Thoracic and Cardiovascular Surgery Training and Research Hospital, Department of Cardiology, Istanbul

⁵ Vakıfkebir State Hospital, Department of Cardiology, Trabzon

Yazışma Adresi / Correspondence:

Yusuf Can

İstiklal Mahallesi, 324 Sokak ÜnbaySerdivan Konakları H-B Blok Daire:4 Serdivan/SAKARYA

T: +90 541 251 41 49 E-mail: dr.ycan@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 11.01.2021 Kabul Tarihi / Accepted: 30.03.2021

Orcid:

Yusuf Can, <https://orcid.org/0000-0002-4535-7367>

Salih Şahinkuş, <https://orcid.org/0000-0003-1558-5761>

İbrahim Kocayığıt, <https://orcid.org/0000-0001-8295-9837>

Muhammed Necati Murat Aksoy, <https://orcid.org/0000-0002-7722-0330>

Selçuk Yaylacı, <https://orcid.org/0000-0002-6768-7973>

Altuğ Ösken, <https://orcid.org/0000 0003 3018 339X>

Hüseyin Gündüz, <https://orcid.org/0000 0003 2541 4675>

Ercan Aydın, <https://orcid.org/0000 0001 8743 3762>

Harun Kılıç, <https://orcid.org/0000 0002 1358 5015>

Ramazan Akdemir, <https://orcid.org/0000 0002 2262 3087>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(2):259-264) DOI: 10.31832/smj.858568

Abstract

Objective	Thrombocytes and mean platelet volume (MPV) are related to atherosclerosis. The purpose of the present study was to investigate the relationship between MPV and subclavian artery stenosis (SAS).
Materials and Methods	Patients who were diagnosed with SAS by an angiography performed in the catheter laboratory between September 2010 and September 2015 were included in this study. A control group with similar clinical and demographic characteristics as the patients with SAS in angiographic terms was formed. The MPV and other hemogram values for SAS patients (35 patients) and the patients in the control group (38 patients) were determined retrospectively from the registry system and then compared.
Results	The two groups were similar to each other in terms of demographic and clinical characteristics. When the hemogram parameters were compared between the groups, the MPV was detected as being significantly higher in patients with SAS (8.07 ± 1.41 vs 7.19 ± 0.52 ; $p = 0.001$).
Conclusion	In conclusion, this study was the first to find a higher MPV in patients with SAS. Considering both the effect of platelets on atherosclerosis and their close association with other risk factors, MPV level may be an important factor in pathogenesis of SAS.
Keywords	Atherosclerosis; subclavian arterial stenosis; mean platelet volume

Öz

Amaç	Trombositler ve ortalama trombosit hacmi ateroskleroz ile ilişkilidir. Bu çalışmanın amacı, ortalama trombosit hacmi ile subklavyen arter darlığı arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.
Gereç ve Yöntemler	Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi kateter laboratuvarında Eylül 2010 - Eylül 2015 tarihleri arasında yapılan anjiyografi ile subklavyen arter darlığı tanısı alan hastalar retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Subklavyen arter darlığı olan hastalar ile anjiyografik açıdan benzer klinik ve demografik özelliklere sahip bir kontrol grubu oluşturuldu. Subklavyen arter darlığı olan hastalar (35 hasta) ve kontrol grubundaki hastalar (38 hasta) için ortalama trombosit hacmi ve diğer hemogram değerleri kayıt sisteminden geriye dönük olarak belirlenmiş ve karşılaştırılmıştır.
Bulgular	İki grup yaş, cinsiyet, ateroskleroz risk faktörleri, koroner arter hastalığı öyküsü ve ilaç kullanımı açısından birbirine benzerdi. Gruplar arasında hemogram parametreleri karşılaştırıldığında, ortalama trombosit hacmi subklavyen arteriyel darlığı olan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($8,07 \pm 1,41$ vs $7,19 \pm 0,52$; $p = 0,001$).
Sonuç	Sonuç olarak, bu çalışma subklavyen arter darlığı olan hastalarda daha yüksek ortalama trombosit hacmi bulan ilk çalışma olmuştur. Hem trombositlerin ateroskleroz üzerindeki etkisi hem de diğer risk faktörleri ile yakın ilişkisi düşünüldüğünde MPV düzeyi subklavyen arter darlığının patogenezinde önemli bir factor olabilir.
Anahtar Kelimeler	Ateroskleroz; subklavyen arter darlığı; ortalama trombosit hacmi

INTRODUCTION

Atherosclerosis development in the aortic arch and its branches is observed mostly in the subclavian arteries and is about 3–4 times more prevalent on the left side than the right.¹ The prevalence of subclavian artery stenosis or occlusion (SAS) is about 2%, and they have been demonstrated to be associated with age, hypertension, and smoking.² SAS is the specific and clinically significant form of peripheral artery disease and has been associated with widespread atherosclerosis and increased cardiovascular event risks.³ The chronic events causing SAS are atherosclerosis, vasculitis, traumas, aneurism, congenital malformations, fibro muscular dysplasia, extrinsic pressure, thoracic outlet syndrome, and radiation exposure.⁴ As stenosis progresses, end-organ ischaemia (upper-extremity ischaemia, posterior fossa ischaemia) may develop, and patients may experience pain or weakness in the arm, pulse deficit, significant blood pressure differences between the two arms, vertigo with arm exercises, fainting, and visual impairment.⁵

Thrombocytes play a role in atherosclerosis and arterial thrombosis development.⁶ When they are bigger, or when they are heterogeneous in terms of size and density, thrombocytes have more pro-thrombotic activity in terms of enzymatic status and metabolism.⁷ Mean platelet volume (MPV) indicates the average size of the thrombocytes in the blood and is associated with atherosclerotic diseases, such as increased vascular inflammation, acute thrombotic events,⁸ carotid artery disease,⁹ coronary artery disease (CAD),¹⁰ and transplant vasculopathy.¹¹ This study aimed to investigate whether a relationship between SAS and MPV and other hemogram parameters exists.

MATERIALS and METHODS

This study was designed as a case control study. The patient group was comprised of 35 patients who had undergone peripheral angiography in the catheter laboratory in Sakarya University Training and Research Hospital between September 2010 and September 2015. The patients

had symptomatic SAS, and 22 of them had been revascularized. A control group with similar clinical and demographic characteristics as the patients with SAS in angiographic terms was formed. This group included 38 patients without any known SAS diagnosis and without any symptoms or physical examination findings that would indicate SAS.

The inclusion criteria were symptomatic SAS stemming from atherosclerosis. The exclusion criteria were as follows: Acute coronary syndrome; hematologic, oncologic, or inflammatory diseases; white blood cells >10.400 mm³; a haemoglobin level <10 g/dl; medium-level serious valvular heart disease; a history of valvular heart disease surgery; an ejection fraction <40%; liver or kidney failure; thyroid function disorder; thrombocytopaenia; thrombocytosis and vasculitis; aneurism; thromboembolism; extrinsic pressure; thoracic outlet syndrome; dissection; trauma causing subclavian arterial stenosis; and occlusion except for atherosclerosis. The study was approved by the Sakarya University Faculty of Medicine Ethics Committee (Ethics committee number: 71522473/050.01.04/92, date: 02.05.2016).

Both groups were formed considering the risk factor rates for atherosclerosis, CAD frequency, age, gender, and drug use. Hypertension (HT) was considered as using antihypertensive drugs or having hypertension diagnosis (systolic blood pressure being >140mmHg, diastolic blood pressure >90mmHg). Diabetes mellitus (DM) was considered as using anti-diabetic agents or having a DM diagnosis (fasting blood glucose being \geq 126mg/dl). Patients were considered to have hyperlipidaemia (HL) when using anti-hyperlipidaemic agents or having a hyperlipidaemia diagnosis (total cholesterol \geq 200mg/dl, low-density cholesterol \geq 160 mg/dl, triglyceride \geq 200mg/dl). CAD was considered as having stenosis in one or more coronary arteries (proven angiographically) or having a history of coronary bypass surgery. Platelet counts, mean platelet volume, neutrophil, hemoglobin, hematocrit, lymphocytes, were collected in all

patients as hematological indices. The angiography images and blood test parameters of the patients were received from the Patient Registry System.

Statistical analyses

Statistical analyses were performed using SPSS for Windows 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). The data were presented as frequencies and percentages for categorical variables and mean \pm standard deviation (SD) for continuous variables unless otherwise indicated. The Chi-square test was used to compare the categorical variables between the groups. The normality assumptions of continuous variables were examined using the Kolmogorov–Smirnov test. The normal distribution of the variables was verified with the Kolmogorov–Smirnov test. For numerical variables, an independent sample t-test was used for intergroup comparisons. A binary logistic regression test was used for statistical comparison of subclavian artery stenosis between white blood cells, thrombocytes, MPV, and neutrophil-lymphocyte ratio. A value of $p < 0.05$ was considered

statistically significant.

RESULTS

The demographic characteristics of the patients are given in Table 1. No significant differences were found between the groups in terms of age, gender, atherosclerosis risk factors, CAD history, or drug use. The comparison of the groups in terms of haematological values is given in Table 2. All the values had similar rates in both groups; only the MPV results were significantly higher in the group with SAS than in the control group (8.07 ± 1.41 vs 7.19 ± 0.52 ; $p = 0.001$).

The effect of haematologic parameters on SAS was examined using binary logistic regression analysis, and the effects of high MPV were significant ($p = 0.05$; OR: 2.856; 95% confidence interval [CI]: 1.371–5.950). A high MPV caused a 2.85-fold increase in SAS (Table 3).

Table 1. Comparison of demographic and clinical characteristics between patients with subclavian artery stenosis and without subclavian artery stenosis

Variables	With SAS (n=35)	Without SAS (n=38)	p value
Age (years), mean \pm SD	61.77 \pm 8,76	57.79 \pm 9,29	0.060
Gender (female), n (%)	23 (65.71)	22 (57.89)	0.492
Hypertansion, n (%)	25 (71.42)	28 (73.68)	0.829
Diabetes mellitus, n (%)	11 (31.43)	14 (36.84)	0.626
Smoking, n (%)	15 (42.86)	14 (36.84)	0.600
Coronary artery disease, n (%)	18 (51.43)	19 (50.00)	0.903
Hyperlipidemia, n (%)	13 (37.14)	15 (39.47)	0.838
Previous CABG, n (%)	5 (14.29)	6 (15.79)	0.858
Medication usage			
Beta blocker, n (%)	14 (40.00)	19 (50.00)	0.391
Calcium channel blocker, n (%)	11 (31.43)	14 (36.84)	0.626
ACEI or ARB, n (%)	22 (62.86)	22 (57.89)	0.665
Statin, n (%)	13 (37.14)	15 (39.47)	0.205
Diuretic, n (%)	9 (25.71)	7 (18.42)	0.452
Antiplatelet, n (%)	19 (52.29)	15 (39.47)	0.838
SAS: Subclavian artery stenosis; CABG: Coronary artery bypass grafting; ACEI: Angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB: Angiotensin receptor blocker; SD: Standard deviation			

Table 2. Comparison of hematological parameters between patients with subclavian artery stenosis and without subclavian artery stenosis

Variables	With SAS (n=35)	Without SAS (n=38)	p value
Hemoglobin (g/dL), mean±SD	13.36 ± 1.38	13.28 ± 1.33	0.805
Hematocrit %, mean±SD	40.15 ± 3.89	39.68 ± 3.68	0.598
White blood cell count (x 103/L), mean±SD	7.85 ± 1.54	7.81 ± 1.40	0.950
Neutrophil count (x 103/L), mean±SD	4.90 ± 1.24	4.57 ± 1.24	0.258
Lymphocyte count (x 103/L), mean±SD	2.23 ± 0.66	2.28 ± 0.66	0.600
Platelet count (x 103/L), mean±SD	269.06 ± 72.21	278.53 ± 89.00	0.621
Mean platelet volume (fL), mean±SD	8.07 ± 1.41	7.19 ± 0.52	0.001
Neutrophil-lymphocyte ratio, mean±SD	2.37 ± 0.92	2.16 ± 0.95	0.341

SAS: Subclavian artery stenosis; SD: Standard deviation

Table 3. Binary logistic regression with hematological parameters

Variables	B	S.E	Wald	p	Exp(B)	95 % C.I for EXP(B)	
						Lower	Upper
White blood cell count (x 103/L)	0,054	0,371	0,021	0,885	1,055	0,510	2,183
Platelet count (x 103/L)	0,002	0,009	0,053	0,817	1,002	0,985	1,020
Mean platelet volume (fL)	1,050	0,374	7,857	0,005	2,856	1,371	5,950
Neutrophil-lymphocyte ratio	0,032	0,764	0,002	0,967	1,032	0,231	4,616

DISCUSSION

By comparing the hemogram parameters between two groups with similar clinical characteristics, this study found that the MPV values were high in the group with SAS. No significant differences were found between the groups in terms of the other values.

In SAS, the left side is influenced more than the right side. The symptoms are frequently associated with upper extremity ischaemia (10–92%) and vertebrobasilar insufficiency (51–84%).^{12,13} While proximal stenosis occurs especially due to atherosclerosis, the causes of distal stenosis may be atherosclerosis, trauma, arteritis, or the compression or adhesion of the extrinsic tissues.¹⁴ All of this study's patients had proximal atherosclerotic SAS.

Recent studies have focused on new risk factors, such as fibrinogen, apolipoprotein A-1, and homocysteine, as well as already-known risk factors, such as age, HT, DM, HL, and smoking.¹⁵ Recent studies have examined MPV, which is considered a new atherosclerosis risk factor.¹⁶ A strong

connection has been found between MPV and the inflammation of the thrombocytes, atherogenesis, and thrombosis development. Platelet factor IV, platelet-related growth factors, and chemokines have been found in atherosclerotic plaques.¹⁷ Furthermore, the diameter of thrombocytes increases with HT, DM, obesity, and smoking, which are prognostic risk factors.¹⁸ As the diameter of the thrombocytes increases, their activation also increases, and they become more pro-thrombotic.¹⁹ Işık et al. reported that a high MPV value was associated with slow coronary flow development,²⁰ and Sayın et al. showed that atherosclerotic renal artery stenosis was associated with high MPV.¹⁶ The present study investigated the relationship between SAS and hemogram parameters; there is no study examining this relationship in the literature before. The study found that MPV was significantly higher in the group with SAS. This finding supports a relationship between high MPV and atherosclerosis.

Study limitations

The retrospective, single-centred design was one of the

limitations of this study. Furthermore, SAS, which develops due to progressed and widespread atherosclerosis, is clinically rare. To the best of our knowledge, this is the first study to investigate the relationship between MPV and SAS, and it needs to be supported with multi-centred studies with a wider patient population.

CONCLUSION

In conclusion, we have shown that MPV was significantly elevated in patients with SAS compared with controls. Considering both the effect of platelets on atherosclerosis and their close association with other risk factors, MPV level may be an important factor in pathogenesis of SAS. However, especially given that the MPV level can be affected by a wide range of factors, multicentred, large-scale, randomised, and prospective studies are needed to corroborate these findings.

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.

Ethical approval

The authors assert that all procedures contributing to this work comply with the ethical standards of the relevant national guidelines on human experimentation in Turkey and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008. Ethics committee approval was given for this study from the Faculty of Medicine of Sakarya University (Ethics committee number: 71522473/050.01.04/92, date: 02.05.2016).

References

1. Rodriguez-Lopez JA, Werner A, Martinez R, Torruella LJ, Ray LI, Diethrich EB. Stenting for atherosclerotic occlusive disease of the subclavian artery. *Ann Vasc Surg.* 1999; 13:254–260.
2. Byrne C, Tawfik W, Hynes N, Sultan S. Ten-year experience in subclavian revascularisation. A paralel comparative observational study. *Vascular* 2016; 24:378-82.
3. Reyna J, Peguero JG, Elmahdy HM, Santana O, Conde C. Subclavian artery stenosis: a case series and review of literature. *Rev Cardiovascular Med.* 2014; 15:189-95.
4. Saha T, Naqvi SY, Ayah OA, McCormick D, Goldberg S. Subclavian Artery Disease: Diagnosis and Therapy. *Am J Med.* 2017; 130:409-416.
5. Wrotniak L, Kabtak-Ziembicka A, Rostawicka A, Musialek P, Bogacki P, Trystula M, Zmudka K, Przewlocki T. Resolution of ischemic symptoms after percutaneous angioplasty for symptomatic subclavian artery stenosis. *J Vasc Surg.* 2016; 64:684–691.
6. Koenen RR, Binder CJ. Platelets and coagulation factors: Established and novel roles in atherosclerosis and atherothrombosis. *Atherosclerosis* 2020; 307:78-79.
7. Polat H, Sarica MA, Bulut HT, Yucel MO, Gok A, Cift A, et al. The relationship between mean platelet volume and other platelet indices with testicular artery blood flow and fertility: a preliminary study. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8:11554-11558.
8. Mohamed AB, Elnady HM, Alhewaig HK, Moslem Hefny H, Khodery A. The mean platelet volume and plateletcrit as predictors of short-term outcome of acute ischemic stroke. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg.* 2019; 55:4.
9. Yilmaz F, Koklu E, Kizilirmak Yilmaz F, Sarionder Gencer E, Alparslan AS, Yildirimturk O. Evaluation of mean platelet volume and platelet distribution width in patients with asymptomatic intermediate carotid artery plaque. *Kardiol Pol.* 2017; 75:35-41.
10. Pafilis K, Penlioglou T, Mikhailidis DP, Papanas N. Mean platelet volume and coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol.* 2019; 34:390–8.
11. Fateh Moghadam S, Bocksch W, Ruf A, Dickfeld T, Scharf M, Pogátsa-Murray G, et al. Changes in surface expression of platelet membrane glycoproteins and progression of heart transplant vasculopathy. *Circulation* 2000; 102:890-7.
12. Muffy H, Janssen A, Schepers S. Dealing with symptomatic stenosis of the subclavian artery: Open or endovascular approach? A case report. *Int. Journal of Surgery Case Reports* 2012; 5:441-443.
13. Labropoulos N, Nandivada P, Bekelis K. Prevalence and impact of the subclavian steal syndrome. *Ann Surg.* 2010; 252:166–70.
14. Stone PA, Srivastava M, Campbell JE, Mousa AY. Diagnosis and Treatment of Subclavian Artery Occlusive Disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010; 8:1275-1282.
15. Dzielinska Z, Januszewicz A, Demkow M, Makowiecka-Cieśla M, Prejbsiz A, Naruszewicz M, et al. Cardiovascular risk factors in hypertensive patients with coronary artery disease and coexisting renal artery stenosis. *J Hypertens.* 2007; 25:663–70.
16. Sayin MR, Yavuz N, Karabag T, Cetiner MA, Oz II, Gungorduk OA, et al. Renal artery stenosis and mean platelet volume. *Anatol J Cardiol.* 2015; 16:197-201.
17. Conlon PJ, Little MA, Pieper K, Mark DB. Severity of renal vascular disease predicts mortality in patients undergoing coronary angiography. *Kidney Int.* 2001; 60:1490-7.
18. Turk U, Tengiz I, Ozpelit E, Celebiler A, Pekel N, Ozyurtlu F, et al. The relationship between platelet indices and clinical features of coronary artery disease. *Kardiol Pol.* 2013; 71:1129–34.
19. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med.* 1994; 331:417–424.
20. Isik T, Ayhan E, Uyarel H, Ergelen M, Tanboga IH, Kurt M, et al. Increased mean platelet volume associated with extent of slow coronary flow. *Cardiol J.* 2012; 19:355-362.

Recovering Fetuses from Syphilis: Antenatal Care, Maternal, and Neonatal Outcomes

Fetüslerin Sifilizden Zarar Görmemesi: Antenatal Bakım, Maternal ve Neonatal Sonuçlar

Deniz Simsek

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Bursa Yuksek Ihtisas Training and Research Hospital, University of Health Sciences, Bursa, Turkey.

Yazışma Adresi / Correspondence:

Deniz Simsek

Mimar Sinan Mah. Emniyet Cad. Polis Okulu Karşısı Yıldırım / BURSA / TURKEY
T: +90 224 294 40 00 / 4037 E-mail: drdenizsimsek@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 29.09.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 04.04.2021

Orcid :

Deniz Simsek, <https://orcid.org/0000-0002-0975-9457>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(2):265-271) DOI: 10.31832/smj.801833

Abstract

Objective	Syphilis is a disease as old as human history. Untreated syphilis during pregnancy can cause serious prenatal adverse outcomes, including stillbirth, and congenital syphilis. World Health Organization, obstetrics and gynecology societies recommends screening syphilis at the first antenatal care visit. In this present study, it was aimed to discuss antenatal follow-up, maternal and neonatal outcomes of patients having syphilis infection during pregnancy.
Materials and Methods	Patients diagnosed with syphilis during pregnancy were included in the study. Patients were screened by a Non-Treponemal test and positive results were confirmed by the Treponemal test. Patients data including antenatal examinations, maternal and neonatal results, syphilis treatment, newborn examination findings, syphilis treatment follow-up were obtained and evaluated retrospectively through the hospital registry system and telephone interviews.
Results	The total number of patients who were screened with RPR in the first antenatal visit of the pregnancy over two and a half years period was 24427. Ten patients were diagnosed with syphilis by Treponemal test (TP-PA) confirmation. All patients were treated by three doses of Penicillin Benzathine G 2.4 million units via intramuscular route each at a one-week interval. All women gave birth at term without complication. Forty percent of patients diagnosed gestational diabetes mellitus. No congenital syphilis occurred. None of the patients had concomitant HIV and HCV infection.
Conclusion	Eradication is possible for syphilis. Early detection at the first antenatal visit and adequate treatment with penicillin would prevent maternal and congenital syphilis, and recover babies from adverse outcomes of syphilis.
Keywords	Syphilis; syphilis in pregnancy; Non-treponemal test; Treponemal test; Penicillin benzathine G

Öz

Amaç	Sifiliz insanlık tarihi kadar eski bir hastalıktır. Gebelikte tedavi edilmeyen sifiliz, ölü doğum da dahil ciddi prenatal sonuçlara ve konjenital sifilize neden olabilir. Dünya Sağlık Örgütü, obstetrik ve jinekoloji dernekleri ilk antenatal muayenede sifilizin taranmasını önermektedir. Bu çalışmada, gebeliğinde sifiliz enfeksiyonu saptanan hastaların, antenatal takipleri, maternal ve neonatal sonuçlarının tartışılması amaçlanmıştır.
Gereç ve Yöntemler	Gebelik sırasında sifiliz tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar Non-Treponemal test (RPR) ile tarandı ve pozitif sonuçlar Treponemal test (TP-HA) ile doğrulandı. Antenatal bakımlar, maternal ve neonatal sonuçlar, sifiliz tedavisi, yenidoğanın muayene bulguları, sifiliz tedavisi içeren hasta verileri retrospektif olarak hastane kayıt sistemi ve hasta telefon görüşmeleri ile elde edilerek değerlendirildi.
Bulgular	Yaklaşık 2.5 yıllık süreçte 24427 hasta gebeliğinin ilk antenatal muayenesinde sifiliz için RPR testi ile taranmıştır. On hastaya Treponemal test (TP-PA) ile doğrulanarak sifiliz tanısı konulmuştur. Tüm hastalara, 1 hafta aralıklarla 3 doz Penisilin Benzatin G 2.4 milyon ünite intramuskuler yolla tedavi uygulandı. Tüm kadınlar miadında, komplikasyonsuz olarak doğum yaptı. Hastaların yüzde 40'ı gestasyonel diyabetes mellitus tanısı aldı. Konjenital sifiliz bulgusu saptanmadı. Hiçbir hastada eşlik eden HIV ve HCV enfeksiyonu saptanmadı.
Sonuç	Sifiliz için eradikasyon mümkündür. İlk antenatal kontrolde erken tarama ve penisilin ile yeterli tedavi, maternal ve konjenital sifilizi ortaya çıkmasını engelleyecek ve bebeklerin sifilizin etkilerinden kurtarılmasını sağlayacaktır.
Anahtar Kelimeler	Sifiliz; gebelikte sifiliz; Non-treponemal test; Treponemal test; Penisilin benzatin G

INTRODUCTION

A spirochete *Treponema pallidum* is a blameworthy factor causing syphilis that transmits via sexual intercourse. It is a public health problem from ancient times until today. Vertical transmission may manifest as perinatal adverse outcomes including preterm birth, intrauterine growth restriction, multiple anomalies, missed abortus, stillbirth or early perinatal death.¹ Easy separation and a high number of infected patients which 72% increased, from 5.5 cases to 9.5 cases per 100.000 population from 2013 to 2017 in the USA.² Pregnancy has no effect on the progression of syphilis however it can cause serious adverse outcomes of the pregnancy course. World Health Organization has reported that annually over 2 million pregnant women were infected with syphilis. About 65% of these patients would experience adverse pregnancy outcomes, that's why syphilis is the most common reason for congenital diseases.³ Syphilis has shown the progression of stages. The primary stage of syphilis exposes as a single painless chancre located where the *treponema pallidum* initially entered the body, especially located around the genitals, anus, or mouth. This lesion could disappear without treatment. After 6-8 weeks, the disease progresses to the secondary phase which occurs clinically as maculopapular lesions especially on palms and soles or as condyloma lata. These lesions could also disappear as painless chancre. Without having any of these lesions, some patients can progress the latent stage, which has no clinical findings, yet can be detected by serologic tests. If the duration of the disease is less than 1 year or more than 1 year, is called early latent stage and late latent stage respectively. The next stages are tertiary syphilis(cardiovascular or skeleton involvement) and Neurosyphilis. The frequency of vertical transmission is dependent on the amount of spirochetes in maternal blood circulation and stage of the disease; however, could be possible in every stage of the disease. Once the diagnosis has achieved, treatment is easy and feasible in every stage of the pregnancy. For that reason, screening tests were recommended by WHO and almost all societies at the first antenatal care of the pregnancy.^{4,5} Non-Treponemal

Tests(NTT) were used qualitatively for screening and quantitatively in the follow-up of treatment. Rapid plasma reagin (RPR) and Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) tests detect the immune reaction against the lipoidal materials released from spirochete induced cell damage and cardiolipins released from spirochetes.⁶ On the other hand, treponemal tests, which are *Treponema pallidum* particle agglutination assay (TP-HA) and the fluorescent treponemal antibody absorption assay (FTA-ABS), are syphilis specific because, in these tests, *Treponema pallidum* (Nichols strain) is detected as an antigen.⁶ Non-Treponemal tests could be false-positive in hepatitis, infectious mononucleosis, viral pneumonia and other viral infections, malaria, and pregnancy. Thus, positive non-treponemal tests must be confirmed by Treponemal tests, before treatment. Benzathine penicillin G is utilized as a first-line treatment with high eradication rates in pregnant or non-pregnant patients.⁷

The purpose of this present study is the evaluation of pregnant patients with positive RPR test and determination of the antenatal care and obstetric outcomes of patients with syphilis.

MATERIAL and METHODS

A descriptive cross-sectional study was achieved reviewing patients admitted to polyclinics of obstetrics and gynecology in Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, University of Health Sciences between January 2017 and May 2019 after approval of the local ethic committee (Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, University of Health Sciences Date: 04.03.2020 Decision Number: 2011-KAEK-25 2020/03-14). Non-Treponemal Test-RPR- (Syphilis Ab Rapid Test Cassette- Zhejiang Orient Gene Biotech Co.; Ltd- Huzhou.Zhejiang, China) was performed qualitatively to all patients at the first antenatal visit of the pregnancy. Positive results of NTT were consulted to Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic and re-evaluated by a Treponemal test (TP-HA: *Treponema Pallidum* Hemagglutination Assay; Omega

Diagnostics, UK). The stage of syphilis and treatment modalities were reviewed. Patients' antenatal care visits, second-trimester ultrasound reports, glucose tolerance test results, concomitant diseases, mode of delivery, neonatal APGAR scores, admission to NICU were recorded. All patients' data were obtained through the hospital registry system. All patients were telephoned and informed about the present study. Patients who were willing to answer the questions and accepted being participants, included in the study. During the telephone interview, questions were asked about the health condition of the baby, any adverse effect during treatment, the latest visit with infectious diseases specialist, the query of primary or secondary lesions of syphilis.

RESULTS

The total number of patients who were screened with RPR was 24427. Among these patients, the number of patients whose results were positive was 36. These patients were examined by Treponemal test (TP-HA). Ten patients were reported as positive over 2.5 years. Distributions of the cases by years were 3, 2 and 5 respectively in the years 2017, 2018 and 2019.

None of the patients had any characteristic dermatological features on the date of the syphilis diagnosis which could be referred to as the primary or secondary phase of the disease. All pregnant women were postulated as the latent stage of infection. The telephone interview has exposed that all patients had single painless chancre which healed without treatment. Two of them experienced palmar local mucocutaneous lesions. Patients can not state the proper time of these lesions, thus early or late phase separation could not be distinguished adequately. All of the patients were utilized 3 doses of Benzathine penicillin G 2.4 million units via intramuscular route 3 times each at 1-week interval. All patients were treated adequately.

Nine patients were diagnosed in first trimester, and 1 in the 20th week of gestation. None of the characteristic ul-

trasonographic views of congenital syphilis had detected in the second trimester ultrasound examination. Four of these patients were diagnosed with gestational diabetes mellitus. All gave birth at term without complication. Only 1 newborn was admitted to NICU due to transient tachypnea of the newborn. None of the babies had any sign of congenital syphilis. The characteristics and properties of all the patients were determined in table 1.

Table 1: Evaluation of the characteristic properties, antenatal care, neonatal outcomes, and approach to the syphilis

	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.	IX.	X.
Age	39	37	21	27	24	26	25	20	21	22
Gestational week at diagnosis	20	8	8	8	8	6	6	6	5	5
Fetal Anomaly	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Concomitant disease	No	GDM	No	GDM	No	No	No	GDM	No	GDM
Type of birth	VB	CS	VB	VB	CS	VB	VB	CS	VB	VB
Complication	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Delivery week	37	37	38	39	39	40	37	38	41	38
Birth weight (gram)	2750	4050	3000	3780	3150	3950	2900	2930	3745	2850
HIV or HCV	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
APGAR 1 st min.	8	9	9	8	8	8	9	9	9	8
APGAR 5 th min.	10	10	10	8	9	9	10	10	9	8
NICU Admission	None	Yes	None	None	None	None	None	None	None	None
Primary lesion	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Secondary lesion	No	No	Yes	No	No	No	No	Yes	No	No
Disease Stage	Latent	Latent	Latent	Latent	Latent	Latent	Latent	Latent	Latent	Latent
Dose of Penicillin	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Affected Baby	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Treatment failure or adverse effect	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No

GDM: Gestational Diabetes Mellitus, NICU: The Neonatal Intensive Care Unit, HIV: Human immunodeficiency virus, HCV: Hepatitis C Virus
 VB: Vaginal Birth CS: Cesarean Section, min: Minute

DISCUSSION

Syphilis as a sexually transmitted disease has characterized with the finest detail because of accompanying humanity until ancient times. Just like a curse spreading through the populations making the diagnosis compelling due to imitating several diseases, caused to name as “The Great Pretender”. Penicillin, which is assumed as the invention of the 20th century, has made syphilis a treatable and preventable disease approximately 70 years ago. However, syphilis continues to threaten public health, spreading all over the world in the 21st century. Number of patients has increased in Turkey from 281 in 2012 to 2430 in 2018 which meant 3.12 cases per 100.000 in 2018.⁸ These results could seem favorable; however, in a study in 2010 had depicted that about only 25% of the syphilis cases were notified to the government statistical data.⁹ The present study is the first unique study exhibiting the data of the preg-

nant patients with syphilis in Turkey. Over 24000 results of the RPR test were reviewed and 10 pregnant patients have diagnosed syphilis with TP-HA. All patients were treated without complications and no congenital syphilis case has occurred in our cases. That’s why we use recovering of the fetuses from syphilis at our title of the study.

The coexistence of sexually transmitted diseases is a well-known reality. Syphilis facilitates not only transmission but also the acquisition of HIV. Patients diagnosed with syphilis should also be examined for HIV, and vice versa. None of the patients in our study had HIV or HCV concomitantly.

The most important feature of syphilis which distinguishes it from many other prenatal diseases is that the mother and the fetus can be treated properly with one medication.

The most crucial part is to perform diagnostic tools for patients. Some studies investigated the cost-effectivities of prenatal syphilis screening to all patients.^{10,11}; however one should aware of the disastrous consequences to the fetus and syphilis as being a public health problem, none of these calculations on that subject ought to be performed. In Turkey; the price of the rapid NTT costs about 55 cents and the TP-HA test costs about 140 cents which were covered by social insurance of the state. As aforementioned, major deficiency in preventing syphilis is to diagnose, thus asymptomatic patients especially pregnant women should be examined with a rapid NTT screening test. Ten of 10 patients had stated that they had a primary lesion healed without treatment. Thus; all patients should be questioned whether they had a history of any lesions related to syphilis during all admittance to any physician and performed rapid test if necessary to prevent this disease. If the incidence keeps raising, screening the whole population could be considered. To date, in Turkey all patients have been screening before marriage, during pregnancy and before making an application to driving license examination.

Approximately 52% of untreated pregnant women with syphilis would experience adverse outcomes such as miscarriage, preterm labor, hydrops fetalis, intrauterine growth restriction, stillbirth, neonatal death, and several deformities in neurologic development, musculoskeletal, gastrointestinal or urogenital system.^{1,12,13} Perinatal adverse outcomes are associated with stage of the disease, gestational week of the patient, utilization of treatment and interval between treatment and the birth. The total number of patients with syphilis was declared and the number of the patients with the primary and secondary stage of syphilis was also declared individually in the USA because the highest spirochete *Treponema pallidum* in maternal circulation exist in these stages.^{2,14} which causes the highest possibility of vertical transmission and fetal infection; however, every stage of the disease could induce fetal infection and congenital syphilis.¹⁵

Eponyms, which means giving the name of a specific property in an illness, were introduced frequently for syphilis. In a study, eighteen of them were described specifically.¹⁶ Kassowitzs law is one of them, describes the decreasing the severity of the adverse outcome and the possibility of vertical transmission, as through the greater duration between the infection and consecutive pregnancies. It has been postulated in a contemporary study, which was published in 1975 evaluated children with congenital syphilis, that transmission rates decrease from 70-100% to 10% during primary and late latent syphilis respectively.¹⁷ Syphilis could harm at any time of the pregnancy at any stage of the disease, nonetheless, ultrasonographic findings could not be detected before the 20th week of gestation due to the fetal immune system immaturity. All the patients were diagnosed before the 20th week of gestation in our study. That could be the reason that no ultrasonographic findings occurred. Hepatic and placental involvement would cause increasing the volume of these organs and disrupted erythrocyte production causes anemia findings like elevated peak systolic velocity of the middle cerebral artery, polyhydramnios, ascites, and hydrops fetalis.^{18,19} After the administration of maternal treatment, fetal healing could be monitored by ultrasound. It was depicted that anemia dissolves firstly, hepatomegaly and placentomegaly dissolves lastly.^{18,20} In our present study, none of the patients experienced adverse perinatal outcomes. The major reason for this glamorous success was the detection of the patients in an early gestational age, late latent stage of the disease and adequate utilization treatment.

Benzathine penicillin G is an effective and safe treatment option for syphilis. Doxycycline and tetracycline are contraindicated during pregnancy thus, even if the patient is allergic to penicillin, desensitization is recommended before utilization under control of immunologist. One single dose of Benzathine penicillin G 2.4 million units via intramuscular route is suggested for the primary, secondary or early latent phase of syphilis. Three doses of Benzathine penicillin G 2.4 million units via intramuscular

route each with a one-week interval is suggested for late latent syphilis, unknown duration of infection, and tertiary syphilis.²¹⁻²³ In cases of shortage of penicillin in some countries like Brazil where the incidence is high in pregnant women, ceftriaxone 1gr via the endovenous route was utilized and resulted in good consequences.¹⁴ Penicillin treatment could cause pyrexia, myalgia, malaise, hypotension, headache, preterm labor, uterine contraction, fetal heart rate decelerations or even stillbirth, which is called Jarisch-Herxheimer Reaction(JHR) that occurs about 40% of patients.^{24,25} It is a therapeutic shock syndrome due to an inflammatory reaction to the lipoid materials that were released after the rapid kill of spirochetes. Treatment is supportive and if fetal heart rate decelerations or uterine contractions do not respond to medical treatment, delivery should be performed.^{24,25} Patients should be hospitalized and motorized at least 24 hours after penicillin administration. Each patient should be evaluated individually and routine obstetrics management should be followed up to decide delivery or medical treatment for JHR. To postpone treatment in the third trimester of the pregnancy to avoid Jarisch-Herxheimer reaction is not recommended. The most appropriate treatment outcomes can be achieved for congenital syphilis when the penicillin treatment is utilized at least 30 days before the delivery of the baby.^{5,12,21}

About 40% of the participants were diagnosed with Gestational diabetes mellitus. There have not existed recent studies investigating these phenomena. There are some studies depicted there is a relationship between diabetes mellitus and syphilis however they have been reported in 1944, 1892, and 1917.²⁶ A recent study has reported an association between neurosyphilis and diabetes mellitus.²⁶ Our findings should be kept in mind that pregnant women diagnosed with syphilis could have gestational diabetes mellitus more often. That was the only information about the possible relationship between syphilis in pregnancy and gestational diabetes mellitus in literature.

There is no vaccine and the treated people do not acquire a specific immunity for syphilis; re-infection is possible.²⁷

Treatment follow-up is crucial. Turkey Ministry of Health recommends reexamination of Non Treponemal Test quantitatively with 3-6 months interval until these test would be negative. The treatment of the partner is obligatory.²⁸

The limitation of the study is being a retrospective nature and having only 10 syphilis positive patients. Pre-treatment quantitative results of NTT and post-treatment results could not be obtained. Patients' statements in the telephone interview were taken into consideration about treatment follow up and neonatal examinations.

In conclusion

Syphilis is a treatable and preventable disease. Devastating consequences are inevitable unless it is treated during pregnancy. Screening all pregnant patients at the first antenatal care is crucial without considering cost-effectiveness. Penicillin is beneficial and highly efficient for maternal and congenital syphilis treatment. Continuity of antenatal care after treatment and detailed examination of the newborn is essential. It should be kept in mind that gestational mellitus could be more often in these patients.

The study was approved by Bursa Yuksek Ihtisas Training and Research Hospital, University of Health Sciences ethic committee in 04.03.2020 with a decision Number: 2011-KAEK-25 2020/03-14).

There are no conflicts of interest to declare.

References

1. Qin J, Yang T, Xiao S, Tan H, Feng T, Fu H. Reported estimates of adverse pregnancy outcomes among women with and without syphilis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*2014;9(7).
2. Prevention CfDca. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2017. 2018.
3. Schmid GP, Stoner BP, Hawkes S, Broutet N. The need and plan for global elimination of congenital syphilis. *Sexually transmitted diseases*2007;34(7):5-10.
4. Prevention ECfD, Control. Annual Epidemiological Report: ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control2012.
5. Organization WH. WHO guideline on syphilis screening and treatment for pregnant women: World Health Organization2017.
6. Aktas G. Serological Diagnosis of Syphilis. *Turk Mikrobiyol Cem Derg*2005;35(1):6.
7. Alexander JM, Sheffield JS, Sanchez PJ, Mayfield J, Wendel GD, Jr. Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*1999;93(1):5-8.
8. Republic of Turkey MoH. Syphilis statistics, The distribution of syphilis cases by year. 2020.
9. Durusoy R, Karababa AO. Completeness of hepatitis, brucellosis, syphilis, measles and HIV/AIDS surveillance in Izmir, Turkey. *BMC Public Health*2010;10(1):71.
10. Kahn JG, Jiwani A, Gomez GB, Hawkes SJ, Chesson HW, Broutet N, et al. The cost and cost-effectiveness of scaling up screening and treatment of syphilis in pregnancy: a model. *PLoS One*2014;9(1).
11. Bristow CC, Larson E, Anderson LJ, Klausner JD. Cost-effectiveness of HIV and syphilis antenatal screening: a modelling study. *Sex Transm Infect*2016;92(5):340-346.
12. Gomez GB, Kamb ML, Newman LM, Mark J, Broutet N, Hawkes SJ. Untreated maternal syphilis and adverse outcomes of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization*2013;91:217-226.
13. Liu H, Chen N, Yu J, Tang W, He J, Xiao H, et al. Syphilis-attributable adverse pregnancy outcomes in China: a retrospective cohort analysis of 1187 pregnant women with different syphilis treatment. *BMC infectious diseases*2019;19(1):292.
14. Torres RG, Mendonça ALN, Montes GC, Manzan JJ, Ribeiro JU, Paschoini MC. Syphilis in pregnancy: the reality in a public hospital. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia/RBGO Gynecology and Obstetrics*2019;41(02):90-96.
15. De Santis M, De Luca C, Mappa I, Spagnuolo T, Licameli A, Straface G, et al. Syphilis infection during pregnancy: fetal risks and clinical management. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology* 2012;4(3):5-8
16. Vashisht D, Baveja S. Eponyms in syphilis. *Indian journal of sexually transmitted diseases and AIDS*2015;36(2):226.
17. Fiumara NJ. Syphilis in newborn children. *Clinical obstetrics and gynecology*1975;18(1):183-9.
18. Rac MW, Bryant SN, McIntire DD, Cantej JB, Twickler DM, Wendel Jr GD, et al. Progression of ultrasound findings of fetal syphilis after maternal treatment. *American journal of obstetrics and gynecology*2014;211(4):426.
19. Fuchs F, Michaux K, Rousseau C, Ovetchkine P, Audibert F. Syphilis infection: an uncommon etiology of infectious nonimmune fetal hydrops with anemia. *Fetal diagnosis and therapy*2016;39(1):74-7.
20. Wendel Jr GD, Sheffield JS, Hollier LM, Hill JB, Ramsey PS, Sánchez PJ. Treatment of syphilis in pregnancy and prevention of congenital syphilis. *Clinical Infectious Diseases*2002;35(2):200-209.
21. Alexander JM, Sheffield JS, Sanchez PJ, Mayfield J, Wendel Jr GD. Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*1999;93(1):5-8.
22. Workowski KA, Berman SM. CDC sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Clinical Infectious Diseases*2002;35(2):135-137.
23. Workowski KA. Centers for Disease Control and Prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Clinical Infectious Diseases*2015;61(8):759-762.
24. Myles TD, Elam G, Park-Hwang E, Nguyen T. The Jarisch-Herxheimer reaction and fetal monitoring changes in pregnant women treated for syphilis. *Obstetrics and gynecology*1998;92(5):859-864.
25. Rac MW, Revell PA, Eppes CS. Syphilis during pregnancy: a preventable threat to maternal-fetal health. *Am J Obstet Gynecol*2017;216(4):352-363.
26. Yang T, Tong M, Xi Y, Guo X, Chen Y, Zhang Y, et al. Association between neurosyphilis and diabetes mellitus: Resurgence of an old problem *Journal of diabetes*2014;6(5):403-408.
27. Janier á, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Típicica G, Potočnik M, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*2014;28(12):1581-1593.
28. Republic of Turkey MoH. Syphilis Surveillance In: Directorate PHG, editor. *Infectious Diseases Department*2020.

Sol Ana Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörlerinin Akut Koroner Sendrom ve Stabil Koroner Arter Hastalığı Üzerine Etkisi

The Effect of Risk Factors of Left Main Coronary Artery Disease on Acute Coronary Syndrome and Stable Coronary Artery Disease

Ahmet Öztürk

Prof Dr Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ahmet Öztürk

Prof Dr Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği Şişli, İstanbul, Türkiye

T: +90 505 273 43 89 E-mail : ahmtozturk58@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 27.12.2020 Kabul Tarihi / Accepte: 09.04.2021

Orcid :

Ahmet Öztürk <https://orcid.org/0000-0003-0609-9702>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(2):272-278) DOI: 10.31832/smj.847622

Öz

Amaç	Kardiyovasküler sistem hastalıkları özellikle yaşlı nüfusun daha fazla olduğu gelişmiş ülkeler ve batı dünyası başta olmak üzere dünyada en önde gelen morbidite ve mortalite sebepleri arasında yerini korumaktadır. Kardiyovasküler hastalıklarına bağlı ölümlerin ise en büyük kısmını koroner arter hastalığı oluşturmaktadır. Mortalitesi ve morbiditesi bu kadar yüksek olan bir hastalıkta hastalığı önceden tespit etmek risk faktörlerini belirlemek önem arz etmektedir. Geniş epidemiyolojik çalışmalar sonucunda hastalığa yol açan majör risk faktörleri belirlenmiş olmasına rağmen yeni risk faktörlerini belirlemeye ihtiyaç vardır.
Gereç ve Yöntem	Çalışmada Ocak 2004 ile Nisan 2012 tarihleri arasında akut koroner sendrom (AKS), stabil koroner arter hastalığı kliniği ile hastaneye başvuru yapılan koroner anjiyografi sonrası izole sol ana koroner arter (LMCA) hastalığı tanısı konulan hastaların aterosklerotik risk faktörlerini ve bu risk faktörlerinin klinik geliş tablosu üzerine olan etkisi geriye dönük araştırıldı. Çalışmada koroner arter cerrahisi olanlar, ileri dönem böbrek yetersizliği olanlar, yetersiz klinik ve laboratuvar tetkikleri olanlar LMCA dışında diğer damarlarında ciddi lezyonu olan hastalar çalışmaya alınmadı. İzole sol ana koroner arter hastalığı olan hastalar AKS sonrası tanı alanlar grup 1, stabil koroner arter hastalığı sonrası tanı alanlar grup 2 olarak ikiye ayrıldı.
Bulgular	Cinsiyet açısından (p=0.02), aile öyküsü açısından (p=0.02), grup 1 ve grup 2 hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Laboratuvar tetkiklerinden ise LDL değerleri açısından (p=0.03), nötrofil değerleri açısından (p=0.005), lenfosit değerleri açısından (p=0.04), monosit değerleri açısından (p=0.01) hemoglobin değerleri açısından (p=0.005), RDW değerleri açısından (p=0.03), nötrofil/lenfosit oranı açısından (p=0.01) grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.
Sonuç	Sonuç olarak çalışmamızdan elde edilen veriler benzer çalışmalardaki verileri desteklemekte olup, özellikle nötrofil/lenfosit oranının AKS hastaları lehine yüksek olması gelecekte bu hastaları ön görmede önemli yer tutacağını düşünmekteyiz.
Anahtar Kelimeler	Akut koroner sendrom; koroner anjiyografi; sol ana koroner arter hastalığı; kardiyovasküler sistem

Abstract

Objective	Cardiovascular diseases remain the leading morbidity and mortality causes in the world especially in developed countries where elderly population is predominant. Coronary artery disease is the leading cause of deaths due to cardiovascular diseases. Early diagnosis is important in determining the risk factors associated with this disease which has such high mortality and morbidity rates. Although major risk factors of the disease have been revealed based on extensive epidemiological studies, additional risk factors need to be found.
Materials and methods	In the present study, we studied retrospectively the atherosclerotic risk factors and their effects on clinical prognosis in patients diagnosed with left main coronary artery (LMCA) disease after coronary angiography who presented with acute coronary syndrome (ACS), stable angina pectoris and various other reasons to our hospital in January 2004 and April 2012 period. The patients with coroner artery bypass surgery, advanced renal failure, insufficient clinical and laboratory data and patients with serious lesions in veins other than LMCA were excluded. Patients with LMCA disease were divided into two groups; i.e. the ones whose diagnoses were done after ACS (Group 1) and the ones who had diagnoses after stable angina pectoris (Group 2).
Results	There were significant differences for gender (p=0.02) and family history (p=0.02) between Group 1 and Group 2. Regarding laboratory parameters, on the other hand, there were significant differences between Group 1 and Group 2 for LDL levels (p=0.03), neutrophil levels (p=0.005), lenfocyte levels (P=0.04), monocyte levels (p=0.01), hemoglobin levels (P=0.005), RDW levels (p=0.03) and neutrophyl/lenfocyte ratio (p=0.01).
Conclusion	In conclusion, the findings of the present study supports the results of the previous similar studies. Particularly, we consider that higher neutrophyl/lenfocyte ratios in ACS patients can be used in future for early diagnosis of the disease.
Keywords	Acute coronary syndrome; coronary angiography; left main coronary artery; cardiovascular disease

GİRİŞ

Kardiyovasküler sistem hastalıkları (KVS) dünyada önde gelen mortalite ve morbidite nedenidir. KVS hastalıklarına bağlı ölümlerin en büyük kısmını ise koroner arter hastalığı (KAH) oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucu önüne geçilebilecek ve bu kadar yüksek oranda ölüme sebep olan başka bir hastalık tanımlanmamıştır.¹ 1990 yılından itibaren ülkemizde yapılan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının verilerine göre ülkemizde 2 milyonu aşkın KAH hastası olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada KAH'a bağlı ölüm %42,5'lik bir oranla tüm nedenler içerisinde en yüksek dilimi oluşturmaktadır.² Gelişmiş ülkelerde yıllık KAH mortalitesinin 45 yaş üstü erkeklerde 0.02-0.09, kadınlarda 0.006-0.03 arasında olduğu, TEK HARF çalışmasına göre ise aynı yaş grubunda KAH'a bağlı mortalite oranı erkeklerde 0.09, kadınlarda 0.05 olduğu saptanmıştır.²

Erişkin nüfusun önemli bir bölümünün bu hastalıktan aktif yaşlarda, yani orta yaş ve erken yaşlılık dönemlerinde etkilenmesi olayın ekonomik boyutunu artırmaktadır. Böylesine önemli bir sağlık sorununda, son derece yüksek maliyetle yürütülebilen tedavi çalışmalarından çok birincil ve ikincil korunma çalışmalarına ağırlık verilmesi gereği açıktır. Birincil korumanın en başta gelen amacı, risk faktörlerinin gelişmesini önlemektir. Özellikle değiştirilebilir risk faktörlerinin izlenmesi ve erken müdahale edilmesi çok büyük önem taşır. Koroner kalp hastalığı tanısı konmuş olan kişilerde ikincil korumanın amacı, koroner damardaki aterosklerotik sürecin ilerlemesini ve bunun üzerine binen trombotik olayları azaltmak böylelikle gerek ölümcül olmayan majör iskemik olayların tekrarını, gerekse kardiyak ölüm oranını düşürmektir.³

Ciddi sol ana koroner arter (LMCA) darlığı ise KAH'ın daha ciddi boyutudur. Ciddi LMCA darlığı damar lümeninde %50 veya daha fazla daralmanın olması şeklinde tanımlanmıştır. LMCA hastalığı herhangi bir endikasyon nedeniyle koroner anjiyografi (KAG) uygulanan hastaların %4-10'unda görülür.^{4,5} Şu ana kadarki bilimsel veriler

ışığında LMCA hastalarında mortalite ve morbidite daha yüksektir. Yapılan çalışmalarda izole sol ana koroner lezyonu hastalarında cerrahi revaskülarizasyon ile yaşam süresi 13,3 yıl iken optimal medikal tedavi ile 6,6 yıldır.⁶ Kılavuzlarda (ACC/AHA) izole sol ana koroner lezyonu hastaları için optimal tedavide ilk seçenek cerrahi revaskülarizasyondur. Bu hastalarda klinik durum izole sol ana koroner lezyonu olmayan KAH hastalarına göre daha hızlı kötüleşebilmekte ve tablo kararsız anjina ve miyokard enfarktüsüyle komplike olabilmektedir.⁶ Cerrahi açıdan komorbiditesi yüksek ve yakınması olan sol ana koroner arter lezyonlu hastalarda elektif stent ve akut miyokard infarktüsü sonrası perkütan girişim cerrahiye alternatif olarak değerlendirilebilir.⁷ SYNTAX (SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery) skoru (SS) koroner anatomiye ve koroner lezyon özelliklerini belirleyen anjiyografik bir skorlama sistemidir. SS tüm koroner arter hastalarında olduğu gibi izole sol ana koroner arter hastalarında da revaskülarizasyon yöntemi ve prognoz hakkında önem arz etmektedir.⁸

Yaptığımız geriye dönük çalışmamızda izole sol ana koroner arter hastalığı risk faktörlerini ve bu risk faktörlerinin hastalığın klinik başvuru tablosu üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Sol ana koroner arter hastalığı risk faktörlerinin akut koroner sendrom ve stabil koroner arter hastalığı üzerine etkisi kesitsel tipte ve tanımlayıcı bir araştırma olarak planlandı. Bu çalışmaya Gaziosmanpaşa Tıp Fakültesi Üniversite Hastanesinde Ocak 2004 ve Nisan 2012 tarihleri arasında akut koroner sendrom (AKS) ve kararlı angina pektoris (KAP) kliniği ile başvuran 15384 hastaya yapılan KAG sonucu izole sol ana koroner lezyonu hastalığı olan 320 hasta 13.09.2011 tarih ve 11-BADK-103 kayıt numaralı etik kurul onayı ile dahil edildi. Bu hastalardan 94 tanesinde LMCA hastalığı eş değeri olarak tanımladığımız %70 ve üzerinde proksimal sol sirkümfleks (LCx) ve sol anterior desending arter (LAD) lezyonu olması, 40 hastada ise

koroner arter by-pass cerrahisi (KABG) öyküsü olması nedeniyle çalışmaya alınmadı. Hastalardan 14 tanesi laboratuvar ve klinik verilerinin yetersiz olması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. İzole sol ana koroner lezyonu tanımlı anjiyografik olarak vasküler lezyon ciddiyeti %50 veya daha fazla tıkanıklık tespit edilen hastalarda tanımlandı. Toplam 172 izole sol ana koroner lezyonu hastası çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastalar grup 1 ve grup 2 olarak gruplara ayrıldı. Grup 1'de 81 hasta grup 2'de 91 hasta yer almaktaydı. Anterior miyokard infarktüsü (Mİ), inferior Mİ, ST elevasyonsuz Mİ (NSTEMİ), Kararsız angina (UAP) kliniği ile hastaneye başvuran ve KAG sonucu izole sol ana koroner lezyonu tanısı alan hastalar grup 1'e dâhil edildi. Stabil KAH kliniği ile hastaneye başvurup KAG sonucu izole sol ana koroner lezyonu tanısı alan hastalar grup 2'ye dâhil edildi. (Şekil 1: Çalışma akışı şeması). Diğer yandan hasta grupları LMCA'da lezyonun yerine ve ciddiyetine göre alt gruplara ayrıldı. Grup 1 ve grup 2'deki toplam 172 hasta hastaneye geliş klinik tablolarının mortalite ve morbidite belirleyicileri olan diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara, aile öyküsü, yaş, cinsiyet, sol ventrikül boyutları, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, beden kitle indeksi, boy, kilo, bel çevresi ve laboratuvar tetkikleri üzerine olan etkisi incelendi.

İstatistiksel Analiz

2004 Ocak ile 2012 Nisan arasında hastanemize AKS, SAP ile başvuran ve yapılan KAG sonucu izole sol ana koroner lezyonu tanısı alan hastaların geriye dönük hastane entegre bilgi sisteminden elde edilen verilerinin istatistiksel analizi için çalışmaya dahil edilen 172 hastada SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 programı kullanıldı. SPSS programına alınan veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametreler Student T testi ile normal dağılım göstermeyen veriler ise Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Diğer yandan kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında değerlendirildi.

İstatistiksel olarak p değeri 0,05 altında olan sonuçlar anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Ocak 2004 ve Nisan 2012 tarihleri arasında yapılan KAG sonucu izole LMCA hastalığı tanısı alan hastaların %53 (91 hasta) kararlı anjina pektoris, % 47 (81 hasta) AKS hastalarından oluşmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması erkeklerde 64 ± 10 kadınlarda 61 ± 10 idi. Toplam 172 çalışma hastasının 134 (%78)'ü erkek, 38 (%22)'i kadındı. İzole LMCA lezyonu saptanan hastaların 91'i SAP, 33'ü UAP, 23'ü NSTEMI, 14'ü inferior MI, 11'i anterior MI kliniği ile başvuran hastalardı. Çalışmamızda 100 hastada HT, 64 hastada dislipidemi, 51 hastada sigara öyküsü, 48 hastada diyabet, 36 hastada birinci derece yakın akrabalarında koroner arter hastalığı öyküsü mevcuttu. Grup 1'de 24 kadın ve 57 erkek hasta var iken grup 2'de 14 kadın ve 77 erkek hasta vardı. Cinsiyet açısından grup 1 ve grup 2 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.02$). Grup 1'de 81 hasta olup yaş ortalaması 63.5 ± 10.0 , grup 2'de 91 hasta olup yaş ortalaması 62.6 ± 9.7 olup gruplar arasında yaş risk faktörü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Çalışmada 48 (%28) hasta diyabetik olup bu hastaların 23'ü grup 1'de 25'i grup 2'de idi. Gruplar arasında diyabet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Çalışmaya alınan hastaların 64 (%37)'ünde dislipidemi mevcut olup bu hastaların 36'sı grup 1'de 28'i grup 2'de idi. İstatistiksel olarak grup 1 ve grup 2 arasındaki dislipidemi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Aile öyküsü mevcut olan hasta sayısı 36 olup bu hastaların 23'ü grup 1'de 13'ü grup 2'de idi. Gruplar arasında aile öyküsü olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p= 0.02$). Çalışmaya alınan hastaların 100 tanesinde (%58) hipertansiyon olup bu hastaların 48'i grup 1'de 52'si grup 2'de bulunmaktaydı. Gruplar arasında hipertansiyon yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Elli bir (%29) hasta sigara kullanıyordu ve bu hastaların 23'ü grup 1'de 28'i grup 2'de bulunmaktaydı. Gruplar arasında sigara içiciliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Grup

1 ve grup 2 deki hastalar sol ventrikül (LV) çapları ve LV sistolik fonksiyonları açısından karşılaştırıldı. LV sistolik fonksiyonları ve çapları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak yine anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Diastolik fonksiyonlar ise yeterli veri elde edilemediğinden dolayı değerlendirilemedi. LV diastolik çapları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). İzole sol ana koroner lezyonu hastalığında lezyon ciddiyeti açısından gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırma yapıldı. Lezyon ciddiyeti açısından istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). (Tablo:3).

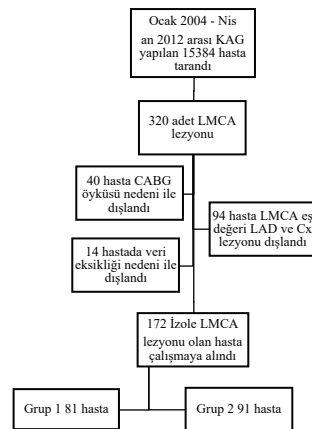
Tablo 1: AKS (Grup 1) ve SAP (Grup 2) deki hastaların demografik özellikleri			
Değişkenler	Grup 1 (n:81)	Grup 2 (n=91)	P değeri
Yaş	64±10	63±10	0.55
Cinsiyet (%)			0.02
Erkek	57 (80)	77 (76)	
Kadın	24 (24)	14 (20)	
Diyabetes Mellitus	23 (25)	66 (75)	0.89
Hipertansiyon	48 (48)	52(52)	0.77
Aile Öyküsü	23 (63)	13(37)	0.02
Sigara	23(45)	28(55)	0.73
Dislipidemi	36 (56)	28 (54)	0.06
LVEF	53.2±9.2	52.4±11.7	0.67

Koyu renk ile belirtilen değerler istatistiksel olarak anlamlıdır. LV EF: Sol ventrikül Ejeksiyon fraksiyonu, AKS: Akut koroner sendrom, SAP: Stabil koroner arter hastalığı.

Tablo 2: AKS (Grup 1) ve SAP (Grup 2) laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Grup1 (n:81)	Grup 2 (n=91)	p değeri
Glukoz	139.5±83.2	133.0±72.2	0.62
BUN	19.5±8.6	17.4±9.1	0.07
Kreatinin	1.08±0.9	0.94±0.24	0.16
Ürik asit	5.4±1.4	5.1±1.3	0.31
CRP	8.02±5.9	8.3±6.42	0.85
Total Kolesterol	186.2±71.6	205.0±50.3	0.07
Trigliserit	167.8±119.6	67.4±64.9	0.98
LDL	118.0±58.7	137.3±47.0	0.03
HDL	37.8±10.3	38.3±9.9	0.76
Beyaz Küre (103)	10523±2545	10225±2185	0.89
Nötrofil	5.79±3.02	4.68±1.37	<0.01
Lenfosit	1.92±0.79	2.19±0.85	0.04
Monosit	0.59±0.29	0.49±0.21	0.01
Hgb	13.04±1.89	13.8±1.79	<0.01
PLT (103)	346520±105	292450±859	0.53
RDW	14.7±1.85	14.2±1.54	0.03
MPV	8.7±1.38	8.3±1.13	0.06
Nötrofil / Lenfosit	3.5±4.3	2.1±1.43	<0.01

n: Hasta sayısı. Koyu renk ile belirtilen değerler istatistiksel olarak anlamlıdır. BUN: Kan üre azotu; CRP: C reaktif protein; LDL: Düşük dansiteli lipoprotein; HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein; HGB: Hemoglobün; PLT: Platelet sayısı; RDW: Eritrosit dağılım aralığı; MPV: Ortalama platelet volümü AKS: Akut koroner sendrom, SAP: Stabil koroner arter hastalığı.



Şekil 1: Çalışma Akış Şeması

KAG : Koroner angiografi, LMCA :Sol Ana Koroner Arter, CABG: Koroner arter by-pass cerrahisi, LAD: Sol Ön İnen Arter, CX: Sirkümfleks arter.

Çalışmaya aldığımız grup 1 ve grup 2 deki toplam 172 hasta laboratuvar tetkikleri açısından karşılaştırıldı. Grup 1'deki 67 hastanın LDL ortalama değeri 118.0 ± 58.7 , grup 2'de 76 hastanın LDL ortalama değeri 137.3 ± 47.0 olarak hesaplandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.03$). Grup 1'deki 64 hastanın nötrofil ortalama değeri 5.79 ± 3.02 , grup 2'deki 75 hastanın nötrofil ortalama değeri 4.68 ± 1.37 olup gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.005$). Grup 1'deki 73 hastanın lenfosit ortalama değeri 1.92 ± 0.79 , grup 2'deki 83 hastanın lenfosit ortalama değeri 2.19 ± 0.85 olarak ölçüldü ve gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.04$). Grup 1'deki 73 hastanın monosit ortalama değeri 0.59 ± 0.29 , grup 2'deki 81 hastanın monosit ortalama değeri 0.49 ± 0.21 olarak ölçüldü ve gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.01$). Grup 1'deki 73 hastanın hemoglobin ortalama değeri 13.04 ± 1.89 , grup 2'deki 86 hastanın hemoglobin ortalama değeri 13.8 ± 1.79 olarak ölçüldü ve gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.005$). Grup 1'deki 73 hastanın RDW ortalama değeri 14.7 ± 1.85 , grup 2'deki 84 hastanın RDW ortalama değeri 14.2 ± 1.54 olarak ölçüldü gruplar arasında RDW açısından anlamlı fark saptandı ($p=0.03$). Nötrofil/lenfosit oranı açısından grup 1'de 73 hasta grup 2'de bulunan 83 hasta karşılaştırıldı. Grup 1'de ortalama nötrofil/lenfosit oranı 3.5 ± 4.3 grup 2'de ise 2.1 ± 1.43 olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.01$). Grup 1'de 73 hastanın grup 2'de 83 hastanın nötrofil/lenfosit oranı grup 1'de ortalama değeri 3.5 ± 4.3 , grup 2'de ortalama değeri 2.1 ± 1.43 olup istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.01$).

TARTIŞMA

Yapılan çalışmaların meta-analizlerinden elde edilen verilere göre KAH'nın tüm dünyada epidemik bir sağlık sorunu olduğu, neden olarak ise ateroskleroz ve üzerine binen akut trombotik hadiseler vurgulanmaktadır.⁹ Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık terimi KAH, inme ve periferik vasküler hastalıkları kapsamakta olup hepsinin altında yatan ana patoloji aterosklerozdur.^{10,11}

Yapılan prospektif çalışmalarda diyabetin KAH için her iki cinsiyette de bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.^{12,13} Mortalite ve morbidite açısından diyabeti olmayan hastalarla karşılaştırıldığında diyabetik olup MI geçiren hastalarda riskin daha yüksek olduğu saptanmıştır.^{14,15} Çalışmada diyabetik hasta sayısı 99 olup toplam hasta sayımızın % 54'nü oluşturmaktaydı. Hastaların yarısından fazlası diyabet olup tüm hastalar koroner arter hastasıydı. Çalışmada diyabetik hastalarda AKS ve kronik kararlı KAH arasında diyabetik açıdan anlamlı fark saptanmadı. Çalışmada bulunan 100 (%58) hipertansif hastanın gruplar arasında klinik geliş tablosu üzerine hipertansiyonun etkisi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Yine çalışmada 54 (%31) hastada dislipidemi mevcut olup, dislipidemili olan hastalarda gruplar arasında başvuru kliniği açısından anlamlı fark izlenmedi. Çalışmada grup 1 ve grup 2 de aile öyküsü açısından grup 1 lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.02$). Aile öyküsü açısından çalışmanın sonuçları daha önceki çalışmalardan elde edilen verileri desteklemektedir. Koroner arter hastalığı erkeklerde olduğu gibi kadınlarda da mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biridir. Bu gün dünyada toplam kadın ölümlerinin neredeyse üçte birinin koroner arter hastalığına bağlı olduğu bilinmektedir.¹⁶ Epidemiyolojik çalışmalar, erkeklere göre kadınlarda koroner arter hastalığı başlangıcının yaklaşık on yıl kadar sonra ortaya çıktığını ve prevelansının ise menopoz sonrası hızla arttığını göstermektedir. Bunun sebebinin ise premenopozal dönemde östrojenin kardiyoprotektif etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir.¹⁶ Çalışmadaki toplam 172 hastanın 134 (%78)'ü erkek, 38 (%22)'i kadın olup cinsiyet açısından grup 1 ve grup 2 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak saptandı ($p=0.02$).

Grup 1 ve grup 2'de yaş risk faktörü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.55$). Çalışmadan elde edilen bu veriler AKS'de erkek cinsiyetin bağımsız bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir.

İçilen sigara miktarı ile orantılı olarak aterosklerotik vas-
küler hastalık riski 2-3 kat artmakla birlikte, MI ve KVS
hastalıklarına bağlı ölüm erkeklerde 2,7 kat kadınlarda 4,7
kat artmakta olduğu gösterilmiştir.^{17,18} Sigara KAH hasta-
larında fibrinojen seviyelerini artırmakla birlikte trombo-
sit agregasyonunu artırarak akut trombotik olaylara zemin
hazırlar.¹⁹ Çalışmada 51 hasta (%29) sigara kullanmaktay-
dı. Çalışmada gruplar arasında sigara içiciliği açısından
istatistik olarak anlamlı fark saptanmadı. Yapılan çalışma-
larda plak rüptürü oranı inflamatuvar belirteçleri yüksek
olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Miyokart hücre
hasarı sonucu azda olsa sistemik inflamasyon oluşmakla
birlikte, sistemik ve lokal inflamasyonun, AKS patoge-
nezinde hem presipitan faktör olarak hem de predispo-
zan faktör olarak rol oynadığı gösterilmiştir.¹ Çalışmada
nötrofil, lenfosit, monosit ve nötrofil/lenfosit oranı AKS
grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı olarak saptandı.
Çalışmadan elde edilen bu veriler yukarıda anlatılan AKS
patogenezindeki inflamatuvar süreci desteklemektedir.
Lipsic ve ark.'nın 1769 hastada yaptıkları çalışma sonucu
aneminin MI geçiren hastalarda ilk 30 günlük mortalitede
belirgin artışa sebep olduğunu tespit etmişlerdir.²⁰ Yukarı-
da literatürlerde bahsedildiği gibi AKS'li anemik hastalar-
da bizim çalışmamızda da hgb değerleri açısından gruplar
karşılaştırıldığında kronik SAP hastalarına karşı AKS'li
hastalar lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

AKS nedeni ile koroner yoğun bakım ünitesine alınan
yüksek RDW değeri olan hastaların altı aylık takiplerinde
yüksek RDW değerininin AKS'li hastalarda mortalite ile
ilişkili olduğu görülmüştür.²¹ Bu çalışmada da gruplar ara-
sında RDW açısından AKS grubu lehine istatistiksel ola-
rak anlamlı fark saptandı. Çalışmadan elde edilen bu veri
daha önce yapılan çalışmaları desteklemekte olup yüksek
RDW değerinin koroner olayları öngörmede önemli ola-
bileceğini düşündürmektedir.

SONUÇ

Bu çalışmada izole sol ana koroner arter hastalığı tespit
edilen ve AKS ile başvuran 81 hasta ve kronik kararlı an-

jina kliniği ile başvuran 91 hastanın klinik ve laboratuvar
özellikleri karşılaştırıldı. Gruplar arasında cinsiyet, yaş ve
aile öyküsü açısından AKS grubu lehine istatistik olarak
anlamlı sonuçlar elde edildi. Mortalite belirleyicisi oldu-
ğu düşünülen laboratuvar parametrelerinden ise nötrofil,
lenfosit, nötrofil/lenfosit oranı, RDW, hemogloblin değeri-
nin yine gruplar arasında AKS grubu lehine anlamlı olarak
yüksek olduğu görüldü. Hastane entegre bilgi sisteminden
geriye dönük çalışmaya alınan hastaların çoğunun beden
kitle indeksi, boy, kilo, bel çevresi ölçümleri eksik oldu-
ğu için çalışmada bu veriler değerlendirilmedi. Çalışma
retrospektif ve sınırlı sayıda hastayı içermesi nedeniyle bu
konuda prospektif ve daha fazla sayıda hasta katılımının
olduğu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Etik Kurul Onayı

**13.09.2011 tarihinde 11-BADK-103 kayıt numarası ile
Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığın-
dan alınmıştır**

Kaynaklar

1. Cusack MR, Marber MS, Lambiasi PD, Bucknall CA, Redwood SR. Systemic inflammation in unstable angina is the result of myocardial necrosis. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(12):1917-23.
2. Onat A, Soydan I, Tokgozoglu L, Sansoy V, Koylan N, Domanic N, et al. Guideline implementation in a multicenter study with an estimated 44% relative cardiovascular event risk reduction. *Clin Cardiol.* 2003;26(5):243-9.
3. Kuo CC, Chen HH, Wang SP, Grayston JT. Identification of a new group of *Chlamydia psittaci* strains called TWAR. *J Clin Microbiol.* 1986;24(6):1034-7.
4. Cohen MV, Cohn PF, Herman MV, Gorlin R. Diagnosis and prognosis of main left coronary artery obstruction. *Circulation.* 1972;45(1 Suppl):157-65.
5. Lavine B, Kimbiris D, Segal BL, Linhart JW. Left main coronary artery disease. Clinical, arteriographic and hemodynamic appraisal. *Am J Cardiol.* 1972;30(8):791-6.
6. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, Califf RM, Hillis LD, Hiratzka LF, et al. 1999 update: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction: Executive Summary and Recommendations: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *Circulation.* 1999;100(9):1016-30.
7. Yılmaz H, Sancar O, Demir İ, Başarıcı İ, et al. "Sol ana koroner artere stent uygulamaları: Erken -geç dönem sonuçları" *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 1, no. 4 (2001): 255-258.
8. Karaman K, Aygünç B, Arısoy A, Karayakalı M, Yılmaz S, Karaman S, et al. Kararlı Anjina Pektorisi Hastalarında Koroner Arter Lezyon Şiddetinin Eritrosit Dağılım Genişliği ve Ayak Bileği-Kol Basınç İndeksi ile İlişkisi. *Sakarya Tıp Dergisi.* 2018; 8(2): 3019-311
9. Fuster V, Corti R, Badimon JJ. The Mikamo Lecture 2002. Therapeutic targets for the treatment of atherothrombosis in the new millennium--clinical frontiers in atherosclerosis research. *Circ J.* 2002;66(9):783-90.
10. Ford ES. Leukocyte count, erythrocyte sedimentation rate, and diabetes incidence in a national sample of US adults. *Am J Epidemiol.* 2002;155(1):57-64.
11. Crook MA, Tutt P, Pickup JC. Elevated serum sialic acid concentration in NIDDM and its relationship to blood pressure and retinopathy. *Diabetes Care.* 1993;16(1):57-60.
12. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106(25):3143-421.
13. Grundy SM, Benjamin JJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 1999;100(10):1134-46.
14. Stone PH, Muller JE, Hartwell T, York BJ, Rutherford JD, Parker CB, et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MLIS Study Group. *J Am Coll Cardiol.* 1989;14(1):49-57.
15. Smith JW, Marcus FI, Serokman R. Prognosis of patients with diabetes mellitus after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1984;54(7):718-21.
16. Gürdoğan M, Emre A, Türk Kadınlarında ERα IVS1-401 Gen Polimorfizmi ve Koroner Arter Hastalığı Arasındaki İlişki. *MN Kardiyoloji* 2018 ;25(1) : 13-17.
17. Castelli WP, Garrison RJ, Dawber TR, McNamara PM, Feinleib M, Kannel WB. The filter cigarette and coronary heart disease: the Framingham study. *Lancet.* 1981;2(8238):109-13.
18. Wilhelmsen C, Vedin JA, Elmfeldt D, Tibblin G, Wilhelmsen L. Smoking and myocardial infarction. *Lancet.* 1975;1(7904):415-20.
19. Rival J, Riddle JM, Stein PD. Effects of chronic smoking on platelet function. *Thromb Res.* 1987;45(1):75-85.
20. Lipsic E, van der Horst IC, Voors AA, van der Meer P, Nijsten MW, van Gilst WH, et al. Hemoglobin levels and 30-day mortality in patients after myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2005;100(2):289-92.
21. Nabais S, Losa N, Gaspar A, Rocha S, Costa J, Azevedo P, et al. Association between red blood cell distribution width and outcomes at six months in patients with acute coronary syndromes. *Rev Port Cardiol.* 2009;28(9):905-24.

The Relationship Between Basal T-Wave Peak-End Interval and Heart Rate Recovery Index Values in Patients with Stable Coronary Artery Disease

Stabil Koroner Arter Hastalığı Olan Hastalarda Bazal T-Dalgası Pik-Son İntervali ile Kalp Atış Hızı Düzeltme İndeksi Arasındaki İlişki

Huseyin Oren

Cardiology Department, Ankara City Hospital, Ankara, TURKEY

Yazışma Adresi / Correspondence:

Huseyin Oren

Cardiology Department, Ankara City Hospital, Ankara, TURKEY

T: +90 532 574 36 30 E-mail : husoren@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 08.10.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 08.03.2021

Orcid :

Huseyin Oren, <https://orcid.org/0000-0002-0975-9457>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(2):279-287) DOI: 10.31832/smj.807503

Öz

Amaç Koroner arter hastalığı olan hastalarda otonom disfonksiyon kötü prognozun göstergesidir. Bu çalışmanın amacı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF)>% 50 ve <% 50 olan stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda başlangıç T-dalgası tepe-son intervali (Tp-e) ve kalp hızı geri kazanım indeksi (HRR-I) değerlerini karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler Grup 1'de 2 aydan uzun süredir eforlu göğüs ağrısı olan 107 hasta ve koroner anjiyografide EF <% 50 olan sınıf 1-2 anjina, 3 damar hastalığı vardı. Grup 2'de koroner anjiyografide EF >% 50 olan, 3 damar hastalığı olan 76 hasta vardı. Başlangıçta her iki grubun başlangıç Tp-e ve kalp hızı değerleri ölçüldü ve transtorasik ekokardiyogramlar yapıldı. Daha sonra Grup 1 ve 2, Bruce protokolüne göre egzersiz testine tabi tutuldu ve egzersizin zirvesinde ve 1., 2. ve 3. dakikalarında kalp hızları ölçüldü.

Bulgular Bazal Tp-e açısından grup 1 [95,8 ± 6,8 msec] ve grup 2 [71,4 ± 5,1 msec] arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı [P<0,0001]. cTp-e (düzeltilmiş T dalgası tepe-son aralığı) değerleri açısından grup 1 [108,1±7,9] ve grup 2 [79,3±7,7] arasında anlamlı fark vardı [P<0,0001]. 1. dakika iyileşme fazında HRR-I'e bakıldığında [14,4 ± 2,1 vs 20,1 ± 3,5], 2. dakika iyileşme fazında HRR-I'e bakıldığında [26,3 ± 2,2 vs 45,1 ± 2,4], 3. dakika iyileşme fazında HRR-I'e bakıldığında [42,6 ± 2,9 vs 64,1 ± 2,6], gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı [P<0,00001].

Sonuç Stabil anjinası olan ve EF <% 50 olan hastalarda otonomik gecikme daha belirgindir, Tp-e aralığı değeri daha yüksek ve HRR-I değerleri daha düşüktür.

Anahtar Kelimeler Ateroskleroz; Elektrokardiyografi; Egzersiz testi; Kalp hızı; İndeks.

Abstract

Objective Autonomic dysfunction is detected in patients with coronary artery disease and is indicative of poor prognosis. The aim of this study was to compare baseline T peak-end interval (Tp-e) and heart rate recovery index [HRR-I] values in patients with stable coronary artery disease who had a left ventricular ejection fraction [EF] > 50 % and < 50 %.

Materials and Methods In Group 1, there were 107 patients with exertional chest pain for more than 2 months and class 1-2 angina with EF < 50 %, had 3-vessel diseases on coronary angiography. In Group 2, there were 76 patients with EF > 50 %, had 3-vessel diseases on coronary angiography. Baseline Tp-e and heart rate values of both groups were measured and transthoracic echocardiograms were performed at the beginning. Both Group 1 and 2 were then subjected to exercise testing according to the Bruce protocol and heart rates were measured at the peak and 1st, 2nd, and 3rd minutes of exercise.

Results There was a statistically significant difference between group 1 [95.8 ± 6.8 msec] and group 2 [71.4 ± 5.1 msec] with regard to basal Tp-e [P<0.0001]. There was a significant difference between group 1 [108.1±7.9] and group 2 [79.3±7.7] in terms of corrected Tp-e(cTp-e) values [P<0.0001]. Looking at HRR-I at the 1st-minute recovery phase [14.4 ± 2.1 vs 20.1 ± 3.5], when looking at HRR-I at the 2nd-minute recovery phase [26.3 ± 2.2 vs 45.1 ± 2.4], when looking at HRR-I at the 3rd-minute recovery phase [42.6 ± 2.9 vs 64.1 ± 2.6], there was a statistically significant difference between the groups [P<0.00001].

Conclusion Autonomic delaying is more prominent, the Tp-e interval value was higher and HRR-I values were lower in patients with stable angina with EF < 50%.

Keywords Atherosclerosis; Electrocardiography; exercise test; heart rate; Index.

INTRODUCTION

It is estimated that 40-50 % of all cardiovascular deaths are sudden cardiac death, 80 % of which are due to ventricular arrhythmia.¹ Sudden cardiac death is an unexpected condition due to ventricular arrhythmias² and most cardiac arrests are asymptomatic and fatal within 1 hour.³

Although malignant ventricular arrhythmias are held responsible for sudden cardiac death, the underlying cause of fatal ventricular arrhythmias is increased sympathetic activity or decreased vagal activity.⁴ Despite all the studies, the electrophysiological mechanism underlying ventricular fibrillation has not been fully elucidated, yet an effective treatment strategy that prevents this has not yet been established.⁵

The tp-e interval is an electrocardiographic repolarization marker.⁶ The time between the peak and the end of the T wave [Tp-e interval] is an indication of the transmural spread of ventricular repolarization.⁷ Tp-e / QT and Tp-e / QTc ratios can also be used as electrocardiographic indices of ventricular arrhythmogenesis.⁸

Topilski et al⁹ found that QT, QTc, and T-peak to T-end intervals were strong predictors of torsades de pointes, with prolonged T-peak to T-end as the best single discriminator. Watanabe et al demonstrated that prolonged T-peak to T-end is associated with inducibility as well as spontaneous development of ventricular tachycardia in high-risk patients with organic heart disease.¹⁰ The highest predictive value of prolonged Tp-e interval for arrhythmic events is seen in Brugada syndrome. The increased repolarization dispersion of prolonged Tp-e interval is a mechanism by which a reentrant mechanism occurs for arrhythmias.

The highest cut-off value for Tp-e in the general population, with an increased risk of arrhythmia, was 113.6 ms. The cut-off value for Tp-e in Brugada syndrome was 95.8 ms, 106.3 ms in heart failure, and 109.6 ms in ischemic heart diseases.¹¹

Sympathetic activity increases during exercise, parasympathetic activity decreases; therefore, sudden cardiac deaths usually occur immediately after a heavy exercise. The best way to determine the delay in HRR is to perform a maximum exercise test $[(220-\text{age})\times 0.88]$ on the treadmill. There are various cutoff values in the literature to determine the delay in HRR at the first minute of exercise. In a study done by Lacasse et al.,¹² this value was ≤ 14 beats/min, while in many studies the cutoff value ≤ 12 beats/min was accepted.¹³

Tp-e and HRR-I values have not been evaluated in patients with stable angina so far. The aim of this study was to compare baseline Tp-e and heart rate recovery indices in patients with stable angina with an EF of $> 50\%$ and $< 50\%$ and to investigate the relationship between ventricular repolarization markers and HRR-I values in patients with stable coronary artery disease.

MATERIALS and METHODS

Study Population: In this study, 107 patients who applied to the cardiology outpatient clinic with typical chest pain more than 2 months duration and treadmill exercise test [+] and who had an EF $< 50\%$ at echocardiography and had at least 50 % stenosis in each of the epicardial coronary arteries at coronary angiography were involved in Group 1. 76 patients who applied to the cardiology outpatient clinic with typical chest pain more than 2 months duration and treadmill exercise test [+] and who had an EF $> 50\%$ at echocardiography and had at least 50 % stenosis in each of the epicardial coronary arteries at coronary angiography were involved in Group 2. The study was conducted between February 2019 and December 2019 at Ankara City Hospital. This study is a cross-sectional descriptive study performed at Ankara City Hospital.

Exclusion criteria from the study were: impaired liver or kidney function tests, having structural or severe valvular disease, blood electrolyte disturbance, anemia or impaired thyroid function tests, having a persistent pacemaker, dil-

atation of right and left ventricular cavities in the heart, diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease and being on bronchodilator therapy, being unable to do pulmonary function tests and being diagnosed with cancer. Written informed consent was obtained from each individual included in the study. Smoking habits, demographic characteristics, and diseases of the individuals were questioned. In all subjects with stable angina, electrocardiography (ECG) and transthoracic echocardiograms were performed after 5 min of rest and after a complete physical examination including measuring blood pressure 3 times in a row.

Baseline Tp-e values of all patients with stable angina were measured and transthoracic echocardiograms were performed at the beginning. All patients were then subjected to treadmill exercise testing according to the Bruce protocol and heart rates at the peak, 1st, 2nd, and 3rd minutes of exercise were recorded. Heart rate recovery indices were then calculated by subtracting the heart rate at the 1st, 2nd, and 3rd minutes from the peak values of the exercise. Then, the patients who had positive exercise treadmill tests were taken to coronary angiography and the patients with at least 50 % stenosis in each epicardial coronary artery were included in the study. The patients were divided into two groups according to their EFs > 50 % or < 50 %.

Electrocardiography [ECG]: The standard 12-lead ECG was taken using a standard ECG system with the patient lying on his back at a paper wave-length of 10 mm / mV and a rate of 25 mm / sec [CardiofaxV model 9320, Nihon Kohden, Tokyo, Japan]. Since the ECG was 10 sec long, each lead had 4-6 beats. ECGs were measured manually with the aid of a magnifying glass [TorQ, 150 mm Digital Caliper LCD] by the two cardiologists with no knowledge of the subjects. The T peak-end intervals were measured manually and with an accuracy of 0.01 mm.

The T peak-end interval was measured from the top of the T wave to the isoelectric line in V2-5 left leads. The values

obtained were multiplied by 40 and the value of Tp-e in milliseconds was found. If the U wave is present, the end of the T wave is defined as the lowest point between the T and U waves. Arithmetic means of measurement are used for analysis.

Statistical Analysis

Continuous variables were defined as mean \pm standard deviation. Categorical variables were defined as percentages. Student's t-test was used to compare continuous variables and the Chi-square test was used for categorical variables. To compare the values of two separate groups, the T-test was used for two independent means, and the Paired samples T-test was used for two dependent means to compare different values of the same group. Z test was used to compare ratios. Pearson correlation test was used to determine the correlation between the variables. $P < 0.05$ was considered statistically significant. Kolmogorov Smirnov test was performed to determine whether our data showed normal distribution and we found that in our study data showed normal distribution. Statistical analysis was performed using SPSS version 20.0 [IBM Co., Armonk, NY, USA].

Ethical Approval: All procedures performed in studies involving human participants were following the ethical standards of the National Health and Medical Research Council of Turkey and with the 1964 Helsinki declaration and its later comparable ethical standards. Ethical approval was obtained from the ethical committee of Ankara City Hospital (No: E1-20-1101, 30.09.2020). The informed patient consent was obtained from each subject.

RESULTS

Patients in Group 1 had been smoking for a mean of 17.5 ± 9.2 years, and patients in Group 2 had been smoking for 16.1 ± 8.5 years [$t = -1.047$ and $p = 0.29$]. There was no significant difference between Group 1 and Group 2 in terms of sociodemographic and baseline clinical characteristics [Tables 1 and 2].

Table 1: The Socio-demographic Properties and Basal Clinic Findings of The Group 1 (EF < % 50) and Group 2 (EF > % 50) patients.

Variable	Grup 1	Grup 2	T or Z value	P-value
Age	69.7±3.6	68.2±7.9	T=-1.854	0.085
Males	80 %	78.8	Z=0.022	0.884
Females	20 %	21.2	Z=0.027	0.888
BMI, kg/m2	27.1±2.9	26.8±3.3	T=0.658	0.523
Basal heart rate, beat/min	76.6±3.7	73.9±7.9	T=-3.143	0.0023
Blood pressure, mmHg	122.6±11.5	119.4±10.6	T=1.569	0.136
LV mass, gram	178.2±22.1	175.5±19.5	T=0.677	0.537
Glucose, mg/dl	95.5±9.5	94.2±11.7	T=0.574	0.569
TSH, mU/l	2.2±0.56	2.31±0.4	T=0.893	0.374
Total cholesterol,mg/dl	231.7±43.7	226.6±39.7	T=-0.883	0.421
Triglycerides, mg/dl	205.7±13.7	203.6±15.4	T=-0.972	0.336
LDL Cholesterol,mg/dl	136.4±22.6	132.8±22.6	T=0.856	0.428
Sodium, mEq/l	142.5±1.6	142.4±1.4	T=0.362	0.714
Calcium, mg/dl	9.6±0.3	9.7±0.5	T=1.095	0.473
Potassium, mEq/l	3.8±0.2	3.9±0.3	T=1.873	0.064
Magnesium, mg/dl	2.18±0.1	2.2±0.1	T=1.246	0.237
Creatinin, mg/dl	0.95±0.1	0.93±0.1	T=1.5428	0.124

Abbr: BMI; Body Mass Index, HR; Heart Rate, LV; Left Ventricle, TSH; Thyroid Stimulating Hormone, LDL; Low-Density Lipoprotein. Student's t-test and Z test were used for comparison of the variables in this table.

Table 2: The Socio-demographic Properties and Basal Clinic Findings of The Group 1 (EF < % 50) and Group 2 (EF > % 50) patients.

Variable	Grup 1	Grup 2	T or Z value	P-value
HDL Cholesterol, mg/dl	40.5± 3.9	41.5 ±4.0	T=1.7	0.0925
HT	70 %	71 %	Z=-0.15	0.884
DM	30 %	28.5 %	Z=0.22	0.835
Beta-blocker	56 %	54 %	Z=0.27	0.792
ACEI	58.3 %	59.2 %	Z=-0.12	0.974
ARB	18 %	17.6 %	Z=0.07	0.943
CCB	39 %	41 %	Z=-0.27	0.794
OAD	27 %	27.5 %	Z=-0.07	0.948
Statin	72 %	73.5 %	Z=-0.22	0.835

Abbr: HDL; High-Density Lipoprotein, HT; Hypertension, DM; Diabetes Mellitus, ACEI; Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor, ARB; Angiotensin Receptor Blocker, CCB; Calcium Channel Blocker, OAD; Oral Antidiabetic. Student's t-test and Z test were used for comparison of the variables in this table.

There was no statistically significant difference between the groups in terms of the drugs being currently used [Table 2].

There was a statistically significant difference between Group 1 [95.8 ± 6.8 msec] and Group 2 [71.4 ± 5.1 msec] [t

= -26.4, P <0.0001] in terms of basal Tp-e. There were statistically significant difference between between baseline heart rates [76.6 ± 3.67 vs 73.9 ± 7.9] [t = -3.1, P <0.0023], between the first minute heart rates [119.2 ± 3.2 vs 116.2 ± 6.5] [t = -4.2, P = 0.0001], between the second minute heart rates [105.5 ± 3.3 vs 91.3 ± 6.9] [t = -18.5, P <0.0001],

between the 3rd minute heart rates [90.6 ± 3.3 vs 71.3 ± 6.9] [t=-25.2, p< 0.0001], between peak heart rates [132.3 ± 3.3 vs 136.3 ± 6.9] [t = 5.2, P <0.0001] [Table 3].

There were statistically significant differences between the groups when looking at HRR-I1 [14.4 ± 2.1 vs 20.1 ± 3.5] [t = 13.4, P <0.00001], when looking at HRR-I2 [26.3 ± 2.2 vs 45.1 ± 2.4] [t = -54.9, P <0.00001], when looking at HRR-I3 [42.6 ± 2.9 vs 64.1 ± 2.6] [t = -51.6, P <0.00001] [Table 3]

There was a moderately positive relationship between HRR-I1 and EF values in both Group 1 and Group 2 patients. There was a moderately negative relationship between Tp-e and EF, cTp-e and EF, and HRR-I1 and Tp-e in both Group 1 and Group 2 patients. There was no relationship between HRR-I2 and Tp-e, HRR-I3, and Tp-e in both groups.

Table 3: The Comparison of ECG Findings of The Group 1 (EF < % 50) and Group 2 (EF > % 50) patients.

Variable	Grup 1	Grup 2	T or Z value	P-value
Tp-e basal	95.8±6.8	71.4±5.1	-26.4	<0.0001
cTp-e basal	108.1±7.9	79.3±7.7	-24.5	<0.0001
Basal HR	76.6±3.7	73.9±7.9	-3.1	0.0023
Peak HR	132.3±3.3	136.3±6.9	5.2	<0.0001
1st min HR	119.2±3.2	116.2±6.5	-4.1	0.0001
2nd min HR	105.5±3.3	91.3±6.9	-18.5	<0.0001
3rd min HR	90.6±3.3	71.3±6.9	-25.2	<0.0001
HRR-I1	14.4±2.1	20.1±3.5	13.4	<0.00001
HRR-I2	26.3±2.2	45.1±2.4	-54.9	<0.00001
HRR-I3	42.6±2.9	64.1±2.6	-51.6	<0.00001

Abbrev: HR: Heart rate, HRR-I1: Heart rate recovery index at the 1st minute of the treadmill exercise testing, HRR-I2: Heart rate recovery index at the 2nd minute of the treadmill exercise testing, HRR-I3: Heart rate recovery index at the 3rd minute of the treadmill exercise testing. Student's t-test was used for comparison of the variables in this table.

Table 4: The relationship between various parameters in Group 1 (EF < % 50) and Group 2 (EF > % 50) patients.

Variables	R-value	P-value	The power of relationship	Variables	R-value	P-value	The power of relationship
EF >50				EF <50			
HRR-I1/EF	0.59	<0.00001	Moderately positive	HRR-I1/EF	0.38	0.000054	Moderately positive
HRR-I2/EF	-0.038	0.742	No relationship	HRR-I2/EF	0.13	0.182	No relationship
HRR-I3/EF	-0.103	0.386	Weakly negative	HRR-I3/EF	0.15	0.123	No relationship
Tp-e/EF	-0.67	<0.00001	Moderately negative	Tp-e-EF	-0.57	<0.00001	Moderately negative
cTp-e/EF	-0.59	<0.00001	Moderately negative	cTp-e-EF	-0.54	<0.00001	Moderately negative
HRR-I1/Tp-e	-0.57	<0.00001	Moderately negative	HRR1- Tp-e	-0.28	0.003	Moderately negative
HRR-I2/Tp-e	0.077	0.513	No relationship	HRR2- Tp-e	-0.086	0.387	No relationship
HRR-I3/Tp-e	0.09	0.465	No relationship	HRR3- Tp-e	-0.024	0.815	No relationship

Abbrev: HRR-I1: Heart rate recovery index at the 1st minute of the treadmill exercise testing, HRR-I2: Heart rate recovery index at the 2nd minute of the treadmill exercise testing, HRR-I3: Heart rate recovery index at the 3rd minute of the treadmill exercise testing, EF: Ejection fraction, Tp-e: T peak-end interval. Pearson correlation test was used to determine the correlation between the variables.

DISCUSSION

In group 1, HRR-I values were lower than in group 2. Also, in group 1, basal Tp-e and c Tp-e interval values were significantly higher than in group 2. And also, there were significant negative correlations in both groups in terms of HRR-I value and Tp-e interval values. Furthermore, there were significant positive correlations between HRR-I values and EF, and there were significant negative correlations between EF and Tp-e interval values.

Sudden cardiac death[SCD] is a death due to the cardiovascular cause, with or without a previously known heart disease. Sudden cardiac death accounts for 50 % of deaths due to coronary artery disease and 15-20 % of all deaths. 80% of these deaths are due to malignant ventricular arrhythmia.¹⁴

In normal individuals, during exercise testing, increased heart rate is caused by the withdrawal of vagal activity and increased sympathetic activity. A decrease in heart rate immediately after exercise is due to the reactivation of the parasympathetic nervous system. Although some studies have shown decreased HRR in patients with left ventricular systolic dysfunction¹⁵ prognostic information about HRR in patients with heart failure has not been obtained yet. Patients with heart failure show decreased parasympathetic and increased sympathetic activity. Impaired vagal reactivation in patients with congestive heart failure may be due to decreased sensitivity to vagal stimulation. Vatner et al. demonstrated that cardiac muscarinic receptor density decreased in dogs with experimentally developed heart failure.¹⁶

Heart rate recovery index [HRR-I] is an indicator of autonomic nervous system function and is an independent prognostic risk factor for cardiovascular diseases. In one study, HRR-I was found to be impaired in heavy smokers.¹⁷ In our study, we found that HRR-I at 1st min, 2nd min, and 3rd min of the exercise were significantly impaired in Group 1 compared to Group 2 [Table 3].

In our study, we found that HRR-I at 1st-min, 2-nd, and 3rd-min of the exercise was significantly impaired in Group 1 compared to Group 2 [Table 3]. This shows that HRR-I is reduced in patients with ischemic cardiomyopathy with EF < 50 %, parasympathetic activity is reduced, and the morbidity and mortality of these patients is higher than patients with stable coronary artery disease with EF > 50 %. In our study, a moderate positive correlation was found between HRR1 and EF in both Group 1 and Group 2 [Table 4]. In other words, as EF increases HRR1 increases, and as EF decreases HRR1 decreases. The heart rate returned to normal immediately after exercise, due to the activation of vagal tone.

Myocardial repolarization markers such as the Tp-e interval, Tp-e / QT, Tp-e / QTc ratios can be used as a marker of malignant ventricular arrhythmia and thus as a predictor of sudden cardiac death.^{8,18} Ventricular arrhythmias may be monomorphic or polymorphic VT or may be seen as ventricular fibrillation [VF]. Both are life-threatening and may result in sudden cardiac death. The prevalence of SCD is high and there are 4-5 million deaths worldwide each year. Therefore, safe markers are needed to detect patients at high risk for SCD. Relatively new ECG markers of ventricular repolarization, such as the interval from the peak to the end of the T wave [Tpeak-Tend] and the Tpeak-Tend/QT ratio have been recently proposed to predict ventricular arrhythmic events and SCD. These ECG markers were found to be important in congenital ion channel diseases such as Long QT and Brugada syndrome, myocardial infarction, cardiomyopathies, pulmonary embolism, hypertension, and other diseases such as Chagas disease.¹¹

Tp-e interval is a predictor of arrhythmia in patients with Long QT syndrome,¹⁹ in patients with Brugada syndrome,²⁰ and patients with hypertrophic cardiomyopathy.²¹ The Tp-e / QT ratio is a more sensitive indicator of arrhythmia risk as it eliminates variability in both Tp-e and QT.⁸

Arrhythmogenic right ventricular dysplasia, slow coronary flow, HIV infection, subclinical hypothyroidism, mitral valve prolapse, aortic stenosis, hypertrophic cardiomyopathy are the leading diseases associated with increased Tp-e interval and Tp-e / QT and Tp-e / QTc ratios.¹⁸

In our study, no significant difference was observed between the two groups in terms of demographic characteristics [Tables 1]. Again there was no significant difference between the groups in terms of the drugs being currently used [Table 2].

In the literature, no studies are investigating the relationship between Tp-e and cTp-e in patients with stable coronary artery disease. In our study, we found basal Tp-e and cTp-e values increased in Group 1 compared to Group 2 [Table 3]. Increased basal Tp-e and cTp-e values in patients with stable coronary artery disease with EF < 50 % indicate that Tp-e is increased in heart failure and ischemic heart diseases, thereby increasing the risk of developing malignant arrhythmias. In our study, a moderate negative relationship was found between EF and Tp-e and cTp-e in Group 1 patients with EF < 50 % [Table 4]. In other words, as EF decreases, Tp-e increases. In our study, a moderate negative relationship was found between EF and Tp-e and cTp-e in Group 2 patients with EF > 50 % [Table 4]. In other words, as EF increases, Tp-e decreases.

It has been considered more useful to predict cardiac arrhythmias than QTc and its dispersion in some clinical conditions.²² Tp-e interval was proposed by Castro Hevia et al.²⁰ Using this marker, they found an increased risk for ventricular arrhythmias in patients with Brugada syndrome than healthy controls. It has been examined in other diseases demonstrating its usefulness to predict malignant arrhythmias and SCD.²³

The interval between the peak and the end of the T wave [Tp-e interval] on 12-lead ECG is a measure of transmural dispersion of repolarization and may be related to malig-

nant ventricular arrhythmias. In a study done by Tatlisu MA et al, Tp-e and cTp-e measured using the tail method were found to be predictors of both in-hospital and long-term mortality.²⁴

Tp-e is the interval between the peak of the T wave and the end of the T wave. Commonly it is considered a reflection of the transmural cardiac repolarization expressed through surface 12 lead ECG. It has been proposed to indicate patients at an increased risk for ventricular arrhythmias.²⁵

Savaliava et al²⁶ and Lubinski et al²⁷ also reported significant prolongation of Tp-e in patients with myocardial infarction associated with lethal arrhythmia as compared to patients with no lethal arrhythmias. Prolonged Tp-e is related not only to VT induction but also to spontaneous occurrence of VT in high risk patients.¹⁰

In a meta-analysis in which 33 studies and 155856 patients were evaluated, the cut-off value for the Tp-e interval was 103.3 ± 17.4 ms [range between 77.4 and 146.4 ms]. Almost all studies have found a positive correlation between increased Tp-e interval and increased risk of VT / VF or SCD. A meta-analysis showed that prolonged Tp-e interval increased the risk of VT / VF, SCD, cardiovascular or all-cause mortality by 1.14 times. The risk of VT / VF or SCD increases 5.6 times in Brugada syndrome, 1.52 times in hypertension, 1.07 times in heart failure, and 1.06 times in ischemic heart diseases. Prolonged Tp-e increases arrhythmias or mortality 1.59 times in the general population.¹¹

Decreased HRR immediately after exercise is one of the predictors of mortality. HRR is an important indicator of mortality when calculated in patients with heart failure. Decreased HRR at 1st minute after peak exercise in heart failure patients is a serious indicator of exercise intolerance.²⁸

In our study, we found a moderately negative relationship between HRR-I1 and Tp-e in both Group 1 and Group 2

[Table 4]. In other words, HRR1 decreases as Tp-e increases, HRR-I1 increases as Tp-e decreases.

CONCLUSION

As can be seen from these results, the recovery of vagal tonus is faster in Group 2 than Group 1. In patients with EF < 50 %, autonomic dysfunction is more prominent with higher Tp-e and cTp-e values than those with EF > 50 %. Again, in patients with EF < 50 %, HRR-I is lower than that in patients with EF > 50 %. In group 1, repolarization markers namely Tp-e and cTp-e interval were significantly higher than in group 2. This may explain why the malign ventricular arrhythmias are higher in patients with lower EF.

Conflict Of Interes

The authors declare that they have no conflict of interest.

Study Limitations

In our study, the number of cases is small, healthier data can be made with larger case studies. And also, we calculated Tp-e values manually by a digital caliper.

Ethical Approval

All procedures performed in studies involving human participants were following the ethical standards of the National Health and Medical Research Council of Turkey and with the 1964 Helsinki declaration and its later comparable ethical standards. Ethical approval was obtained from the ethical committee of Ankara City Hospital(No: E1-20-1101, 30.09.2020). The informed patient consent was obtained from each subject.

References

1. Mehra R. Global public health problem of sudden cardiac death. *J Electrocardiol.* 2007;40(6 Suppl): S118-S122.
2. Fishman GI, Clugh SS, Dimarco JP, Albert CM, Anderson ME, Bonow RO, et al. Sudden cardiac death prediction and prevention: a report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop. *Circulation.* 2010;122(22): 2335-2348.
3. Nichol G, Thomas E, Callaway CW, Hedges J, Powell JL, Aufderheide TP, et al. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *JAMA.* 2008;300(12):1423-1431.
4. Sugishi M, Faminaro T. Cigarette smoking is a major risk for coronary spasm. *Circulation.* 1993; 87: 76-79. PMID: 8419026. // Ng GA. Vagal modulation of cardiac ventricular arrhythmia. *Exp Physiol.* 2014; 99 (2): 295-9.
5. Ng GA. Vagal modulation of cardiac ventricular arrhythmia. *Exp Physiol.* 2014; 99 (2): 295-9.
6. Pérez-Riera AR, Barbosa-Barros R, Shenasa M. Electrocardiographic Markers of Sudden Cardiac Death (Including Left Ventricular Hypertrophy). *Card Electrophysiol Clin.* 2017;9(4):605-629.
7. Kors JA, Ritsema van, van Herpen G. The meaning of the Tp-Te interval and its diagnostic value. *J Electrocardiol.* 2008;41:575-580.
8. Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, et al. T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol.* 2008;41:567-574.
9. Topilski I, Rogowski O, Rosso R, Justo D, Copperman Y, Glikson M, et al. The morphology of the QT interval predicts torsade de pointes during acquired bradyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:320-328
10. Watanabe N, Kobayashi Y, Tanno K, Miyoshi F, Asano T, Kawamura M, et al. Transmural dispersion of repolarization and ventricular tachyarrhythmias. *Journal of Electrocardiology.* 2004;37(3):191-200.
11. Tse G, Gong M, Wong WT, Georgopoulos S, Letsas KP, Vassiliou VS, et al. The Tpeak-Tend interval as an electrocardiographic risk marker of arrhythmic and mortality outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm.* 2017 Aug;14(8):1131-1137.
12. Lacasse M, Maltais F, Poirier P, Lacasse Y, Marquis K, Jobin J, et al. Post-exercise heart rate recovery and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2005; 99 (7): 877-886.
13. Seshadri N, Gildea TR, McCarthy K, Pathier C, Kavuru MS, Lauer MS. Association of an abnormal exercise heart rate recovery with pulmonary function abnormalities. *Chest* 2004; 125 (4): 1286-1291,
14. Deo R, Albert CM. Epidemiology and Genetics of Sudden Cardiac Death. *Circulation.* 2012 Jan 31; 125 (4): 620-37.
15. Racine N, Blanchet M, Ducharme A, Boucher JM, Juneau M, White M, et al. Decreased heart rate recovery after exercise in patients with congestive heart failure: effect of β -blocker therapy. *J Card Fail* 2003; 9(4): 296-302.
16. Vatner DE, Lee DL, Schwarz KR, J P Longabaugh, A M Fujii, S F Vatner, et al. Impaired cardiac muscarinic receptor function in dogs with heart failure. *J Clin Invest* 1988; 81(6): 1836-42.
17. Erat M, Doğan M, Sunman H, Dinç Asarcıklı L, Efe TH, Bilgin M, et al. Evaluation of heart rate recovery index in heavy smokers. *Anatol J Cardiol.* 2016 Sep;16(9):667-72.
18. Taşolar H, Ballı M, Bayramoğlu A, Otlu YÖ, Cetin M, Altun B, et al. Effect of smoking on Tp-e interval, Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios as indices of ventricular arrhythmogenesis. *Heart Lung Circ.* 2014;23(9):827-32.
19. Yamaguchi M, Shimizu M, Ino H, Terai H, Uchiyama K, Oe K, et al. T-wave peak-to-end interval and QT dispersion in acquired long QT syndrome: A new index for arrhythmogenicity. *Clin Sci (Lond)* 2003; 105:671-676.
20. Castro Hevia J, Antzelevitch C, Tornes Barzaga F, Dorantes SM, Zayas MR, Quinones Perez MA, et al. TpeakTend and Tpeak-Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1828-1834.
21. Shimizu M, Ino H, Okeie K, Emoto Y, Yamaguchi M, Yasuda T, et al. T-peak to T-end interval may be a better predictor of high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy associated with cardiac troponin I mutation than QT dispersion. *Clinical Cardiology* 2002; 25:335-339.
22. Antzelevitch C, Shimizu W. Cellular mechanisms underlying the long QT syndrome. *Curr Opin Cardiol.* 2002;17:43-51.
23. Yaniel Castro-Torres, Raimundo Carmona-Puerta, Richard E Katholi. Ventricular repolarization markers for predicting malignant arrhythmias in clinical practice. *World J Clin Cases.* Aug 16, 2015; 3(8): 705-720.
24. Tatlısu MA, Özcan KS, Güngör B, Ekmeççi A, Çekirdekçi EI, Aruğarslan E, et al. Can the T-peak to T-end interval be a predictor of mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction? *Coron Artery Dis.* 2014 Aug;25(5):399-404.
25. Xia Y, Liang Y, Kongstad O, Holm M, Olsson B, Yuan S. Tpeak-Tend interval as an index of global dispersion of ventricular repolarization: evaluations using monophasic action potential mapping of the epi- and endocardium in swine. *J Interv Card Electrophysiol.* 2005;14:79-87.
26. Savaliev I, Yag YP, Yi G, et al: Comparative reproducibility of QT, QT peak, and Tpeak-Tend intervals and dispersion in normal subjects with hypertrophic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1998;21: Pt II.
27. Lubinski A, Kornacewaichs-jach Z, Wnuk-Wojnar AM, Adamus J, Kempa M, Krolak T, et al. The termination of the T wave: A new electrocardiographic marker of risk of ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000;23 Pt II:1957-59.
28. Bilsel T, Terzi S, Akbulut T, Sayar N, Hobikoglu G, Yesilcimen K. Abnormal heart rate recovery immediately after cardiopulmonary exercise testing in heart failure patients. *Int Heart J.* 2006 May;47(3):431-40.

Heart Rate Recovery Index as a Novel Indicator of Autonomic Status in Irritable Bowel Syndrome

İrritabil Barsak Sendromunda Otonomik Fonksiyon Değerlenirmede Yeni Bir Belirteç Olarak Kalp Hızı Toparlanma İndeksi

Muhammed Necati Murat Aksoy¹, Ceyhun Varim², Perihan Varim¹, Cengiz Karacaer²

¹ Department of Cardiology, Sakarya University Medical School

² Department of Internal Medicine, Sakarya University Medical School

Yazışma Adresi / Correspondence:

Muhammed Necati Murat Aksoy

Sakarya University Medical School Research and Teaching Hospital, Department of Cardiology, 54000 Sakarya, Turkey

T: +90 532 702 00 71 E-mail: draxoy@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 29.09.2020 Kabul Tarihi / Accepted: 19.03.2021

Orcid:

Muhammed Necati Murat Aksoy, <https://orcid.org/0000-0002-7722-0330>

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

Perihan Varim, <https://orcid.org/0000-0002-8827-1280>

Cengiz Karacaer, <https://orcid.org/0000-0002-7164-4810>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(2):288-292) DOI: 10.31832/smj.801970

Abstract

Objective	There are numerous studies with conflicting results using heart rate variability as a marker for parasympathetic dysfunction in irritable bowel syndrome. In this study we aim to investigate heart rate recovery index which is derived from exercise ekg test as a dynamic new tool to document autonomic status in irritable bowel syndrome (IBS) patients.
Materials and Methods	We enrolled 35 IBS patients without documented cardiovascular disease and 35 healthy age and sex matched controls in the study. All patients underwent transthoracic echocardiography and exercise ekg test with modified Bruce protocol. Heart rate recovery measurements were taken at first and second minute after abrupt cessation of exercise.
Results	IBS and control group were similar with respect to age, sex, hypertension and smoking status except BMI which was lower in IBS group. (26 ± 3 vs 28 ± 5 , $p=0.028$). HRR values did not differ statistically between groups (IBS: 34 ± 11 vs Control: 36 ± 11 , $p=0.459$).
Conclusion	Our results suggest that autonomic imbalance might not be the primary pathophysiological mechanism in IBS patients according to HRR index.
Keywords	Heart rate recovery index; irritable bowel syndrome; autonomic dysfunction

Öz

Amaç	İrritabil barsak sendromunda (IBS) otonomik fonksiyon değerlendirilmesi ile ilgili yapılan çalışmalarda sıklıkla ritim holter tetkikinden elde edilen kalp hızı değişkenliği indeksi kullanılmış ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Biz bu çalışmada egzersiz ekg testi (efor testi) ile dinamik olarak elde edilen kalp hızı toparlanma indeksini (KHTİ) bu hasta grubunda otonom fonksiyon değerlendirilmesinde yeni bir belirteç olarak önerdik ve çalıştık.
Gereç ve Yöntemler	Çalışmaya 35 adet bilinen kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan IBS hastası ile yaş ve cinsiyet açısından eşitlenmiş 35 adet sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu dahil edildi. Bütün hastalara transtorasik ekokardiyografi ve modifiye Bruce protokolü ile efor testi uygulandı. KHTİ ölçümleri egzersiz testi ani şekilde sonlandırıldıktan sonraki 1. ve 2. Dakikalarda ölçülerek kayıt altına alındı.
Bulgular	IBS ve kontrol hasta grubu yaş, cinsiyet, hipertansiyon ve sigara içiciliği açısından karşılaştırıldığında birbirlerine benzerdi. Vücut kitle indeksi ölçümlerinde IBS grubu istatistiksel anlamlı olarak daha düşük ölçümlere sahipti (26 ± 3 vs 28 ± 5 , $p=0.028$). KHTİ ölçümleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (IBS; 34 ± 11 vs Kontrol; 36 ± 11 , $p=0.459$).
Sonuç	KHTİ göz önüne alındığında, otonom fonksiyon bozukluğu IBS hastalarında primer fizyopatolojik sebep olmayabilir.
Anahtar Kelimeler	Kalp hızı toparlanma indeksi; irritabil barsak sendromu; otonomik disfonksiyon

INTRODUCTION

Irritable bowel syndrome (IBS) is a frequently diagnosed gastrointestinal motility disorder which is presented with symptoms of abdominal pain and bloating, altered bowel movements, and dynamic changes of these symptoms with time. Exclusion of other possible mechanisms that mimic same symptoms is very important during diagnosis process. Currently IBS is diagnosed with the symptom-based Rome III criteria. General pathophysiological explanations for this entity includes altered autonomic nervous system (ANS) functions and related gastrointestinal dysfunction.¹ Autonomic dysfunction in the pathophysiology of IBS is a popular subject and is usually measured with heart rate variability (HRV) as a quantitative scale for ANS functions among several studies.²⁻⁴ Basically, HRV is defined as fluctuations of the intervals between two consecutive heart beats on an ECG record, or could be understood as beat to beat variations in heart rate.⁵ Although it is a well-studied measure of ANS functions, HRV is not the only reliable parameter for autonomic function assessment. Heart rate recovery index (HRR) is another parameter that is used for measuring ANS effect on heart rate. It is based on the rate of decline in heart rate to its basal levels immediately after an exercise. Studies showed that especially during the first minute after cessation of exercise, the fall of heart rate is mostly under control of parasympathetic system.^{6,7} A recent study from Emren et al. has demonstrated patients with cardioinhibitory syncope patients had significantly higher HRR values comparing to patients with other type of syncope.⁸ HRR was used as a surrogate marker of parasympathetic function in this study. Consequently, we thought that HRR may be a new and valuable tool for assessment of autonomic functions in IBS apart from HRV which has been used for years. In this study, we aim to study HRR in IBS patients as a novel measure of autonomic dysfunction comparing with age matched healthy individual patient group.

MATERIALS and METHODS

This is a case-control study. We studied 35 patients diag-

nosed with IBS according to the Rome III criteria from Sakarya University Medical School Hospitals, Gastroenterology outpatient clinics from November 2015 to January 2016 and the study had approval from Sakarya University Medical School Ethics Committee on November 2nd, 2015 (02-11-2015, 13651). All patients recruited for the study signed a written informed consent form. Data derived from patient group were compared to 35 age and sex matched healthy controls. Exclusion criteria for the study population were i) history of organic gastrointestinal and thyroid diseases ii) metabolic and psychiatric disorders iii) any kind of medication that alters autonomic system and heart rate (Beta blockers, calcium channel blockers, anti-depressants, SSRIs, medication with known anti cholinergic side effects etc.) iv) coronary artery disease, systolic and diastolic heart failure, more than mild valvular heart disease v) history of diabetes mellitus and medication. All patients were evaluated by an internal medicine specialist and a cardiologist with echocardiographic examination before the exercise stress test.

Heart Rate Recovery Assessment

All patients underwent exercise treadmill test in accordance with modified Bruce Protocol until they reach %85 of age-predicted maximum heart rate. All patients are asked not to smoke, take alcohol or caffeine including soft drinks 4 hours preceding the test. After reaching the predicted heart rate, exercise is immediately stopped without a cool down period. Heart rate counts were noted before the exercise, at peak exercise, at the end of 1st minute of recovery period. Noted heart rate counts at the recovery period is then subtracted from maximal heart rate at peak exercise and this value is designated as HRR.

HRR values were divided to maximal heart rate counts and then calculated as a percentage and named as HRR ratio.

Statistical Analysis

Data are expressed as mean \pm standard deviation for normally distributed continuous variables, as median and

interquartile ranges for skew distributed continuous variables, and as frequencies for categorical variables. Analysis of the normality of the continuous variables was performed using the Kolmogorov-Smirnov test. Propensity score matching according to age and sex was done to find appropriate pairs for IBS cases. Paired samples t test, Wilcoxon signed rank test and chi-square test were performed when comparing clinical and laboratory characteristics of patients and control subjects. A p value of <0.05 was considered statistically significant. Statistical analysis was done by using SPSS 20.0 for Mac statistical software.

RESULTS

Subjects with IBS and control were similar with respect to age (41±10 vs 40±9, p=0.499) sex, presence of HT and smoking status (Table 1). Mean BMI was lower in IBS group as compared to control subjects (26±3 vs 28±5, p=0.028). There was no difference in HRR values (34±11 vs 36±11, p=0.459) and HRR ratio (21±7 vs 23±7, p=0.505). Statistical power analysis yielded a power of 0.85 with the current sample size and an alpha value of 0.05.

Table 1. Baseline demographics and comparison of two groups in terms of HRR values

	IBS (N=35)	Control group (N=35)	P value
Age (mean±SD)	41±10	40±9	0,750
Sex (Female-%)	25 (71)	23 (65)	0,607
HT (%)	4 (11)	2 (5)	0,393
Smokers (%)	16 (45)	17 (48)	0,597
BMI (mean±SD)	26±3	28±5	0,028
HRR (mean±SD)	34±11	36±11	0,459
HRR ratio (mean±SD)	21±7	23±7	0,505

BMI: body-mass index, HRR: heart rate recovery index, HRR ratio: heart rate recovery ratio, IBS: irritable bowel syndrome, SD: standart deviation

DISCUSSION

In the current study we compared HRR as an overall indicator of autonomic status IBS patients with healthy age and sex matched control group. We tried to exclude patients with diseases or medication which might alter autonomic

functions.

Our study included 35 IBS patients who were diagnosed according to Rome III criteria and 35 healthy age and sex matched controls. Although mean HRR and HRR ratio values were smaller in IBS group, they did not reach statistical significance.

Historically, HRR has been validated as an independent measure of autonomic imbalance for determining cardiac mortality.^{9,10} As autonomic dysfunction has been proposed as the underlying pathophysiological mechanism in IBS among several studies which was measured with HRV, HRR is another easily measurable autonomic function marker might be valuable in the same patient population. A meta-analysis including 392 patients with 263 controls analyzed data derived from HRV measures to analyze autonomic functioning in IBS patients.¹¹ This meta analyze revealed that an abnormal sympatho-vagal balance might play a role in the pathogenesis of IBS according to HRV measurements. Conversely, a detailed review about HRV in IBS selected 20 studies from the literature and revealed that HRV measurements from IBS patients are frequently similar to healthy controls.¹² It is also stated in the review that patients with severe abdominal pain, depression-anxiety symptoms and constipation predominant symptoms are more likely to have autonomic imbalance in favor of vagal activation. These findings lead us to investigate autonomic functions in IBS with HRR, another measurable noninvasive objective tool. We thought it would be valuable to provide information on the current subject with a new point of view.

This insignificant difference that we found might be important if a new study with a larger patient population is performed in the future. Certainly not conclusive, these results from our patient group does suggest an autonomic imbalance in IBS patients but number of patients included in the study is not enough to reach a final conclusion.

Our study has limitations. First, there was a small but significant difference at BMI values between two groups. BMI is an important factor which alters autonomic functions. Recent study from Azam et al. has demonstrated that study participants with high BMI and high body fat ratio values had significantly lower HRRI at second minute post exercise comparing to participants with normal or low BMI levels.¹³ Secondly, we performed our study in a small study population and as we mentioned before, a larger population might show a statistically significant difference between groups. On the other hand, recent trials on IBS has used a negative colonoscopy scan in 2 years preceding their study as an inclusion criterion which we did not. Although it is still not required for the diagnosis of IBS, this is a weakness for the selection of the patient group in this study. In general, like HRV and heart rate count values, HRRI is based on the autonomic effect (mainly parasympathetic) on sinus node function and may not necessarily reflect vagal influence on the gut. However, we tried to exclude all the possible extra mechanisms which alters vagal effect on the sinus node so we think these results still might give us an idea about comparing two groups for the autonomic functions in general.

Autonomic dysfunction is a possible mechanism in the pathogenesis of IBS. There are several data in the literature regarding HRV as an indicator for the status of autonomic functions in this patient group. We suggested and studied a novel indicator of autonomic functions in IBS patients which did not reveal a statistically significant autonomic imbalance comparing to healthy control group. Further studies using HRRI in larger number of patients will give more conclusive data and a new point of view for the subject.

Fundings

No fundings declared

Conflict Of Interests

The authors of this paper declare that there is no conflict of interest

Ethics Approval

This study has been approved from Sakarya University Medical School Ethics Committee on November 2nd, 2015 (protocol number:13651)

References

1. Mayer EA, Naliboff BD, Chang L. Basic pathophysiological mechanisms in irritable bowel syndrome. *Dig Dis* 2001; 19:212-8
2. Karling P, Nyhlin B, Wiklund U, Sjöberg M, Olofsson BO, Bjerle P. Spectral analysis of heart rate variability in patients with irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol.* 1998 ;33(6):572-6.
3. Adeyemi EO, Desai KD, Towsey M, Ghista D. Characterization of autonomic dysfunction in patients with irritable bowel syndrome by means of heart rate variability studies. *Am J Gastroenterol.* 1999 ;94(3):816-23.
4. Salvioli B, Pellegatta G, Malacarne M, Pace F, Malesci A, Pagani M et al Autonomic nervous system dysregulation in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2015 ;27(3):423-30
5. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standarts of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1999; 93:1043-65
6. Kannankeril B, Le F, Kadish A, Goldberger J. Parasympathetic effects on heart rate recovery after exercise. *J Investig Med* 2004; 52:394-401
7. Sundaram S, Shoushtari C, Carnethon M, Kadish A, Goldberger J. Autonomic and nonautonomic determinants of heart rate recovery. *Heart Rhythm* 2004;1:S100-1
8. Emren V, Kocabaş U. Is heart rate recovery index a predictive factor for cardioinhibitory syncope? *Kardiol Pol.* 2018;76(2):347-352.
9. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med.* 1999 Oct 28;341(18):1351-7.
10. Cole CR, Foody JM, Blackstone EH, Lauer MS. Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascularly healthy cohort. *Ann Intern Med.* 2000 Apr 4;132(7):552-5.
11. Liu Q, Wang EM, Yan XJ, Chen SL. Autonomic functioning in irritable bowel syndrome measured by heart rate variability: a meta-analysis. *J Dig Dis.* 2013 Dec;14(12):638-46.
12. Mazurak N, Sedyuk N, Sauer H, Teufel M, Enck P. Heart rate variability in the irritable bowel syndrome: a review of the literature. *Neurogastroenterol Motil.* 2012; 24: 206-216
13. Azam F, Shaheen A, Irshad K, Liaquat A, Naveed H, Shah SU. Association of postexercise heart rate recovery with body composition in healthy male adults: Findings from Pakistan. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2020 May;25(3):e12711.

Diyabetik Covid-19 Hastalarında Hba1c ve Lipid Profili Yoğun Bakım İhtiyacını Belirlemede ve Mortalitede Prediktör Mü?

Is Hba1c and Lipid Profile A Predictor Of Determining Intensive Care Need and Mortality In Diabetic Covid-19 Patients?

Deniz Çekiç¹, Didar Şenocak², Kubilay İşsever¹, Sümeyye Çekiç¹, Selçuk Yaylacı¹, Oğuz Karabay³, Ali Tamer¹

¹ Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç hastalıkları A.B.D

² Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç hastalıkları A.B.D

³ Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon hastalıkları A.B.D

Yazışma Adresi / Correspondence:

Deniz Çekiç

Şirinevler, Adnan Menderes Cad. Sağlık Sok No:195, 54100 Adapazarı/Sakarya

T: +90 551 710 87 17

E-mail : decekec@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 22.12.2020 Kabul Tarihi / Accepte: 22.04.2021

Orcid :

Deniz Çekiç <https://orcid.org/0000-0002-7114-9334>

Didar Şenocak <https://orcid.org/0000-0001-9840-9004>

Kubilay İşsever <https://orcid.org/0000-0002-1376-1488>

Sümeyye Çekiç <https://orcid.org/0000-0002-0745-1766>

Selçuk Yaylacı <https://orcid.org/0000-0002-6768-7973>

Oğuz Karabay <https://orcid.org/0000-0003-1514-1685>

Ali Tamer <https://orcid.org/0000-0003-2005-0737>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(2):293-298) DOI: 10.31832/smj.844810

Öz

Amaç	Sars-Corona Virüsü (SARS-CoV-2), 2019 yılının aralık ayında ilk kez Çin'de görülen ve şiddetli akut solunum yetmezliğine neden olan bir virüstür. Diyabet tüm dünyada morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerinden biridir. Diyabetik hastalarda koronavirüs enfeksiyonun morbidite ve mortalitenin yüksek olduğu saptanmaktadır. Çalışmamızda kliniğimizde Covid-19 nedeniyle takip edilen diyabetik hastalarda lipid profili, Hba1c, kan şekeri profilinin morbidite ve mortalite üzerine etkisinin geriyeye dönük olarak analizinin yapılmasını amaçladık.
Gereç ve Yöntem	İç hastalıkları kliniğinde 15/03/20 ile 01/07/20 tarihleri arasında Covid-19 nedeniyle takip edilen 31 diyabet tanısı olan oral anti diyabetik ve/veya insülin kullanan hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta dosyaları taranarak anamnez, laboratuvar, tedavi ve hastalığın ilerleyişi formlara kaydedildi. Diyabetik hastalardaki koronavirüs enfeksiyonlarında hastaların Hba1c, kan şekeri profili ve lipid profilinin yoğun bakım ihtiyacı için risk faktörü olarak kullanılmasını ek bir fayda getirip getirmediği istatistiksel yöntemlerle analiz edildi.
Bulgular	31 hastanın tamamı boğaz ağrısı, öksürük, ateş ve nefes darlığı gibi tipik bulgular ile hastaneye başvurdu. Hastaların tamamında BT ve PCR testi mevcuttu. PCR pozitif saptanan 18 hasta (%58,1) ve Tipik BT tutulumu olan 30 hasta (%96,8) saptandı. 31 hastanın 17'sinde; hipoksi, takipne ve hipotansiyon gibi sebeplerle yoğun bakım ihtiyacı gelişti. Yoğun bakım ihtiyacı olan 17 hastanın 10'u mortal seyretti. Açlık kan şekeri yüksekliği ile yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite arasında anlamlı ilişki saptandı. Hba1c ve lipid profili ile yoğun bakım ihtiyacı arasında anlamlı ilişki yoktu. Mortal grupta LDL ve total kolesterol anlamlı düzeyde düşük tespit edildi.
Sonuç	Diyabetik hasta grubunda kötü glikemik kontrol ve lipid parametreleri hastalığın ilerleyişini öngörmeye yardımcı olarak dikkate alınmalıdır.
Anahtar Kelimeler	Covid-19; Diyabet; Hiperlipidemi; Mortalite

Abstract

Objective	Sars-Corona Virus (SARS-CoV-2) is first seen in China in December 2019 and cause severe acute respiratory failure. Diabetes one of the most common causes of comorbidities and mortality all around the world. It is known that patients with Covid-19 and already had diabetes have higher mortality and morbidity than normal populations. We aimed to investigate effect of Hba1c level, lipid profile and blood glucose profiles on mortality and morbidities on Covid-19 patients which already had diabetes
Materials and methods	In this study, patients with Covid-19 which already had diabetes, followed our clinic between 15/03/20- 01/07/20 were included. Patients anamnesis form, laboratory, treatment and prognosis were recorded. Patients; age, gender, need of ward / ICU, blood glucose, HDL, LDL, Total cholesterol, triglyceride and rate of mortality retrospectively analyzed Independent variables and intensive care need and mortality rates were compared statistically.
Results	Demographic characteristics of the patients are shown in Table-1. All 31 patients applied to hospital with typical Covid-19 finding such as; shortness of breath, cough, fever. Thorax CT, and PCR were performed all the patients. 18 patients were positive PCR, 30 patients had typical CT findings. 17 patients needed intensive care. 10 patients which needed intensive care were dead. There was a significant relationship between high fasting blood glucose levels and the need for intensive care and mortality. There was no significant relationship between Hba1c and lipid profile and the need for intensive care. LDL and total cholesterol were found to be significantly lower in the mortal group.
Conclusion	Poor glycaemic control and lipid parameters should be considered as prognostic factors in diabetic Covid-19 patients.
Keywords	Covid-19; Diabetes Mellitus; Hyperlipidemia; Mortality

GİRİŞ

Sars-Corona Virüsü (SARS-CoV-2), 2019 yılının Aralık ayında ilk kez Çin'de görülen ve şiddetli akut solunum yetmezliğine neden olan bir virüstür. Mart 2020 itibari ile DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafınca pandemi olarak kabul edildi ve Mart 2020 itibari ile yaklaşık 4.5 Milyon insanı enfekte etmiş, yaklaşık 300.000 insanın da ölümüne yol açmıştır. Mortalitesi, yapılan çalışmalara göre %2-10 arasında değişkenlik göstermektedir. Tipik klinik bulguları ateş, öksürük, nefes darlığı olmakla birlikte hastalık; semptomsuz seyirden ARDS (akut respiratuar distres sendromu), çoklu organ yetmezliği ve ölüme dek değişkenlik gösterebilmektedir. Tanı için oral kaviteden alınan örnekten SARS-CoV-2'ye özgü PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) testi, tipik laboratuvar bulguları (D-dimer, ferritin, LDH, CRP yüksekliği lenfosit düşüklüğü) ve BT (bilgisayarlı tomografi), direk grafi gibi akciğer görüntülemelerinde görülen Covid-19 pnömonisi bulgularından yararlanılmaktadır. Şu ana dek bilimsel olarak kanıtlanmış bir tedavisi olmamakla birlikte bir takım deneysel tedaviler ve destek tedaviler kullanılmaktadır.^{1,2,3} Türkiye'de ise saptanan ilk SARS-CoV-2 vakası 11.03.2020 tarihinde görülmüş olup 17.05.2020 tarihi itibari ile 148067 vaka saptanmıştır.^{3,4}

DM (Diabetes mellitus) insülin sekresyonu ya da insülin fonksiyon bozukluğu sonucu hiperglisemi ile seyreden bir hastalıktır. DSÖ verilerine göre tüm dünyada yaklaşık 422 milyon kişi bu hastalıktan muzdarip olup yıllık prevalansı %8,5 olarak saptanmıştır. 2016 yılında direk diyabet ile ilişkili 1.6 milyon ölüm olduğu düşünülmektedir. Ketoasidoz, hiperosmolar koma gibi akut diyabet komplikasyonlarına sebep olabilir. Hastalar çoğunlukla kardiyovasküler sebepler, akut, kronik böbrek yetmezliği gibi nedenlerle kaybedilmektedirler.^{5,6}

Diyabet tanısı açlık kan şekeri, OGTT (oral glukoz toleranstesti) ve Hba1c değerlendirilerek konulmaktadır. Hba1c glukozillenmiş hemoglobinlerin ölçümü ile 3 aylık ortalama kan şekeri düzeyi hakkında fikir vermektedir ve tanı, tedavi takibi ve diyabete ait risk faktörlerini ön-

görmede önemli bir testtir.⁷ Diyabet hastalarında yüksek Hba1c düzeyi ile tüm sebeplere bağlı mortalite artışı arasında anlamlı ilişki mevcuttur.⁸ Yine sepsis nedenli yoğun bakım ihtiyacı olan diyabetik hastalarda Hba1c'nin mortaliteyi öngörmek için önemli bir parametre olabileceği belirtilmiştir.⁹

Aterosklerotik kalp hastalığı halen dünyada 1 numaralı ölüm sebebi olup multifaktöriyel etiyolojik sebeplerden oluşsa da diyabet ve hiperlipidemi ateroskleroz etiyolojisi için oldukça önemli risk faktörleridir.¹⁰

Bu çalışma son dönemde tüm dünyada pandemiye yol açan Covid-19 nedeniyle takip edilen diyabetik hastalarda Hba1c ve lipid profilinin hastalığın seyrinde erken belirteç olarak kullanılarak erken tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi amaçlamaktadır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamız Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Evrak Tarih ve Sayısı: 27/04/2020-E.4262 izni ile yapılmıştır. Çalışmamız retrospektif kesitsel tanımlayıcı bir çalışmadır. Çalışmamız retrospektif kesitsel tanımlayıcı bir çalışma olup hastaların tedavisi gibi konularda müdahil olunmamıştır. Sakarya Üniversitesi Eğitim ve araştırma hastanesi iç hastalıkları kliniklerinde 15/03/20 ile 01/07/20 tarihleri arasında takip edilen SARS-CoV-2 vakaları geriye dönük olarak incelenmiş olup takip edilen vakalar içerisinde DM tanısı alan hastaların PCR sonuçları, bilgisayarlı tomografi görüntüleri ve raporları, AKŞ (açlık kan şekeri), Hba1c düzeyi, Total kolesterol, HDL, LDL, Trigliserid düzeyleri hastane otomasyon sisteminden taranmıştır.

Hastaların yoğun bakım ihtiyacı durumu değerlendirilmesinde T.C Sağlık Bakanlığı Covid-19 kılavuzu ve Dünya Sağlık Örgütü kritik hastalık tanımından yararlanılmıştır. Buna göre 5 L/dk oksijen tedavisine rağmen SpO2 <%90, Solunum sayısı \geq 30/dk, PaO2/FiO2 <300, sistolik kan basıncı <90 mmHg ve olağan SKB dan 40 mmHg dan fazla düşüş ve ortalama arter basıncı <65 mmHg, Akut böbrek hasarı, akut karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk,

konfüzyon, akut kanama diyatezi gibi akut organ disfonksiyonu gelişimi ve immünyüpresyonu olması nedeniyle yoğun bakımda takip edilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.^{11,12}

Nicel değerler için ortalama değer ve standart sapma kullanılmıştır. Nitel değerler ise sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Normallik testi için Shapiro-Wilk kullanılmıştır. Nitel değerlerin kıyaslanması için ise Ki-kare testi kullanılmıştır. Normallik dağılımına göre nicel değerler için Mann-Whitney U ve T testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. SPSS v20.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0; Armonk, NY, USA) paket programı istatistiksel analiz için kullanılmıştır.

BULGULAR

Hastanemiz dahiliye kliniğinde Covid-19 enfeksiyonu nedeniyle yatan daha önce diyabet tanısı alan oral anti diyabetik ve/veya insülin kullanan toplam 31 hasta retrospektif olarak incelenmiş olup hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de belirtilmiştir.

31 hastanın tamamı boğaz ağrısı, öksürük ateş, nefes darlığı gibi tipik bulgular ile hastaneye başvurmuş olan hastaların tamamına BT çekilerek nasofarengeal ve orofarengeal PCR alınmıştır.

PCR testi pozitif saptanan ancak BT'si şüpheli/atipik olan 1 hasta mevcuttur (Tablo 1).

Parametre	Değer	Toplam
Yaş (Ortalama ± Standart sapma)	62,42± 13,41	31 (%100)
Cinsiyet	Kadın (Sayı, Yüzde)	13 (%41,9)
	Erkek (Sayı, Yüzde)	18 (%58,1)
PCR**	Pozitif (Sayı, Yüzde)	18 (%58,1)
	Negatif (Sayı, Yüzde)	13 (%41,9)
BT**	Tipik (Sayı, Yüzde)	30(%96,8)
	Atipik (Sayı, Yüzde)	1 (%3,2)*

*Hastanın PCR testi pozitif BT'si Covid açısından atipiktir.
**BT: bilgisayarlı tomografi, PCR: Pozitif zincir reaksiyonu testi

Covid enfeksiyonu nedeniyle takip edilen Diyabeti olan 31 hastanın 17 sinin hipoksi, takipne, hipotansiyon gibi sebepler ile yoğun bakım ihtiyacı gelişmiştir. Yoğun bakım ihtiyacı olan 17 hastanın 10 tanesi başta multiorgan yetmezliği gibi çeşitli sebepler ile kaybedilmiştir (Tablo 2).

Parametre	Değer (Sayı, Yüzde)	Toplam (Sayı, Yüzde)
Yoğun bakım	17 (%54,8)	31 (%100)
Servis	14 (%45,2)	
Ölüm	10 (%58,8)	17 (%100)
Şifa	7 (%41,2)	

Yoğun bakım ihtiyacı olan 17 hastanın ortalama Hba1c düzeyi ile servis takibi yapılan hastaların Hba1c karşılaştırması, Ölüm/Şifa durumuna göre Hba1c kıyaslaması, Total kolesterol ve mortalite ilişkisi bulunamasa da yoğun bakımda yatan hastaların ortalama Hba1c si daha yüksek olarak saptanmıştır. İstatistiksel anlamlılık bulunamaması nedeni olarak her ne kadar normal dağılım gösterse de hasta sayısının azlığı gösterilebilir (Tablo 3).

31 Diyabet tanısı olan hastanın 17'sinde yoğun bakım ihtiyacı gelişmiştir, bu hastalarda ortalama açlık kan şekeri düzeyi (AKŞ) 203,06 mg/dl yoğun bakım takibi gerektirmeyen hastaların ise 145,69 mg/dl olarak saptanmıştır. Bu veri istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p:0,040$). Yoğun bakım

Parametre	Yoğun bakım (sayı)	Servis (sayı)	p	Ölüm (sayı)	Şifa (sayı)	p
Açlık kan şekeri (AKŞ)	203,06 (17)	145,69(14)	0,040	203,27 (11)	175,05 (19)	0,038
Hba1c	8,012 (17)	7,293 (14)	0,081	7,891 (11)	7,575 (19)	0,519
Ldl	96,22 (17)	95,76 (13)	0,487	77,27 (11)	110,85 (19)	0,004
Hdl	32,94 (17)	33,93 (13)	0,109	28,55 (11)	36,05 (19)	0,054
Trigliserid	239,82 (17)	193,7(14)	0,422	260 (11)	196,5 (19)	0,285
Total kolesterol	152,18 (17)	148,14 (13)	0,184	126,82 (11)	163,30 (19)	0,050

Test: İndependent T, p<0,05, Ldl: düşük dansiteli lipoprotein, Hdl: yüksek dansiteli lipoprotein

İhtiyacı gelişen hastalara bakıldığında ortalama Hba1c düzeyi 8.012 servis hastalarında ise 7.293, her ne kadar yoğun bakım hastalarında ortalama Hba1c düzeyi daha yüksek olsa da bu fark istatistiksel açıdan anlamsız olarak bulunmuştur (p:0,081). Yine servis ve yoğun bakım hastalarının lipid profili (Total kolesterol, Hdl, Ldl, Triglisericid) karşılaştırıldığında yoğun bakım ve servis sırası ile Ldl: 96,22/95,76 mg/dl, Hdl: 32,94/33,93 mg/dl, Triglisericid: 239,82/193,7 mg/dl, Total kolesterol: 152,18/148,14 mg/dl olarak bulunmuş olsa da bu sonuçlar arasında istatistiksel olarak bir ilişki saptanamamıştır (Tablo 4).

Ölüm ve Şifa durumuna bakıldığında ölümle sonuçlanan 11 hastanın ortalama açlık kan şekeri 203,27 mg/dl, şifa sağlanan 19 hastanın ortalama kan şekeri 175,05 mg/dl (p:0,0381) olarak bulunmuştur. Şifa sağlanan hastaların ortalama kan açlık kan şekeri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Aynı şekilde Total kolesterol düzeyi de mortal olan vakalarda ortalama 126,82 mg/dl şifa sağlanan hastalarda 163,3 mg/dl (p:0,050) olarak saptanmış olup total kolesterol şifa sağlanan hastalarda anlamlı şekilde daha yüksektir. Hdl düzeyine bakıldığında mortal seyreden vakalarda ortalama Hdl düzeyi 28,55 mg/dl şifa sağlanan vakalarda ise 36,05 mg/dl olup (p:0,054) Hdl yüksekliğinin de sağ kalım ve prognoz için anlamlı olduğu saptanmıştır. Ldl düzeyi de mortal seyreden vakalarda ortalama 77,27 mg/dl, iyileşen hastalarda ise 110,85 mg/dl olup bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,004). Yine iki grup karşılaştırıldığında ölüm ve şifa grubunda sırayla Hba1c 7,891/7,575 mg/dl (p:0,519), Triglisericid düzeyleri

de 260/196 mg/dl (p:0,285) olarak saptanmış olup bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

TARTIŞMA

Çalışmamızda Covid-19 nedeniyle takip edilen 17'si yoğun bakım ünitesinde takipli 31 diyabetik hasta mevcuttu. 31 diyabetik hastanın 10'u mortal seyretti. Açlık kan şekeri yüksekliği ile yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite arasında anlamlı ilişki saptandı. HbA1C ve lipid profili ile yoğun bakım ihtiyacı arasında anlamlı ilişki yoktu. Mortal grupta LDL ve total kolesterol anlamlı düzeyde düşük tespit edildi.

Kötü glisemik kontrol bağımsız mortalite faktörü olup sepsiste mortaliteyi artıran sebeplerden sayılmaktadır.⁹ Ayrıca diyabet sadece akciğer siliyer epitelyum disfonksiyonu, vasküler permeabilite artışına değil immun sistem disfonksiyonu için başlı başına bir risk faktörüdür.¹³ Kötü glisemik kontrolün hastane yatışı gerektiren pnömoni-lerde mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir.¹⁴ Covid-19 pnömonisinde de kötü glisemik kontrolün hem yoğun bakımda takip gerektiren pnömoni gelişiminde hem de mortalitede artışa neden olduğu saptanmıştır.¹⁵ Çalışmamız sonuçlarında da yoğun bakım ihtiyacına göre AKŞ düzeylerine bakıldığında yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların 203,06 mg/dl, yoğun bakımda tedavi gerektirmeyen hastalarda 145,69 mg/dl olarak saptandı. Sonuçlarımıza göre kötü glisemik kontrolü olan hastalarda yoğun bakım ihtiyacı daha fazla geliştiği ve kötü glisemik kontrolün Covid-19 hastalarında yoğun bakım

ihtiyacı gelişmesinde ve mortalitede önemli bir öngörücü faktör olduğu saptanmıştır.

Literatüre bakıldığında mekanizması tam aydınlatılmamış olsa da, daha önce Hepatit C virüsü (HCV) gibi kronik viral enfeksiyonlarda kolesterol düzeyinin değişken olduğu gözlemsel olan çalışmalarda ise HCV enfeksiyonu olan hastalarda artmış kardiyovasküler olaylara rağmen Total kolesterol, LDL düzeylerinin düşük olduğu bulunmuştur.¹⁶ Yine benzer şekilde kronik inflamasyona yol açan romatoid artirit gibi hastalıklarda da benzer gözlemsel sonuçlara ulaşılmıştır.¹⁷ Yüksek kolesterol düzeylerinin artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğu da bilinen bir gerçektir.¹⁸ Shuke Nie ve arkadaşlarının 97 COVID-19 hastasında yaptığı çalışmada, düşük HDL düzeylerinin ciddi/ilerlemiş COVID-19 hastalığı açısından prediktör olduğu bulunmuştur.¹⁹ Çalışmamızda diyabetik olan hastaların lipid profilleri incelendiğinde ortalama Total kolesterol düzeyinin ölen hastaların grubuna bakıldığında 126,82 mg/dl, şifa ile sonuçlanan hastalarda ise 163,30 olduğu ve bu farkın istatistiksel anlamlı olduğu anlaşılmaktadır. Bizim çalışmamızda da ölümlerle sonuçlanan vakalarda HDL düzeyi anlamlı olarak şifa sağlanan hastalardan düşük bulunmuştur ölüm şifa sırasıyla 28,55/36,05 mg/dl (p:0,054) HDL düşüklüğünün hastalığın ciddiyeti hakkında ön görücü olabileceği düşünülebilir. Ölüm şifa arasında yine LDL düzeyleri bakıldığında ölen hasta grubunda ortalama LDL düzeyi 77,27 mg/dl şifa sağlanan grupta 110,85 mg/dl (p:0,004) olarak saptanmıştır. Yapılan geniş çaplı çalışma ve derlemelerde de benzer sonuçlara ulaşılmış olsa da patogenez hakkında net fikire halen ulaşılmamıştır.²⁰ Ancak yine de Düşük HDL düzeyi gibi düşük HDL düzeyi de mortalite için önemli bir ön görücü faktör olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Çalışmamızda hasta sayısı kısıtlı kalmış olsa da COVID-19 hastalarında başvuru sırasında saptanan düşük HDL, LDL ve Total kolesterol düzeyleri hastalığın ciddi hatta mortal seyredeceği hakkında ön görülebilir bilgi vermektedir. Yine benzer şekilde kötü glisemik kontrole sahip hastalar-

da hastalığın kötüye gidişatı açısından daha dikkatli olmak gerektiğini göstermektedir.

Bu çalışma Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma hastanesinde Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Evrak Tarihi ve Sayısı: 27/04/2020-E.4262 izni ile yapılmıştır

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı Olan Kişilerin Bilgisayarlı Tomografi Görüntülemesinde Sürrenal Bez Hacimlerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Surrenal Gland Volumes in Computerized Tomography Imaging of People With Chronic Obstructive Lung Disease

Mehmet Ersavaş, Alper Karacan

Department of Radiology, Faculty of Medicine, University of Sakarya, TURKEY

Yazışma Adresi / Correspondence:

Alper Karacan

Sakarya University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Adnan Menderes Cad. Sağlık Sok. No. 1, Adapazarı, Sakarya, Turkey

T: +90 543 532 44 32 E-mail : alperkaracan@sakarya.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 29.11.2020 Kabul Tarihi / Accepte : 26.04.2021

Orcid :

Mehmet Ersavaş <https://orcid.org/0000-0002-9961-8841>

Alper Karacan <https://orcid.org/0000-0001-8930-9546>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(2):299-304) DOI: 10.31832/smj.833037

Öz

Amaç Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) 'nın sürrenal bez hacimine olan etkisinin bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem 01.01.2015-31.12-2016 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniğine yönlendirilmiş KOAH tanısı olan hastaların hem sağ taraf hem de sol taraf sürrenal bez için bilgisayarlı tomografi görüntülemesinde elde edilen hacimler ve solunum fonksiyon testleri değerlendirilerek sağlam gönüllüler ile karşılaştırılmıştır. Çalışma Tanımlayıcı Tıpte Kesitsel Araştırma olarak planlanmıştır.

Bulgular Sağ ve sol sürrenal bez hacim değerleri ile FEV1 değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gözlenmiştir ($p>0,05$). Sağ ve sol sürrenal bez hacim değerleri ile FEV1/FVC değerleri karşılaştırıldığında; her iki sürrenal bezde de sağlam bireylerde ($FEV1/FVC >70\%$) sürrenal bez boyutları hastalara göre yüksek olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Hastaların cinsiyetlerine göre FEV1 değerlerinin sağ ve sol sürrenal bez hacim değerleriyle korelasyonu incelenmiştir. Kadın hastalarda FEV1 ile sağ sürrenal bez hacimi arasında anlamlı ($p:0,040$) fakat düşük derecede ($r:0,241$) pozitif bir korelasyon olduğu görülmüştür. Buna göre kadın hastaların FEV1 değeri arttıkça sağ sürrenal bez hacim değeri de artmaktadır.

Sonuç KOAH'lı hastaların sürrenal bez hacimleri KOAH'ı olmayan hastalarla benzer özellik göstermektedir. KOAH hasta grubu içerisinde sağ ve sol sürrenal bez hacmi ile FEV1 değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken, kadın hastalarda sağ sürrenal bez hacmi ile FEV1 arasında hafif derecede anlamlı pozitif bir korelasyon saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler KOAH, sürrenal bez , bilgisayarlı tomografi, hacim

Abstract

Objective To evaluate the effect of chronic obstructive pulmonary disease on adrenal gland volume by computed tomography.

Materials and methods The volumes and pulmonary function tests obtained in computed tomography imaging for both the right and left adrenal gland of patients with a diagnosis of COPD who were referred to the Radiology Clinic of Sakarya University Training and Research Hospital between 01.01.2015-31.12-2016 were evaluated and compared with healthy volunteers. The study was planned as a Descriptive Cross-Sectional Study.

Results It was observed that there was no significant relationship between right and left adrenal gland volumes and FEV1 values ($p>0,05$). When the right and left adrenal gland volumes were compared with the FEV1 / FVC values; Although adrenal gland sizes were higher in healthy individuals($FEV1/FVC >70\%$) in both adrenal glands compared to patients, no statistically significant difference was found between them ($p>0,05$). Correlation of FEV1 values with right and left adrenal gland values according to the gender of the patients was examined. There was a significant($p:0,040$) but low($r:0,241$) positive correlation between FEV1 and right adrenal gland in female patients. Accordingly, as the FEV1 value of female patients increases, the right adrenal gland volume value also increases.

Conclusion The adrenal gland volumes of patients with COPD show similar characteristics with patients without COPD. While there was no significant relationship between right and left adrenal gland volumes and FEV1 values in the COPD patient group, a slightly significant positive correlation was found between right adrenal gland volume and FEV1 in female patients.

Keywords COPD, adrenal glands, computed tomography, volume

GİRİŞ

Sürrenal bez hastalıklarının saptanması, görüntüleme tekniklerinin gelişmesi ve yaygınlaşması ile önemli ölçüde artmıştır. Bilgisayarlı tomografi (BT) sürrenal patolojilerin saptanması ve ayırıcı tanısında merkezi bir role sahiptir.^{1,2,3} Sürrenal bez hacimini etkileyen başta kitlesel lezyonlar olmak üzere pek çok hastalık bulunmaktadır. Kitlesel lezyonlar genellikle sınır vermekte ve fokal bir alanı etkilemektedir.⁴ Bezin hacimini genel olarak değiştiren patolojiler genellikle metabolik ve sistemik hastalıklardır. Bezi etkileme mekanizmaları ise bezin salgıladığı maddelerde artış veya azalma aracılığı ile olmaktadır. Sürrenal bezlerin yapısal ve fonksiyonel işlevini olumsuz yönde etkileyen patolojilerden biriside hipoksik durumlara bağlı gelişen lipid peroksidasyonudur. Hipoksiye en sık neden olan rahatsızlıkların başında da kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) gelmektedir.⁵ Bu çalışmanın amacı da KOA hastalığının sürrenal bez hacimine olan etkisinin BT ile saptanmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu araştırma Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik kurulundan alınan onay ile yaşları 31 ile 89 arasında değişen KOA tanısı olan ve sağlam toplam 149 kişinin sürrenal bez BT görüntüleme verileri kullanılarak retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışma Tanımlayıcı Tıpta Kesitsel Araştırma olarak planlanmıştır.

01.01.2015-31.12-2016 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniğine yönlendirilmiş KOA tanılı kişilerin hem sağ taraf hem de sol taraf sürrenal bez hacimleri BT görüntülemesinde değerlendirilerek sağlam gönüllüler ile karşılaştırılmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi gibi demografik bilgilerinin yanı sıra, solunum fonksiyon testi ile elde edilen FEV1 ve FEV1/FVC değerleri de çalışmanın bağımsız değişkenlerini oluşturmuştur.

Dahil Edilme Kriterleri

1. 18 yaşın üzerinde olan,
2. Her iki sürrenal bez ölçümleri de elde edilen,
3. Sürrenal bezlerin boyutunu etkileyebilecek malignite vb. ek patolojisi bulunmayan hastalar ve sağlam gönüllüler çalışmaya dahil edilmiştir.

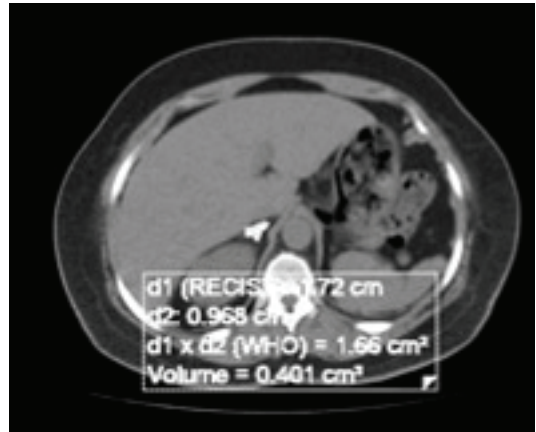
Dışlanma Kriterleri

1. 18 yaşın altında olan,
2. Sürrenal bez ölçümlerinden biri ya da her ikisini de ulaşılamayan,
3. Solunum fonksiyon testini tolere edemeyen,
4. Sürrenal bezlerin boyutunu etkileyebilecek malignite vb. ek patolojisi bulunanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Radyolojik Ölçümler

Hastalara ait görüntülemelerin tamamı BT (Toshiba Aquilion, Japonya) ile batın bölgesine yönelik kontrastsız olarak çekilmiştir. Görüntüleme protokolü aşağıdaki gibidir: Kesit kalınlığı 0.5 mm x 32 , kV: 120 , mA: Exposure 3D Standart , Rotasyon zamanı : 0.5 s

Ölçümler sonrası görüntüler TERARECON adlı iş istasyonuna yüklenerek sürrenal bezlerin izlendiği tüm kesitlerde işaretleme yapılarak Aquarius adlı program aracılığı ile otomatik olarak total volüm hesaplanmıştır (Resim 1).



Resim1. Kontrastsız batın BT tetkikinde sağ sürrenal bez haciminin otomatik olarak hesaplanması.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca ve minimum-maximum değerler kullanılmıştır. 2x2 gözlerde Pearson Ki Kare ve Fisher's Exact Testleri ile karşılaştırıldı. Normal dağılım gösteren (parametrik) değişkenler 2'li gruplar arasında değerlendirilirken bağımsız gruplarda T Testi, normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) 2'li gruplar arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Spearman Korelasyon Testi'nden faydalanılmıştır. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

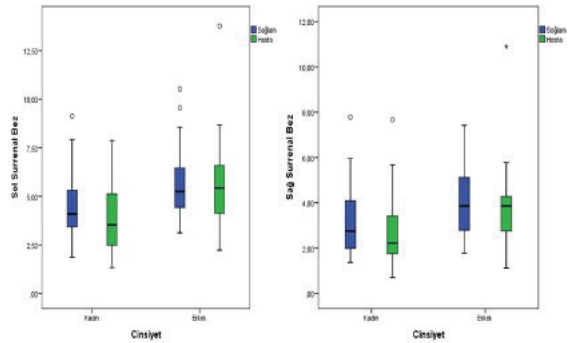
BULGULAR

Çalışmaya 76'sı erkek (%51,01) 73'ü kadın (%48,99) toplam 149 kişi katılmıştır. Sağlam ve hasta grubun cinsiyet, yaş ve BMI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0,05$). Sağ ve sol sürrenal bez hacim değerleri ile FEV1 değerlerinin karşılaştırılması sonucu aralarında anlamlı bir ilişki olmadığı gözlenmiştir (Spearman Korelasyon Testi) ($p>0,05$). Sağ ve sol sürrenal bez hacim değerleri ile FEV1/FVC değerleri karşılaştırıldığında; her iki sürrenal bezde de sağlam bireylerde ($FEV1/FVC > \%70$) sürrenal bez boyutları hastalara göre yüksek olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Mann Whitney U Testi) ($p>0,05$).

Kadınlar ve erkekler arasında FEV1 ile FEV1/FVC değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0,05$). Cinsiyete göre sağ ve sol sürrenal bez hacim değerleri incelendiğinde; erkeklerin sağ sürrenal bez değeri ortalaması ($3,90 \pm 1,51$ cc) kadınların sağ sürrenal bez değeri ortalamasından ($2,96 \pm 1,53$ cc) yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Benzer şekilde erkeklerin sol sürrenal bez değeri ortalaması ($5,60 \pm 1,87$ cc) kadınların sol sürrenal bez değeri ortalamasından ($4,18 \pm 1,61$ cc) yüksektir

(Mann Whitney U Testi) ($p<0,001$).

Sağlam ve hasta gruplarının cinsiyete göre sağ ve sol sürrenal bez hacim değerleri incelendiğinde; sağlam grup ile hasta grup arasında kadınlarda, erkeklerde ve toplamda sağ ve sol sürrenal bez hacim değerleri bakımından anlamlı bir fark yoktur (Mann Whitney U Testi) (hepsi için $p>0,05$) (Şekil 1).



Şekil 1. Sağlam ve hasta gruplarının cinsiyete göre sağ ve sol sürrenal bez hacim değerleri (milimetre³-mm³)

Sağ sürrenal bez hacim değeri ile FEV1 değeri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Sol sürrenal bez hacim değeri ile FEV1 değeri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hastaların cinsiyetlerine göre tamamının FEV1 değerlerinin sağ ve sol sürrenal bez değerleriyle korelasyonu incelenmiştir. Kadın hastalarda FEV1 ile sağ sürrenal bez arasında anlamlı ($p:0,040$) fakat düşük derecede ($r:0,241$) pozitif bir korelasyon olduğu görülmüştür. Buna göre kadın hastaların FEV1 değeri arttıkça sağ sürrenal bez değeri de artmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta ve sağlam gruplarda cinsiyetlere göre FEV1 değeri ile sağ ve sol sürrenal bez hacim değerinin korelasyonu (Spearman Korelasyon Testi).

		Sağ sürrenal bez	Sol sürrenal bez
FEV1 (Kadın)	r	0,241*	0,167
	p	0,040	0,158
	n	73	73
FEV1 (Erkek)	r	0,139	0,067
	p	0,230	0,568
		76	76

TARTIŞMA

KOAH'ın sadece akciğerleri ve hava yollarını değil vücudun daha uzak bölgelerini de etkilediği bilinmektedir. KOAH'ın etkilediği organlar arasında, hipofiz, tiroid, gonadlar, sürrenaller ve pankreas bulunur. Çalışmamızda KOAH'lı hastaların sürrenal bez hacimlerinin değerlendirilmesi ve ilişkili faktörlerin belirlenmesini amaçladık. Çalışmamızın sonuçlarına göre; KOAH'lı bireyler ve sağlıklılardan oluşan kontrol grubu arasında sürrenal bez hacmi yönünden anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Kadın hastalarda FEV1 ile sağ sürrenal bez hacmi arasında düşük derecede anlamlı ($p:0,04$; $r:0,241$) pozitif bir korelasyon olduğu görülmüştür. Buna göre kadın hastaların FEV1 değeri arttıkça sağ sürrenal bez hacim değeri de artmaktadır. Ancak genel hasta popülasyonunda FEV1 ile sürrenal bez hacmi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Wang ve ark. sağlıklı erişkin, Çin popülasyonunda sürrenal bez hacmini ölçmüşler ve buna etki eden parametreleri belirlemişlerdir. Sürrenal bez hacmi ile boy, ağırlık ve vücut yüzey alanı arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon bulunurken, yaş ile arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ayrıca sağ ve sol sürrenal bezler arasında hacim yönünden fark bulunmamıştır.⁶ Bizim çalışmamızda kontrol grubu ve KOAH hasta grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak vücut kitle indeksi kontrol grubunda KOAH grubuna göre, kadın hastalarda erkek hastalara göre istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır. Sürrenal bez hacimleri ise erkeklerde kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur. Hasta ve kontrol

grupları açısından ise sürrenal bez hacimleri arasında fark saptanmamıştır.

Sürrenal bezlerin hacimleri etnik kökene ve çalışma popülasyonundaki birçok parametreye göre değişiklik göstereceğinden mevcut sonuçlarımızı eski çalışmalardaki hacimlerle karşılaştırmanın objektif olmayacağı kanaatindeyiz. Bununla birlikte, çalışmamızda erkeklerin sağ sürrenal bez değeri ortalamasının ($3,90\pm1,51$), kadınların sağ sürrenal bez değeri ortalamasından ($2,96\pm1,53$) yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Benzer şekilde erkeklerin sol sürrenal bez değeri ortalaması ($5,60\pm1,87$), kadınların sol sürrenal bez değeri ortalamasından ($4,18\pm1,61$) yüksektir ($p<0,001$).

Çalışmamızda plazma kortizol seviyelerinin ölçülmemiş olması önemli bir limitasyondur. Ancak önceki çalışmalarda sürrenal bez hacminin sürrenal bez fonksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁷ Dolayısı ile çalışmamızda değerlendirilen sürrenal bez hacminin indirekt olarak KOAH'lı hastalarda fonksiyon açısından bilgi verebileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda hipoksemi ve hiperkapni ölçülmemiş olsa da azalmış FEV1 değerleri obstrüksiyonun derecesini gösterir. Artmış obstrüksiyon yani havayolu direnci rezidüel volümün artmasına, hiperinflasyona, hipoksi ve hiperkapniye neden olmaktadır. Dolayısı ile indirekt olarak hipoksi ve hiperkapni açısından bilgi verebilir. Sonuçlarımıza göre KOAH hastalarının 15'inde FEV1 30'un altında yani ileri derecede azalmış, 31'inde 30-50 arasında, 25'inde 50-80 arasında ve sadece 4'ünde 80'in üzerinde saptanmıştır. Kadın hastalarda FEV1 ile sağ sürrenal bez arasında düşük derecede anlamlı ($p:0,04$; $r:0,241$) bir korelasyon saptanmıştır. Buna göre kadın hastaların FEV1 değeri arttıkça sağ sürrenal bez hacmi de artmaktadır. Diğer bir ifadeyle FEV1'de azalma, yani ileri derecede havayolu obstrüksiyonu geliştikçe, sürrenal bez hacmi azalmaktadır, yani atrofi olmaktadır. Ancak genel hasta popülasyona yönelik analizimizde FEV1 ile sürrenal bez hacmi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Kan gazı parametrelerinden CO2 seviyesi ya da oksijen satu-

rasyonu ölçümünün olmaması, hastalık süresi ile sürrenal bez hacmi arasındaki korelasyonun eksik olması ile hastaların medikasyonlarına ait (sistemik ya da inhaler kortizon kullanımı) verilerin değerlendirilmemiş olması ve KOAH tanı sürelerinin dahil edilmemesi çalışmamızın limitasyonları olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

SONUÇ

Çalışmamızın sonuçlarına göre; KOAH'lı hastaların sürrenal bez hacimleri KOAH'ı olmayan hastalarla benzer özellik göstermektedir. Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla, KOAH'lı hastalarda sürrenal bez hacminin değerlendirildiği ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır ve sürrenal aktivitesi hakkında indirekt bilgi vermektedir. Bu özelliği nedeniyle ileride bu konuda yapılması planlanan çalışmalar için temel oluşturmaktadır ve referans çalışma özelliği taşımaktadır. Sürrenal bez hacminin arttığı durumlar yüksek sürrenal aktivitesi, sürrenal bez hacminin azaldığı durumlar ise düşük sürrenal bez aktivitesi için bir gösterge olabilir. KOAH'lı hastalarda sürrenal bez histopatolojisinin değerlendirilmesi verilerin doğrulanması ve mekanizmanın tam olarak aydınlatılması açısından faydalı olabilir. Sürrenal bez hacminin hormon ve kortizol seviyeleri, arteriyal kan gazı sonuçları ve hastaların kullandığı inhaler/sistemik steroid kullanımına göre değerlendirildiği prospektif çalışmalar beklenmektedir.

Kaynaklar

1. Blake MA, Kalra MK, Sweeney AT, Lucey BC, Maher MM, Sahani DV et al. Distinguishing benign from malignant adrenal masses: multi-detector row CT protocol with 10-minute delay. *Radiology*. 2006; 238(2), 578-585.
2. Slattery JM, Blake MA, Kalra MK, Misraji J, Sweeney AT, Copeland PM et al. Adrenocortical carcinoma: contrast washout characteristics on CT. *American Journal of Roentgenology*. 2006; 187(1), W21-W24.
3. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, Cohan RH, Platt JF, Dunnick NR et al. Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. *Radiology*. 2002; 222(3), 629-633.
4. Ozturk E, Sildiroglu HO, Kantarci M, Doganay S, Güven F, Bozkurt, M et al. Computed tomography findings in diseases of the adrenal gland. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2009;121(11-12), 372-381.
5. Laghi F, Adiguzel N, & Tobin MJ. Endocrinological derangements in COPD. *European respiratory journal*. 2009; 34(4), 975-996.
6. Wang X, Jin ZY, Xue HD, Liu W, Sun H, Chen Y et al. Evaluation of normal adrenal gland volume by 64-slice CT. *Chinese Medical Sciences Journal*. 2012; 27(4), 220-224.
7. Ludescher B, Leitlein G, Schaefer JE, Vanhoeffen S, Baar S, Machann J et al. Changes of body composition in bulimia nervosa: increased visceral fat and adrenal gland size. *Psychosomatic medicine*. 2009; 71(1), 93-97.

Koroner Arter Perforasyonu Gelişiminde Nötrofil-Lenfosit Oranının Rolü

Role of Neutrophil-lymphocyte Ratio in the Development of Coronary Artery Perforation

Ersin Çağrı Şimşek¹, Serkan Ünlü²

Balıkesir Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Balıkesir
Gazi Üniversitesi, Kardiyoloji AD, Ankara

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ersin Çağrı Şimşek

Balıkesir Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Atatürk Mah. Turgutreis Cad. Karesi / Balıkesir

T: +90 266 245 90 20-1882 E-mail : ercagsim@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 11.11.2020 Kabul Tarihi / Accepte: 26.04.2021

Orcid :

Ersin Çağrı Şimşek <https://orcid.org/0000-0001-6084-0982>

Serkan Ünlü <https://orcid.org/0000-0001-6179-8579>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(2):305-311) DOI: 10.31832/smj.824455

Öz

Amaç	Koroner arter perforasyonu (KAP), perkutan koroner girişim (PKG) sırasında seyrek olarak rastlanan ancak ölümcül sonuçları olabilen bir komplikasyondur. Nötrofil lenfosit oranı (NLO), birçok kardiyovasküler hastalığın şiddeti ve prognozu ile ilişkili olduğu bilinen yeni bir enflamatuvar belirteçtir. KAP gelişimi ile NLO ve kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) ilişkisini araştırmayı hedefledik.
Gereç ve Yöntem	2012-2018 yıllarında, iki farklı merkezde PKG yapılan toplam 15199 hasta geriye yönelik olarak tarandı. Bu vaka-kontrollü ve geriye dönük çalışmaya PKG sırasında koroner perforasyon gelişen 50 hasta ve koroner perforasyon gelişmemiş 100 hasta dâhil edildi. Tam kan sayımı parametreleri bu iki grup arasında karşılaştırıldı. NLO, nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranı olarak hesaplandı.
Bulgular	PKG yapılan 15199 hastanın 50'sinde (%0,32) (ortalama yaş 63,2 ± 12,2, %64 erkek) koroner perforasyon meydana geldi. Perforasyonların çoğu sol ön inen arterde (LAD) (n = 27, %54), ardından sağ koroner arterde (RCA) (n = 13, %26) izlendi. En sık Ellis tip II KAP (%52) görülürken, başlıca perforasyon nedeni balon anjiyoplastiydi (%42). NLO (medyan 3,3 (4,0)'e karşı medyan 2,3 (1,6), p<0.001) ve RDW (medyan 14,2 (2,0)'e karşı medyan 13,5 (1,3), p=0.002) KAP grubunda anlamlı olarak daha yüksekti.
Sonuç	Perkutan koroner girişim yapılan hastalarda yüksek NLO ve RDW seviyeleri koroner arterde perforasyon ile ilişkilidir.
Anahtar Kelimeler	Koroner, perforasyon, lenfosit, nötrofil

Abstract

Objective	Coronary artery perforation (CAP) is a rare complication during percutaneous coronary intervention (PCI) that can have fatal consequences. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) is a new inflammatory marker known to be associated with the severity and prognosis of many cardiovascular diseases. We aimed to investigate the relationship between NLR and red cell distribution width (RDW) with the development of CAP.
Materials and methods	A total of 15199 patients who underwent PCI in two different centers between 2012 and 2018 were retrospectively screened. Fifty patients who developed coronary perforation during PCI and 100 patients without coronary perforation were included in this cross-sectional observational retrospective study. Complete blood count parameters were compared between these two groups. The NLR was calculated as the ratio of the neutrophil count to the lymphocyte count.
Results	CAP occurred in 50 (0.32%) (mean age 63.2 ± 12.2, 64% male) of 15199 patients who underwent PCI. Most of the perforations were observed at the left anterior descending artery (LAD) (n = 27, 54%) followed by the right coronary artery (RCA) (n = 13, 26%). While the most common Ellis type II CAP (52%) was seen, the main perforation reason was balloon angioplasty (42%). NLR (median 3.3 (4.0) versus median 2.3 (1.6), p < 0.001) and RDW (median 14.2 (2.0) versus median 13.5 (1, 3), p = 0.002) was significantly higher in the CAP group.
Conclusion	High NLR and RDW levels are associated with perforation in the coronary artery in patients undergoing percutaneous coronary intervention.
Keywords	Coronary, perforation, lymphocyte, neutrophil

GİRİŞ

Perkutan koroner girişim (PKG), başta akut koroner sendromlar (AKS) ile başvuran hastalar olmak üzere semptomatik koroner arter hastalığı (KAH) yönetiminde merkezi bir rol oynar.¹ Koroner arter perforasyonu (KAP), PKG sırasında seyrek olarak rastlanan ancak ölümcül sonuçları olabilen bir komplikasyondur.² KAP'ın koroner teller, balon anjiyoplasti, ateroablatif cihaz kullanımı, stentleme ve lazer anjiyoplasti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.³ Bunun yanında KAP açısından ön gördürücü durumlar; kronik tam tıkanıklıklar (KTO), kıvrımlı ve ağır kalsifiye damarlar gibi karmaşık morfolojiye sahip hedef damara ait özellikler ile ileri yaş, böbrek yetmezliği, hipertansiyon, önceki koroner arter baypas greft (CABG) ve kararsız angina pektoris veya ST yükselmesi miyokard enfarktüsü ile başvuru gibi hastaya ait faktörlerdir.⁴⁻⁶

Ateroskleroz fizyopatolojisinde endotel hasarı sonrası enflamatuar hücrelerin çoğalması ve trombosit agregasyonu, koroner arter hastalığına (KAH) ve plak rüptürüne katkıda bulunur.⁷ Plak içerisinde gelişen bu süreç neticesinde damar daha kırılabilir hale gelebilir ve perkutan koroner girişim (PKG) sırasında rüptür gelişimini kolaylaştırabilir. Kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) ve nötrofil / lenfosit oranı (NLO), tam kan sayımı (CBC) testlerinde rutin olarak rapor edilen hazır laboratuvar parametreleridir. NLO, birçok kardiyovasküler hastalığın şiddeti ve prognozu ile ilişkili olduğu bilinen yeni bir enflamatuar belirteçtir.^{8,9} RDW, kardiyovasküler hastalık için kötü prognostik bir faktördür ve bu ilişkinin patogenezinde enflamasyonun rolü olduğu düşünülmektedir.¹⁰ Bu çalışmada KAP gelişimi ile NLO ve RDW'nin ilişkisini araştırmayı hedefledik.

GEREÇ ve YÖNTEM

İzmir ve Ankara'da (TR) birer merkez olmak üzere toplam iki merkezde Ocak 2012'den Aralık 2018'e kadar PKG yapılmış ve verilerine ulaşılabilen tüm hastalar geriye dönük olarak incelendi: (1) İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi (11149 PKG işlemi); (2) Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (4050) PKG işlemi). Bu gözlemsel ve

retrospektif olarak değerlendirilen işlemler; konvansiyonel balon anjiyoplasti (n = 1141; %7,5), direkt koroner arter stentleme (n = 5046; %33,2) ve balon anjiyoplastiyi takiben stent (n = 9011, %59,2) idi. Son dönem böbrek hastalığı, malignite, hematolojik hastalık, kronik enflamatuar hastalık ve kan transfüzyon yapılmış hastalar çalışmadan dışlandı. PKG'nin bir komplikasyonu olarak tanımlanan KAP'ı olan tüm hastalar birinci grup (KAP) olarak tanımlandı. Bu grupla karşılaştırmak üzere PKG işlemi yapılan ancak KAP gelişmemiş hastalar ise standart PKG (SPKG) grubu olarak alındı. Her iki gruba ait klinik kayıtlar, işlem raporları ve anjiyografi görüntüleri analiz edildi ve temel demografik, klinik ve anjiyografi verileri kaydedildi. Çalışma Helsinki İlkeler Deklarasyonu'na uyularak ve Yerel Araştırma ve Etik Kurulundan onay alınarak gerçekleştirildi (24/07/2020-531).

Hipertansiyon, sistolik kan basıncının > 140 mmHg ve / veya diyastolik basıncının > 90 mmHg olması veya kişinin antihipertansif ilaçlar alması olarak tanımlandı. Diabetes mellitus, açlık glikoz seviyesinin > 126 mg/dl olması ve / veya hastanın anti-diyabetik ilaç kullanması olarak tanımlandı. Tüm hastalara ait işlem anjiyografi görüntüleri deneyimli iki hekim tarafından incelendi ve perforasyon derecesi Ellis sınıflandırmasına göre belirlendi.³ Koroner arter hastalığının karmaşıklığını derecelendirmek için geliştirilen anatomik Syntax Skoru (SS), çevrimiçi bir hesap makinesi (www.syntaxscore.com) kullanılarak çalışmaya alınan tüm hastalarda hesaplandı. Damar çapı en az 1,5 mm, darlık yüzdesi en az %50 olan her bir koroner lezyon hesaplamaya dâhil edildi. Akut koroner sendrom tanımı için Dördüncü Evrensel Miyokard Enfarktüsünün Tanı kriteri kullanıldı.¹¹ Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF), hastaneye yatışta yapılan ekokardiyografi veya sol ventrikülografi ile belirlendi. Çalışmada kullanılan tam kan sayımı ve biyokimyasal belirteçler hastaların işlem öncesi alınan rutin tetkiklerine ait laboratuvar verilerinden elde edildi. NLO, Nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle ölçüldü.

Tüm analizler SPSS Windows Sürüm 15.0 yazılımı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Normallik varsayımı Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri kullanılarak değerlendirildi. Veriler, parametrik sürekli değişkenler için ortalama \pm SD değerleri, parametrik olmayan sürekli değişkenler için ortanca (çeyrekler arası aralık) ve kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunuldu. İkili grup karşılaştırmaları; parametrik olmayan sürekli değişkenler için Mann-Whitney U-testi, parametrik sürekli değişkenler için Student t-testi veya kategorik değişkenler için Ki-kare testi kullanılarak yapıldı. P <0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Verilerine ulaşılabilen 15199 perkutan koroner girişimin 50'sinde (%0.32) (ortalama yaş 63,2 \pm 12,2, %64 erkek) koroner perforasyon meydana geldi. Ellis sınıflandırmasına göre perforasyon dereceleri 10 (%20) hastada tip I, 26 hastada (%52) tip II, 13 hastada (%26) tip III ve 1 hastada (%2) tip IV idi. KAP, 9 hastada (%18) kılavuz tel kaynaklı

oluşurken, 21 hastada (%42) balon anjiyoplasti ve 29 hastada (%40) koroner stent işlemi sonrasında gelişti (Tablo 1).

Koroner perforasyon nedenleri	
Kılavuz tel	9 (% 18)
Balon dilatasyon	21 (% 42)
Pre-dilatasyon	14 (% 28)
Post-dilatasyon	7 (% 14)
Stent	20 (% 40)
Koroner perforasyon tipi	
Tip I	10 (% 20)
Tip II	26 (% 52)
Tip III	13 (% 26)
Tip IV	1 (% 2)
Kronik total oklüzyon	9 (%18)
Kardiyak tamponat	7 (%14)

Hastaların temel klinik özellikleri Tablo 2'de sunulmuştur. Yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabet gibi temel klinik

	Koroner arter perforasyon (n=50)	Standart Perkutan Koroner girişim (n=100)	P
Yaş (yıl)	63.2 \pm 12.2	62.3 \pm 9.3	0.975*
Erkek Cinsiyet (%)	32 (% 64)	75 (% 75)	0.085**
Hipertansiyon (%)	24 (% 48)	54 (% 49)	0.231**
Diyabet (%)	16 (% 32)	33 (% 30)	0.578**
Hiperlipidemi (%)	20 (% 40)	16 (% 16)	0.04**
Aktif sigara içiciliği (%)	18 (% 36)	23 (% 23)	0.205**
SVEF (%)*	53.0 (20)	60.0 (12)	<0.001***
Klinik (%)			
Stabil KAH	30 (%60)	74 (%74)	0.134**
Akut koroner Sendrom	20 (%40)	26 (%26)	
Girişim yapılan hedef damar (%)			
LAD	27 (%54)	30 (%30)	<0.001**
CX	10 (%20)	36 (%36)	
RCA	13 (%26)	34 (%34)	
SYNTAX skoru	17.0 \pm 7.2	18.2 \pm 10.4	0.515*
Normal dağılıma sahip parametrik değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak rapor edildi. *Normal dağılım göstermeyen parametrik değişkenler medyan (çeyrekler arası aralık) olarak rapor edildi. SVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu; KAH: Koroner arter hastalığı; LAD: sol ön inen arter CX: sirkumfleks arter, RCA: sağ koroner arter * Student t-testi ** Ki-kare testi *** Mann-Whitney U-testi kullanılmıştır.			

özellikler bakımından koroner perforasyon (KAP) grubu ile standart perkutan koroner girişim (SPKG) grubunda anlamlı fark yoktu. KAP grubunda erkek hasta oranı %64 idi. Hiperlipidemi KAP grubunda SPKG grubuna göre anlamlı olarak daha fazlaydı (p:0.04). SVEF, KAP grubunda SPKG ya göre anlamlı olarak daha düşüktü (53'e karşı 60, p<0.001). Perforasyonların çoğu LAD' de (n = 27, %54), ardından RCA (n = 13, %26)'da izlendi. KAP grubunda, SPKG grubuna göre girişim yapılan hedef damar anlamlı olarak farklıydı (p<0.001). SYNTAX skoru her iki grupta benzerdi (17,0 ± 7,2'e karşı 18,2 ± 10,4; p:0.515).

Laboratuvar parametrelerinin karşılaştırması Tablo 3'te gösterilmektedir. NLO (medyan 3,3 (4,0)'e karşı medyan 2,3 (1,6), p<0.001), RDW (medyan 14,2 (2,0)'e karşı medyan 13,5 (1,3), p:0.002) ve PDW (medyan 16,7 (1,2)'e karşı medyan 11,4 (2,6), p<0.001) seviyeleri KAP grubunda SPKG grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Hemoglobinin, trombosit, nötrofil, MCV, kreatinin ve total kolesterol grupları arasında anlamlı olarak farklı değildi.

TARTIŞMA

Tablo 3. Perkutan koroner girişim sırasında koroner arter perforasyonu gelişen ve gelişmeyen hastaların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Koroner arter perforasyon (n=50)	Standart Perkutan Koroner girişim (n=100)	P
Eritrosit (103/µL)	4.2 ± 0.7	4.8 ± 0.6	<0.001*
Hemoglobin (g/dl)	12.5 ± 1.8	13.9 ± 1.8	0.386*
WBC (103/µL)*	10.6 (6.8)	7.6 (2.8)	<0.001**
Nötrofil (103/µL)*	7.1 (5.8)	4.6 (1.9)	<0.001**
Lenfosit (103/µL)*	2.0 (1.2)	2.0 (0.8)	0.859**
Nötrofil / Lenfosit oranı*	3.3 (4.0)	2.3 (1.6)	<0.001**
Trombosit (103/µL)*	252 (130)	244 (90)	0.962**
PDW (%)*	16.7 (1.2)	11.4 (2.6)	<0.001**
MPV (fL)*	8.9 (1.4)	10 (1.3)	<0.001**
RDW (%)*	14.2 (2.0)	13.5 (1.3)	0.002 **
MCV (fL)	87.7 ± 6.2	87.2 (4.7)	0.845**
MCH*	29.3 (2.5)	28.5 (2.2)	0.041**
MCHC	33.3 (1.3)	32.6 (1.4)	0.010**
PDW*	16.7 (1.2)	11.4 (2.6)	<0.001**
Kreatinin (mg/dl)*	0.9 (0.4)	0.9 (0.3)	0.125**
Total kolesterol (mg/dl)	198.2 ± 59.5	199.0 ± 58.0	0.870*
LDL (mg/dl)	167.0 ± 57	191 ± 37.1	0.02*
HDL (mg/dl)	39.8 ± 8.7	45.4 ± 10.3	0.127*

Normal dağılıma sahip parametrik değişkenler ortalama ± standart sapma olarak rapor edildi. *Normal dağılım göstermeyen parametrik değişkenler medyan (çeyrekler arası aralık) olarak rapor edildi
MCV; Ortalama korpüsküler volüm, MCHC; Ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu, MPV; Ortalama trombosit volümü, PDW; Trombosit Dağılım Genişliği, RDW; Kırmızı hücre dağılım genişliği, WBC; Beyaz kan hücresi, HDL;yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL;düşük yoğunluklu lipoprotein

* Student t-testi

**Mann-Whitney U-testi kullanılmıştır.

Çalışmamızdaki KAP sıklığı %0,32 olup, önceki raporlarda %0,1 ile %3,0 arasında bildirilen sıklık ile tutarlıdır.⁴ KAP gelişimi ile bazı klinik özelliklerin ilişkisi ise tartışmalıdır. 2016 yılında Lee ve ark. tarafından yapılan bir derlemede kadın cinsiyetin KAP gelişimi için bir risk olduğu gösterilmişken¹², Kinnaird ve ark. tarafından yapılan, İngiltere’de 527.121 koroner girişim hastasını kapsayan çalışmada ise KAP ile erkek cinsiyet ilişkili bulunmuştur.¹³ Çalışmamızdaki gruplar arasında cinsiyet açısından fark olmasa da KAP grubunda erkek oranı %64 olup ikinci çalışmayla uyumludur. Ayrıca, KAP grubundaki hiperlipidemi tanımlı hasta oranı perforasyon gelişmeyen hasta grubuna göre anlamlı olarak daha fazladır. Kinnaird ve ark. serisinde hiperlipidemi ve KAP ilişkisi bildirilmiştir.¹³ Koroner arter hastalığının yaygınlığının ve koroner girişim sonrası oluşabilecek kardiyak olayların göstergesi olarak kullanılan SYNTAX skoru her iki grupta da benzerdi. KAP kalsifikasyon, açılanma gibi hedef damardaki lezyonun karakteristik özellikleri ile doğrudan ilişkilidir.¹² SYNTAX skorunda bu parametrelerin payı olsa bile KAP gelişiminde koroner hastalığından toplam karmaşıklığından ziyade işlem yapılan lezyonun yapısı birincil derecede önemlidir.

Literatürdeki perforasyonun nedenine ilişkin veriler, farklı çalışma popülasyonları ve koroner girişim teknikleri nedeniyle değişkendir. Özellikle çalışma popülasyonlarında kronik total oklüzyon (KTO) hastalarının oranı ve atero-ablatif cihazların kullanım sıklığı KAP nedenlerini doğrudan etkilemektedir. Bizim serimizde en sık neden balon anjiyoplasti (%42) ve stentleme (%40) idi. Gunning ve arkadaşlarının serisindeki KTO oranı %17 iken perforasyonun iki ana nedeninin stentleme (%50) ve balon anjiyoplasti (%42) olarak bildirilmiştir.¹⁴ Hem bizim serimizde hem de benzer hasta popülasyonuna sahip bu çalışmada KAP nedeni birbirine yakın oranlarla stent ve balon anjiyoplasti işlemiydi. Ancak bizim serimizde en sık neden balon anjiyoplasti iken Gunning ve ark.’nın serisinde stentleme ilk sıradaydı. Bununla birlikte, daha fazla sayıda KTO hastası ile yapılan başka bir çalışmada KAP’ın en sık nedeni kılavuz tel (%53) olarak bildirmiştir.¹⁵

Koroner perforasyon gelişiminde anjiyografi parametreleri kadar hastaya ait bazı klinik özellikler de rol oynamaktadır. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve hipertansiyon (HT) varlığı KAP gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiş demografik özelliklerdendir.¹² Bu iki hastalığın KAP için prediktör olması çeşitli mekanizmalar üzerinden açıklanabilir. Hem KBY hem de HT’ de arteriyel sertlik ve enflamasyon ilişkisi ile ilgili güçlü kanıtlar vardır.¹⁶⁻¹⁹ Arteriyel sertleşmenin gelişmesinde çeşitli mekanizmalar rol oynamasına rağmen arteriyel enflamasyon arteriyel sertliğin gelişmesinde önemli bir rol oynar.²⁰ Enflamasyon aynı zamanda köpük hücre birikiminden yağlı çizgi organizasyonuna ve plak oluşumuna, akut plak çatlaması, rüptürü ve tromboza kadar tüm aterogenez aşamalarında çok önemli bir yere sahiptir.²¹ Bununla beraber, makrofajlar aterom plağında hücre dışı matrisin parçalanmasına katkıda bulunan proteinaz salgırlarlar.²² Sonuçta aterogenez sürecinde damar duvarı daha hassas hale getirebilir ve perkutan koroner girişim sırasında hem plak rüptürü hem de perforasyon gelişimi kolaylaşabilir.

Beyaz kan hücresi (WBC) sayısı ve alt tipleri, koroner arter hastalığı olan ve olmayan hastalarda kardiyovasküler sonuçları tahmin etmek için enflamatuar biyobelirteçler olarak incelenmiştir.^{22,23} NLO son yıllarda birçok farklı hastalığın seyrini öngörmede faydalı olabileceği gösterilmiş bir belirteçtir.²⁴ NLO, kararlı KAH hastalarında kardiyak mortalitenin bağımsız bir prediktörüdür ve PKG uygulanan hastalarda mortalitenin öngörücüsüdür.^{21,22,25,26} Ayrıca KAH varlığı ve karmaşıklığı ile de ilişkili bulunmuştur.²⁷ Bu çalışmada, basit bir enflamatuar belirteç olan NLO, KAP gelişen ve KAP gelişmeyen perkutan koroner girişim hastaları kıyaslandı. İki grupta da KAH yaygınlığını gösteren Syntax skorları ile AKS hasta oranları benzer olmasına rağmen NLO düzeyi koroner perforasyon gelişen grupta daha yüksekti. Daha az sayıda KAP hastasının dâhil edildiği başka bir çalışmada NLO’nun KAP gelişmesi için öngördürücü olabileceği öne sürülmüştür.²⁸ NLO ve KAP arasındaki ilişki için en olası mekanizmanın enflamas-

yon olduğunu öne sürülebilir. Koroner arter hastalığının her evresinde enflamasyon vardır ve koroner kırılğanlığın artmasına neden olarak koroner perforasyon oluşumunu kolaylaştırabilir.

Kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW), dolaşımdaki kırmızı kan hücrelerinin boyutundaki değişkenliği yansıtır ve aneminin ayırıcı tanısında kullanılır. RDW seviyelerinin hemoglobin seviyelerinden bağımsız olarak kötü kardiyovasküler olaylarla ilişkisi gösterilmiştir.²⁹ Ancak RDW ve kardiyovasküler hastalıkta kötü prognoz arasındaki mekanik bağlantılar henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Bu konuda öne sürülen hipotez; Akut ve kronik kardiyovasküler hastalıklarda salınan enflamatuvar sitokinlerin eritrositlerin olgunlaşmasını baskılaması sonucu artan olgunlaşmamış eritrositler nedeniyle RDW seviyelerini yükseltebileceğidir.³⁰ Bizim serimizdeki KAP hastalarında RDW düzeylerinin NLO'ya benzer şekilde yüksek olması, bu hastalardaki enflamasyonun düzeyi ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmanın ana kısıtlılığı görece az sayıda hasta sayısı ile yapılmış retrospektif bir çalışma olmasıdır. İkincisi, NLO'yu rutinde çalışılmadığı için C-reaktif protein gibi diğer enflamatuvar belirteçlerle karşılaştıramadık. Üçüncüsü, miyokard enfarktüsünde nötrofil ve lenfosit sayısı, önemli zamansal varyasyon gösterir ve NLO oranı bu hastalarda dinamik bir değişken olabilir. Çalışmamızdaki AKS hastalarında koroner anjiyografi öncesi alınmış olan en son tam kan sayımını değerlendirmeye alınmış olsa da örnek alımı ile miyokard enfarktüsü arasında standart bir zaman aralığı sağlanamamıştır.

SONUÇ

Perkutan koroner girişim yapılan hastalarda yüksek NLO ve RDW seviyeleri, koroner arterde perforasyon ile ilişkilidir. NLO, arteryal damar duvarının daha kırılğan hale gelmesine ve koroner perforasyon gelişimine zemin hazırlayan enflamasyonun göstergesi olabilir.

Çıkar İlişkisi

Yazarların yazı ile ilgili herhangi bir çıkar ilişkisi bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Şahinkuş S, Aksoy MNM, Aydın E, Eynel E, Akçay Ç, Kocayığıt İ, et al. 2018 Yılında Tek Merkezde Primer Perkutan Koroner Girişim Yapılan Hastaların Klinik Özellikleri, Anjiyografi İşleminin ve Hastane İçi Klinik Sonuçların Analizi. *Sakarya Tıp Dergisi*. 2020 Jun 15;10(2):197-204.
2. Can Y, Şahinkuş S. Perkütan Koroner Girişime Bağlı İyatrojenik Koroner Arter Perforasyonu Gelişen Hastaların Demografik Özelliklerinin ve Tedavilerinin Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi. *Sakarya Tıp Dergisi*. 2020 Sep 15;10(3):490-7.
3. Ellis SG, Ajluni S, Arnold AZ, Popma JJ, Bittl JA, Eigler NL, et al. Increased coronary perforation in the new device era. Incidence, classification, management, and outcome. *Circulation*. 1994 Dec;90(6):2725-30.
4. Shimony A, Joseph L, Mottillo S, Eisenberg MJ. Coronary artery perforation during percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2011 Dec;27(6):843-50.
5. Stankovic G, Orlic D, Corvaja N, Airolidi F, Chieffo A, Spanos V, et al. Incidence, predictors, in-hospital, and late outcomes of coronary artery perforations. *Am J Cardiol*. 2004 Jan 15;93(2):213-6.
6. Fasseas P, Orford JL, Panetta CJ, Bell MR, Denktas AE, Lennon RJ, et al. Incidence, correlates, management, and clinical outcome of coronary perforation: analysis of 16,298 procedures. *American Heart Journal*. 2004 Jan 1;147(1):140-5.
7. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in Atherosclerosis: From Pathophysiology to Practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Dec 1;54(23):2129-38.
8. Bhat T, Teli S, Rijal J, Bhat H, Raza M, Khoueiriy G, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013 Jan;11(1):55-9.
9. Turna F, Enhoş A. Can the neutrophil to lymphocyte ratio, determined in the whole blood count, be used as a mortality marker in patients with pulmonary thromboembolism? *Sakarya Tıp Dergisi*. 2020 Sep 15;10(3):422-9.
10. Fukuta H, Ohite N, Mukai S, Saeki T, Asada K, Wakami K, et al. Elevated plasma levels of B-type natriuretic Peptide but not C-reactive protein are associated with higher red cell distribution width in patients with coronary artery disease. *Int Heart J*. 2009 May;50(3):301-12.
11. Thygesen Kristian, Alpert Joseph S., Jaffe Allan S., Chaitman Bernard R., Bax Jeroen J., Morrow David A., et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018 Nov 13;138(20):e618-51.
12. Lee MS, Shamouelian A, Dahodwala MQ. Coronary Artery Perforation Following Percutaneous Coronary Intervention. *J Invasive Cardiol*. 2016 Mar;28(3):122-31.
13. Kinnaird T, Kwok CS, Kontopantelis E, Ossei-Gerning N, Ludman P, deBelder M, et al. Incidence, Determinants, and Outcomes of Coronary Perforation During Percutaneous Coronary Intervention in the United Kingdom Between 2006 and 2013: An Analysis of 527 121 Cases From the British Cardiovascular Intervention Society Database. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(8).
14. Gunning MG, Williams IL, Jewitt DE, Shah AM, Wainwright RJ, Thomas MR. Coronary artery perforation during percutaneous intervention: incidence and outcome. *Heart*. 2002 Nov;88(5):495-8.
15. Shimony A, Zahger D, Van Straten M, Shalev A, Gilutz H, Ilia R, et al. Incidence, risk factors, management and outcomes of coronary artery perforation during percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2009 Dec 15;104(12):1674-7.
16. Briet M, Bozec E, Laurent S, Fassot C, London GM, Jacquot C, et al. Arterial stiffness and enlargement in mild-to-moderate chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2006 Jan;69(2):350-7.
17. ECOBICI M, STOICESCU C. Arterial Stiffness and Hypertension – Which Comes First? *Maedica (Bucur)*. 2017 Sep;12(3):184-90.
18. Miguel CD, Rudemiller NP, Abais JM, Mattson DL. Inflammation and hypertension: new understandings and potential therapeutic targets. *Curr Hypertens Rep*. 2015 Jan;17(1):507.
19. Akchurin OM, Kaskel F. Update on Inflammation in Chronic Kidney Disease. *BPU*. 2015;39(1-3):84-92.
20. Park S, Lakatta EG. Role of Inflammation in the Pathogenesis of Arterial Stiffness. *Yonsei Med J*. 2012 Mar 1;53(2):258-61.
21. Fioranelli M, Bottaccioli AG, Bottaccioli F, Bianchi M, Rovesti M, Rocca MG. Stress and Inflammation in Coronary Artery Disease: A Review Psychoneuroendocrineimmunology-Based. *Front Immunol*. 2018;9:2031.
22. Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Dousti M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: Process, Indicators, Risk Factors and New Hopes. *Int J Prev Med*. 2014 Aug;5(8):927-46.
23. Gillum RF, Mussolino ME, Madans JH. Counts of neutrophils, lymphocytes, and monocytes, cause-specific mortality and coronary heart disease: the NHANES-I epidemiologic follow-up study. *Ann Epidemiol*. 2005 Apr;15(4):266-71.
24. Gurm HS, Bhatt DL, Lincoff AM, Tchong JE, Kereiakes DJ, Kleiman NS, et al. Impact of preprocedural white blood cell count on long term mortality after percutaneous coronary intervention: insights from the EPIC, EPILOG, and EPISTENT trials. *Heart*. 2003 Oct;89(10):1200-4.
25. Kandemir A, Süle M, Yavaşoğlu İ, Türe M, Coşkun A, Yükselen A, et al. Assessment of the Relationship Between Leukocyte Count and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Clinical Course in Non-Variceal Upper Gastrointestinal System Bleeding. *Sakarya Tıp Dergisi*. 2018 Jun 29;8(2):320-6.
26. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Usefulness of an Elevated Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Predicting Long-Term Mortality After Percutaneous Coronary Intervention. *American Journal of Cardiology*. 2006 Apr 1;97(7):993-6.
27. Papa A, Emdin M, Passino C, Michelassi C, Battaglia D, Cocci F. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clinica Chimica Acta*. 2008 Sep 1;395(1):27-31.
28. Sönmez O, Ertaş G, Bacaksız A, Tasal A, Erdoğan E, Asoğlu E, et al. Relation of neutrophil-to-lymphocyte ratio with the presence and complexity of coronary artery disease: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2013 Nov;13(7):662-7.
29. Yıldız A, Yıldız C, Tekiner F, Bağırban B. Preprocedural Neutrophil To Lymphocyte Ratio Predicts Coronary Artery Perforation. In 2014.
30. Uyarel H, Isik T, Ayhan E, Ergelen M. Red cell distribution width (RDW): a novel risk factor for cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2012 Feb 9;154(3):351-2.
31. Pierce CN, Larson DF. Inflammatory cytokine inhibition of erythropoiesis in patients implanted with a mechanical circulatory assist device. *Perfusion*. 2005 Mar;20(2):83-90.

CHADS₂-VA₂Sc Skorunun Akut Koroner Sendrom Hastalarında 5 Yıllık Tüm Nedenli Mortaliteyi Öngördürücü Değeri

Predictive Value of CHADS₂-VA₂Sc Score for 5-Year All-Cause Mortality in Acute Coronary Syndrome Patients

Ömer Faruk Çırakoğlu

Trabzon Ahi Evren Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Trabzon, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ömer Faruk Çırakoğlu

Trabzon Ahi Evren Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi EAH, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Soguksu Vatan skk. No:9, 61040 Trabzon, Türkiye

T: +90 541 257 87 57

E-mail : omerfcirakoglu@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 12.01.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 28.03.2021

Orcid :

Ömer Faruk Çırakoğlu <https://orcid.org/0000-0002-1815-437X>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(2):312-321) DOI: 10.31832/smj.859171

Öz

Amaç	Çalışmamızda akut koroner sendrom (AKS) tanılı hastalarda, atriyal fibrilasyon hastalarında inme riskinin skorlanmasında kullanılan CHADS ₂ -VA ₂ Sc skorunun 5 yıllık tüm nedenli ölümleri öngördürücü değerini araştırmayı amaçladık.
Gereç ve Yöntem	Ocak 2014 ve Şubat 2015 tarihleri arasında merkezimizde AKS tanısıyla takip edilen 251 hasta ardışık olarak çalışmaya dahil edildi. Hastaların CHADS ₂ -VA ₂ Sc skorları taburculuk öncesi hesaplandı ve skorlara göre ≤1, 2-4, ≥5 olmak üzere üç grupta incelendiler. Primer sonlanım noktası tüm nedenli ölümler olarak belirlendi. Hastalar medyan 62 ay (25.-75. persantil: 42-69 ay) takip edildi. Ölümlerin bağımsız öngördürücü parametrelerini saptamak için çok değişkenli Cox regresyon analizi yapıldı.
Bulgular	Çalışmaya dahil edilen 251 hastadan takip süresince toplamda 82 hasta (%32.7) ölmüştür. 5 yıllık tüm nedenli ölümler CHADS ₂ -VA ₂ Sc skoru ≥5 olan hasta grubunda diğer tertillerden anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (%3.7 vs %22.4 vs %71.4). Kaplan-Meier sağkalım analizinde CHADS ₂ -VA ₂ Sc skoru ≥5 olan hastalar için önemli ölçüde daha düşük 5 yıllık sağkalım oranları gösterildi. Bağımsız prediktörlerin saptanması için iki ayrı modelde yapılan Cox regresyon analizinde SYNTAX skoru (SS), CHADS ₂ -VA ₂ Sc skoru (sürekliliği değişken) (Hazard ratio [HR]: 1.570, %95 güven aralığı [GA]:1.358-1.815, P<0.001), ve CHADS ₂ -VA ₂ Sc skorunun ≥5 olması (HR:4.710, %95 GA: 2.997-7.403, P<0.001) 5 yıllık tüm nedenli ölümlerin bağımsız prediktörleri olarak saptandı.
Sonuç	Çalışmamızda yüksek CHADS ₂ -VA ₂ Sc skoruna sahip hastaların 5 yıllık uzun dönem takipte artmış ölüm riskine sahip olduğu ortaya konmuştur. Herhangi bir hesaplayıcı algoritmaya ihtiyaç duyulmayan CHADS ₂ -VA ₂ Sc skorunun, AKS hastalarında uzun dönem ölümlerin bağımsız öngördürücüsü olarak kullanılabilecek basit, pratik ve değerli bir skorlama sistemi olabileceği gösterilmiştir.
Anahtar Kelimeler	CHADS ₂ -VA ₂ Sc skoru; akut koroner sendrom; 5-yıllık ölüm

Abstract

Objective	In our study, we aimed to investigate the predictive value of the CHADS ₂ -VA ₂ Sc score, which is used for scoring the risk of stroke in patients with atrial fibrillation, for 5-year all-cause mortality in patients with acute coronary syndrome (ACS).
Materials and methods	Patients who were diagnosed with ACS between January 2014 and February 2015 in our center were consecutively included in this study. The CHADS ₂ -VA ₂ Sc scores of the patients were calculated before discharge and were examined in three groups as ≤1, 2-4, and ≥5. The primary endpoint was determined as all-cause mortality. Patients were followed for a median of 62 months (25th-75th percentile: 42-69 months). Multivariate Cox regression analysis was performed to determine independent predictors of mortality.
Results	Of the 251 patients included in the study, a total of 82 patients (32.7%) died during the follow-up period. The 5-year all-cause mortality was significantly higher in the patient with CHADS ₂ -VA ₂ Sc score ≥5 than the other groups (3.7% vs 22.4% vs 71.4%). Kaplan-Meier survival analysis demonstrated significantly lower 5-year survival rates for patients with a CHADS ₂ -VA ₂ Sc score ≥5. Multivariate Cox regression analysis performed in two separate models to identify independent predictors: SYNTAX score (SS), CHADS ₂ -VA ₂ Sc score (continuous variable) (Hazard ratio [HR]:1.570, 95% confidence interval [CI]:1.358-1.815, P<0.001), and CHADS ₂ -VA ₂ Sc score ≥5 (HR:4.710, 95% CI:2.997-7.403, P<0.001) were determined as independent predictors of 5-year all-cause mortality.
Conclusion	It was shown that CHADS ₂ -VA ₂ Sc score predicted long-term mortality in ACS patients. This simple and cost-effective scoring tool, without complex algorithms, can be used as an independent predictor of long term mortality in ACS patients.
Keywords	CHADS ₂ -VA ₂ Sc score; acute coronary syndrome; 5-year mortality

GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) tüm dünya genelinde major mortalite ve morbidite nedenidir. Koroner arter hastalığı (KAH) KVH'lerin önde gelen komponentidir ve endüstriyel ülkelerde ölümlerin en önde gelen nedenidir.^{1,2} KAH'lerde ölüm oranları, günümüzde gelişen primer ve sekonder koruma stratejileri ile akut koroner sendrom (AKS) tedavisindeki gelişmelere paralel olarak önceki dekatlara kıyasla azalmış olmasına rağmen halen yüksek seviyelerdedir. Akut koroner sendrom hastalarında uzun dönem klinik sonuçlar ulusal ve uluslararası kayıtlardan elde edilen çalışmalarda belirtilmiştir.³⁻⁶ Bu çalışmalarda takip süreleri genellikle 12 ay veya daha kısadır, ayrıca AKS'nin güncel tedavi ve tanı metotlarının sonuçlarını yansıtmamaktadırlar.

AKS hastalarında ölüm riski değerlendirmesinde kullanılan basit bir skorlama sistemi bulunmamaktadır. Atriyal fibrilasyon (AF) hastalarında iskemik inme riski skorlamasında kullanılan CHADS₂ ve CHADS₂-VA₂Sc skorları AF olan ve olmayan farklı hasta gruplarında ölüm riski belirteci olarak değerlendirilmiştir.⁷⁻¹⁰ Bu çalışmalarda artmış skorların kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Biz çalışmamızda CHADS₂-VA₂Sc skorunun AF varlığından bağımsız olarak, KAH tanısı ilk olarak AKS ile konulan hastalarda 5 yıllık tüm nedeni ölümler ile olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma protokolü ve hasta seçimi

Çalışmaya Ocak 2014 ve Şubat 2015 tarihleri arasında merkezimizde AKS tanısıyla takip edilip koroner anjiyografi yapılan hastaları retrospektif kohort olarak dahil ettik. Akut miyokard infarktüsü (AMI) tanısı karakteristik semptomları olan hastalarda, kardiyak troponin-I seviyelerinde yükseklik ve elektrokardiyografide ST-segment ve T dalga değişikliği varlığı ile tanımlandı.¹¹ ST segment elevasyonu miyokard infarktüsü (STEMI) ardışık iki derivasyonda ≥ 0.1 mV ST segment elevasyonu olması veya yeni gelişen sol dal bloğu varlığı olarak tanımlandı. ST segment ele-

vasyonu miyokard infarktüsü (NSTEMI) hastaları ise AMI olan ancak ST segment elevasyonu olmayan hastalar olarak belirlendi. Ek olarak, USAP hastaları, AKS düşündürülen iskemik bulguları olan ancak kardiyak hasar belirteçlerinde yükselme olmayan hastalar olarak belirlendi.¹² Daha öncesinde KAH öyküsü olan veya KAH nedeniyle girişimsel tedavi (perkütan koroner işlem veya koroner arter bypass cerrahisi) öyküsü olanlar, New York Heart Association (NYHA) fonksiyonel sınıf 3-4 olan hastalar, renal replasman tedavisi alan hastalar, inflamatuvar hastalığı olan ve akut enfeksiyöz durumu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma için Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırma Etik Kurulu onayı alındı (Tarih: 15.04.2015, protokol no: 2015/10).

Veri toplaması

Sosyodemografik veriler ve tıbbi öykü başvurudan sonraki 24 saat içinde kaydedildi. Hastanın antihipertansif ilaçlar kullanması ya da iki veya daha fazla ölçümde sistolik kan basıncının 140 mmHg'den veya diyastolik kan basıncının 90 mmHg' den daha büyük olması hipertansiyon olarak tanımlandı. Diyabetes mellitus (DM) varlığı, aşağıdaki kriterlerden en az birine göre teşhis edildi: i) DM öyküsü ve herhangi bir antidiyabetik ilaç alıyor olması; ii) 200 mg/dL veya daha yüksek rastgele ölçülen kan şekeri değeri; iii) A1C değerleri yüzde 6.5 veya daha yüksek olması. Sigara içilmesi, daha öncesinde tütün mamülleri kullanım öyküsü olarak belirlendi. Aile öyküsü varlığı, bireyin birinci derece yakınlarından (ebeveyn veya kardeş) erkek olanlarda 55 ve kadın olanlarda 65 yaşından önce KAH saptanması veya KAH nedeniyle ölüm olarak tanımlandı. Dislipidemi varlığı, Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması (NHANES) III verilerinden yaşa ve cinsiyete göre ayarlanmış persentillere göre tanımlanmıştır. Hastaların kanları biyokimyasal tahlil amacıyla, otomatik bir klinik kimya analizörü ile değerlendirildi (AU680 Beckman Coulter K.K., Tokyo, Japonya). Tam kan sayımı parametrelerinin belirlenmesi için otomatik hematoloji analizörü (Mindray Medical Electronics Co. Shenzhen, Çin) kullanıldı.

Koroner anjiyografi ve ekokardiyografi

Tüm hastalara trans-radyal veya trans-femoral Judkins tekniği ile koroner anjiyografi yapıldı. Floroskopik görüntü kayıtları iki uzman girişimsel kardiyolog tarafından değerlendirildi. Görsel değerlendirme konusunda anlaşmazlık olması durumunda, nihai karara üçüncü bir girişimsel kardiyologun da katılımıyla konsensus sonucu ile varıldı. ≥ 1.5 mm çapında olan epikardiyal arterlerde ≥ 50 lümen daralması oluşturan her lezyon Syntax skoru (SS) hesaplamasında kullanıldı. Hesaplama için online SS hesaplayıcı kullanıldı (www.syntaxscore.com, sürüm 2.28). Revaskülarizasyon stratejilerinin seçimi ilgili hekimlerin takdirine ve gereken durumlarda kardiyoloji ve kalp damar cerrahisi hekimlerinden oluşan konsey kararına bırakıldı. Tüm hastalara taburcu olmadan önce ayrıntılı iki boyutlu ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. Ekokardiyografi Philips Epiq 7 sistemleri (Philips Medical Systems, Andover, MA) kullanılarak yapıldı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) Simpson yöntemi kullanılarak ölçüldü.

CHADS₂-VA₂Sc skoru değerlendirilmesi

Tüm hastaların taburculuk öncesinde CHADS₂-VA₂Sc skoru (Kalp yetersizliği: 1 puan, hipertansiyon: 1 puan, ≥ 75 yaş: 2 puan, diyabetes mellitus: 1 puan, inme öyküsü: 2 puan, vasküler hastalık varlığı: 1 puan, 65-74 yaş: 1 puan, kadın cinsiyet: 2 puan) hesaplandı.¹³ Ayrıca hastaların Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk skorları da hesaplandı (<http://www.outcomes-umassmed.org/grace/>).¹⁴ Hastalar önceki çalışmalarda belirtilen inme riskine göre sınıflama göz önüne alınarak¹⁵, skorlara göre ≤ 1 , 2-4, ≥ 5 CHADS₂-VA₂Sc skoru şeklinde gruplandırıldı.

Takip ve sonlanım noktaları

Çalışmanın uzun dönem primer sonlanım noktası tüm nedeni ölüm olarak belirlendi. Sekonder sonlanım noktası reinfarktüs ve revaskülarizasyon olarak belirlendi. Primer ve sekonder sonlanım noktaları için hastane elektronik kayıtları ve/veya ulusal hasta elektronik database sistemleri kullanıldı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz SPSS sürüm 22.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, ABD) kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler Kolmogorov-Smirnov testi ile normal dağılım açısından test edildi. Veriler, normal dağılımlı sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma ile ifade edildi ve varyans analizi yada bağımsız örneklem T testi ile kıyaslandı. Çarpık dağılımlı sürekli değişkenler medyan ve çeyrekler arası aralıklar olarak ifade edildi ve Kruskal-Wallis H-test yada Mann-Whitney U testi ile kıyaslandı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzdesel oran olarak ifade edildi ve Fisher's exact veya ki-kare testi ile kıyaslandı. CHADS₂-VA₂Sc tertilleri Kaplan-Meier sağkalım eğrileri ile gösterildi ve log-rank testi ile kıyaslandı. Tüm nedeni ölümlerin risk faktörleri için, tek değişkenli analizde P değeri < 0.05 olan değişkenler potansiyel bir risk olarak belirlendi ve çok değişkenli Cox regresyon analizine (stepwise backward model) dahil edildiler, sonuçlar hazard ratio (HR) ve güven aralığı (GA) olarak belirtildi. P $< 0,05$ (2-tailed) değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 251 AKS tanılı hasta dahil edildi. Hastaların ortanca CHADS₂-VA₂Sc skoru 3 (çeyrekler arası aralık 2-5) idi. Hastalar CHADS₂-VA₂Sc skoruna göre 3 gruba ayrıldı; skoru ≤ 1 olanlar (n= 27), 2-4 olanlar (n=161), ≥ 5 olanlar (n=63). Tüm hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve anjiyografik karakteristikleri Tablo 1 ve 2 'de gösterilmektedir. CHADS₂-VA₂Sc skor tertillerine göre oluşturulan gruplar arasında GRACE risk skoru, AKS öncesi olan AF ve sonrası yeni başlangıçlı AF, hemoglobin, lenfosit, üre, C-reaktif protein, total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) düzeyleri ile SS, koroner arter bypass greft (KABG) cerrahisi ile tedavi edilme oranları, tüm nedeni ölüm ve reinfarktüs oranları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermekteydi.

Uzun dönem takip sonuçları

Uzun dönem takip sonuçları Tablo 1 de belirtilmiştir. Hastaların medyan takip süresi 62 aydır (25.-75. persantil: 42-69 ay). Tüm nedeni ölümler CHADS₂-VA₂Sc skoru ≥ 5

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun CHADS2-VA2Sc Skoru Tertillerine Göre Demografik, Klinik, Laboratuvar, Anjiyografik Özellikleri ile Uzun Dönem Takip Sonuçları

	Tüm hastalar	CHADS ₂ -VA ₂ Sc skoru			P değeri
		≤1	2-4	≥5	
	n=251	n=27	n=161	n=63	
Demografik özellikler					
Yaş (yıl)	64 (55-75)	48 (41-53)	61 (55-69)	76 (72-81)	<0.001a
≤64 yaş, n (%)	126 (50.2)	27 (100)	97 (60.2)	2 (3.2)	-
65-74 yaş, n (%)	62 (24.7)	-	42 (26.1)	20 (31.7)	-
≥75 yaş, n (%)	63 (25.1)	-	22 (13.7)	41 (65.1)	-
Erkek cinsiyet, n (%)	177 (70.5)	27 (100)	129 (80.1)	21 (33.3)	<0.001*
Diabetes mellitus, n (%)	61 (24.3)	-	24 (14.9)	37 (58.7)	<0.001*
Sigara kullanımı, n (%)	221 (88)	21 (77.8)	151 (93.8)	49 (77.8)	0.001*
Hipertansiyon, n (%)	204 (81.3)	-	142 (88.2)	62 (98.4)	<0.001*
Dislipidemi, n (%)	118 (47)	13 (48.1)	75 (46.6)	30 (47.6)	0.983*
Ailede KAH öyküsü, n (%)	85 (33.9)	9 (33.3)	58 (36)	19 (30.2)	0.703*
Klinik özellikler					
VKİ (kg/m ²)	31.8 ± 5.3	32 ± 6	31.8 ± 5.1	31.7 ± 5.2	0.952b
Kalp yetersizliği (EF<%40), n (%)	55 (21.9)	-	25 (15.5)	30 (47.6)	<0.001*
İskemik inme/GİA öyküsü, n (%)	-	-	1 (0.6)	20 (31.7)	<0.001*
AKS öncesi AF, n (%)	32 (12.7)	-	14 (8.7)	18 (28.6)	<0.001*
AKS sonrası YBAF, n (%)	34 (13.5)	-	12 (7.5)	22 (34.9)	<0.001*
AKS tipleri					
STEMI, n (%)	127 (50.6)	14 (51.9)	76 (47.2)	37 (58.7)	0.299*
NSTEMI, n (%)	103 (41)	12 (44.4)	70 (43.5)	21 (33.3)	0.356*
USAP, n (%)	21 (8.4)	1 (3.7)	15 (9.3)	5 (7.9)	0.617*
GRACE skoru	98 (77-121)	68 (54-80)	90 (77-112)	150 (115-165)	<0.001a
Geliş kalp hızı (atım/dk)	72 (67-78)	72 (64-81)	72 (67-78)	73 (67-81)	0.263a
Geliş sistolik kan basıncı (mmHg)	120 (106-128)	128 (111-153)	121 (107-135)	111 (101-121)	<0.001a
Geliş diyastolik kan basıncı (mmHg)	70 (65-75)	73 (62-90)	70 (65-75)	70 (65-74)	0.134a
Laboratuvar parametreleri					
SVEF (%)	48 (40-60)	55 (47-60)	50 (45-60)	40 (30-50)	<0.001a
Hemoglobin (mg/dl)	13.6 (12.1-14.8)	14.6 (13.8-15.8)	13.8 (12.5-15)	11.9 (10.6-13)	<0.001a
Beyaz küre (103 /µl)	9.5 (7.7-12.1)	10.2 (7.7-12.6)	9.7 (7.9-12.3)	9.2 (7.3-11.6)	0.390a
Nötrofil (103 /µl)	7.1 (5-9.7)	6.7 (4.3-9.9)	7.3 (5.1-10.1)	6.3 (5-8.8)	0.705a
Lenfosit (103 /µl)	1.8 (1.3-2.3)	2.1 (1.6-2.4)	1.8 (1.3-2.3)	1.6 (1-2.3)	0.037a
Platelet /mm ³	215 (185-258)	222 (210-276)	208 (179-248)	237 (187-284)	0.056a
Serum kreatinin (mg/dl)	0.84 (0.72-1.05)	0.80 (0.72-0.88)	0.84 (0.7-1)	0.92 (0.74-1.2)	0.233a
Üre (mg/dl)	38 (30-46)	30 (25-36)	37 (30-45)	44 (38-60)	<0.001a
Açlık kan şekeri (mg/dl)	106 (99-113)	103 (94-114)	105 (98-112)	109 (102-117)	0.065a
CRP (mg/dl)	1.3 (0.7-2.5)	1 (0.5-2.1)	1.2 (0.7-2.25)	1.67 (1-3.6)	0.009a
Total kolesterol (mg/dl)	182 (163-210)	183 (135-213)	192 (171-214)	171 (157-189)	0.001a
LDL-K (mg/dl)	147 ± 37	151 ± 32	150 ± 32	139 ± 36	0.151b
HDL-K (mg/dl)	41 (34-46)	42 (38-45)	42 (35-46)	39 (31-45)	0.033a
Trigliserid (mg/dl)	123 (97-157)	135 (106-155)	118 (95-158)	133 (100-158)	0.324a
Anjiyografik özellikler					
SYNTAX skoru	14.5 (8-21)	8 (5-11.5)	13 (8-20.5)	20 (12-24)	<0.001a
PKG, n (%)	214 (85.3)	27 (100)	142 (88.2)	45 (74.4)	<0.001*
KABG, n (%)	37 (14.7)	-	19 (11.8)	18 (28.6)	<0.001*
Uzun dönem takip (medyan 62 ay)					
Tüm nedenli mortalite, n (%)	82 (32.7)	1 (3.7)	36 (22.4)	45 (71.4)	<0.001*
Reinfarktüs, n (%)	40 (15.9)	2 (7.4)	22 (13.7)	16 (25.4)	0.043*
Revaskularizasyon, n (%)	83 (33.1)	6 (22.2)	60 (37.3)	17 (27)	0.152*
Kısaltmalar: AF: Atriyal fibrilasyon; AKS: Akut koroner sendrom; CRP: C-reaktif protein; EF: Ejeksiyon fraksiyonu; GİA: Geçici iskemik atak; HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol; KABG: Koroner arter bypass grefti; KAH: Koroner arter hastalığı; LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol; NSTEMI: ST segment elevasyonsuz miyokard infarktüsü; PKG: Perkütan koroner girişim; STEMI: ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü; SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; USAP: Unstabil anjina pektoris; VKİ: Vücut kitle indeksi; YBAF: Yeni başlangıçlı atriyal fibrilasyon.					
* Kruskal-Wallis H-test ^b Varyans analizi testi * Ki-kare testi					

Tablo 2. Çalışma Populasyonunun Sağkalm ve Mortalite Gruplarının Demografik, Klinik, Laboratuvar, Anjiyografik Özellikleri

	Sağkalm grubu n=169	Mortalite grubu n=82	P değeri
Demografik özellikler			
≤64 yaş, n (%)	100 (59.2)	26 (31.7)	<0.001*
65-74 yaş, n (%)	42 (24.9)	20 (24.4)	0.837*
≥75 yaş, n (%)	27 (16)	36 (43.9)	<0.001*
Erkek cinsiyet, n (%)	130 (76.9)	47 (57.3)	0.001*
Diabetes mellitus, n (%)	28 (16.6)	33 (40.2)	<0.001*
Sigara kullanımı, n (%)	148 (87.6)	73 (89)	0.740*
Hipertansiyon, n (%)	130 (76.9)	74 (90.2)	0.011*
Dislipidemi, n (%)	75 (44.4)	43 (52.4)	0.230*
Ailede KAH öyküsü, n (%)	61 (36.6)	25 (30.5)	0.380*
Klinik özellikler			
BMI (kg/m ²)	31.6 ± 5.3	32.0 ± 5.2	0.516b
Kalp yetersizliği (EF<%40), n (%)	25 (14.9)	30 (37)	<0.001*
İskemik inme/GİA öyküsü, n (%)	5 (3)	16 (19.5)	<0.001*
AKS öncesi AF, n (%)	18 (10.7)	14 (17.1)	0.152*
AKS sonrası YBAF, n (%)	13 (7.7)	21 (25.6)	<0.001*
AKS tipleri			
STEMI, n (%)	82 (48.5)	45 (54.9)	0.345*
NSTEMI, n (%)	72 (42.6)	31 (37.8)	0.469*
USAP, n (%)	15 (8.9)	6 (7.3)	0.676*
GRACE skoru	90 (75-114)	117 (88-157)	<0.001a
Geliş kalp hızı (atım/dk)	72 (67-78)	73 (67-80)	0.217a
Geliş sistolik kan basıncı (mmHg)	121 (107-135)	117 (105-124)	0.074a
Geliş diyastolik kan basıncı (mmHg)	70 (65-75)	70 (65-75)	0.761a
CHADS2-VA2Sc skoru			
≤1, n (%)	26 (15.4)	1 (1.2)	0.001*
2-4, n (%)	125 (74)	36 (43.9)	<0.001*
≥5, n (%)	18 (10.7)	45 (54.9)	<0.001*
Laboratuvar parametreleri			
SVEF (%)	50 (45-60)	45 (35-53)	<0.001a
Hemoglobin (mg/dl)	13.8 (12.4-15)	12.8 (11.3-14.0)	0.001a
Beyaz küre (103 /µl)	9.6 (7.8-12.1)	9.2 (7.5-12.3)	0.968a
Nötrofil (103 /µl)	7.2 (5-10.1)	7.0 (5.1-9.2)	0.972a
Lenfosit (103 /µl)	1.8 (1.3-2.3)	1.7 (1.2-2.4)	0.738a
Platelet /mm ³	215 (185-258)	215 (182-267)	0.974a
Serum kreatinin (mg/dl)	0.83 (0.7-1.0)	0.92 (0.74-1.1)	0.133a
Üre (mg/dl)	37 (30-46)	41 (32-48)	0.154a
Açlık kan şekeri (mg/dl)	105 (98-112)	108 (100-116)	0.067a
CRP (mg/dl)	1.2 (0.7-2.1)	1.5 (0.9-3.4)	0.016a
Total kolesterol (mg/dl)	183 (166-211)	182 (163-210)	0.592a
LDL-K (mg/dl)	147 ± 37	146 ± 41	0.686b
HDL-K (mg/dl)	42 (36-45)	40 (32-47)	0.186a
Trigliserid (mg/dl)	125 (96-158)	122 (99-157)	0.884a
Anjiyografik özellikler			
SYNTAX skoru	14.5 (8-20)	19.25 (12-24.5)	<0.001a
PKG, n (%)	214 (85.3)	61 (74.4)	0.001*
KABG, n (%)	37 (14.7)	21 (25.6)	0.001*

Kısaltmalar: AF: Atrial fibrilasyon; AKS: Akut koroner sendrom; CRP: C-reaktif protein; EF: Ejeksiyon fraksiyonu; GİA: Geçici iskemik atak; HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol; KABG: Koroner arter bypass greft; KAH: Koroner arter hastalığı; LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol; NSTEMI: ST segment elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü; PKG: Perkütan koroner girişim; STEMI: ST segment elevasyonu olan miyokard infarktüsü; SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; USAP: Unstabil anjina pektoris; VKİ: Vücut kitle indeksi; YBAF: Yeni başlangıçlı atriyal fibrilasyon.

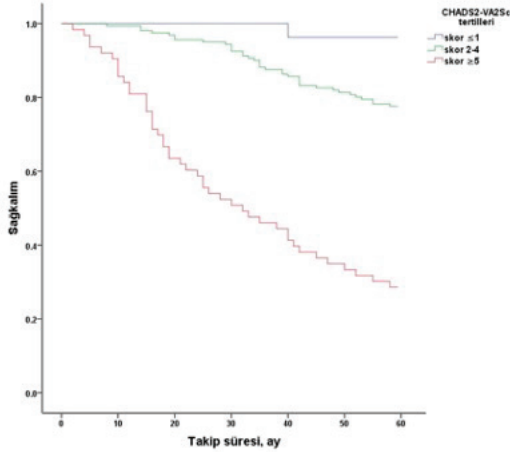
^a Mann-Whitney U testi ^b Bağımsız örneklem T testi * Ki-kare testi

Tablo 3. Tüm Nedenli Mortalite Prediktörleri.

	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz					
	Hazard ratio	%95 GA	P	Hazard ratio	%95 GA	P	Hazard ratio	%95 GA	P
				Model 1			Model 2		
Yaş	1.019	1.002-1.039	0.048						
Erkek cinsiyet	0.721	0.409-1.273	0.260						
Diabetes mellitus	2.137	1.180-3.871	0.012						
Sigara kullanımı	1.151	0.502-2.638	0.740						
Hipertansiyon	2.353	1.078-5.137	0.032						
Dislipidemi	1.285	0.757-2.180	0.353						
Ailede KAH öyküsü	0.602	0.337-1.073	0.105						
VKİ	1.025	0.975-1.078	0.332						
Kalp yetersizliği (EF<%40)	2.759	1.490-5.107	0.001						
İskemik inme/GİA öyküsü, n (%)	4.765	1.842-12.326	0.001						
GRACE skoru	1.008	1.008-1.015	0.048						
AKS öncesi AF varlığı	0.928	0.417-2.063	0.855						
AKS sonrası YBAF	5.599	2.571-12.193	<0.001						
Geliş sistolik kan basıncı	1.001	0.988-1.015	0.850						
SVEF (sürekli değişken)	0.942	0.919-0.967	<0.001						
Hemoglobin	0.964	0.846-1.100	0.589						
Beyaz küre	1.034	0.959-1.114	0.389						
Nötrofil	0.996	0.980-1.012	0.622						
Lenfosit	0.896	0.633-1.269	0.536						
Platelet	0.997	0.993-1.002	0.222						
Serum kreatinin	0.789	0.392-1.588	0.507						
Üre	0.984	0.966-1.002	0.110						
Açlık kan şekeri	1.039	1.016-1.063	0.001						
CRP	1.015	0.932-1.107	0.727						
Total kolesterol	1.000	0.994-1.006	0.996						
HDL-K	0.997	0.972-1.024	0.884						
SYNTAX skoru	1.159	1.109-1.212	<0.001	1.047	1.016-1.078	0.002	1.041	1.011-1.072	0.007
PKG	0.174	0.082-0.370	<0.001						
KABG	5.738	2.705-12.173	<0.001						
CHADS2-VA2Sc skoru (sürekli değişken)	1.378	1.158-1.640	<0.001	1.570	1.358-1.815	<0.001			
CHADS2-VA2Sc skoru (ordinal değişken)									
• ≤1	0.144	0.033-0.624	0.010						
• 2-4	0.648	0.376-1.115	0.117						
• ≥5	3.120	1.726-5.641	<0.001				4.710	2.997-7.403	<0.001

Model 1: Hipertansiyon, diyabetes mellitus, yaş, GRACE skoru, AKS sonrası yeni başlangıçlı AF, kalp yetersizliği, iskemik inme/GİA öyküsü, açlık kan şekeri, CHADS2-VA2Sc skoru (sürekli değişken), SYNTAX skoru.
Model 2: Hipertansiyon, diyabetes mellitus, yaş, GRACE skoru, AKS sonrası yeni başlangıçlı AF, kalp yetersizliği, iskemik inme/GİA öyküsü, açlık kan şekeri, CHADS2-VA2Sc skoru tertilleri (≤1, 2-4, ≥5), SYNTAX skoru.
Kısaltmalar: AF: Atriyal fibrilasyon; AKS: Akut koroner sendrom; CRP: C-reaktif protein; EF: Ejeksiyon fraksiyonu; GİA: Geçici iskemik atak; HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol; KABG: Koroner arter bypass grefti; KAH: Koroner arter hastalığı; PKG: Perkütan koroner girişim; SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; VKİ: Vücut kitle indeksi; YBAF: Yeni başlangıçlı atriyal fibrilasyon.

olan hasta grubunda diğer tertillerden anlamlı olarak daha yüksektir (%3.7 vs %22.4 vs %71.4). Takip süresince toplamda 82 hasta (%32.7) ölmüştür, ilk iki yıllık ölüm tüm hasta grubunda 33 (%13.1) olarak saptanmıştır. Yüksek CHADS₂-VA₂Sc skoru olan tertillerde sekonder sonlanım noktaları olan reinfarktüs daha sık iken revaskülarizasyon oranları istatistiksel olarak farklı saptanmamıştır (sırasıyla P değerleri 0.043 ve 0.152). Kaplan-Meier sağkalım analizinde uzun dönem sağkalım oranlarının CHADS₂-VA₂Sc skoru ≥ 5 olan tertilde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu görülmüştür (log rank=88.4, P<0.001, Figür 1.)



Figür 1. CHADS₂-VA₂Sc SKORU tertillerine göre izlenmiş, 5 Yıllık Tüm Nedenli Mortalitenin Kaplan-Meier Sağkalım Analizi Eğrileri ile Gösterilmesi

Tüm nedenli ölümlerin bağımsız öngördürücüleri

Tüm nedenli ölümlerin bağımsız öngördürücülerini saptamak için, tek değişkenli regresyon analizinde tüm nedenli ölümlerle ilgili istatistiksel anlamlı ilişki gösteren parametreler kullanılarak çok değişkenli Cox regresyon analizi yapıldı (Tablo 3). Çok değişkenli regresyon analizi için CHADS₂-VA₂Sc skoru tertillerini (ordinal değişken) ve skorun rakamsal değerini (sürekli değişken) analize alan iki ayrı model seçildi. Birinci modelde SS ve CHADS₂-VA₂Sc skoru sürekli değişkeni (Hazard ratio [HR]: 1.570, %95 güven aralığı [GA]:1.358-1.815, P<0.001), ikinci modelde SS ve

CHADS₂-VA₂Sc skorunun ≥ 5 olması (HR:4.710, %95 GA: 2.997-7.403, P <0.001) 5 yıllık tüm nedenli ölümlerin bağımsız prediktörleri olarak saptandı.

TARTIŞMA

Çalışmamızda CHADS₂-VA₂Sc skorunun, koroner arter hastalığı ilk tanısı AKS ile konulan hastalarda, AF varlığı-yokluğundan bağımsız olarak 5 yıllık tüm nedenli ölümlerin önemli ve bağımsız bir öngördürücüsü olduğunu gösterdik. Ayrıca CHADS₂-VA₂Sc skorunun ≥ 5 olması 5 yıllık ölümlerin güçlü öngördürücüsü olarak saptandı. Sonuçlar, AF hastalarında inme riski değerlendirmesi için kullanılan bu skorlama sisteminin AKS sonrası hastalarda risk sınıflamasında potansiyeli olabileceğini göstermektedir.

CHADS₂-VA₂Sc skoru bileşenlerinin kardiyovasküler kötü sonlanım noktalarında bağımsız prediktörler olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.¹⁶⁻²⁰ Bu parametrelerin skor sistemi içinde birlikte yer alması CHADS₂-VA₂Sc skorunun uzun dönem ölümlerin bağımsız prediktörü olmasına katkıda bulunan nedenlerden biri olarak düşünülebilir. Çalışmamızın tek değişkenli analizine bakıldığında diabetes mellitus, hipertansiyon, sistolik kalp yetersizliği ve geçirilmiş iskemik inme öyküsü varlığı gibi klinik değişkenlerin tek başlarına uzun dönem ölümlerin öngörülmesinde istatistiksel olarak önemli parametreler oldukları görülmektedir. Diyabet varlığının akut koroner sendrom hastalarında olumsuz sonlanım noktaları ile ilişkili olduğu, diyabetik hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerinin daha yüksek prevalansta izlendiği gösterilmiştir.¹⁹ Nauta ve ark. yapmış oldukları analizde, 23 yıllık periyotta toplumdaki diyabet prevalansındaki artışa rağmen tedavideki gelişmeler ile birlikte akut koroner sendrom sonrası diyabet hastalarında 10 yıllık ölümlerin %53 den %39'a gerilediğini göstermişlerdir.¹⁹ Çalışmamızda ölüm izlenen hastalarda ve yüksek CHADS₂-VA₂Sc skoruna sahip hastalarda diyabetik hasta oranı daha fazlaydı. Ayrıca diyabet ve kalp yetmezliği değişkenlerinin tek değişkenli regresyon analizinde uzun dönem ölümlerin önemli prediktörleri

olarak saptandı. Ancak çok değişkenli regresyon analizinde bağımsız öngörücü etkileri istatistiksel olarak gösterilememiştir. Bunun olası sebepleri arasında diyabet veya kalp yetersizliği olan hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerinin daha yüksek oranda görülmesi, ve regresyon modellerine SS gibi aterosklerozun ciddiyetini ve kompleksitesini rasyonel şekilde yansıtan, CHADS₂-VA₂Sc skoru gibi birden çok sayıda risk faktörünü tek başına barındıran oldukça güçlü yordayıcılar ile analiz edilmesi olabilir. Diğer bir olasılık çalışma popülasyonunun rölaf olarak az sayıda hastadan oluşmasıdır. Kadınlarda ölüm oranı yüksekliğinin tam olarak nedeni, cinsiyet farklılığının gözlenen ölüm oranlarındaki farklılıkta hastalığın biyolojisinde gerçek bir farkı temsil edip etmediği belirsizdir. Ancak, cinsiyet farklılığının hastane içi ve sonrası uzun dönem takipte izlenen ölümlere etkisiyle ilgili yapılan çalışmalarda, kadın cinsiyette ölüm oranları primer perkütan koroner girişim (PKG) çağı öncesi ve sonrasındaki çalışmalarda daha yüksek saptanmıştır.^{17,21,22} Çalışmamızda kadın cinsiyet ölümlerin öngördürücüsü olarak saptanmamıştır, ancak, ölümlerin görüldüğü grupta kadın cinsiyet oranında yükseklik dikkati çekmektedir. Tek değişkenli analizimizde göze çarpan diğer sonuçlardan açlık glikoz seviyelerinde yükseklik, AKS sonrası yeni başlangıçlı AF varlığı ve GRACE risk soru yüksekliğinin de istatistiksel olarak 5 yıllık tüm nedenli ölümlerin önemli öngördürücüleri olmaları daha önceki çalışmalarda yayınlanan sonuçlar ile uyumludur.^{14,23,24} Çalışmamızda v skorunun yanında ölümlerin bağımsız öngördürücüsü olarak saptanan, daha yaygın ve ciddi koroner arter hastalığının bir belirteci olan ve koroner arterlerdeki lezyon kompleksitesinin göstergesi kabul edilen yüksek SS'nin çalışmamızda uzun dönem ölümlerin diğer bir bağımsız prediktörü olması daha önceki çalışma sonuçları ile tutarlıdır.²⁵

Chan ve ark. tarafından yapılan çalışmada CHADS₂-VA₂Sc skoru vasküler endotelial disfonksiyon ile ilişkili saptanmıştır.²⁶ Bozulan endotelial fonksiyonlar trombosit agregasyonu ve fibrin oluşumunu kolaylaştırmakta²⁷, AMI ve iskemik stroke gibi olumsuz kardiyovasküler sonuçlara

zemin hazırlamaktadır.^{28,29} Ayrıca, yapılan çalışmalarda CHADS₂ skorunun inflamatuvar belirteçlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{30,32} İnflamasyonun uzun dönem artmış ölüm oranları ile ilişkisi AKS hastalarında gösterilmiştir.³³ CHADS₂-VA₂Sc skorunun sistemik inflamasyon ile olan ilişkisi, uzun dönemde AKS hastalarında görülen artmış ölümleri öngörücü değerine katkıda bulunmuş olabilir.

CHADS₂-VA₂Sc skorunun AKS hastalarında 1 yıllık ölüm oranlarının değerlendirildiği bir çalışmada³⁴, araştırmacılar CHADS₂-VA₂Sc skoru yüksek olan hastalarda komorbid durumların daha fazla, klinik prezentasyon özelliklerinin daha kötü olduğunu, buna karşın yüksek skora sahip hastalara klavuz odaklı kardiyovasküler medikasyonların daha düşük oranda uygulandığı belirtmişlerdir. Çalışmamızın dizaynında yazarlardan farklı olarak KAH özgeçmişli olan ve ciddi renal fonksiyon bozukluğu olan hastalar dışlanmış olup, tüm hastalara koroner anjiyografi, perkütan koroner işlem ve/veya KABG cerrahisi tedavi olarak uygulanmıştır. Yine çalışmamızdan farklı olarak 1 yıllık ölüm oranlarının değerlendirildiği bu çalışmada CHADS₂-VA₂Sc skorunun artmış ölüm oranları ile ilişkili olduğu, çalışmamıza benzer şekilde skorun ≥ 5 olduğu hastalarda artmış ölüm riskinin en belirgin şekilde gözlendiği belirtilmiştir. Aynı çalışmada GRACE skoru ile CHADS₂-VA₂Sc skoru 1 yıllık ölüm oranları için kıyaslanmış ve GRACE skoru ölüm riskini öngörmede daha değerli parametre olarak belirtilmiştir. GRACE risk skoru hastane içi ve taburculuk sonrası 6 ay için geliştirilmiş bir skorlama sistemi olup, hastaların akut klinik durumu, laboratuvar ve elektrokardiyografik verilerinden hesaplanan ve özel bir hesaplayıcıya ihtiyaç duyan skorlama sistemidir. GRACE skoru çalışmamızda 5 yıllık ölümlerde tek değişkenli analizde önemli öngördürücü iken çok değişkenli analizde bağımsız öngördürücü olarak saptanmamıştır. GRACE skor sisteminin ölüm öngördürücü değerinin indeks olay sonrası 4 yıla kadar devam ettiği gösterilmiştir.³⁵ Çalışmamızda bağımsız mortalite prediktörü olarak gösterilememesinin nedeni NYHA 3 ve 4 hastaların analize dahil edilmemesi olabilir. İlave olarak, tüm hastalara invaziv ko-

li olduğu, çalışmamıza benzer şekilde skorun ≥ 5 olduğu hastalarda artmış ölüm riskinin en belirgin şekilde gözleendiği belirtilmiştir. Aynı çalışmada GRACE skoru ile CHADS₂-VA₂Sc skoru 1 yıllık ölüm oranları için kıyaslanmış ve GRACE skoru ölüm riskini öngörmeye daha değerli parametre olarak belirtilmiştir. GRACE risk skoru hastane içi ve taburculuk sonrası 6 ay için geliştirilmiş bir skorlama sistemi olup, hastaların akut klinik durumu, laboratuvar ve elektrokardiyografik verilerinden hesaplanan ve özel bir hesaplayıcıya ihtiyaç duyan skorlama sistemidir. GRACE skoru çalışmamızda 5 yıllık ölümlerde tek değişkenli analizde önemli öngördürücü iken çok değişkenli analizde bağımsız öngördürücü olarak saptanmamıştır. GRACE skor sisteminin ölüm öngördürücü değerinin indeks olay sonrası 4 yıla kadar devam ettiği gösterilmiştir.³⁵ Çalışmamızda bağımsız mortalite prediktörü olarak gösterilememesinin nedeni NYHA 3 ve 4 hastaların analize dahil edilmemesi olabilir. İlave olarak, tüm hastalara invaziv koroner değerlendirme yapılmış olması ve hasta grubunun 2014-2015 yılları arasında çalışmaya dahil edilmesi, diğer çalışmalardan farklı olarak koroner revaskülarizasyon ile ilgili güncel tedavi önerilerinin tüm hasta grubuna uygulanmasını sağlamıştır.

Çalışmamız bazı sınırlamalar içermektedir. İlk olarak hasta sayısı rölatif olarak azdır. İkinci olarak, uzun dönem sağkalımda CHADS₂-VA₂Sc skorunun değerini araştırmak planlandığı için NYHA 3-4 prezente olan hastalar dışlanmıştır. Üçüncü olarak, KAH geçmişi olan AKS hastaları çalışmaya alınmamıştır ve bu durum çalışmamızın tüm AKS populasyonunu yansıtmaya gücünü azaltmaktadır.

AKS hastalarında erken risk sınıflaması prognostik durumun saptanması ve takip tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından önem arz etmektedir. Çalışmamızda yüksek CHADS₂-VA₂Sc skoruna sahip hastaların uzun dönem takipte artmış ölüm riskine sahip olduğu ortaya konmuştur. Herhangi bir hesaplayıcı algoritmaya ihtiyaç duyulmayan CHADS₂-VA₂Sc skor hesabının, AKS hastalarında uzun dönem ölüm riskinin bağımsız öngördürücüsü olarak kul-

lanılabilecek basit, pratik ve değerli bir skorlama sistemi olabileceğini belirtmekteyiz.

Çalışma için Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırma Etik Kurulu onayı alınmıştır (Tarih: 15.04.2015, protokol no: 2015/10).

Kaynaklar

- Benjamin EJ, Muntner P, Bittencourt MS. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e56-e528.
- Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Trends in age-specific coronary heart disease mortality in the European Union over three decades: 1980–2009. *Eur Heart J* 2013;34:3017–3027.
- Collinson J, Flather MD, Fox KA, Findlay I, Rodrigues E, Dooley P, et al. Clinical outcomes risk stratification and practice patterns of unstable angina and myocardial infarction without ST elevation: Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the UK (PRAIS-UK). *Eur Heart J*. 2000;21:1450–1457.
- Eagle KA, Goodman SG, Avezum A, Budaj A, Sullivan CM, López-Sendón J, et al. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Lancet* 2002;359:373–377.
- Yan AT, Tan M, Fitchett D, Chow CM, Fowlis RA, McAvinue TG, et al. One-year outcome of patients after acute coronary syndromes (from the Canadian Acute Coronary Syndromes Registry). *Am J Cardiol*. 2004;94:25–29.
- Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, Graham C, Manning JR, De Raedt H, et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J* 2010;31:2755–2764.
- Poçı D, Hartford M, Karlsson T, Herlitz J, Edvardsson N, Caidahl K. Role of the CHADS2 score in acute coronary syndromes: risk of subsequent death or stroke in patients with and without atrial fibrillation. *Chest* 2012;141:1431–1440.
- Zhou X, Cao K, Kou S, Shencheng QU, Li H, Yu Y, et al. Usefulness of CHADS2 score for prognostic stratification of patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Cardiol* 2017;228:906–911.
- Chua S-K, Lo H-M, Chiu C-Z, Shyu K-G. Use of CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores to predict subsequent myocardial infarction, stroke, and death in patients with acute coronary syndrome: data from taiwan acute coronary syndrome full spectrum registry. *PLoS One* 2014;9(10):e111167.
- Ma X, Shao Q, Dong L, Cheng Y, Lv S, Shen H et al. Prognostic value of CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores for post-discharge outcomes in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Medicine* 2020;99(30); p e21321
- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, De Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127:e362–e425.
- Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e139–e228.
- Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137(2):263–272.
- Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333:1091.
- Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke* 2010;41:2731–8.
- Cole JH, Miller II III, Sperling LS, Weintraub WS. Long-term follow-up of coronary artery disease presenting in young adults. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:521–528.
- Pancholy SB, Shantha GP, Patel T, Cheskin LJ. Sex differences in short-term and long-term all-cause mortality among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous intervention: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2014;174:1822–1830.
- Isaksson RM, Jansson JH, Lundblad D, Naslund U, Zingmark K, Eliasson M. Better long-term survival in young and middle-aged women than in men after a first myocardial infarction between 1985 and 2006: an analysis of 8,630 patients in the Northern Sweden MONICA study. *BMC Cardiovasc Disord* 2011;11:1.
- Nauta ST, Deckers JW, Akkerhuis KM, van Domburg RT. Short- and long-term mortality after myocardial infarction in patients with and without diabetes. changes from 1985 to 2008. *Diabetes Care* 2012;35:2043–2047.
- Chehab O, Qannus, A.S.; Eldirani, M.; Hassan, H.; Tamim, H.; Dakik, H.A. Predictors of In-Hospital Mortality in Patients Admitted with Acute Myocardial Infarction in a Developing Country. *Cardiol Res*. 2018;9:293–299.
- Hurtado-Martinez J, Pinar-Bermudez E, Teruel-Carrillo F, Gimeno-Blanes JR, Lacunza-Ruiz J, Valdesuso R, et al. In-hospital and long-term mortality in women with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty [in Spanish]. *Rev Esp Cardiol* 2006;59(11):1113–1122.
- Kosuge M, Kimura K, Kojima S, Sakamoto T, Ishihara M, Asada Y, et al. Japanese acute coronary syndrome study (JACS) investigators. Sex differences in early mortality of patients undergoing primary stenting for acute myocardial infarction. *Circ J* 2006;70(3):217–21.
- Deckers JW, van Domburg RT, Akkerhuis M, Nauta ST. Relation of admission glucose levels, short- and long-term (20-year) mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2013;112(9):1306–1310.
- Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C. The occurrence and prognostic significance of atrial fibrillation/flutter following acute myocardial infarction. TRACE Study group. *TRAndolapril Cardiac Evaluation*. *Eur Heart J* 1999;20:748–54..
- Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention vs. coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:961–72.
- Chan YH, Yiu KH, Lau KK, Yiu YF, Li SW, Lam TH, et al. The CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores predict adverse vascular function, ischemic stroke and cardiovascular death in high-risk patients without atrial fibrillation: role of incorporating PR prolongation. *Atherosclerosis* 2014;237(2):504–513..
- Yau JW, Teoh H, Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc Disord* 2015;15:130.
- Kuvin JT, Patel AR, Sloney KA, Pandian NG, Rand WM, Udelson JE, et al. Peripheral vascular endothelial function testing as a noninvasive indicator of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1843–9.
- Kim J, Cha MJ, Lee DH, Lee HS, Nam CM, Nam HS, et al. The association between cerebral atherosclerosis and arterial stiffness in acute ischemic stroke. *Atherosclerosis* 2011;219:887–91.
- Crandall MA, Horne BD, Day JD, Anderson JL, Muhlestein JB, Crandall BG, Weiss JP, Lappe DL, Bunch TJ. Atrial fibrillation and CHADS2 risk factors are associated with highly sensitive C-reactive protein incrementally and independently. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:648–652.
- Maehama T, Okura H, Imai K, Yamada R, Obase K, Saito K, et al. Usefulness of CHADS2 score to predict C-reactive protein, left atrial blood stasis, and prognosis in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2010;106:535.
- Negi SI, Greener I, Anand A, Dudley SCJ Jr. A circulating biomarker risk-prediction model correlates with CHADS-2 risk score in chronic atrial fibrillation. *IJC Metab Endocr* 2015;6:24–6.
- Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JD, et al. Inflammation and long-term mortality after non-ST-elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation* 2002;105:1412–1415.
- Rozenbaum, Z, Elis, A, Shuvy, M. CHA2DS2-VASc score and clinical outcomes of patients with acute coronary syndrome. *Eur J Intern Med* 2016;36:57–61.
- Tang EW, Wong CK, Herbison P. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2007;153:29.

Treatment Cost Analysis Study in Patients with Atrial Fibrillation Using Warfarin or New Generation Oral Anticoagulant

Varfarin veya Yeni Nesil Oral Antikoagülan Kullanan Atriyal Fibrilasyonlu Hastalarda Tedavi Maliyetinin Analiz Çalışması

Ercan Aydın¹, Aydın Kant², Altuğ Ösken³, Salih Şahinkuş⁴, Selçuk Yaylacı⁵

¹ Vakıfkebir State Hospital, Department of Cardiology, Trabzon

² Vakıfkebir State Hospital, Department of Chest Diseases, Trabzon

³ Siyami Ersek Chest Cardiovascular Surgery Training and Research Hospital, Department of Cardiology, İstanbul

⁴ Sakarya Education and Research Hospital, Department of Cardiology, Sakarya

⁵ Sakarya Education and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Sakarya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ercan Aydın

Çarşı Mah. Gülbahar Hatun Sk. No:35 Kat:6 Vakıfkebir / Trabzon

T: +90 530 527 61 28 E-mail : ercanaydin112@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 21.12.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 03.04.2021

Orcid :

Ercan Aydın <https://orcid.org/0000-0001-8743-3762>

Aydın Kant <https://orcid.org/0000-0003-2914-2478>

Altuğ Ösken <https://orcid.org/0000-0003-3018-3331>

Salih Şahinkuş <https://orcid.org/0000-0003-1558-5761>

Selçuk Yaylacı <https://orcid.org/0000-0002-6768-7973>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(2-):322-327) DOI: 10.31832/smj.844292

Abstract

Objective	We compared the cost analysis of warfarin and new-generation oral anticoagulant (NOAC) treatment in patients with atrial fibrillation.
Materials and Methods	Four hundred and ninety-four patients diagnosed with atrial fibrillation at the cardiology outpatient clinic (OC) and using warfarin or NOAC therapy were retrospectively included in the study. Comparison of the total cost of OC and examination fees paid by the social security institution; Fees related to hospitalizations due to hemorrhage caused by anticoagulants and anticoagulant drug cost were compared.
Results	In the study group, 18.8% of the anticoagulant drug users were using warfarin, and 81.2% were using NOACs. The average number of admission to OC is more prevalent in patients using warfarin. No statistical difference was observed in gender between patients, but patients using NOAC had a higher mean age (p<0.026). The costs of OC examination and hospitalization were higher in patients receiving warfarin medication but the total costs were higher in NOAC patients (p<0.001).
Conclusion	Hemorrhagic complications of NOAC drugs and hospitalization frequency are low, and the cost of OC examination is beneficial. If the NOAC prices are lower, the total cost will be reduced and these drugs will be more favorable than warfarin.
Keywords	New-generation oral anticoagulant; warfarin; cost analysis

Öz

Amaç	Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda varfarin ve yeni nesil oral antikoagülan (NOAC) tedavisinin maliyet analizini karşılaştırdık.
Gereç ve Yöntemler	Kardiyoloji polikliniğinden atriyal fibrilasyon tanısı alan, varfarin veya NOAC tedavisi kullanan 494 hasta retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Poliklinik hizmet ücreti ,antikoagülanların neden olduğu kanama nedeniyle hastaneye yatış ücretleri ve antikoagülan ilaç maliyeti dahil edilerek Sosyal Güvenlik Kurumunca ödenen ücretlerin karşılaştırılması yapıldı.
Bulgular	Çalışma grubunda antikoagülan ilaç kullanıcılarının %18.8'i varfarin, %81.2'si NOACs kullanıyordu. Varfarin kullanan hastalarda poliklinik muayene hizmet sayısı daha yüksekti. Hasta grupları arasında cinsiyet açısından istatistiksel bir fark görülmedi fakat NOAC kullanan hastalarda ortalama yaş daha yüksekti (p<0.026). Varfarin kullanan hastalarda poliklinik muayene hizmet ve hastaneye yatış ücretleri daha yüksek fakat NOAC hastalarında toplam maliyetler daha yüksekti (p<0.001).
Sonuç	NOAC ilaçlarının hemorajik komplikasyonları ve hastaneye yatış sıklığı düşüktür ve poliklinik muayene ücretleri açısından daha avantajlıdır. NOAC ilaçlarının fiyatları daha düşük olsa, toplam maliyet azalacak ve bu ilaçlar varfarin'e göre toplam maliyet açısından daha avantajlı olacaktır.
Anahtar Kelimeler	Yeni nesil oral antikoagülan; varfarin; maliyet analizi

INTRODUCTION

Atrial fibrillation (AF) is a leading cause of major cardiovascular events worldwide, including mortality and fatal stroke. However, AF is one of the main indications for anticoagulant therapy.¹ According to the Turkey Adult Risk Factor results, the prevalence of AF in Turkey is 1.25%, and the incidence is 1.35/1000, and rheumatic valve disease was determined as a predisposing factor in only 6.0% of the AF population.² Anticoagulant therapy is the mainstay of stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation (NVAF). The evaluation of AF patients with the CHA2DS-2VASc score is recommended for regulating anticoagulant therapy.³ Conventional preventive AF strategies, such as appropriate anticoagulants and rate-limiting therapeutic agents are crucial to prevent complications. For more than 50 years, vitamin K antagonists (VKAs) such as warfarin, phenprocoumon, and acenocoumarol have been the only oral anticoagulants. These drugs have a narrow target therapeutic range, general food, and drug interactions, and their use requires repeated blood tests to determine the target international normalized rate (INR). These common problems of VKAs have led to the search for more effective and safer anticoagulants. New-generation oral anticoagulants (NOAC) are the result of these studies and have become widely used in treatment. Dabigatran (direct thrombin inhibitor), rivaroxaban, apixaban, and edoxaban (factor Xa inhibitors) are NOACs that are approved in Turkey. NOACs are approved for non-valvular AF and deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The main purpose of the study was to make a cost analysis of warfarin and NOACs. We also wanted to show which of these drugs, covered by the government, are more profitable in the long term.

MATERIALS and METHODS

Our study was carried out as a cross-sectional descriptive study between November 2016 and December 2018 at Vakıfkebir Hospital, Trabzon, Turkey. The data of 93 patients who were treated with VKAs and followed up with INR regularly and 401 patients who used NOAC regularly

and patients who were followed up with the diagnosis of atrial fibrillation and regularly taking anticoagulant medication for 2 years by examining social security institution-drug records were included in the study. Edoxaban was not included in the study because the drug fee was not paid by the Social Security institution. Baseline characteristics and in-hospital clinic data of 494 patients were analyzed, retrospectively.

The costs of the OACs whose prices are determined by the social security institution for each year are shown in the table. The polyclinic fee paid for the treatment of patients was 7.75\$ (dollars) between the years 2016–2018 by the social security institution. The total unit price of complete blood count and INR test is 3.25 \$ in patients receiving warfarin treatment and those who use warfarin visit the outpatient clinic for regular complete blood count and INR test every month. Patients using NOAC visit the outpatient clinic for prescription and control four times in a year. The number of admissions of patients to the polyclinic between the specified dates was examined, and the total amount paid for the drugs and the prices paid by the social security institution for hospitalization due to atrial fibrillation or bleeding were calculated and analyzed. The work protocol was designed in accordance with the principles of the Helsinki Declaration and approved by the Ethics Committee of Trabzon Kanuni Education and Research Hospital (17.6.2020 protocol no:2020/26).

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS 22.0 computer program. Categorical variables were expressed as number or percentage, and continuous variables as mean \pm standard deviation. A chi-square test was used to compare categorical variables. For the comparison of continuous variables, the suitability of the parameters to normal distribution was examined by the Kolmogorov-Smirnov test. An independent sample's t-test was used to compare the normal distribution data. A p-value below 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

A total of 93 patients (56 women [60.2%], 37 men [39.8%]) received warfarin, and the mean age was 71 years. A total of 401 patients (mean age of 76 years) used NOACs (243 women [60.6%], 158 men [39.2%]). There was no statistical difference in gender between the patients but those using NOAC had a higher mean age and it was statistically significant ($p < 0.026$). In our study, 93 patients were using warfarin 5 mg, 108 patients using rivaroxaban 15 mg twice daily (QD) (26.9%), 123 patients using rivaroxaban 20 mg QD (30.7%), 57 patients using dabigatran 110 mg BID, 32 patients using dabigatran 150 mg BID (8%), 39 patients using apixaban 2.5 mg BID (9.7%), and 42 patients using apixaban 5 mg BID (10.5%) (Figure 1).

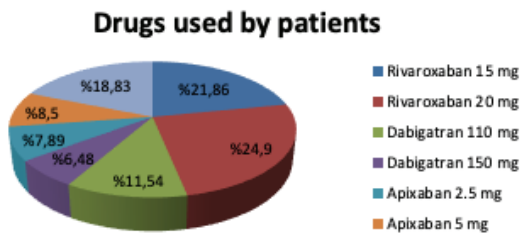


Figure 1. The rates of drugs used by patients

The age ratio of women using NOAC was statistically significant compared with that of men using NOAC. Women using NOACs were older than men. There was no gender difference between them.

During the period 2016–2018, the two years average total cost of all healthcare and medicines was 457 ± 196 \$ for NOACs and 377 ± 91 \$ for the patients using warfarin, and the cost of healthcare was higher for patients using NOACs and was statistically significant ($p < 0.001$) (Table 1).

The average number of admission to the outpatient clinic is more meaningful in patients using VKAs because they visit the clinic regularly for INR follow-up (Table 1). Gastrointestinal bleeding occurred in two patients using dabigatran 110 mg. The use of warfarin caused hematuria in 2 patients and gastrointestinal system bleeding in 15 patients. Cerebrovascular stroke was not observed in any patient using anticoagulants.

Parameters	WARFARIN (n=93)	NOAC (n=401)	P value
Gender	Female: n:56 Male: n:37	Female: n:243 Male: n:158	$P > 0.05$
Age	71 \pm 10 Female: 73 \pm 10 Male: 69 \pm 10	76 \pm 9 Female: 77 \pm 9 Male: 75 \pm 9	$P = 0.026$
Average Number of OC Admissions	28 \pm 4	5 \pm 1	$P < 0.001$
OC and Examination Fees (USD)	273 \pm 15	38 \pm 18	$P < 0.001$
Average SSI Drug and OC costs (USD)	320 \pm 34	456 \pm 188	$P < 0.001$
Frequency of hospitalization	0.22 \pm 0.05	0.01 \pm 0.06	$P < 0.001$
Hospitalization cost (USD) Included Total Cost (USD)	377 \pm 90	457 \pm 196	$P < 0.001$

NOAC: New-generation Oral Anticoagulant, OC: Outpatient Clinic; SSI: Social Security Institution, USD: American dollar

DISCUSSION

The use of NOACs in elderly patients was shown to be as safe as warfarin in the REGISTRY of patients on Non-vitamin K oral Anticoagulants (REGINA) study.⁴ NOACs are used more in elderly patients because the INR is more difficult to follow up in this population. As similar in our study, we found that NOAC was used more often than warfarin, especially in the elderly group of patients, and there were fewer complications. Rohit et al. determined that for patients with unstable INR the cost of warfarin administration is more than three times that of fixed INR over time. The authors also found that warfarin is cheaper than NOACs and reported that NOAC treatment may not be more expensive than warfarin treatment management for NVAF patients with unstable INR monitoring.⁵ Shannon L. Reynolds et al. found that dabigatran (NOAC) users did not significantly differ in total cause costs compared to warfarin users.⁶ In our study, hospital admission and examination costs are less, but NOACs cost more than warfarin; therefore, NOACs are statistically more costly. In our country, NOACs cannot be started directly in anticoagulant therapy in NVAF patients. Warfarin treatment is started first, and if the patient is compatible with INR follow-up and the INR is stable, treatment with warfarin is continued. However, if the INR is unstable, one of the NOACs will be switched.

To assess the efficiency of warfarin treatment in follow-up patients, TTR (Time in Therapeutic Range) is another method used to evaluate efficient INR levels. There are many studies in the literature evaluating warfarin efficacy with INR and TTR values.^{7,8} In these studies, since the risk of stroke and systemic embolism was higher at low TTR rates.⁹ It would be a more rational solution to use NOACs in groups where TTR targets were not achieved.

We considered hospitalizations due to complications and add them to the cost analysis. More complications in the warfarin group increased the cost; however, even in this condition, the NOAC group was more costly in the whole

cost analysis. The pharmacokinetic profile of warfarin is variable and the drug has multifaceted drug-food and drug-drug interactions. This results in poor INR control, which is often observed in real-world clinical practice. Furthermore, extremely high INR causes major bleeding, including intracranial hemorrhage, and extremely low INR causes thromboembolic events, or the patient may not be compatible with treatment.¹⁰ These clinical conditions requiring hospitalization and mortality may increase the costs associated with warfarin.

Although the hospital OC examination and hospitalization costs of the warfarin group were significantly higher than those of the NOAC group, the total costs increased because of the high cost of NOACs and were significantly higher in NOAC patients. If the cost of NOACs is reduced, the total cost would be similar in both groups, patients will use the drug more comfortably, and the cost will be less to the state. Although NOAC patients have to come to the hospital less frequently for examination and the incidence of complications is very low, the total cost is higher for the state because of the high drug price. Canestaro et al. found that all NOACs were more disadvantaged in terms of cost, although they produce more quality-adjusted life expectancy than warfarin.¹¹

According to Lip et al, the NOACs had lower rates of stroke/systemic embolism and comparative variable rates of major bleeding versus warfarin.¹² The studies with NOACs have shown that the effectiveness is at least as much as warfarin, while safety data is better than warfarin. It will help reduce the morbidity and mortality associated with thromboembolism in AF and ensure that patients with AF have a better quality of life.¹³ It is expected that NOACs will also be used in patients at high risk of bleeding, with the introduction of NOACs approved for use in bleeding from side effects (idaricuzimab for Dabigatran and andexanet Alpha for Factor Xa inhibitors).¹⁴ This is another reason why the government must support the cost of NOACs instead of warfarin.

According to the results of our study, the cost of warfarin is 12% of the total cost. In the NOAC group, the cost of the drug itself is 92% of the total cost. There is a significant difference between the costs of both drugs, but the costs associated with complications and hospitalization in the warfarin group is 88% of the total cost compared with only 8% in the NOAC group.

Limitations

Despite the strengths of the current study, we are well aware of certain limitations: Our study was a descriptive study of the cross-sectional type and retrospective analysis of the prospectively recorded data can ascertain bias. Clearly, larger studies are needed to more conclusively evaluate factors that compare total costs of warfarin and NOACs.

CONCLUSION

In summary, concerning the use of oral anticoagulant drugs, drug use, and easy to adapt the treatment of NOAC patients and the cost balance of drugs, if the prices of NOACs are reduced to a certain extent, the total cost difference between warfarin treatment and NOAC treatment is eliminated. Patients experience fewer complications with NOACs and have easy access to drugs that are easier to use and follow-up. This also reduces the outpatient workload of hospitals. If these regulations are put in place, the use of NOAC will be more beneficial for patients and government expenditures in the long run.

Ethics Committee Approval

Ethics Committee Approval of the study was obtained from the Ethics Committee of Trabzon Kanuni Education and Research Hospital (17.6.2020 protocol no:2020/26).

References

1. Pistoia F, Sacco S, Tiseo C, Degan D, Ornello R, Carolei A. The Epidemiology of Atrial Fibrillation and Stroke. *Cardiol Clin* 2016;34(2):255-68.
2. Uyarel H, Onat A, Yüksel H, Can G, Ordu S, Dursunoglu D. Incidence, prevalence and mortality estimates for chronic atrial fibrillation in Turkish adults. *Arch Turk Soc Cardiol* 2008;36:214-22.
3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;50(5):e1-e88.
4. Cavallari I, Patti G. Efficacy and safety of oral anticoagulation in elderly patients with atrial fibrillation. *Anatol J Cardiol* 2018;19(1):67-71.
5. Bobade RA, Helmers RA, Jaeger TM, Odell LJ, Haas DA, Kaplan RS. Time-driven activity-based cost analysis for outpatient anticoagulation therapy: direct costs in a primary care setting with optimal performance. *Journal of Medical Economics* 2019;22(5):471-477.
6. Reynolds SL, Ghate SR, Sheer R, Gandhi PK, Moretz C, Wang C, et al. Healthcare utilization and costs for patients initiating Dabigatran or Warfarin. *Disclaimer Health Qual Life Outcomes* 2017;15:128.
7. Varim P, Varim C, Ergenç H, Uyanık M, Yaylacı S, Vatan M, et al. Assessment of Warfarin Treatment Efficacy by means of Using Coagulation Test Results Within The Therapeutic Range. *Georgian Med News* 2016;255:62-6.
8. Kaya H, Ertas F, Kaya Z, Kahya Eren N, Yüksel M, Köroğlu B, Köse N, et al. Epidemiology, anticoagulant treatment and risk of thromboembolism in patients with valvular atrial fibrillation: Results from Atrial Fibrillation in Turkey: Epidemiologic Registry (AFTER). *Cardiol J* 2014;21:158-62.
9. Nieuwlaar R, Connolly BJ, Hubers LM, Cuddy SM, Eikelboom JW, Yusuf S, et al. Active Investigators. Quality of individual INR control and the risk of stroke and bleeding events in atrial fibrillation patients: a nested case control analysis of the ACTIVE W study. *Thromb Res* 2012;129: 715-719
10. Sorensen SV, Dewilde S, Singer DE, Goldhaber SZ, Monz BU, Plumb JM. Cost-effectiveness of warfarin: Trial versus "real-world" stroke prevention in atrial fibrillation. *American Heart Journal* 2009; 157(6):1064-73.
11. Canestaro WJ, Patrick AR, Avorn J, Ito K, Matlin OS, Brennan TA, et al. Cost-effectiveness of oral anticoagulants for treatment of atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:724-731.
12. Lip G, Keshishian A, Li X, Hamilton M, Masseria C, Gupta K, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Stroke* 2018; 49(12):2933-2944.
13. Mezue K, Obiagwu C, John J, Sharma A, Yang F, Shani J. Novel Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. Update on Apixaban. *Curr Cardiol Rev* 2017; 13(1): 41-46.
14. Başarıcı İ, Kılınc AY. New Oral Anticoagulants. *Turkiye Klinikleri* 2019: 90-100

Could Eosinophil Cationic Protein Be A Useful Biomarker In The Diagnosis of COVID-19?

Eozinofil Katyonik Protein, COVID-19 Tanısında Kullanışlı Bir Biyobelirteç Olabilir mi?

Muzaffer Katar¹, Murat Beyhan², Osman Demir³

¹ Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD., Tokat, Türkiye

² Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji AD., Tokat, Türkiye

³ Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik AD., Tokat, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Muzaffer Katar

Kaleardı Mahallesi Muhittin Fisunoğlu Caddesi Ali Şevki Ereğ Yerleşkesi Tıp Fakültesi-Merkez/Tokat/Türkiye

T: +90 532 575 78 79 E-mail: drkatar@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 05.11.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 03.04.2021

Orcid :

Muzaffer Katar <https://orcid.org/0000 0002 6296 2390>

Murat Beyhan <https://orcid.org/0000 0002 8630 4632>

Osman Demir <https://orcid.org/0000 0002 1322 2716>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(2-):328-336) DOI: 10.31832/smj.821617

Abstract

Objective	Covid-19 disease is diagnosed by molecular, serologic or radiological methods. However, these diagnostic methods cannot be reached everywhere or take too much time to result. So, we need for effective diagnosis of Covid-19 patients with simple and easy accessible laboratory biomarkers. Therefore, we investigated the diagnostic performance of Eosinophil Cationic Protein (ECP) in Covid-19.
Materials and Methods	Our study is a retrospective case-control study. The recorded clinical, laboratory and radiological data of 30 patients who were diagnosed with Covid-19, between 15 March and 15 June 2020, were compared with 30 healthy person by using appropriate statistical methods.
Results	Both patients and controls included 10 (33.3%) females and 20 (66.6%) males with a mean age of 57.2 ± 15.46 and 60.07 ± 20.59 respectively. Eosinophil counts of the patients at admission were significantly lower than the controls (p <0.001). Eosinophil counts one week after admission were increased significantly compared to the admission levels (p= 0.004). ECP values of the patients one week after admission were significantly lower than controls and decreased compared to the admission values (p= 0.023, p< 0.001 respectively). When the ECP values one week later were evaluated according to the ROC curve analysis, the control group whose cut off value was 88.67 ng / mL has been found to have 46.7% sensitivity, 93.3% specificity and AUC = 0.740 (p = 0.025; 95% CI: 0.558-0.922).
Conclusion	ECP test; can be useful in the rapid screening of patients with Covid-19-like symptoms but who are Covid-19 negative, and in separating them from Covid-19 patients.
Keywords	COVID-19; Diagnosis; ECP; Eosinopenia; Lymphopenia; Neutropenia

Öz

Amaç	Covid-19 hastalığı moleküler, serolojik veya radyolojik yöntemlerle teşhis edilmektedir. Ancak, bu teşhis yöntemlerine her yerde ulaşamaz veya sonuçlanması çok fazla zaman almaktadır. Bu nedenle Covid-19 hastalığının tanısında etkin, basit ve kolay erişilebilir laboratuvar biyobelirteçlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada Covid-19'da Eozinofil Katyonik Proteinin (ECT) tam kriteri olarak kullanılabilirliği değerlendirilmiştir.
Gereç ve Yöntemler	Retrospektif olarak yapılan bu çalışmamıza 15 Mart-15 Haziran 2020 tarihleri arasında Covid-19 tanısı almış 30 olgu ile kontrol grubu olarak sağlıklı 30 olgu dahil edilmiştir. Tüm olguların demografik, klinik ve biyokimyasal parametreleri istatistiksel açıdan t-testi ve ROC eğrisi analizleri ile değerlendirilmiştir.
Bulgular	Olguların %33,3'ü kadın ve %66,6'sını erkek olup, Covid-19 tanılı olguların yaş ortalaması 57,2 ± 15,46 iken, kontrol grubunun ise 60,07 ± 20,59'dur. Hastaların ilk tanı aldıkları andaki eozinofil sayılarının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu (p<0,001) ve hastaneye yatışından bir hafta sonrasında eozinofil sayılarının ilk tanı aldıkları zamanki sayılarına göre anlamlı düzeyde artışı gözlemlenmiştir (p=0,004). Ayrıca, hastaların hastaneye yatışından bir hafta sonra ECP değerlerinin kontrol grubuna kıyasla düşük olduğu (p=0,023) ve hastaneye yatışıyla azaldığı belirlenmiştir (p<0,001). Bir hafta sonraki ECP değerleri ROC eğrisi analizine göre değerlendirildiğinde cut off değeri 88,67 ng/mL olan kontrol grubunun %46,7 duyarlılık, %93,3 özgüllük ve AUC=0,740 (p=0,025; %95 CI: 0.558-0.922) değerine sahip olduğu bulunmuştur.
Sonuç	ECP testi; Covid-19 benzeri semptomları olan ancak Covid-19 negatif hastaların hızlı bir şekilde taranmasında ve Covid-19 hastalarından ayrılmasında faydalı olabileceği düşünülmektedir.
Anahtar Kelimeler	COVID-19; Tanı, ECP; Eozinopeni; Lenfopeni; Nötropeni

INTRODUCTION

Covid-19 disease caused by coronavirus SARS-Cov2 has been officially named Coronavirus 2019 (COVID-19) by the World Health Organization (WHO) as of February 2020. It has turned into a pandemic that has caused 30 million cases and more than 1,000,000 casualties worldwide. Despite many studies, we still do not have very detailed information about how the virus emerged, how it caused such damage to the lungs of patients, and the long-term results of recovering patients.

Recently, eosinophils have been shown to have various other functions, such as immunoregulatory and antiviral effects, as well as powerful pro-inflammatory effects in many diseases such as Covid-19 disease. Due to the proinflammatory properties of eosinophils, serum levels have been observed to correlate with the clinical course of the disease. Eosinophils normally constitute 1-3% of the leukocytes in the circulation. Serum levels may change in some diseases such as Covid-19.^{1,2} Eosinophils achieve their pro-inflammatory effects through granules in which cytotoxic proteins such as major basic protein, eosinophil peroxidase, eosinophil cationic protein (ECP) and eosinophil neurotoxin (EDN) are packaged, which are one of the basic molecules in the human body.³

Serum ECP levels were found to be increased in patients with chronic inflammatory respiratory disease compared to healthy controls.⁴ Serum ECP values have also been reported to increase in acute bacterial and viral infections.⁵ Although it can also be found in small amounts in neutrophils and monocytes, ECP is mainly caused by eosinophils and the pathogenesis of eosinophil-mediated clinical conditions, in particular Covid-19, is typically associated with ECP.⁶

Molecular (rt-PCR) and radiological (CT) diagnosis of patients with Covid-19 and similar symptoms take a long time and these two groups are very confused. Indicators that will enable a faster diagnosis are urgently needed. In

this study, we aimed to investigate the diagnostic performance of ECP in Covid-19 disease in order to identify laboratory biomarkers that can be obtained simply and quickly to distinguish suspected COVID-19 patients from those with similar symptoms.

MATERIAL and METHODS

Our study is a retrospective case-control study. Clinical Research Ethics Committee of Tokat Gaziosmanpasa University Medical School approved our study with the number 20-KAEK-198 on 09.07.2020. Although the gold standard of diagnosis in Covid-19 is reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR), we also included patients diagnosed with other diagnostic methods like serologic tests or computerized tomography (CT). Our patient group included 30 Covid-19 patients diagnosed with any of those diagnostic methods and admitted to our hospital between 15 March and 15 June 2020. They were compared with 30 healthy controls paired with patients in terms of age and gender. Patients; those who have undergone bypass operation within the last month, those with a history of metabolic, malignant and rheumatic diseases and pregnant were not included in the control group.

All data of the patients were obtained retrospectively from archived medical file materials. The collected data includes demographic information, clinical medical history, accompanying diseases, signs and symptoms, laboratory findings and radiological imaging findings. The data of the hospitalization day of the patient was determined as "Admission day data" of the study. The data obtained at the end of one week after hospitalization were determined as "first week data". Radiological images were classified as atypical, intermediate and typical appearance according to the compatibility with the findings of Covid-19.

The samples to be used to determine serum ECP levels were obtained from samples sent to the central laboratory for routine biochemical analysis. No extra samples were taken from the patients for the purpose of the study

and no data were used except hospital and laboratory data processing records. Serum samples of the Covid-19 patient group were taken on hospital admission and one week later. Serum ECP levels in samples of both patient and control groups were measured by the commercial kit of YH Biosearch Laboratory Company, Shanghai, China, using the Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) method in accordance with the kit package insert.

Descriptive analyzes give information about the general characteristics of the study groups. The data of continuous variables are as mean \pm standard deviation; Data on categorical variables are given as n (%). When comparing the means of quantitative variables between groups, the Significance test of the Difference Between Two Means was used for the normally distributed variable, and the Mann Whitney U test was used for the non-normally distributed variable. For within-group comparison, the significance test of the difference between the two partners was used for the normally distributed variable, and the Wilcoxon test was used for the non-normally distributed variable. The chi-square test is used to evaluate whether there is a relationship between qualitative variables. Paired t test is used for relations between quantitative variables. Receiver operating characteristic (ROC) analysis was used to evaluate the diagnostic performance of ECP in Covid-19 disease. When p counts were calculated less than 0.05, it was regarded statistically significant. Ready-made statistics software was used for calculations (SPSS 22.0 Chicago, IL, USA).

RESULTS

Both of our patient and control groups consisted of 10 (33.3%) women and 20 (66.6%) men with a mean ages of 57.2 ± 15.46 and 60.07 ± 20.59 respectively. PCR tests of 20 (66.6%) patients were positive, while that of 4 (13.3%) patients was negative. Serologic tests were positive in 24 (80%) patients. While the result of 24 (92.3%) patients who underwent computed tomography (CT) imaging was evaluated as compatible with the disease, 2 (6.7%) of

the patient was evaluated as negative. On admission; 22 (73.3%), 22 (73.3%), 10 (33.3%) and 24 (80%) of the patients had fever, coughing, dispnea and malaise respectively. On admission; 26 (86.7%) of patients were clinically in mild-moderate and 4 (13.3%) of them were in severe condition. On mid-treatment; 22 (73.3%) of patients were clinically in mild-moderate and 8 (26.7%) of them were in severe condition. After a week of treatment; 24 (80.0%) of patients were clinically in mild-moderate and 6 (20.0%) of them were in severe condition. 4 (13.3%), 2 (6.7%), 6 (20.0%), 2 (6.7%) and 2 (6.7%) of the patients had chronic lung disease, Diabetes Mellitus, Hpertension, Cardio-Vascular Disease, and malignant comorbidities, respectively. While 3 (10%) of the patients lost their lives during the treatment process, 27 (90%) patients recovered and discharged. The qualitative variable distributions according to the group are shown in Table 1.

In our study, ECP2 levels of one week after admission were significantly lower than those of controls and ECP2 levels of one week after admission were low compared to ECP1 levels of on admission ($p=0.023$ and $p<0.001$ respectively). When the ECP values one week later were evaluated according to the ROC curve analysis, the control group whose cut off value was 88.67 ng / mL has been found to have 46.7% sensitivity, 93.3% specificity and $AUC = 0.740$ ($p = 0.025$; 95% CI: 0.558-0.922). The eosinophil counts (EO1) of the patients on admission were found to be significantly lower than the controls ($p < 0.001$). There was a significant increase in eosinophil levels (EO2) one week after admission, compared to the admission levels (EO1) ($p= 0.004$). A reliable demonstrator of eosinopenia, ratio of neutrophil to eosinophil on admission (NEU/EO1) was significantly higher than one week later (NEU/EO2) ($p= 0.041$). White Blood Cell (WBC1) counts on admission were significantly lower than controls ($p=0.007$). Neutrophil (NEU1) counts on admission and one week later (NEU2) were significantly lower than those of controls ($p=0.009$, $p=0.041$, respectively). Lymphocyte (LYM1) counts on admission and one week later (LYM2) were

Table I. Distribution of qualitative variables of patient group

Variables		n (%)
Gender	Female	10(33,3)
	Male	20(66,7)
Discharge	Discharged	27(90.0)
	Passed Away	3(10.0)
Chronical Lung Disease (CLD)	None	0(86.7)
	Present	4(13.3)
Diabetes Mellitus (DM)	None	28(93,3)
	Present	2(6,7)
Hypertension (HT)	None	0(80.0)
	Present	6(20.0)
Cardio-Vascular Disease (CVD)	None	28(93,3)
	Present	2(6,7)
Malignancy	None	28(93,3)
	Present	2(6,7)
Serological Test Positivity	Negative	6(20.0)
	Positive	24(80.0)
Polimerase Chain Reaction (PCR)	Negative	4(13,3)
	Positive	20(66.6)
Computed Tomography (CT)	Incompatible	2(6,7)
	Compatible	24(92,3)
Clinical Condition (Admission)	Mild-Moderate	26(86,7)
	Critical-Severe	4(13,3)
Clinical Condition (Mid-Treatment)	Mild-Moderate	22(73,3)
	Critical-Severe	8(26,7)
Clinical Condition (After a week)	Mild-Moderate	24(80)
	Critical-Severe	6(20)
Fever	None	8(26,7)
	Present	22(73,3)
Dispnea	None	20(66.6)
	Present	10(33.3)
Coughing	None	8(26,7)
	Present	22(73.3)
Malaise	None	6(20.0)
	Present	24(80.0)

Data were expressed in numbers and percentages. Pearson's chi-square test was used.

significantly lower than those of controls and admission levels were significantly lower than those of one week later ($p=0.001$, $p=0.033$, and $p=0.022$, respectively). Monocyte counts on admission (MO1) and one week later (MO2) were significantly lower than those of controls ($p= 0.010$

and $p= 0.049$ respectively). Basophil counts on admission (BAS1) and one week later (BAS2) were significantly lower than those of controls ($p< 0.001$ and $p< 0.001$ respectively). Platelet counts on admission (PLT1) were significantly lower than those of controls and one week later ($p= 0.006$

and $p = 0.001$, respectively). The distribution of quantitative variables according to the group is shown in Table 2.

In Figure 1; ROC analysis of ECP2 is shown.

Table II. Distribution of quantitative variables by groups					
	Group				P ₁
	Control		Patient		
	Mean±SD	Median[Q1-Q3]	Mean±SD	Median[Q1-Q3]	
Age (Year)	60,07±20,59	66[42-75]	57,2±15,46	59[46-69]	0,670
ECP1 (ng/mL)	238,76±301,87	152,94[98,41-210,39]	177,02±124,52	116,91[109,12-282,45]	0,713*
ECP2 (ng/mL)	238,76±301,87	152,94[98,41-210,39]	102,60±59,73	98,41[53,61-133,46]	0,023*
P ₂		0,999**		0,001**	
EO1(x103/μL)	0,16±0,14	0,09[0,06-0,24]	0,04±0,03	0,04[0,02-0,07]	<0,001*
EO2(x103/μL)	0,16±0,14	0,09[0,06-0,24]	0,15±0,1	0,12[0,06-0,21]	0,935*
P ₂		0,999**		0,004**	
NE1(x103/μL)	8,15±7,64	4,97[3,43-11,48]	3,55±1,15	3,32[2,47-4,63]	0,009*
NE2(x103/μL)	8,15±7,64	4,97[3,43-11,48]	4,84±3,48	3,43[2,63-4,92]	0,041*
P ₂		0,999**		0,394**	
LYM1(x103/μL)	2,07±0,95	1,92[1,32-2,88]	1,08±0,52	0,87[0,65-1,39]	0,001
LYM2(x103/μL)	2,07±0,95	1,92[1,32-2,88]	1,39±0,69	1,56[0,74-1,85]	0,033
P ₂	0,999		0,022		
MO1(x103/μL)	0,63±0,38	0,51[0,38-0,87]	0,35±0,1	0,33[0,27-0,4]	0,010
MO2(x103/μL)	0,63±0,38	0,51[0,38-0,87]	0,41±0,16	0,38[0,26-0,49]	0,049
P ₂	0,999		0,096		
BAS1(x103/μL)	0,08±0,05	0,08[0,04-0,1]	0,03±0,02	0,03[0,02-0,04]	<0,001*
BAS2(x103/μL)	0,08±0,05	0,08[0,04-0,1]	0,03±0,02	0,03[0,02-0,04]	<0,001*
P ₂	0,999			0,859**	
WBC1(x103/mL)	11,09±7,89	9,22[6,55-13,43]	5,05±1,24	5,07[4,02-6,12]	0,007
WBC2(x103/mL)	11,09±7,89	9,22[6,55-13,43]	6,81±3,2	5,95[4,28-7,6]	0,062
P ₂	0,999		0,059		
PLT1	233,8±82,11	193,8[179,9-280]	160,74±47,34	169,6[127,2-186,7]	0,006
PLT2	233,8±82,11	193,8[179,9-280]	261,51±100,87	253,9[210,7-332,4]	0,416
P ₂	0,999		0,001		
EO1 %	1,69±1,45	1,04[0,67-2,62]	1,01±0,73	0,96[0,52-1,14]	0,113
EO2 %	1,69±1,45	1,04[0,67-2,62]	2,27±1,59	2,61[0,63-3,81]	0,307
P ₂		0,999**		0,041**	
NE1 %	66,97±16,57	63,94[52,08-82,71]	69,68±10,24	72,1[61,68-73,6]	0,594
NE2 %	66,97±16,57	63,94[52,08-82,71]	66,12±14,61	66,09[54,79-68,93]	0,882
P ₂	0,999		0,226		
LY1 %	24,3±14,31	23,46[9,5-37,27]	21,59±9,03	20[17,47-30,88]	0,540
LY2 %	24,3±14,31	23,46[9,5-37,27]	24,51±12,57	26,27[17,4-34,18]	0,967
P ₂	0,999		0,273		
NE1/EO1	84,98±81,99	69,33[22,87-104,14]	123,48±86,1	96[51,44-178]	0,174
NE2/EO2	84,98±81,99	69,33[22,87-104,14]	60,81±70,74	24,67[17,15-77,08]	0,285
P ₂		0,999**		0,041**	

Data were presented as mean ± standard deviation or median, quartile1, quartile3. p1: *: Mann Whitney U test was used. For others, the significance test of the difference between the two means was used. p2: **: Wilcoxon test, for others the difference between two spouses. ECP: Eosinophil Cationic Protein, EO: Eosinophil, NE: Neutrophil, LYM: Lymphocyte, MO: Monocyte, BAS: Basophil, WBC: White Blood Cell, PLT: Platelet. Annex'1' at the end of parameters refers to 'value at admission' while '2' refers to 'one week after'.

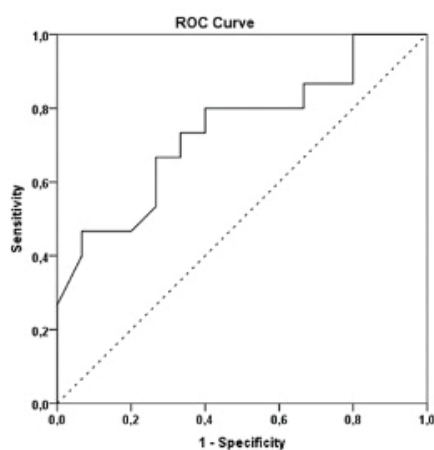


Figure 1. ROC Analysis of ECP2

DISCUSSION

Preclinical studies show that eosinophils have the ability to recognize and respond to respiratory viruses and regulate the antiviral response.⁷ The role of eosinophils in inflammation is also noticeable in Covid-19 disease. Since the beginning of the Covid-19 pandemic, a low amount of eosinophils ($<0.01 \times 10^9 / L$) or eosinopenia was seen in most hospitalized patients in all patient series and was associated with the severity of the disease.⁸ Most of the patients experience a very mild, self-limiting upper respiratory tract infection. However, severely ill patients show clinical symptoms specific to Covid-19, which can lead to death, such as widespread pneumonia, cytokine storm, severe eosinopenia, lymphopenia, endotheliitis, thrombo-embolic complications and multi-organ failure causing acute respiratory distress.⁹ The reduction of eosinophils in Covid-19 patients may be associated with high SARS-Cov 2 viral load and consumption of SARS-Cov2-initiated eosinophil granule protein.

Eosinophils are activated after being drawn to the inflammation site and release some mediators that are toxic to tissues. These are either proteins stored in granules such as eosinophil cationic protein (ECP), eosinophil peroxidase (EPO), eosinophil protein / eosinophil derived neurotoxin (EDN) and major basic protein (MBP)) or reactive oxygen

radicals.¹⁰ Eosinophils also produce a wide variety of cytokines, chemokines and lipid mediators and therefore, in addition to being an effector cell, they also play an immunoregulatory role in inflammatory processes and participate in tissue modification.^{11,12}

In line with the existing literature, our patients showed eosinopenia at the time of admission and eosinophil counts increased at the end of first week of treatment compared to the admission levels. Some studies have used absolute eosinophil values to demonstrate eosinopenia. However, since the absolute eosinophil values may vary between different laboratories, we preferred to calculate the Neutrophil / Eosinophil ratio (NE / EO) instead of the absolute eosinophil value in order to achieve standardization in our results. The NE1 / EO1 at the time of admission was significantly higher than the ratio of one week later NE2 / EO2 ($p: 0.041$) showing eosinopenia is more prominent at admission.

ECP is one of the few highly basic proteins found in eosinophil granules and can neutralize viruses.¹³⁻¹⁵ It is a ribonuclease 3 consisting of a single polypeptide chain, belonging to the RNase superfamily. In vitro ECP secretion is induced by secretagogues such as immunoglobulins, complement factors and serum opsonized particles.^{16,17} The mechanism of action to kill target cells is its capability to create transmembrane pores and channels. Many inflammatory clinical conditions are related to the amount of ECP secretion. High levels of ECP have been found in the body fluids of patients in allergic and other inflammatory diseases, indicating the involvement of eosinophils in these processes.

As a result of our study, it was observed that the ECP2 values one week later admission were significantly lower in patients compared to controls ($p= 0.023$). In addition, it was observed that the values of the one week later (ECP2) were significantly lower than the admission (ECP1) values ($p < 0.011$). ECP2 values of one week later distinguished

Covid-19 negatives from positive patients with a sensitivity of 46.7%, specificity of 93.3% and a cut-off value of ≤ 88.67 ng / mL.

Our study is the first, we encountered, in the literature to reveal the change in serum ECP values during the disease process (on admission to the hospital and one week later of treatment). Therefore, we compared our results with the studies of ECP in inflammatory diseases and viral infections so far.

Suzuki et al. in their study found that the peripheral eosinophil count and serum levels of ECP and IL 5 were significantly increased in sensitized acute asthma attacks compared to those who were not sensitized.¹⁸ Zimmerman et al. in their studies showed that children with atopic asthma had higher eosinophil and ECP levels than non-atopic children.¹⁹

Paganelli et al. in their study, they conducted a study that included 22 seropositive HIV patients who presented with allergic symptoms for the first time at different stages of the disease or with acute exacerbation of an atopic problem, and 25 non-atopic healthy individuals, 20 individuals with recurrent acute or viral infections and 29 HIV-seropositive individuals without atopy as a control group.²⁰ Serum ECP levels of HIV-positive patients with or without atopy were found to be significantly higher. ECP was also increased in control patients with infection. Temporary ECP elevation is expected at the onset of bacterial infections.^{1,21} Since ECP is also increased in atopic diseases, it was also found to be high in HIV patients with allergic symptoms. Because of ECP is also increased in HIV, it was also found to be high in non-atopic HIV patients.

Choi et al. in their study, they investigated the relationship between RSV-induced lower airway eosinophilic inflammation and TNF- α .²¹ They sampled nasal lavage fluid (NLS) of 60 patients and 20 healthy controls. TNF- α , IL-8, GM-CSF, IFN-gamma and ECP levels were found

to be significantly higher in the RSV group compared to the controls. It was observed that ECP and GM-CSF levels increased only in the RSV group. All these results demonstrated a significant association of RSV bronchiolitis and eosinophilic inflammation.

The rapid diagnosis of Covid-19 is important in distinguishing suspected cases from patients with Covid-19-like symptoms. Covid-19 diagnosis is made by methods take a long time to result and cannot be accessed in every health facility. In previous studies it has been shown that eosinophils neutralize viruses, especially by means of a basic proteins such as ECP. According to our results; ECP test can be useful in the rapid screening of patients with Covid-19-like symptoms but who are Covid-19 negative, and in separating them from Covid-19 patients.

Since our study is retrospective and the sample size is small. Our results need to be validated with larger prospective cohorts.

CONCLUSIONS

In Covid-19 patients; neutropenia, lymphopenia, and eosinopenia were observed. Lymphopenia and eosinopenia were positively correlated. Eosinopenia on admission appears to be higher than baseline after one week, which seems to be associated with good outcome. It is thought that ECP may be an easy, accessible and rapid biomarker to help in differentiation of Covid-19-negative patients from positive ones compared to other molecular, serologic and radiologic diagnostic methods.

Acknowledgment

We thanks to our laboratory and hospital data processing staff for their great contribution.

Conflicts of Interest

All authors state that there is no conflict of interest.

Ethical Consent

We obtained ethical consent of Tokat Gaziosmanpasa University Faculty of Medicine Clinical Researches Ethical Committee 09.07.2020 with the code of 20-KAEK-198.

References

1. Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. *Annual review of immunology* 2006;24.
2. Burris D, Rosenberg CE, Schwartz JT, Zhang Y, Eby MD, Abonia JP, et al. Pediatric hypereosinophilia: characteristics, clinical manifestations, and diagnoses. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2019;7(8):2750-8. e2.
3. Weller PF, Spencer LA. Functions of tissue-resident eosinophils. *Nature Reviews Immunology* 2017;17(12):746-60.
4. Peona V, Amici MD, Quaglini S, Bellaviti G, Castellazzi AM, Marseglia G, et al. Serum eosinophilic cationic protein: is there a role in respiratory disorders? *Journal of Asthma* 2010;47(2):131-4.
5. Karawajczyk M, Pauksen K, Peterson C, Eklund E, Venge P. The differential release of eosinophil granule proteins. Studies on patients with acute bacterial and viral infections. *Clinical & Experimental Allergy* 1995;25(8):713-9.
6. Dodig S. Eosinophil cationic protein—current concepts and controversies. *Biochemia Medica* 2011;21(2):111-21.
7. Flores-Torres AS, Salinas-Carmona MC, Salinas E, Rosas-Taraco AG. Eosinophils and respiratory viruses. *Viral Immunology* 2019;32(5):198-207.
8. Li Y, Wu W, Yang T, Zhou W, Fu Y, Feng Q, et al. Characteristics of peripheral blood leukocyte differential counts in patients with COVID-19. *Zhonghua nei ke za zhi* 2020;59:E003-E.
9. Riggioni C, Comberiati P, Giovannini M, Agache I, Akdis M, Alves-Correia M, et al. A compendium answering 150 questions on COVID-19 and SARS-CoV-2. *Allergy* 2020:10-111.
10. Venge P, Byström J. Molecules in focus eosinophil cationic protein (ECP). *The international journal of biochemistry & cell biology* 1998;30(4):433-7.
11. Akuthota P, Wang H, Spencer L, Weller P. Immunoregulatory roles of eosinophils: a new look at a familiar cell. *Clinical & Experimental Allergy* 2008;38(8):1254-63.
12. Zagai U, Sköld C, Trulsson A, Venge P, Lundahl J. The effect of eosinophils on collagen gel contraction and implications for tissue remodelling. *Clinical & Experimental Immunology* 2004;135(3):427-33.
13. Gleich GJ. Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2000;105(4):651-63.
14. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases* 2020.
15. Hamann KJ, Ten RM, Loegering DA, Jenkins RB, Heise MT, Schad CR, et al. Structure and chromosome localization of the human eosinophil-derived neurotoxin and eosinophil cationic protein genes: evidence for intronless coding sequences in the ribonuclease gene superfamily. *Genomics* 1990;7(4):535-46.
16. Young JD, Peterson CG, Venge P, Cohn ZA. Mechanism of membrane damage mediated by human eosinophil cationic protein. *Nature* 1986;321(6070):613-6.
17. Venge P, Byström J, Carlson M, Hakansson L, Karawajczyk M. Eosinophil cationic protein (ECP): molecular and biological properties and the use of ECP as a marker of eosinophil activation in disease. *Clinical and experimental allergy (Print)* 1999;29(9):1172-86.
18. Suzuki K, Kato M, Matsuda S, Nukaga M, Enseki M, Tabata H, et al. IP-10 is elevated in virus-induced acute exacerbations in childhood asthma. *Tokai J Exp Clin Med* 2016;41(4):210-7.
19. Zimmerman B, Enander I, Zimmerman R, Ahlstedt S. Asthma in children less than 5 years of age: eosinophils and serum levels of the eosinophil proteins ECP and EPX in relation to atopy and symptoms. *Clinical & Experimental Allergy* 1994;24(2):149-55.
20. Paganelli R, Fanales-Belasio E, Scala E, Carmini D, Mezzaroma I, Pinter E, et al. Serum eosinophil cationic protein (ECP) in human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Journal of allergy and clinical immunology* 1991;88(3):416-8.
21. Venge P, Strömberg A, Braconier J, Roxin LE, Olsson I. Neutrophil and eosinophil granulocytes in bacterial infection: sequential studies of cellular and serum levels of granule proteins. *British journal of haematology* 1978;38(4):475-83.

Bir Üniversite Hastanesindeki Sağlık Çalışanlarında Ramazan Orucunun Ruh Sağlığı Üzerine Etkileri

The Effects of Ramadan Fasting on Mental Health in Health Professionals in a University Hospital

Fatma Kartal¹, Sümeyye Demirbay², Burak Mete³, Cemal Özcan⁴, Süheyla Ünal²

¹ Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Bölümü, Malatya

² İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Malatya

³ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Adana

⁴ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Malatya

⁵ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Malatya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Fatma Kartal

Özalper Mah Turgut Özal Bulvarı No:4, 44090 Yeşilyurt/Malatya

T: +90 505 661 66 89 E-mail : fatonkartal@icloud.com

Geliş Tarihi / Received : 16.10.2020 Kabul Tarihi / Accepte: 03.04.2021

Orcid :

Fatma Kartal <https://orcid.org/0000-0002-5379-0021>

Sümeyye Demirbay <https://orcid.org/0000-0003-0643-3619>

Burak Mete <https://orcid.org/0000-0002-0780-6176>

Cemal Özcan <https://orcid.org/0000-0002-6759-7556>

Süheyla Ünal <https://orcid.org/0000-0003-3266-6256>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(2):337-346) DOI: 10.31832/smj.811781

Öz

Amaç	Ramazan orucunun sağlıklı bireylerde psikiyatrik belirti düzeyine etkisine ilişkin alan yazınındaki bilgilerin çelişkili olduğu bildirilmiştir. Ramazan orucu sırasında gün içerisinde kayı ve öfke gibi psikiyatrik belirtilerde artış olabileceğini, bu nedenle orucun psikiyatrik belirtilere olumlu yönde etkisinin bir aylık süre içerisinde gelişen muhtemel uyumsal mekanizmaların devreye girmesiyle oluşabileceğini varsaydık. Bu nedenle çalışmamızda Ramazan ayı öncesi ve sonrasında genç erişkin sağlık çalışanlarında genel psikiyatrik belirtileri değerlendirdik.
Gereç ve Yöntem	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi'nde görev alan, 77 genç erişkin sağlık çalışanına, 2019 yılı Ramazan ayından bir hafta önce, Sosyodemografik Veri Formu, Genel Sağlık Anketi (GSA) ve Kısa Semptom Envanteri (KSE) doldurulmuştur. Aynı katılımcılara Ramazan ayından bir hafta sonra GSA ve KSE tekrar doldurulmuştur. Verilerin analizinde SPSS 22 istatistiksel paket program kullanılmıştır.
Bulgular	Çalışmamıza 37'si (%48,1) erkek, 40'ı (%52,0) kadın 77 katılımcı dahil edilmiştir. Cinsiyetlere göre ölçeklerden elde edilen değerlere bakıldığında kadın katılımcılarda Ramazan ayı öncesi ve sonrası KSE ve GSA'da sıklık ve ortalama değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir. Erkekler katılımcılarda Ramazan öncesine göre sonrasında GSA'nin hem sıklık hem de ortalama puanları, KSE'nin alt ölçeklerinden anksiyete, paranoid düşünce ve psikotizm sıklığı ve kişiler arası duyarlılık, depresyon, paranoid düşünce ve KSE global ölçeklerinin ortalama puanları anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Erkek katılımcılarda GSA ve KSE'de kişiler arası duyarlılık, depresyon, paranoid düşünce, psikotizm alt ölçekleri ve tüm global indekslerdeki değişime ramazan orucunun etki büyüklüğünün küçük derecede olduğu tespit edilmiştir.
Sonuç	Ramazan orucu sonrası kadınlarda psikiyatrik belirtilerde anlamlı değişiklik gözlenmezken, erkeklerde bazı psikiyatrik belirtilerde iyileşme olması, orucun psikiyatrik belirtilerdeki etkisinin cinsiyete göre farklılık gösterebileceğini düşündürmektedir.
Anahtar Kelimeler	Oruç; Depresyon; Anksiyete; Stres; Psikoloji

Abstract

Objective	It was reported in the literature that the information on the effect of Ramadan fasting on psychiatric symptoms in healthy individuals was contradictory. We hypothesized that there might be an increase in psychiatric symptoms such as anxiety and anger during Ramadan fasting; thus, the positive impact of fasting on psychiatric symptoms could be due to the activation of possible adaptive mechanisms that develop during this month. Therefore, the present study aimed to analyze general psychiatric symptoms observed in young adult healthcare professionals before and after Ramadan.
Materials and methods	One week before Ramadan, 77 young adult healthcare professionals employed at İnönü University, Faculty of Medicine, Turgut Özal Medical Center completed the Sociodemographic Data Form, General Health Questionnaire (GHQ) and the Brief Symptom Inventory (BSI). The same participants completed the GHQ and BSI again one week after Ramadan. SPSS 22 statistics software was employed to analyze the study data.
Results	Thirty-seven (48,1%) male, 40 (52,0%) female, a total of 77 participants were included in the study. The analysis of the scale scores based on gender demonstrated that there was no statistically significant difference between the frequencies and mean BSI and GHQ scores before and after Ramadan in female participants. In male participants, there were significant decreases in the frequency and mean GHQ scores, the frequencies of BSI subscales, namely anxiety, paranoid and psychotic ideation, and mean interpersonal sensitivity, depression, paranoid ideation, and BSI global scale scores in male participants after Ramadan. It was determined that the effect size of Ramadan fasting on changes in interpersonal sensitivity, depression, paranoid ideation, psychotic ideation sub-scale and all global GHQ and BSI scores was small in male participants.
Conclusion	While psychiatric symptoms did not change significantly among women after Ramadan fasting, certain psychiatric symptoms improved among men, suggesting that the impact of fasting on psychiatric symptoms could differ by gender.
Keywords	Fasting; Depression; Anxiety; Stress; Psychology.

GİRİŞ

Ramazan orucu, 'dini kurallara göre belirlenmiş ibadeti yerine getirme niyetiyle, tan yerinin ağarmasından güneşin batışına kadar olan süre içerisinde, bireyin yeme, içme ve cinsel ilişkiden uzak durması' olarak tanımlanır.¹ Yıl içinde denk geldiği zamana ve coğrafi konuma göre Ramazan ayı boyunca tutulan oruç süresi 10-20 saat arası değişkenlik gösterir.² Ramazan orucunun hem metabolizma hem de sirkadiyen ritm üzerinde pek çok değişikliğe sebep olduğu bilinmektedir. Özellikle azalan gece uykusu veya gündüz uyku süresindeki artış ile ilişkili olarak başta yorgunluk ve dikkat olmak üzere psikolojik durum üzerine etki edebileceği birçok araştırmada incelenmiştir.³ Ancak literatürde Ramazan orucunun sağlıklı bireylerde psikiyatrik belirti düzeyine etkisi ile ilişkili çelişkili sonuçlar olduğu bildirilmektedir.⁴ Ramazan orucu tutanlarda özellikle öğleden sonraki vakitlerde stres, kaygı ve öfkenin artmış olduğuna dikkat çekilmiştir.⁵ Bazı çalışmalarda da Ramazan başlangıcı ile karşılaştırıldığında sonlarına doğru, depresif belirti ve stres seviyelerinde azalma gözlemlendiği bildirilmiştir.⁶

İslami kültürdeki Ramazan orucuyla benzer özellikler taşıyan ve son yıllarda birçok araştırmaya konu olan aralıklı açlık diyeti; belirlenmiş zaman döngülerinde açlık ve yeme periyotlarını içeren bir diyet türüdür. Alternatif-günlük açlık, periyodik açlık ve günlük kısıtlanmalı beslenme olarak 3 çeşittir.⁷ Dini orucun bir aralıklı açlık diyeti çeşidi olan periyodik açlık içerisinde yer aldığı kabul edilmektedir.⁸ Aralıklı açlık diyetinin kardiyovasküler hastalık ve kanser için risk faktörlerinin azaltılması, enfeksiyonlarda inflamatuvar yanıtın düzenlenmesi ve nörodejeneratif bozuklukların iyileştirilmesi gibi fiziksel sağlık ile ilişkili olumlu etkileri olduğu bildirilmektedir.^{9,10} Ayrıca aralıklı açlık diyetinin, erken dönemde (2-7 gün) duygu durumu, uyanıklık ve huzur duygusunda iyileştirici etkisi olduğu bildirilmekle birlikte duygu durumu üzerine kalıcı etkilerinin belirlenmesinin önemli olduğu vurgulanmıştır.¹¹ Yeme sıklığında azalmanın ruh sağlığına iyileştirici etkide bulunabileceği düşünülmektedir.¹¹ Aralıklı açlığın hem insan hem de hayvanlarda distress olmaktan öte, östres etkeni

olabileceği varsayılmaktadır.¹² Bu durum, yüksek dozlarda zarar verici etkisi olan kimyasal madde veya çevresel faktörlere, düşük dozda maruz kalındığında organizma üzerinde uyulanabilir yararlı etkinin ortaya çıktığı süreç olarak tanımlanan hormeoze benzetilmektedir.²⁶ Oruç ile birlikte düşük kalori alımının, düşük yoğunluklu biyolojik strese neden olarak organizmanın savunma tepkilerini devreye soktuğu ve dayanıklılığı arttırdığı çıkarımı yapılmaktadır.^{13,14} Uyarlanabilir kronik stresin organizma ve çevresi arasında bir uyum süreci olduğu göz önüne alındığında, Müslümanların bir ay süre ile gıda alımını kısıtladığı diüurnal aralıklı oruç diyetinin bir örneği olarak kabul edilen Ramazan orucu, bu alandaki araştırmalar için önemli bir fırsat oluşturmaktadır.¹² Bu kapsamda Ramazan orucunun, sağlıklı erişkinlerde psikiyatrik durumlarla ilişkisini değerlendiren çalışmalara ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir.^{3,12}

İlgili alan yazınındaki bilgiler doğrultusunda çalışmamızda, Ramazan orucu sırasında gün içerisinde anksiyete ve öfke gibi belirtilerde artışın olabileceği, bu nedenle orucun psikiyatrik belirtilere etkisinin bir aylık süre içerisinde gelişen muhtemel adaptif mekanizmaların devreye girmesinin sonunda ortaya çıkabileceğini Ramazan ayı öncesine göre Ramazan ayı sonrasında değerlendirdiğimiz ruhsal belirtilerin şiddetinde azalma olabileceğini varsaydık. Sağlıklı bireylerdeki psikolojik belirtilerdeki değişimde Ramazan orucunun etkisine ilişkin tespit edeceğimiz sonuçların literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Örneklem grubumuzu belirlerken, sağlık çalışanlarını hem vardiya/nöbet usulü çalışmaları nedeniyle Ramazan ayı dışında da gece uykusuzluğuna rağmen günlük hayatlarına devam ettikleri için hem de Ramazan ayında gün içerisinde aktif olarak çalıştıkları için normal popülasyona göre Ramazan ayında oruç tuttıkları dönem boyunca sirkadyen ritm değişikliğinden daha az etkileneceğini varsaydık. Bu nedenle araştırmamızın örneklem grubunu bilinen fiziksel hastalığı olmayan genç erişkin sağlık çalışanları

olarak belirledik.

Araştırmamızın etik kurul onayı T.C İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu'nun 30.07.2019 tarihli oturumundan, 2019/246 araştırma protokol numarası ile alınmıştır. Çalışma Helsinki Bildirgesine uygun olarak yürütülmüştür.

Çalışma İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi'nde çalışan, genç erişkin (25-45 yaş) sağlık çalışanlarında 2019 yılı Ramazan ayından bir hafta önce ve Ramazan ayından bir hafta sonra gerçekleştirildi. Power analizi sonucuna göre ($\alpha=0,05$ 1- β (güç): 0.80 alındığında oruç tutanlarda çalışmaya en az 63 katılımcı alınması gerektiği hesaplandı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri: 18-45 yaş arasında, sağlık çalışanı olmak, psikiyatri uzmanının değerlendirmesine göre herhangi bir psikiyatrik bir bozukluk tanısını karşılamıyor olmak, kronik fiziksel bir hastalık tanısına, kafa içi yer kaplayan lezyona, nörolojik hastalığa veya uygulanan ölçekleri okuyup anlamaya engel teşkil edecek herhangi bir mental hastalığa sahip olmamak olarak belirlendi.

İşlem

Çalışmamızın Etik kurul onayı alındıktan sonra araştırmaya dahil edilme kriterlerine uyan katılımcılar psikiyatri uzmanı tarafından değerlendirildi ve DSM-5' e göre herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısını karşılamadıkları belirlendi.¹⁵ Katılımcıların önceki anamnez ve tıbbi kayıtları incelenerek geçmiş veya şu anki hali ile ruhsal ve fiziksel hastalık tanısı bulunmayan katılımcılara, Ramazan ayından bir hafta önce Sosyodemografik Veri Formu psikiyatri uzmanı tarafından, Genel Sağlık Anketi (GSA) ve Kısa Semptom Envanteri (KSE) katılımcılar tarafından dolduruldu. Katılımcılar Ramazan ayı bittikten bir hafta sonra psikiyatri uzmanı tarafından tekrar değerlendirildi ve DSM-5' e göre herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısını karşılamayan katılımcılar tarafından GSA ve KSE tekrar dolduruldu.

Toplamda 90 katılımcıya ölçekler uygulandı. Ramazan ayından bir hafta öncesinde uygulanan ölçeklerdeki maddeleri eksik dolduran 6 katılımcı ve Ramazan ayından bir hafta sonrasında izin döneminde oldukları için tekrar ölçek uygulanmasına çağırılmayan 7 katılımcı çalışmadan çıkarıldı. Sonuç olarak 77 katılımcı ile çalışmanın örneklemini tamamlandı.

Genel Sağlık Anketi-12 (GSA-12)

Özellikle birinci basamakta ruhsal rahatsızlığı ayırt etmek üzere Goldberg (1972) tarafından geliştirilen bir öz bildirim ölçeğidir.¹⁶ 60 soruluk formunun takiben geliştirilen 30, 28, 12 soruluk kısa formları da aynı şekilde güvenilir bulunmuştur. Bu çalışmada kullanılan GSA, 12 soru içermektedir. Her soru (hiçbir zaman), (her zamanki kadar), (her zamankinden sık), (çok sık) olmak üzere 4 şıktan oluşmaktadır. Yanıtlar likert (0-1-2-3) ölçeği şeklinde değerlendirilir. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Kılıç (1996) tarafından yapılmıştır.¹⁷ Cronbach alfa değeri 0.78'dir.

Kısa Semptom Envanteri (KSE)

Çeşitli psikolojik belirtileri taramak amacıyla kullanılan, ergen ve yetişkinlere uygulanan bir öz bildirim ölçeğidir. KSE, Derogatis (1992) tarafından çeşitli psikolojik belirtileri taramak amacıyla geliştirilmiştir.¹⁸ Ölçeği dolduran bireyler 53 maddeden oluşan psikolojik semptomları kendilerine uyan şiddete göre hiç yok=0 ile çok fazla var=4 arasında değişen 5 kategoride işaretlerler. Ölçekten alınan toplam puanların yüksekliği bireyin belirtilerinin şiddetini göstermektedir. KSE, somatizasyon, obsesif kompulsif belirtiler, kişilerarası duyarlılık, depresyon, anksiyete, hostilité, fobik anksiyete, paranoid düşünceler, psikotizm ve ek maddeler olmak üzere 10 alt ölçek ve Rahatsızlık Ciddiyeti İndeksi, Belirti Toplamı İndeksi ve Global Semptom İndeksi olmak üzere 3 global indeksten oluşur. KSE'nin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Şahin ve Durak (1994) tarafından yapılmıştır. Çalışmanın cronbach alfa değeri; 0,96'dır.¹⁹

İstatistiksel analiz

Verilerin analizinde SPSS 22 programı kullanılmıştır. Analizlerde Mc Nemar testi, t testi, paired t testi, Wilcoxon testi, Mann Whitney U testi, Ki-kare testi kullanılmıştır. Etki değerleri effect size calculator ile hesaplanmıştır. Genel olarak, 'Cohen d' değerinin yorumlanması: $d \geq 1$ çok büyük etki, 0.8 büyük etki, 0.5 orta etki, 0.2 küçük etki olarak kabul edilmiştir. $p < 0,05$ önemli kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamıza 37'si (%48,1) erkek, 40'i (%52,0) kadın toplam 77 sağlıklı gönüllü sağlık personeli katılmıştır. Tüm katılımcıların yaş ortalaması $30,6 \pm 5,6$ 'dır (min: 21, max: 45). Kadınların yaş ortalaması $29,6 \pm 4,9$, erkeklerin yaş ortalaması $31,7 \pm 6,1$ 'dir. Cinsiyet açısından örneklemimizin istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği tespit edilmiştir. Katılımcıların, GSA' dan ve KSE' de elde edilen puanlarından kesme değerinin üzerinde olan katılımcıların sıklığı Tablo 1'de verilmiştir.

Ramazan öncesine göre Ramazan sonrasında paranoid düşünce (%23,4'den %14,3'e) ve psikotizm belirtilerindeki sıklıkta (%28,6'dan %19,5'e) istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu saptanmıştır (Tablo 1).

GSA ve KSE den aldıkları ortalama puanların Ramazan ayı öncesi ve sonrasına karşılaştırılmasına ait veriler Tablo 2'de sunulmuştur. Katılımcıların Ramazan sonrası Ramazan öncesine göre KSE alt ölçeklerinden obsesif kompulsif belirti ve paranoid düşünce ortalama puanlarında ve KSE global indekslerinden Rahatsızlık Ciddiyeti ve Semptom Rahatsızlık İndeksi ortalama puanlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu saptandı. Ramazan ayının paranoid düşünce ve Semptom Rahatsızlık İndeksine küçük düzeyde etki gösterdiği bulundu.

GSA ve KSE alt ölçeklerinin kesme değerine göre cinsiyetler arasında karşılaştırılmasına ait veriler Tablo 3'de verilmiştir. Erkek katılımcılarda Ramazan öncesine göre Ramazan sonrası GSA ve KSE alt ölçeklerinden anksiyete,

paranoid düşünce ve psikotizm sıklığında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır. Ramazan öncesi GSA kesme değeri üzerinde olan erkek katılımcıların oranı %56,8, Ramazan sonrası %40,5'dir. Erkeklerde Ramazan öncesi; anksiyete %40,5, paranoid düşünce %35,1 psikotizm % 43,2 oranında saptanmıştır. Ramazan sonrası bu oranlar sırası ile %24,3, %16,2 ve %24,3 tespit edilmiştir. Kadın katılımcılarda Ramazan ayı öncesi ve sonrası KSE'nin hiçbir alt parametresinde ve GSA' da sıklık açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir.

Ramazan öncesi obsesif kompulsif belirti, kişiler arası duyarlılık, hostilite, fobik anksiyete, paranoid düşünce, psikotizm, ek maddeler ve Rahatsızlık Ciddiyeti İndeksi ortalama puanları erkek katılımcılarda anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir. Ramazan sonrasında ise kadınlara göre erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseklik kişiler arası duyarlılık, fobik anksiyete ve ek maddelerin ortalama puanlarında tespit edilmiştir (Tablo4).

Cinsiyete Göre Ramazan öncesi ve Ramazan sonrası GSA ve KSE ortalama puanları ve değişim ile ilişkili veriler Tablo 5'de sunulmuştur. Erkeklerde KSE alt ölçeklerinden kişiler arası duyarlılık, depresyon, paranoid düşünce ve KSE global ölçekleri ve GSA ortalama puanları Ramazan öncesine göre Ramazan ayı sonrasında anlamlı derecede düşük saptanmıştır. GSA, KSE' de kişiler arası duyarlılık, depresyon, paranoid düşünce, psikotizm alt ölçekleri ve tüm global indekslerdeki değişime Ramazan orucunun etki büyüklüğünün küçük derecede olduğu tespit edilmiştir. Kadın katılımcılarda Ramazan ayı öncesi ve sonrasında GSA ve KSE ortalama puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı, Ramazan orucunun KSE Semptom rahatsızlık İndeksine etki büyüklüğünün küçük düzeyde olduğu saptanmıştır.

TARTIŞMA

Çalışmamızda genç erişkin sağlık çalışanlarında Ramazan

Tablo 1: Tüm Katılımcıların Ramazan Öncesi ve Sonrası GSA ve KSE'den aldıkları puanlara göre kesme değerinin üzerinde olanların dağılımı ve oranı

	Ramazan Öncesi n (%)	Ramazan Sonrası n (%)	P
Genel Sağlık Anketi	43 (% 55.8)	37 (% 48.1)	0.263
Somatizasyon	22 (% 28.6)	22 (%28.6)	1.000
Obsesif-kompulsif belirtiler	18 (%23.4)	15 (%19.5)	0.549
Kişiler arası duyarlılık	18 (%23.4)	16 (%20.8)	0.754
Depresyon	17 (%22.1)	16 (%20.8)	1.000
Anksiyete	24 (%31.2)	19 (%24.7)	0.267
Hostilite	20 (%26)	18 (%23.4)	0.774
Fobik anksiyete	25 (%32.5)	19 (%24.7)	0.180
Paranoid düşünce	18 (%23.4)	11 (%14.3)	0.039
Psikotizm	22 (%28.6)	15 (%19.5)	0.039
Ek maddeler	19 (%24.7)	16 (%20.8)	0.549
Rahatsızlık Ciddiyeti İndeksi	0	0	-
Belirti Toplamı	23 (%29)	20 (%26)	0.453
Semptom rahatsızlık indeksi	3 (%3.9)	0	-
Ki-kare testi			

Tablo 2: Tüm Katılımcıların Ramazan Öncesi ve Ramazan Sonrası GSA ve KSE Ortalama Puanları

	Ramazan Öncesi Ort± (SS)	Ramazan Sonrası Ort ± (SS)	P	E.S(d)
Genel Sağlık Anketi	1.77 ±2.35	1.56 ±2.3	0.116	0.09
Somatizasyon	0.44 ±0.60	0.42 ±0.53	0.852	0.03
Obsesif-kompulsif belirtiler	0.78 ±0.59	0.68 ±0.64	0.049	0.16
Kişiler arası duyarlılık	0.6 ±0.6	0.5 ±0.6	0.078	0.16
Depresyon	0.58 ±0.63	0.51 ±0.61	0.280	0.11
Anksiyete	0.53 ±0.52	0.5 ±0.59	0.629	0.05
Hostilite	0.67 ±0.76	0.58 ±0.62	0.108	0.12
Fobik anksiyete	0.35 ±0.41	0.3 ±0.42	0.188	0.12
Paranoid düşünce	0.69 ±0.63	0.56 ±0.6	0.012	0.21
Psikotizm	0.45 ±0.53	0.4 ±0.48	0.257	0.09
Ek maddeler	0.61 ±0.67	0.5 ±0.6	0.059	0.17
Rahatsızlık Ciddiyeti	0.11 ±0.09	0.1 ±0.09	0.013	0.11
Belirti Toplamı	19.14 ±12.6	17.5 ±13.6	0.102	0.12
Semptom rahatsızlık indeksi	0.30 ±0.20	0.24 ±0.1	0.012	0.37
Ort ± (SS): Ortalama± (Standart Sapma), t testi, paired t testi, Wilcoxon testi, etki büyüklüğü analizi				

Tablo 3: Cinsiyete göre Ramazan Öncesi ve Ramazan Sonrası GSA ve KSE'den elde edilen puanların Kesme Değerine Göre Dağılımı ve Oranı

	Ramazan Öncesi			Ramazan Sonrası		
	Erkek n:37 Ort ± (SS)	Kadın n:40 Ort ± (SS)	P	Erkek n:37 Ort ± (SS)	Kadın n:40 Ort ± (SS)	P
Genel Sağlık Anketi	21(%56.8)	15(%40.5)	0.031	22(%55)	22(%55)	1.000
Somatizasyon	13(% 35.1)	11(%29.7)	0.69	9(%22.5)	11 (%27.5)	0.69
Obsesif kompulsif Belirtiler	13(% 35.1)	8(%21.6)	0.063	5 (%12.5)	7 (%17.5)	0.069
Kişiler arası duyarlılık	13(% 35.1)	9(% 24.3)	0.22	5 (%12.5)	7 (%17.5)	0.700
Depresyon	10 (%27)	9(% 24.3)	1.000	7(%17.5)	7 (%17.5)	1.000
Anksiyete	15 (%40.5)	9(% 24.3)	0.031	9(%22.5)	10(%25)	1.000
Hostilite	14(%37.8)	9(% 24.3)	0.125	6 (%15)	9 (%22.5)	0.375
Fobik anksiyete	16 (%43.2)	12(%32.4)	0.344	9 (%22.5)	7 (%17.5)	0.625
Paranoid düşünce	13(%35.1)	6(%16.2)	0.016	5 (%12.5)	5 (%12.5)	1.000
Psikotizm	16(%43.2)	9(%24.3)	0.016	6 (%15)	6 (%15)	1.000
Ek maddeler	13(%35.1)	11 (%29.7)	0.727	6 (%15)	5 (%12.5)	1.000
Rahatsızlık Ciddiyeti İndeksi	0	0	-	0	0	-
Belirti Toplamı	15(%40.5)	10(%27)	0,063	8 (%20)	10 (%25)	0.50
Semptom rahatsızlık İndeksi	0	0	-	0	0	-
Mcneamar testi						

Tablo 4: Ramazan Öncesi ve Ramazan Sonrası Cinsiyetler arası GSA ve KSE ortalama Puanlarının Karşılaştırması

	Ramazan Öncesi			Ramazan Sonrası		
	Erkek n:37 Ort ± (SS)	Kadın n:40 Ort ± (SS)	P	Erkek n:37 Ort ± (SS)	Kadın n:40 Ort ± (SS)	P
Genel Sağlık Anketi	2.02 ±2.02	1.5±2.31	0.304	1.19 ±1.74	1.92±2.67	0.058
Somatizasyon	0.53 ±0.69	0.36±0.48	0.074	0.42±0.55	0.43±0.51	0.566
Obsesif kompulsif belirtiler	0.9 ±0.64	0.66±0.50	0.050	0.65±0.61	0.69±0.67	0.815
Kişiler arası duyarlılık	0.78 ±0.68	0.41±0.48	0.005	0.59±0.69	0.41±0.51	0.09
Depresyon	0.69 ±0.74	0.49±0.51	0.193	0.55±0.63	0.48±0.59	0.518
Anksiyete	0.63 ±0.55	0.43±0.48	0.116	0.53±0.65	0.46±0.53	0.274
Hostilite	0.91 ±0.91	0.45±0.50	0.008	0.64±0.65	0.52±0.60	0.938
Fobik anksiyete	0.46 ±0.48	0.24±0.31	0.012	0.42±0.52	0.20±0.23	0.009
Paranoid düşünce	0.81 ±0.72	0.57±0.52	0.021	0.64±0.65	0.50±0.53	0.614
Psikotizm	0.59 ±0.61	0.32±0.41	0.002	0.47±0.49	0.33±0.46	0.445
Ek maddeler	0.75 ±0.73	0.48±0.60	0.033	0.61±0.67	0.39±0.52	0.042
Rahatsızlık Ciddiyeti	0.133 ±0.1	0.082±0.07	0.01	0.11±0.1	0.08±0.09	0.434
Belirti Toplamı	22.57 ±12.88	15.98±11.63	0.42	18.83±14.67	16.62±12.62	0.196
Semptom rahatsızlık indeksi	0.3 ±0.12	0.29±0.25	0.1790	0.26±0.11	0.22±0.09	0.502
Ort ± (SS): Ortalama± (Standart Sapma) t testi, Mann Whitney U testi						

Tablo 5: Cinsiyete Göre Ramazan Öncesi ve Ramazan Sonrası GSA ve KSE ortalama puanları ve değişim

	Erkek n:37				Kadın n:40			
	Öncesi Ort ± (SS)	Sonrası Ort ± (SS)	P	E.S.(d)	Öncesi Ort ± (SS)	Sonrası Ort ± (SS)	P	E.S.(d)
Genel Sağlık Anketi	2.02 ±2.02	1.19 ±1.74	0.002	0.39	1.5±2.31	1.92±2.67	0.5	0.16
Somatizasyon	0.53 ±0.69	0.42±0.55	0.157	0.17	0.36±0.48	0.43±0.51	0.2	0.14
Obsesif Kompulsif Belirtiler	0.9 ±0.64	0.65±0.61	0.001	0.39	0.66±0.50	0.69±0.67	0.722	0.05
Kişiler arası duyarlılık	0.78 ±0.68	0.59±0.69	0.033	0.27	0.41±0.48	0.41±0.51	0.700	0.00
Depresyon	0.69 ±0.74	0.55±0.63	0.115	0.20	0.49±0.51	0.48±0.59	0.915	0.01
Anksiyete	0.63 ±0.55	0.53±0.65	0.223	0.16	0.43±0.48	0.46±0.53	0.443	0.05
Hostilite	0.91 ±0.91	0.64±0.65	0.200	0.341	0.45±0.50	0.52±0.60	0.326	0.126
Fobik anksiyete	0.46 ±0.48	0.42±0.52	0.722	0.07	0.24±0.31	0.20±0.23	0.340	0.14
Paranoid düşünce	0.81 ±0.72	0.64±0.65	0.045	0.24	0.57±0.52	0.50±0.53	0.108	0.13
Psikotizm	0.59 ±0.61	0.47±0.49	0.107	0.21	0.32±0.41	0.33±0.46	0.818	0.02
Ek maddeler	0.75 ±0.73	0.61±0.67	0.114	0.19	0.48±0.60	0.39±0.52	0.300	0.16
Rahatsızlık Ciddiyeti İndeksi	0.133 ±0.1	0.11±0.1	0.005	0.23	0.083±0.07	0.083±0.085	0.502	0.00
Belirti Toplamı	22.57 ±12.88	18.83±14.67	0.016	0.27	15.98±11.63	16.62±12.62	0.956	0.05
Semptom rahatsızlık indeksi	0.3 ±0.12	0.26±0.11	0.014	0.34	0.29±0.25	0.22±0.09	0.361	0.37

paired t testi, Wilcoxon testi, etki büyüklüğü analizi

TARTIŞMA

Çalışmamızda genç erişkin sağlık çalışanlarında Ramazan ayından bir hafta önce ve bir hafta sonrasında depresif belirti ve genel psikiyatrik semptomlar değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılarda Ramazan ayından bir hafta sonra paranoid düşünce ve psikotizm sıklığında, obsesif kompulsif belirti ve paranoid düşünce düzeyinde anlamlı azalma olduğu, ramazan orucunun paranoid düşüncenin azalmasına etkisinin küçük boyutta olduğu saptanmıştır. Ayrıca katılımcıların var olduğunu algıladıkları psikiyatrik belirtilerden duydukları sıkıntının ağırlıklı ortalama puanlarına Ramazan orucunun etkisinin küçük düzeyde olduğu ve belirtilerinden duydukları sıkıntıda anlamlı azalma olduğu bulunmuştur. Orucun psikolojik duruma etkisi ile ilişkili olarak, dışsal ödüllerden bireyin kendi isteği ile feragat etmesinin zihinsel uyanıklık, sakinlik duygusu, ruh sağlığında iyilik haline katkı sağladığı varsayımında bulunmaktadır.¹¹ Filogenetik açıdan oruç tutma sırasındaki ruhsal iyilik halinin hayatta kalmak ve besin aramak için uyarlanabilir bir mekanizmayı temsil edebileceği düşünülmektedir.¹¹ Böylelikle aşırı beslenme-

nin aksine, oruçla birlikte, kıtlıkla başa çıkmak üzere devreye giren adaptif mekanizmalar insanda fiziksel ve ruhsal belirtilerde iyileşmeye neden olabilir.¹¹ Genelde toplumun genç erişkin kesiminde yapılan ve çalışmamıza benzer çalışma desenlerinde Ramazan ayı öncesinde ve sonrasında genel psikiyatrik belirtilerin değerlendirildiği ölçekler kullanılarak yapılan (örneğin GSA, SCL-90 gibi) gözlemsel çalışmalarda ramazan orucunun ruh sağlığı üzerine olumsuz etkisinin olmadığı veya olumlu etkisinin olabileceği bildirilmiştir.²⁰⁻²⁵

Araştırmamızın en önemli bulgusu Ramazan öncesi kadınlara kıyasla erkek katılımcıların obsesif kompulsif belirtiler, kişiler arası duyarlılık, hostilite, fobik anksiyete, paranoid düşünce ve psikotizm seviyesinin anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmesi ve Ramazan ayı sonrasında ise kişiler arası ilişkiler, hostilite, paranoid düşünce ve psikotizm düzeyinde erkek ve kadın cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmamış olmasıdır. Erkek katılımcılarda Ramazan öncesinde sonrasına göre depresyon, anksiyete, paranoid düşünce, psikotizm semptomlarında azalma gözlenirken,

kadın katılımcılarda psikiyatrik belirtilerde anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır. Ayrıca erkeklerde belirtilerden duyulan sıkıntı, algıladıkları belirti çeşitliği ve algıladıkları belirtilerinden duydukları sıkıntının ağırlıklı ortalamasını yansıtan KSE global ölçek puanlarında da azalma gözlemlenmiştir. Ramazan'ın erkeklerdeki azalan belirtilere etkisinin küçük düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Özetle çalışmamızda Ramazan orucundan sonra kadınlarda ruh sağlığı üzerinde olumsuz bir etki gözlenmezken, erkeklerde bazı psikiyatrik belirtilerde iyileşme olduğu tespit edilmiştir. Shafi ve ark.'nın yürüttüğü bir araştırmada, ruh sağlığı üzerine ramazan orucunun erkeklerde daha fazla iyileştirici özellik gösterdiği gözlemlenmiş ancak araştırmaya alınan katılımcıların çoğunu kadınlar oluşturduğu için istatistiksel anlamlılık değerlendirilmemiştir.²⁵ Sağlıklı bir örnekleme belirlediğimiz grupta cinsiyetler arası ruhsal belirtilerdeki bu farklılık öncelikle cinsiyet rollerinin evrimsel süreci ile ilişkilendirilebilir. İlk çağlarda rekabeti ve fiziksel olarak güçlü olmayı gerektiren besin arama davranışı erkeğin üstlendiği bir görevdi.²⁶ Dolayısıyla kişiler arası duyarlılık, hostilite, paranoid düşünce, psikotizm gibi toplumsal risk ve tehlikelerle ilişkilendirilebilecek belirtilerin erkeklerde daha yüksek saptanması üstlenilen cinsiyet rollerinin sonucu ile ilişkili olarak gelişen adaptasyona bağlı olabilir ve orucun erkeklerde sosyal ilişkilerde iyileşme üzerinden toplumsal açıdan olumlu sonuçlar yaratabileceği çıkarımı yapılabilir. Ramazan ayında erkek katılımcılar ile yapılan çalışmaları incelediğimizde; bir çalışmada 12 sağlıklı erkek katılımcı Ramazan ayından bir hafta öncesinde ve Ramazan ayından iki hafta sonra değerlendirilmiş ve ramazan orucunun bilişsel fonksiyonlar üzerine koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir.²⁷ 14 sağlıklı erkeğin ramazan ayından 10 gün önce, Ramazan ayının son 10 gününde ve Ramazan ayından 20 gün sonra incelendiği bir çalışmada da yorgunluk ve zihinsel stresin ramazan orucu ile olumsuz olarak etkilenmediği sonucuna ulaşılmıştır.²⁹ Almanya'da sağlıklı erkek katılımcıların değerlendirildiği çalışmada da Ramazan ayı ortasından itibaren Ramazan ayı sonuna doğru duygu durumu ve yorgunlukta iyileşme olduğu gözlemlenmiştir. Ramazan orucunun ruh hali, yorgunluk ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi açısından faydalar sağlayabileceği bildirilmiştir.²⁹ Ramazan orucu ile kadınların ruhsal durumunu değerlendiren çalışmalara bakıldığında bir çalışmada ramazan orucunun kadınlarda subjektif iyilik halinde azalmayı da kapsayan yorgunluğu arttırdığı, genç kadın atletlerin dahil edildiği başka bir çalışmada ise ramazan orucu sırasında bilişsel işlevlerin olumsuz etkilenmediği bildirilmiştir.^{3,30} Biz de çalışmamızda oruç tutan sağlıklı kadın katılımcılarda Ramazan ayından bir hafta sonrasında ruhsal belirtilerde anlamlı fark oluşturacak düzeyde bir etki gözlemlenmedi. Kadınların erkeklere göre gebelik, emzirme gibi fizyolojik zorluklarla karşı karşıya kaldığı ve stresör faktörlere karşı ek fizyolojik adaptasyonlar gösterdiği bilinmektedir. Bir araştırmada kadınların erkeklere oranla daha düşük oranda açlıktan, daha yüksek oranda tokluktan etkilendiği bildirilmiştir. Bu durumun yeme davranışını kontrol eden hipotalamustaki alanlar ve iştah düzenlemesini etkileyen estradiol gibi seks hormonlarının konsantrasyonundaki farktan kaynaklandığı düşünülmektedir.³¹ Ayrıca oruç ile ilişkili yapılan bir Difüzyon Tensor Görüntüleme çalışmasında en az 3 hafta süreli orucun ardından beyinde mikro-yapısal değişiklikler ortaya çıktığı belirlenmiştir.³² İslami kurallara göre kadınların menstruasyon döneminde oruç tutmuyor olması da fizyolojik olarak strese adaptasyon sürecinde aksama yaratabilir. Bu bilgiler doğrultusunda erkeklerin oruç tutarak adaptasyon mekanizmalarından daha fazla etkilendiği çıkarımı yapılabilir. Strese yanıt da cinsiyetler açısından farklı fizyolojik yanıtlarının olduğu temeli ile çalışmamızın sonuçları uyumla birlikte, orucun iyileştirici etkilerinin aslında bedensel olarak bir adaptasyon sürecini kapsadığı bu yüzden ruh sağlığına olumlu etkilerin ortaya çıkışının bu sürecin sonunda gözlemlenebileceğini varsayabiliriz.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında Ramazan ayı içinde ruhsal bulguları değerlendirmemiş olmamız ve oruç tutmayan kontrol grubunun çalışmaya dahil edilmemesi yer alabilir. Besin kısıtlamasına yanıt olarak fizyolojik değişim sonrası ruhsal belirtilerdeki değişimi değerlendirirken ek

bedensel veya hormonal değişimleri takip etmemiş olmamız da kısıtlılıklarımız arasındadır. Son olarak Ramazan orucu sadece yemenin kontrolü değil, zihinsel kontrolü de içeren bir ibadettir.²¹ Yeme kontrolünde prefrontal korteksin de dahil olduğu göz önüne alındığında³³, katılımcıların din ile ilişkili bilişlerinin ve diğer ritüellerinin de sonuçlarımıza aracılık edip etmediğinin incelenmemiş olması kısıtlılıklarımızdandır.

SONUÇ

Çalışmamızın sonuçları sağlıklı erişkinlerde Ramazan orucunun psikiyatrik semptomlara olumsuz etki göstermediğini ve erkek katılımcılarda ruh sağlığını iyileştirici etkilerinin olabileceğini desteklemektedir.¹¹ Fizyolojik bir stres etkeni olarak Ramazan orucunun ruhsal ve bedensel savunma mekanizmalarını harekete geçirerek organizmanın dayanıklılığını arttırdığı ve ruh sağlığı üzerine olumlu etkilerde bulunduğu söylenebilir.

Araştırmamızın etik kurul onayı T.C İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu'nun 30.07.2019 tarihli oturumundan, 2019/246 araştırma protokol numarası ile alınmıştır.

Kaynaklar

1. Şentürk L, Yazıcı S. *Diyanet İslam İlmihali*, 7.baskı, Ankara: Diyanet İşleri Başkanlığı: 2000. s:240.
2. Karaağaoğlu N, Yücecan S. *Oruç Tutan Bireylerin Ramazan'da ve Ramazan Bayramı'nda Besin Tüketim Durumları. Beslenme ve Diyet Dergisi* 1999; 28: 29-38.
3. Owayolu Ö, Owayolu N, Taşan E. *Does Ramadan fasting affect fatigue in nurses?. Holis Nurs Pract* 2016; 30:222-226.
4. Erdem O. *The investigation of the effects of Ramadan fasting on the mood state of healthy volunteer persons. Family Practice and Palliative Care* 2018; 3:1-6.
5. Beshyah SA, Hajjaji IM, Ibrahim WH, et al. *The year in Ramadan fasting research (2017): a narrative review. Ibmosina J Med Biomed Sci* 2018; 10:39-53.
6. Chehovich C, Demler TL, Leppien E. *Impact of Ramadan fasting on medical and psychiatric health. Int Clin Psychopharmacol* 2019; 34:317-322.
7. Mattson MP, Longo VD, Harvie M. *Impact of intermittent fasting on health and disease processes. Ageing Res Rev* 2017; 39:46-58.
8. Cherif A, Roelands B, Meuseur R, Chamari K. (2016). *Effects of intermittent fasting, caloric restriction, and Ramadan intermittent fasting on cognitive performance at rest and during exercise in adults. Sports Med* 2016; 46: 35-47.
9. Mager DE, Wan R, Brown M, Cheng A, Wareski P, Abernethy DR, Mattson MP. *Caloric restriction and intermittent fasting alter spectral measures of heart rate and blood pressure variability in rats. FASEB J* 2006; 20:631-637.
10. Halagappa VKM, Guo Z, Pearson M et al. *Intermittent fasting and caloric restriction ameliorate age-related behavioral deficits in the triple-transgenic mouse model of Alzheimer's disease. Neurobiol Dis* 2007; 26: 212-220.
11. Fond G, Macgregor A, Leboyer M, Michalsen A. *Fasting in mood disorders: neurobiology and effectiveness. A review of the literature. Psychiatry Res* 2013; 209: 253-258.
12. Shojai M, Ghanbari F, Shojai N. *Intermittent fasting could ameliorate cognitive function against distress by regulation of inflammatory response pathway. J Adv Res* 2017; 8:697-701.
13. Nikolai S, Pallauf K, Huebbe P, Rimbach G. *Energy restriction and potential energy restriction mimetics. Nutr Res Rev* 2015;28:100-120.
14. Martin B, Mattson MP, Maudsley S. *Caloric restriction and intermittent fasting: two potential diets for successful brain aging. Ageing Res Rev* 2006; 5: 332-353.
15. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5*)*. American Psychiatric Pub: 2013.
16. Goldberg DP. *The detection of psychiatric illness by questionnaire. Maudsley monograph* 1972; 21.
17. Kılıç C. *Genel Sağlık Anketi: Geçerlik ve güvenilirlik çalışması. Turk Psikiyatri Derg* 1996; 7:3-11.
18. Derogatis LR. *The Brief Symptom Inventory (BSI): Administration, scoring and procedures manual. Minneapolis, MN, National Computer System, 1993.*
19. Sahin, N, Durak A. *Kisa Semptom Envanteri (Brief Symptom Inventory-BSI): Turk Gencleri Icin Uyarlanmasi. Turk Psikoloji Dergisi* 1994.
20. Kazemi M, Karimi S I M A, Ansari A, Negahban T, Hosseini S H, Vazirinejad R. *The Effect of Ramadan Fasting on Psychological Health and Depression in Sirjan Azad University Students. Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences* 2006; 5:117-122.
21. Gilvand A, Fatahiasi J. *Studying effect of fasting during Ramadan on mental health of university students in Iran: A review. J Res Med Dent Sci* 2018; 6: 205-9.
22. Javanbakt M, Ziaee SA, Homam SM, Rahnama A. *Effect of Ramadan Fasting on Self-Esteem and Mental Health of Students. The Quarterly Journal of Fundamentals of Mental Health* 2010; 11: 266-73.
23. Moghadamnia M, Maghsoudi SH. *A survey of effects of fasting in Ramadan on the level of stress. Journal Of Guilan University Of Medical Sciences* 2004; 3: 54-60.
24. Nikfarjam M, Noormohammadi MR, Mardanpour Shahrekordi E, Esmaeili Vardanjani S A, HasanPour-Dehkordi, A. *The effect of fasting on emotional intelligence in clergies in Shahrekord seminary. Journal of Shahrekord Uuniversity of Medical Sciences* 2013;15.
25. Shafie N, Allahtavakoli M, Rafati F, Kazemi MAJID. *Effect of Ramadan Fasting on Mental Health of Nursing Students in Jiroft Nursing College. Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences* 2007; 6: 73-78.
26. Yılmaz S. *Toplumsal Cinsiyet Rollerinin Günlük Hayattaki Yansımaları: Çorum/Alaca Örneği. İmgelem* 2018; 2:59-79.
27. Iqbal M, Jamea AA, Alonso-Alonso M, Al-Regaiey KA, Bashir S. *Cortical thickness, neuro-cognitive, and body composition effects of fasting during Ramadan. J Res Med Sci* 2019; 24.
28. Boukhris O, Trabelsi K, Shephard RJ, et al. *Sleep patterns, alertness, dietary intake, muscle soreness, fatigue, and mental stress recorded before, during and after Ramadan observance. Sports* 2019; 7: 118.
29. Nugraha B, Ghashang SK, Hamdan I, Gutenbrunner C. *Effect of Ramadan fasting on fatigue, mood, sleepiness, and health-related quality of life of healthy young men in summer time in Germany: A prospective controlled study. Appetite* 2017; 111:38-45.
30. Ghayour Najafabadi M, Rahbar Nikoukar L, Memari A, Ekhtiari H, Beygi S. *Does ramadan fasting adversely affect cognitive function in young females?. Scientifica* 2015; 2015.
31. Steyn FJ, Tolle V, Chen C, Epelbaum J. *Neuroendocrine regulation of growth hormone secretion. Comprehensive Physiology* 2011; 6: 687-735.
32. De Lauzon B, Romon M, Deschamps V et al. *The Fleurbaix Laventie Ville Sante (FLVS) study group: the three-factor eating questionnaire-R18 is able to distinguish among different eating patterns in a general population. J. Nutr* 2004; 2380: 2372-2004.
33. Del Parigi ANGELO, Gautier JF, Chen K et al. *Neuroimaging and obesity: mapping the brain responses to hunger and satiation in humans using positron emission tomography. Ann N Y Acad Sci* 2002; 967:389-397.

Pediyatrik Suprakondiler Humerus Kırıklarında Açık Redüksiyon ve Perkütan Pinleme İle Kapalı Redüksiyon ve Perkütan Pinleme Sonuçlarının Karşılaştırılması

Comparison of Open Reduction with Percutaneous Pinning and Closed reduction with Percutaneous Pinning Results in Pediatric Supracondylar Humerus Fractures

Ahmet Çağrı Uyar¹, Mümin Karahan², Ahmet Taha Bitlis¹, Ulaş Serarslan¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye

² Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Sakarya, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Mümin Karahan

Adnan Menderes Caddesi Sağlık Sokak No: 195 Adapazarı

T: +90 264 888 40 00

E-mail : karahanli_190@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 08.04.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 03.05.2021

Orcid :

Ahmet Çağrı Uyar <https://orcid.org/0000-0002-8905-6320>

Mümin Karahan <https://orcid.org/0000-0002-2137-2634>

Ahmet Taha Bitlis <https://orcid.org/0000-0002-0459-8367>

Ulaş Serarslan <https://orcid.org/0000-0002-6693-9737>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(2):347-352) DOI: 10.31832/smj.911539

Öz

Amaç	Çalışmamızın amacı kliniğimizde suprakondiler humerus kırığı tanısı alarak cerrahi olarak tedavi edilen ve cerrahi sonrası poliklinik takibi yapılan hastalardan açık ve kapalı redüksiyon uygulananların tedavi sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi ve karşılaştırılmasıdır.
Gereç ve Yöntem	2014 –2020 tarihleri arasında kliniğimizde suprakondiler humerus kırığı tanısı ile cerrahi tedavi uygulanmış 2-10 yaş arası çocuklar değerlendirilmeye alındı. Kırık redüksiyonu kapalı uygulanan (Grup 1) ve açık uygulanan (Grup 2) olarak iki gruba ayrılan hastaların klinik ve radyolojik sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Bu değerlendirme için Flynn kriterleri kullanıldı. Kırıkların sınıflandırılmasında Gartland sınıflandırması kullanıldı.
Bulgular	Hastaların 64 (%44,4)'ü kız, 80 (%55,6)'i erkek idi. Hastaların yaş ortalaması 5,39±2,22'dir. 108 (%75) hasta kapalı redüksiyon sonrası perkütan pinleme (Grup 1) ile, 36(%25) hasta açık redüksiyon ile perkütan pinleme (Grup 2) tekniği ile tedavi edildi. Yapılan istatistiksel değerlendirmede; gruplar arasında Flynn kriterleri-kozmetik faktörler yönünden anlamlı farklılık bulunmuştur(p=0,004). Grup 2'de kozmetik faktörün orta-kötü olma sıklığı %13,9 iken, Grup 1'de %0,9 dur. Gruplar arasında "Flynn-Fonksiyonel faktör" yönünden incelendiğinde aralarında anlamlı fark bulunamamıştır (p=0,057).
Sonuç	Suprakondiler humerus kırıklarının tedavisinde amaç dirsek eklem hareket açıklığını tam olarak sağlamak, nörovasküler yaralanmaların önüne geçerek fonksiyonel ve kozmetik açıdan mükemmel sonuçlar elde etmektir. Açık redüksiyonun komplikasyonlarından kaçınmak bakımından ilk tercih kapalı redüksiyon ve perkütan fiksasyon olmasına karşın kapalı redüksiyon sağlanamayan kırıklarda açık redüksiyon uygulanabilir. Uygun kırık redüksiyonu sağlanarak stabil kırık tespiti yapıldığında her iki yaklaşımda da sonuçlar benzer ve tatminkardır.
Anahtar Kelimeler	Suprakondiler humerus ;Pediyatrik kırıklar; Redüksiyon

Abstract

Objective	The aim of our study is to retrospectively evaluate and compare the treatment results of patients who underwent open and closed reduction among the patients who were diagnosed with supracondylar humerus fractures and treated surgically and were followed up in the outpatient clinic after surgery.
Materials and methods	Children, aged 2-10 years, who underwent surgery with the diagnosis of supracondylar humerus fracture between 2014 and 2020 were evaluated. The clinical and radiological results of the patients who were divided into two groups as closed fracture reduction (Group 1) and open (Group 2) were retrospectively evaluated. Flynn criteria were used for this evaluation. Gartland classification was used for the classification of the fractures.
Results	64 (44.4%) of the patients were female and 80 (55.6%) were male. The average age of the patients was 5.39 + -2.22. 108 (75%) patients were treated with percutaneous pinning (Group 1) after closed reduction, 36 (25%) patients were treated with open reduction and percutaneous pinning (Group 2) technique. A statistically significant difference was found between the groups in terms of Flynn criteria-cosmetic factors (p = 0.004). The frequency of having moderate-severe cosmetic factor in Group 2 was 13.9%, while it was 0.9% in Group 1. When the groups were examined in terms of "Flynn-Functional factor", no significant difference was found between them (p = 0.057).
Conclusion	The aim of the treatment of supracondylar humerus fractures is to provide full range of motion of the elbow joint and to achieve excellent functional and cosmetic results by preventing neurovascular injuries. Although the first choice in treatment is closed reduction and percutaneous fixation, open reduction can be applied in fractures where closed reduction cannot be achieved. When stable fracture fixation is made with appropriate fracture reduction, the results are similar and satisfactory in both approaches.
Keywords	Supracondylar humerus; Pediatric fractures; Reduction

GİRİŞ

Suprakondiler humerus kırıkları en sık karşılaşılan çocukluk dönemi kırıklarıdır ve genellikle 3-10 yaşlar arasında görülmektedir.^{1,2,3} Çocuklarda dirsek çevresi kırıklarının yaklaşık olarak %50'sini oluşturmaktadır.¹ Genel olarak açık el üzerine düşme sonrası ekstansiyon tipi kırık olurken nadiren fleksiyonda dirsek üzerine düşme ile fleksiyon tipi kırıklar oluşur. Suprakondiler humerus kırıklarında en sık kullanılan sınıflandırma Gartland sınıflandırmasıdır.^{4,5} Bu sınıflandırma kırıkları üç tipe ayırmaktadır; Tip1 non deplase kırıkları, tip 2 posterior korteksin sağlam olduğu ve farklı derecelerde açılanması olan kırıkları, tip 3 ise kortikal devamlılığın tamamen bozulduğu kırıkları tanımlamaktadır.⁵ Bu kırıklarda, hasta ilk görüldüğünde nörolojik ve vasküler muayene yapılması önemlidir. Suprakondiler humerus kırıklarının tedavisinde nondeplase (Gartlant Tip 1) kırıklar ve açılanması fazla olmayan Gartlant Tip 2 kırıklar konservatif olarak tedavi edilebilmektedir. Açılanması fazla olan Gartlant Tip 2 kırıklar ve Gartlant Tip 3 kırıklarda ise cerrahi tedavi tercih edilmektedir.⁶ Suprakondiler humerus kırıklarının cerrahi tedavisi ortopedi uzmanlarının günlük pratiğinde sıkça uygulanmasının yanında, tercih edilecek cerrahi yöntem ile ilgili reduksiyonun açık ya da kapalı yapılması, pin konfigürasyonu gibi durumlar klinik tecrübeye göre farklılık göstermektedir.^{2,6,7,8,9,10}

Pediatrik suprakondiler humerus kırıklarında nörolojik ve vasküler yaralanmalar, kompartman sendromu, enfeksiyon, kontraktür gelişmesi, kübitus varus, kübitus valgus deformiteleri gibi komplikasyonlar görülmektedir.¹¹

Çalışmamızın amacı kliniğimizde suprakondiler humerus kırığı tanısı olarak cerrahi olarak tedavi edilen ve cerrahi sonrası poliklinik takibi yapılan hastalardan açık ve kapalı reduksiyon uygulananların tedavi sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi ve karşılaştırılmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

2014 –2020 tarihleri arasında kliniğimizde suprakondiler

humerus kırığı tanısı ile tedavi edilen hastalar değerlendirildi. Çalışmaya 2-10 yaş arasında olan ve cerrahi tedavi uygulanan hastalar dahil edildi. Bu yaş aralığında olmayan ve konservatif tedavi edilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Takibe gelmeyen ve hastane veri sisteminde verilerinde eksiklik olan hastalar da çalışmadan hariç tutuldu. Kırık reduksiyonu kapalı uygulanan (Grup 1) ve açık uygulanan (Grup 2) olarak iki gruba ayrılan hastalar, yaş, cinsiyet, kırık tipi, uygulanan cerrahi yöntem, hastanede kalış süresi, erken dönem komplikasyonlar, takip süresi, malunion olup olmaması, dirsek taşıma açısı değişimi ve Flynn skorları bakımından retrospektif olarak değerlendirildi. Kırıkların sınıflandırılmasında Gartland sınıflandırması kullanıldı.

Tüm hastalar cerrahi uygulanması sonrasında uzun kol ateli ile takip edildi. 4-6 haftada yeterli kaynama tespit edilen hastalarda pinler çekilerek atel çıkarıldı ve hareket başlandı. Hastalar direkt radyografi ile malunion açısından değerlendirildi. Gonyometre ile sağlam taraf ile karşılaştırma yapılarak eklem hareket açıklıkları ve dirsek taşıma açıları kaydedildi. Fonksiyonel ve kozmetik açıdan değerlendirme için Flynn kriterleri kullanıldı (Tablo 1).

Tablo 1 : Flynn kriterleri

Sonuç	Kozmetik faktör Taşıma açısı kaybı (derece)		Fonksiyonel faktör Hareket açıklığı kaybı (derece)
	Tatmin edici	Mükemmel	0-5
İyi		6-10	6-10
Orta		11-15	11-15
Tatmin edici olmayan	Kötü	>15	>15

Çalışma kesitsel tipte tanımlayıcı bir araştırmadır. Çalışmanın etiği Sağlık Bilimleri Üniversitesi Koceli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 24.09.2020 tarihinde (2020-109 protokol numarası) alınmıştır. Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu'na uygun şekilde yürütülmüştür. Hastane arşivinde kayıtlı

verilerinde eksikliği bulunan hastalar değerlendirme dışı bırakıldı. Çalışmada tanımlayıcı istatistiklerden sürekli değişkenler için ortalama, ortanca, standart sapma, 1.çeyreklik, 3.çeyreklik kullanılırken, kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%) kullanılmıştır. Sürekli Değişkenler Normallik testlerinden Shapiro-Wilk Testi kullanılarak normalliği sınanmıştır. Sürekli değişkenler analiz edilirken normallik testine uymadığından Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler karşılaştırılırken Yates düzeltmeli Ki-kare testi, Fisher'in kesin testi ve Exact metot kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerde R*C tablolarda beklenen değer 5'in altında olan kutu sayısı, toplam kutu sayısının %20'sinden fazla olduğu durumlarda, birleştirme verilerde kayba sebep olacağından Metha ve Patel'in, Fisher's exact testini R*C tablolara uyarlayarak geliştirdikleri Exact metot kullanılmıştır. İstatiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ alınmıştır. Veriler Analizler için SPSS v20.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0; Armonk, NY, USA) paket programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya toplamda 144 hasta dahil edildi. Hastaların 64(%44,4)'ü kız, 80(%55,6)'i erkek idi. Hastaların yaş ortalaması $5,39 \pm 2,22$ 'dir. Hastaların %23,6 (n= 34)'sında Gartland Tip 2 kırık mevcut iken, %76,4 (n=110) Gartland tip 3 kırık mevcuttu. 2 hastada cerrahi tedavi öncesi distal nabızlar alınmadı; açık cerrahi sonrası distal ekstremite dolaşımı normale döndü. 108(%75) hasta kapalı redüksiyon sonrası perkütan pinleme(Grup 1) ile, 36(%25) hasta açık redüksiyon ile perkütan pinleme (Grup 2) tekniği ile tedavi edildi. Pin konfigürasyonu; 105 (%72,9) hastada iki lateral-bir medial, 28 (%19,5) hastada iki lateral, 11 (%7,6) hastada bir lateral bir medial şeklinde uygulanmıştı. Hastaların hastanede kalış süreleri ortalama 1,14 (1-2) gün, ortalama takip süreleri 17,2 (12-36) aydır. Hastaların %6,9 (n=10)'ünde erken dönem komplikasyon gelişti. Bu hastaların 8'inde pin dibi enfeksiyonu gelişti ve medikal tedavi ve pansuman ile iyileşti. 2 hastada postoperatif ulnar nöropraksi gelişti ve her iki hastada da postoperatif 3. ayda tam iyileşme gözlemlendi. Hastaların %86,1 (n= 124) 'inde

taşma açısı farkı yokken %13,9'unda (n=20) taşma açısı farkı vardı. Hastaların %4,2 (n=6)'sinde varus deformitesi, %2,1(n=3)'inde valgus deformitesi mevcuttu. Flynn fonksiyonel skoru 3 (%2,1) hastada kötü, 12 (%8,3) hastada orta, 4 (%2,8) hastada iyi, 125 (%86,8) hastada mükemmel olarak değerlendirildi. Flynn kozmetik skoru 2 (%1,4) hastada kötü, 4 (%2,8) hastada orta, 14 (%9,7) hastada iyi, 124 (%86,1) hastada mükemmel olarak değerlendirildi (Tablo 2).

Değişkenler	n (%)
Flynn fonksiyon	
Kötü	3 (2,1)
Orta	12 (8,3)
İyi	4 (2,8)
Mükemmel	125 (86,8)
Flynn kozmetik	
Kötü	2 (1,4)
Orta	4 (2,8)
İyi	14 (9,7)
Mükemmel	124 (86,1)

Yapılan istatistiksel değerlendirmede; grup 1 ve grup 2 arasında kırık tipi dağılımı bakımından anlamlı farklılık bulunmadı($p=0,365$). Yaş ve cinsiyet ile ilgili karşılaştırmada gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Hastanede kalış süreleri bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı($p=0,101$). Erken dönem komplikasyon varlığı bakımından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı($p=0,730$). Taşıma açısı değişimi yönünden incelendiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı($p=0,164$). Malunion yönünden yapılan incelemede gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı($p=0,691$). Gruplar arasında Flynn kriterleri-kozmetik faktörler yönünden yapılan değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur($p=0,004$). Grup 2'de kozmetik faktörün orta-kötü olma sıklığı %13,9 iken, Grup 1'de %0,9'dur (Tablo 3).

Tablo 3. Suprakondiler Kırık Hastalarına Uygulanan Müdahale Tipine Göre Flynn Kozmetik Durumlarının Karşılaştırılması

Değişkenler		Flynn Kozmetik Faktör		P
		Kötü-Orta n (%)	İyi-Mükemmel n (%)	
Müdahale tipi	Grup 1(Kapalı)	1 (0,9)	107 (99,1)	0,004*
	Grup 2(Açık)	5 (13,9)	31 (86,1)	

*Fisher'in kesin testi kullanıldı.

Gruplar arasında "Flynn-Fonksiyonel faktör" yönünden incelendiğinde aralarında anlamlı fark bulunamamıştır (p=0,057) (Tablo 4).

Tablo 4. Suprakondiler Kırık Hastalarına Uygulanan Müdahale Tipine Göre Flynn Fonksiyonel Durumlarının Karşılaştırılması

Değişkenler		Flynn Kozmetik Faktör		P
		Kötü-Orta n (%)	İyi-Mükemmel n (%)	
Müdahale tipi	Grup 1(Kapalı)	8 (7,4)	100 (92,6)	0,057*
	Grup 2(Açık)	7(19,4)	29 (80,6)	

*Fisher'in kesin testi kullanıldı.

Hastalarda uygulanmış olan farklı pin konfigürasyonları Flynn kriterleri, fonksiyonel ve kozmetik faktörler yönünden değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (p=1,000). Malunion, eklem hareket açıklıkları ve erken dönem komplikasyonlar yönünden değerlendirildiğinde pin konfigürasyonu ile ilgili anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

TARTIŞMA

Suprakondiler humerus kırıkları çocuklarda dirsek çevresi kırıkların yaklaşık olarak %50'sini oluşturmaktadır.^{1,2} Anatomik olarak bu bölgede korteks kalınlığındaki azalma kırıklar için zemin oluşturmaktadır.¹² Suprakondiler humerus kırıklarının tedavisinde amaç dirsek eklem hareket açıklığını tam olarak sağlamak, nörovasküler yaralanmaların önüne geçerek fonksiyonel ve kozmetik açıdan mü-

kemmel sonuçlar elde etmektir.³ Pirone ve ark. çalışmalarında açık redüksiyon uygulanan kırıklarda %22, kapalı redüksiyon uygulananlarda %5 kötü sonuç bildirmiştir.¹⁰ Diğer bir çalışmada kapalı ve açık redüksiyon ve perkütan pinleme uygulanan gruplar arasında fonksiyonel ve kozmetik açıdan anlamlı farklılık bulunamamıştır.¹³ Başka bir çalışmada kapalı redüksiyon ve perkütan fiksasyon uygulanan hastalarda Flynn kozmetik kriterlerine göre %93,4 mükemmel sonuç bildirilmiştir.³ Bizim çalışmamıza göre kapalı redüksiyon uygulanan grupta kozmetik olarak kötü sonuç olma olasılığı daha azdır. Kapalı redüksiyon grubunda mükemmel kozmetik sonuç oranı %99,1'dir. Fonksiyonel sonuçlar açısından ise gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Kapalı redüksiyon ve perkütan fiksasyon sırasında ulnar sinir yaralanması görülebilmektedir.¹⁶ Açık redüksiyon ve perkütan pinleme yöntemiyle sinir hasarına daha az rastlanmaktadır fakat açık uygulamada enfeksiyon, uzun hastanede kalış süresi ve eklem sertliği ve kozmetik sorunlar gibi dezavantajlar vardır.^{6,13} Literatürde benzer çalışmalarda kapalı redüksiyon ve perkütan fiksasyon uygulanan yöntemlerde ulnar sinir hasarı daha sıklıkla rastlandığı bildirilmiştir.^{2,14} Çalışmamızda kapalı redüksiyon uygulanan grupta ulnar sinir nöropraksisi daha sık görülmekle birlikte, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Çalışmamızda gruplar arasında erken dönem komplikasyonlar yönünden de istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur.

Richard ve ark. çapraz pin yerleştirilmesinin lateral iki pin yerleştirilmesinden biyomekanik olarak daha üstün olduğunu bildirmişlerdir.¹⁵ Ancak fizyolojik şartlarda her iki yöntem arasında belirgin fark olmadığı belirtilmektedir.¹ Eralp ve arkadaşları çalışmalarında çapraz uygulanan fiksasyonda 3 tel kullanmanın stabiliteye katkısı olduğunu söylemişlerdir.¹⁶ Afaque ve ark. yalnızca lateral ve çapraz pinleme tekniğini karşılaştırdıkları çalışmalarında klinik ve radyolojik açıdan anlamlı farklılık bulunmadığını bildirmişlerdir.¹⁷ Dekker ve ark. yaptıkları çalışmada çapraz

ve lateral pin uygulanan hastaları karşılaştırmış ve fonksiyonel açıdan anlamlı farklılık olmadığını bildirmişlerdir.¹⁸ Eguie ve ark. da. çalışmalarında farklı pin konfigürasyonlarında benzer sonuçlar bildirmiştir.¹⁹ Bizim çalışmamızda lateral ve medialden çapraz pin konfigürasyonu ile sadece lateralden tespit yapılan hastalar arasında yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılığa rastlanmamıştır.

Çocuk suprakondiler humerus kırıklarında malunion gelişebilmektedir.²⁰ Varus deformitesi daha sık görülmektedir birlikte erken yaşlarda genellikle kozmetik problem olarak görülürken, ilerleyen yaşlarda dirsek ağrı, instabilite ve ulnar nöropatiye sebep olabilir.²⁰ Canales-Zamora ve ark. çocuk suprakondiler humerus kırığı komplikasyonlarını değerlendirdikleri çalışmalarında %3,97 oranında kübitus varus, %0,72 oranında kübitus valgus görüldüğünü bildirmişlerdir.²¹ Bizim çalışmamızda %4,2 kübitus varus, %2,1 kübitus valgus görülmüştür. Fakat gruplar arasında malunion varlığı açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Sonuç olarak; suprakondiler humerus kırıkları çocukluk çağının sık görülen kırıklarındandır. Gartland tip 3 kırıklar ve gartland tip 2 kırıkların bir kısmında cerrahi tedavi gerekmektedir. Açık redüksiyonun komplikasyonlarından kaçınmak bakımından ilk tercih kapalı redüksiyon ve perkütan fiksasyon olmasına karşın kapalı redüksiyon sağlanamayan kırıklarda açık redüksiyon uygulanabilir. Her iki tedavide de farklı tel konfigürasyonları uygulanabilmektedir. Uygulanacak yöntem ve tel dizilimi cerrahın tercihine bağlıdır. Uygun kırık redüksiyonu sağlanarak stabil kırık tespiti yapıldığında her iki yaklaşımda da sonuçlar benzer ve tatminkardır.

Çalışmanın etiği Sağlık Bilimleri Üniversitesi Koceli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 24.09.2020 tarihinde (2020-109 protokol numarası) alınmıştır.

Kaynaklar

1. Shrader MW. Pediatric supracondylar fractures and pediatric physeal elbow fractures. *Orthop Clin North Am* 2008 Apr;39(2):163-71. v. doi: 10.1016/j.ocl.2007.12.005. PMID: 18374807.
2. Erdil M, Ceylan H H, Demir N, Elmadağ N M, Bilsel K, Polat G. Pediatrik Gartland Tip 3 Suprakondiler Humerus Kırıkları Cerrahi Tedavisinde Erken Dönem Sonuçlarımız. *Jinekoloji Obstetrik Pediatri ve Pediatrik Cerrahi Dergisi* 2013; 5(1): 27 - 31.
3. Acar E, Memik R Surgical Treatment Results in Pediatric Supracondylar Humerus Fractures. *Eurasian J Emerg Med* 2020;19(1): 25-9. DOI: 10.4274/eajem.galenos.2017.74046
4. Ladenhauf HN, Schaffert M, Bauer J. The displaced supracondylar humerus fracture: indications for surgery and surgical options: a 2014 update. *Curr Opin Pediatr*. 2014 Feb;26(1):64-9. doi: 10.1097/MOP.0000000000000044. PMID: 24378825.
5. Heal J, Bould M, Livingstone J, Blewitt N, Blom AW. Reproducibility of the Gartland classification for supracondylar humeral fractures in children. *J of Orthop Surg* 2007;15:12-4.
6. Omid R, Choi PD, Skaggs DL. Supracondylar humeral fractures in children. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90(5):1121-32. <http://dx.doi.org/10.2106/JBJS.G.01354> PMID:18451407
7. İnan M, Yücel B. Çocuklarda humerus suprakondiler bölge kırıkları. *Totbid Der* 2008;(7)3:104-11.
8. Eren A, Özkut AT, Altıntaş F, Güven M. Çocuklarda suprakondiler humerus tip III kırıklarının tedavisinde lateral ve medial girişimlerle cerrahi tedavi sonuçlarının fonksiyonel ve kozmetik açıdan karşılaştırılması. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2005;39(3):199-204. PMID:16141725
9. Karapınar L, Sürenkök F, Öztürk H, Us MR. Immediate Closed Reduction and Percutaneous Pinning in Children with Displaced Type 3 Supracondylar Fractures of the Humerus: Investigation of 258 Cases. *Joint Dis Rel Surg* 2003;14(3):164-75.
10. Pirone AM, Graham HK, Krajchich JL. Management of displaced extension- type supracondylar fractures of the humerus in children. *J Bone Joint Surg Am* 1988;70(A):641-50. 6. Gosens T, Bongers KJ. Neurovascular complic
11. Joshi T, Koder A, Herman MJ. Staying Out of Trouble: Complications of Supracondylar Humerus Fractures. *Instr Course Lect*. 2019;68:357-366. PMID: 32032077.
12. Abraham E, Powers T, Witt B, Ray RD. Experimental hyperextension supracondylar fractures in monkeys. *Clin Orthop Relat Res* 1982;(171):309-18.
13. Hussein al-Algaw, A.A., Aliakbar, A.H. & Witwit, I.H.N. Open versus closed reduction and K-wire fixation for displaced supracondylar fracture of the humerus in children. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 29, 397–403 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00590-018-2305-9>
14. Slobogean BL, Jackman H, Tennant S, Slobogean GP, Mulpuri K. Iatrogenic ulnar nerve injury after the surgical treatment of displaced supracondylar fractures of the humerus: number needed to harm, a systematic review. *J Pediatr Orthop* 2010 Jul-Aug;30(5):430-6. doi: 10.1097/BPO.0b013e3181e00c0d. PMID: 20574258.
15. Reynolds RA, Mirzayan R. A technique to determine proper pin placement of crossed pins in supracondylar fractures of the elbow. *Journal of Pediatric Orthopaedics* 2000; 20:4 485-489.
16. Eralp L, Demirhan M, Dikici F, Önen M. Deplase Kirschner teli ve üç tel konfigürasyonlarının radyolojik olarak karşılaştırılması. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2000;34:278-83
17. Afaque SF, Singh A, Maharjan R, Ranjan R, Panda AK, Mishra A. Comparison of clinic-radiological outcome of cross pinning versus lateral pinning for displaced supracondylar fracture of humerus in children: A randomized controlled trial. *J Clin Orthop Trauma* 2020 Mar-Apr;11(2):259-263. doi: 10.1016/j.jcot.2019.01.013. Epub 2019 Jan 15. PMID: 32099290; PMCID: PMC7026539.
18. Dekker AE, Krijnen P, Schipper IB. Results of crossed versus lateral entry K-wire fixation of displaced pediatric supracondylar humeral fractures: A systematic review and meta-analysis. *Injury* 2016 Nov;47(11):2391-2398. doi: 10.1016/j.injury.2016.08.022. Epub 2016 Aug 29. PMID: 27596688.
19. Eguia F, Gottlich C, Lobaton G, Vora M, Sponseller PD, Lee RJ. Mid-term Patient-reported Outcomes After Lateral Versus Crossed Pinning of Pediatric Supracondylar Humerus Fractures. *J Pediatr Orthop* 2020 Aug;40(7):323-328. doi: 10.1097/BPO.0000000000001558. PMID: 32271317.
20. Vashisht S, Banerjee S. Cubitus Varus 2020 Aug 10. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 32809529.*
21. Canales-Zamora OA, Mora-Ríos FG, Mejía-Rohenes LC, Anaya-Morales A, González-Gijón OR, López-Hernández JR. Complicaciones de fracturas supracondíleas humerales en niños [Complications of supracondylar humeral fractures in children]. *Acta Ortop Mex* 2020 Mar-Apr;34(2):91-95. Spanish. PMID: 33244908.

Factors Affecting Attitudes and Behaviors Towards Vaccination

Aşılama Yönelik Tutum ve Davranışı Etkileyen Faktörler

Oğuz Karabay¹, Yasemin Yiğit², Ebru Aydın², Fatma Betül Tok², İrem Karaca²,
Büşra Boz², Gökhan Oturak³

¹ Department of Infectious Diseases And Clinical Microbiology, Sakarya University, Sakarya, Turkey

² Medical Faculty Student, Sakarya University, Sakarya, Turkey

³ Department of Public Health, Sakarya University, Sakarya, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Oğuz Karabay

Department of Infectious Diseases And Clinical Microbiology, Sakarya University Training and Research Hospital, Sakarya

T: +90 542 243 16 70 E-mail : okarabay@sakarya.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 16.09.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 08.02.2021

Orcid :

Oğuz Karabay, <https://orcid.org/0000-0003-1514-1685>

Yasemin Yiğit, <https://orcid.org/0000-0002-3668-5545>

Ebru Aydın, <https://orcid.org/0000-0003-2231-6711>

Fatma Betül Tok, <https://orcid.org/0000-0002-4126-9108>

İrem Karaca, <https://orcid.org/0000-0001-9039-0812>

Büşra Boz, <https://orcid.org/0000-0003-0252-1742>

Gökhan Oturak, <https://orcid.org/0000-0003-1608-8433>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(2):353-359) DOI: 10.31832. smj.795641

Abstract

Objective	There are limited number of researches to investigate the causes of vaccine rejection among adults. In this study, it aimed to investigate the attitudes and behaviors of adults towards vaccination.
Materials and Methods	The study group consisted of totally 500 patients and their relatives who applied to outpatient clinics of Sakarya University Training and Research Hospital between January 24 and February 22, 2019. The data were collected by survey consisting of five demographic questions and nine multiple choice questions investigating behavior and attitudes towards vaccination. Data were analyzed with IBM SPSS 20. p <0.05 was considered significant.
Results	The guidance of health workers is the key determinant of vaccination decision. (93.8%). Tetanus is the most common vaccine (98.6%) whereas the least is meningococcal vaccine (22.6%). Human Papillomavirus (HPV) and shingles are the least administered vaccines (0.6%). Mercury in the vaccine is the most important reason that prevent people from vaccination (23.4%). If the vaccines were free of charge, 14.6% of the respondents wanted to vaccinate all the vaccines. Meningococcus (19.8%) and diphtheria (19.6%) vaccines were the least preferred. The average age (34.24 years) of those acquiring information on vaccination from the internet was significantly lower than those who did not (40.5 years) (p<0.001).
Conclusion	According to our results, Information about adult vaccination is not well-known in our society. For this purpose, it is necessary for the health professionals to embrace vaccination studies in adults and expand awareness about adult vaccines by more effective use of online platforms. Hence, health managers, non-governmental organizations, universities and press should work collaboratively.
Keywords	Vaccination; Behaviors; Adults

Öz

Amaç	Çocuklardaki aşı reddine ilişkin yeterli bilgi birikimi olmasına rağmen erişkinlerdeki reddin sebeplerini irdeleyen araştırma sayısı sınırlıdır. Bu çalışmada erişkinlerin, aşılanmaya yönelik tutum ve davranışlarının irdelenmesi amaçlanmıştır.
Gereç ve Yöntemler	Araştırma grubu, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi polikliniklerine 24 Ocak 2019-22 Şubat 2019 tarihleri arasında ayaktan başvuran 18-80 yaş aralığındaki, 500 hasta ve hasta yakınından oluşturuldu. Veriler beş sorudan oluşan sosyo-demografik, dokuz sorudan oluşan aşıya yönelik davranış ve tutumu içeren çoktan seçmeli anket soruları ile toplandı. Veriler IBM SPSS 20 ile analiz edildi. p<0,05 anlamlı kabul edildi.
Bulgular	Aşılanma kararında en belirleyici olan sağlık çalışanlarının (%93,8) yönlendirmesi idi Bilinirliği en fazla olan aşı tetanoz (%98,6), en az uygulanan aşılar ise HPV ve zona (%0,6) idi. Aşı yapmaktan alıkoyan sebeplerin en başında aşıda cıva olma olasılığı (%23,4) geliyordu. Eğer aşılar ücretsiz olsaydı, katılımcıların %14,6'sı tüm aşıları yaptırmak isterken, en fazla yaptırmak istenilen HPV (%31,2) ve grip (%30,6) aşıları idi. En az yaptırmak istenen ise meningokok (%19,8) ve difteri (%19,6) aşıları idi. Aşılanma ile ilgili bilgileri internette alanların yaş ortalaması (34,24 yıl) almayanlara göre (40,5 yıl) anlamlı oranda düşüktü (p<0,001).
Sonuç	Erişkin aşıları ile önlenebilen hastalıklar toplum içinde yeterince bilinir değildir. Bunun için erişkinlerde aşı konusunda çalışmaların sağlık çalışanları tarafından sahiplenilmesi ve erişkin aşılar konusunda bilinçlendirmenin yapılabilmesi için çevrimiçi platformların daha çok kullanılması, sağlık yöneticileri, sivil toplum kuruluşları, üniversite ve basın ortak çalışması gerekmektedir.
Anahtar Kelimeler	Aşılanma; Davranışlar; Yetişkinler

INTRODUCTION

Vaccines are biological products that provide protection against diseases by stimulating the immune system and are some of the most effective public health protection to prevent diseases. In the world, immunization of adults is as important as immunization of children. Diseases that may cause mortality and morbidity in adults can be prevented by vaccination. Chronic diseases and cancers and the percentage of aging population are increasing in parallel all over the world.¹ Therefore, vaccination of adults becomes more important than before.²

Vaccine hesitation and refusal are major obstacles in adult vaccination. Vaccine hesitation is a delay in the acceptance or rejection of vaccines despite vaccination services. This may vary according to time, place and vaccines.³ Vaccine opposition is a dynamic process that varies according to time and conditions, despite the lack of immunization. Therefore, it is necessary to follow the refusals continuously and to show the factors that affect this situation according to the regions.

Vaccine opposition and vaccine hesitation should be evaluated from a holistic point of view in examining opposition to vaccination programs. Although many factors related to childhood vaccine rejection have been demonstrated, data on vaccine rejection in adults are not sufficient.² Vaccination rates in adults are still below the desired rate. In this study, it was aimed to investigate the attitudes and behaviors of adults against vaccines and to decide the factors that may cause vaccination opposition.

MATERIALS and METHODS

Questions List

The literature about vaccine awareness and attitudes and behaviors in adults was searched. Then a question list consisting 70 questions created. Multiple-choice questionnaire including socio-demographic five-question and nine-question vaccine behavior and attitude were prepared. The questions were sent to the expert committee,

and after obtained their opinion, the questionnaire was finalized with 14 questions.

Approval of the Survey and Ethical Consent

Corporate permission was obtained before the survey was conducted. Ethics committee approval for the study was obtained from Sakarya University Non-Interventional Ethics Committee with the document number 71522473 / 050.01.04 / 327 on 03/01/2019. This work is part of the Helsinki Declaration of Principles. (www.wma.net/e/policy/b3.htm) following has been carried out.

Research Location and Conduction

The sample of this descriptive study included 500 patients and relatives of patients aged 18-80 years who were admitted to outpatient clinics of Sakarya University Education and Research Hospital between 24 January 2019 and 22 February 2019, and whose voluntary consent was obtained. The questions in the questionnaire were answered with one-to-one interviews with the participants.

Statistical analysis

The data were analyzed using IBM SPSS 20 software. For descriptive statistics, categorical data were shown as number (n) and percentage (%), and numerical data as mean \pm standard deviation. Chi-square test and Mann-Whitney U test were used for the comparison of categorical data in binary and multiple groups.

RESULTS

The mean age of the 500 participants was 37.76 ± 13.42 . 290 (58%) were female and 210 (42%) were male. The educational level of the participants was 173 (34.6%) university graduates, 131 (26.2%) high school graduates, 130 (26%) primary school graduates, 55 (11%) secondary school graduates, 11 (2.2%) did not attend school. In terms of marital status, 338 (67.6%) of the participants were married and 162 (32.4%) were single.

The occupations of the participants were 136 (27.2%)

housewives, 110 (22%) private sector, 54 (10.8%) civil servants, 52 (10.4%) self-employed, 24 (4.8%) were retired and 124 (24.8%) were in other occupational groups. When the participants were asked from where they obtained information about vaccination; 346 (69.2%) health workers, 259 (51.8%) television, 209 (41.8%) internet, 205 (41%) family and close environment, 145 (29%) social media, 128 (25.6%) vaccination campaigns, 68 (13.6%) newspapers, and 24 (4%) other sources.

Almost all of the participants (93.8%) answered the question “which would be the most decisive for you to vaccinate” as the guidance of healthcare workers. The most common answer to the question which prevents you from being vaccinated was the possibility of mercury in the vaccine (23.4%)

The most known (98.6%) and administered (60%) vaccine was tetanus, whereas the least known was meningococci (22.6%) and the least applied were HPV and shingles (0.6%) (Figure-1 and Table-1)

VACCINE (n=500)	Be informed n (%)	Vaccinated n (%)	Have no information n (%)
Tetanus	493 (98.6)	300 (60.0)	7 (1.4)
Rabies	486 (97.2)	60 (12.0)	14 (2.8)
MMR	469 (93.8)	33 (6.6)	31 (6.2)
Influenza	466 (93.2)	129 (25.8)	34 (6.8)
Hepatitis B	456 (91.2)	63 (12.6)	44 (8.8)
Hepatitis A	417 (83.4)	38 (7.6)	83 (16.6)
Polio	363 (72.6)	11 (2.2)	137 (27.4)
BCG	358 (71.6)	37 (7.4)	142 (28.4)
Diphtheria	316 (63.2)	10 (2.0)	184 (36.8)
Pneumococci	261 (52.2)	16 (3.2)	239 (47.8)
HPV	244 (48.8)	3 (0.6)	256 (51.2)
Shingles	161 (34.2)	3 (0.6)	339 (67.8)
Meningococcal	113 (22.6)	11 (2.2)	387 (77.4)

(MMR: Measles Mumps Rubella, BCG: Bacillus Calmette-Guerin, HPV: human Papilloma Virus)

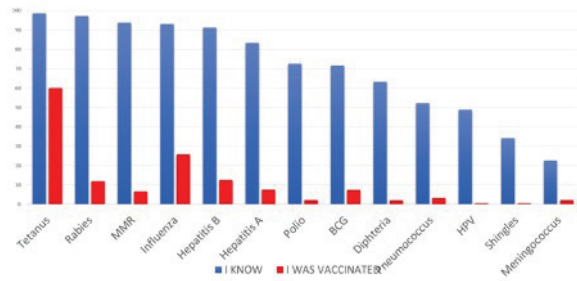


Figure 1: Which types of vaccines do you know/Which types of vaccines did you receive?

The presence of mercury in the vaccine is the most important cause of vaccine rejection; tenderness and redness around the area of vaccination were the least contributing factors (Conditions that avoid vaccination are summarized in figure-2). 105 (21%) of the participants said “yes” to the question “Is there a vaccine that you would never take?”. The most avoided vaccine was influenza with 16.2%. (Table 1)

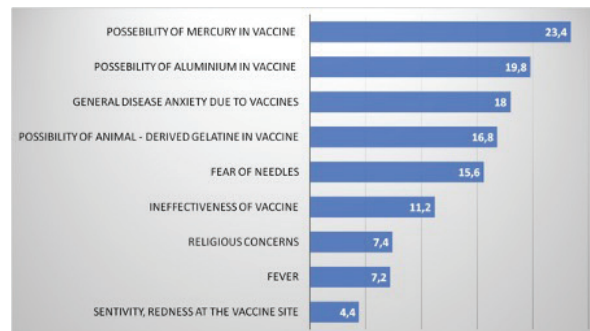


Figure 2: Which stops you from getting vaccinated?

In our study, prevalence of influenza vaccination in the 18-49 age range was 24.7% (97/393) and the percentage of influenza vaccination between the ages of 50-79 was 29.9 (32/107). There was no significant difference between these two age groups ($P > 0.05$). A total 73 (14.6%) of the participants wanted to get all the vaccines if they were free. If the vaccines were free, the most requested vaccines were HPV and influenza vaccines, while the least desired vaccines were meningococcal and diphtheria vaccines. (Fig. 3)

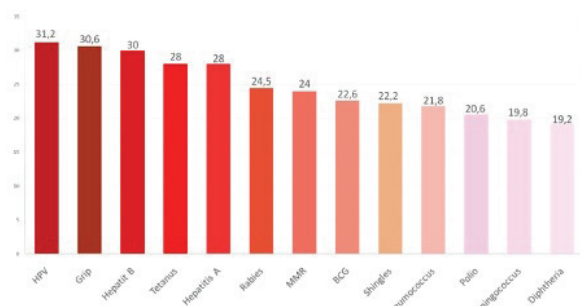


Figure 3: If the vaccines were free, which ones would you take?

In our study, tetanus (90.4%), rabies (86.6%) and MMR (76.4%) were the most commonly heard of vaccine preventable diseases; the least heard were shingles (18.6%) and cervical cancer (30.6%). (Fig 4)

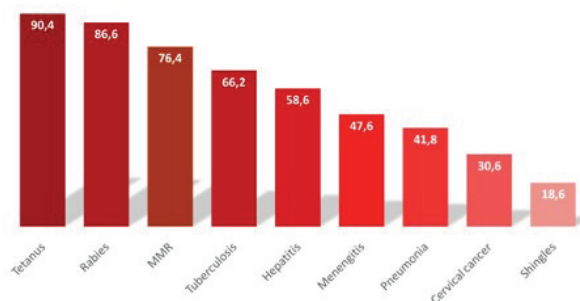


Figure 4: Which of the vaccine-preventable disease do you know?

DISCUSSION

In this study, we investigated attitudes and behaviors towards vaccination in 500 volunteers who applied to the our hospital. According to our results; the most common vaccine was tetanus, while the least known vaccine was shingles and meningococcal vaccines. HPV-related cancers and shingles were the least susceptible to vaccine-preventable diseases, whereas the most commonly used vaccine was the flu vaccine. One of the important factors in rejecting the vaccine was the possibility of mercury in the vaccine.

European Center for Disease Prevention and Control

(ECDC) reported that health workers are the most reliable source of vaccine information.^{4,5} In our study, 93.8% of the participants indicated health workers as the most reliable source. It reported that as the vaccination information obtained from healthcare workers increases, trust towards vaccination and vaccination rates change positively.⁶

All healthcare workers, especially physicians, need informed or updated about adult immunization through in-service trainings. First, healthcare workers should have enough assuring information about vaccines and be able to transfer them to the public. In this study, 30.8% of the participants stated that they did not get enough information from the health care workers about the vaccine. Collaboration of health professionals, administrators, universities, non-governmental organizations and the press is necessary to improve adult immunization.⁵

Vaccination of adults is below the targeted level, there are many reasons for example, insufficient attention of health professionals not espousing the need for adult. In our opinion, increasing contradiction was seen to vaccination in recent years.⁷ The other reason for low-level of vaccination in adults might be the lack of adequate and right guidance of healthcare workers. Today a lot of information about health is obtained from the internet. In our research, the ratio of people who get information about vaccination from the internet is 41,8% so internet is an important director regarding vaccination. Thus, it is extremely necessary to be accurate for the information on the internet. Healthcare workers must use internet activity and have responsibility to bring scientific valid do to the internet in order minimize the damage caused by vaccine rejection. If health care professionals adapt vaccine, people will adapt it. Thus, it is extremely necessary to be given the right information on the internet.

In our study, the probability of presence of mercury in the vaccine was the most important factor in vaccine rejection with 23.4%. Tetanus vaccine has been produced in

our country since 1931 and has been in use for years.⁸ The necessity of this vaccine after soil and metal injuries has been widely accepted by the society. Even in a rusty metal incision, people can come to the emergency room and request the vaccine. However, the tetanus vaccine has thiomersal (0.034 mg / 0.5 ml) and formaldehyde (0.0019 g / lt). The thiomersal is the ethyl mercury compound p (sodium ethyl-mercury salicylate) and is used to prevent contamination in multi-dose vaccines.⁹ Contrary to what many anti-vaccination advocates, the amount of mercury in the vaccines is actually very low. In fact, the amount of mercury in canned fish is twice as the amount of mercury in the vaccine.¹⁰ Families are exposed to misinformation from both the press and social media regarding the relation between mercury and certain diseases. This raises concerns that mercury in vaccines may cause problems such as Alzheimer's disease, autism in children and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). As a matter of fact, we found that the resistance to the tetanus vaccine containing both mercury and aluminum was at least (2.4%). When families believe that a vaccine is really necessary, they can keep a balance of profit and loss, and there is no vaccine rejection. As in the case of influenza vaccination, if the person believes that he/she can get over the disease without vaccination, there is greater opposition to that vaccine. Therefore, it is necessary to tell the public that the chemicals in vaccines are not scary and do not threaten health. Universities, press, and non-governmental organizations should cooperate on this subject.

In our study, the probability of presence of mercury in the vaccine was the most important factor in vaccine rejection with 23.4%. Tetanus vaccine has been produced in our country since 1931 and has been in use for years. The necessity of this vaccine after soil and metal injuries has been widely accepted by the society. Even in a rusty metal incision, people can come to the emergency room and request the vaccine. However, the tetanus vaccine has thiomersal (0.034 mg / 0.5 ml) and formaldehyde (0.0019 g / lt). The thiomersal is the ethyl mercury compound p

(sodium ethyl-mercury salicylate) and is used to prevent contamination in multi-dose vaccines. Contrary to what many anti-vaccination advocates, the amount of mercury in the vaccines is actually very low. In fact, they are twice as much as the mercury vaccine they receive with a canned fish. Families are exposed to misinformation from both the press and social media regarding the connection of mercury to certain diseases. This raises concerns that mercury in vaccines may cause problems such as Alzheimer's disease, autism in children and ADHD. As a matter of fact, we found that the resistance to tetanus vaccine containing both mercury and aluminum was at least (2.4%). When families believe that a vaccine is really necessary, they can keep a balance of profit and loss, and there is no vaccine rejection. As in the case of influenza vaccination, if the person believes that he / she can get over the disease without vaccination, there is greater opposition to that vaccine. Therefore, it is necessary to tell the public that the chemicals in vaccines are not scary and do not threaten health. Universities, press and non-governmental organizations should cooperate on this subject.

According to our findings the least known vaccines are zona and meningococcus. According to recent studies, shingles vaccine, which has been started to be administered to patients aged 50 years and over, has recently started to be used in our country also. We think that the most important reason why zoster vaccine is less known is that the vaccine is not free, not included in the routine immunization program, and that healthcare workers are less aware of the vaccine. Again, the fact that absence of shingle vaccine in the pediatric vaccine program may not attract the attention of the parents. The meningococcal vaccine was first used in the 1970s.¹¹ In our country, meningococcal vaccine is administered to adults in the context of pilgrimage, travel and military service.¹²

The group under risk among 18-55, It should be administered in 2 doses, with an interval of at least two months.¹³ In this study, meningococcal vaccinated people rate was

2.2%. The vaccination rate we find may be related to the mandatory vaccination before the pilgrimage trip. The historical difference between tetanus, Zoster, meningococcal vaccines certainly affects awareness. However, the fact that Zoster and meningococcal vaccines are not in the national vaccination schedule and that vaccines are not covered by insurance payments affect the awareness of vaccines.

In our study, there was no difference in terms of influenza vaccination between the age groups 18-49 and 50-79. Yet it is reported in many guidelines the need for people older than age 50 to receive influenza vaccines.¹⁴ In the study conducted by Peng-jun Lu et al, the rate of influenza vaccination in ages 15-49 is 41.3%; in ages 50-65 it is 50.3%; and in ages >65 it is 74.7%. In our study however, no significant difference was found in influenza vaccination between the age group 18-49 and the risk group of 50-79 ($p>0.05$). Moreover, influenza was the vaccine which people were most hesitant about. This situation could be due to the necessity of vaccination each year, the insufficient efficacy of the vaccine, or inadequate recommendation of this vaccine by health workers.¹⁵ The case of the influenza vaccine, with a high awareness and low rate of vaccination, could also result from less confidence of health workers towards the vaccine, and the insufficient information to their patients on the influenza vaccine, thereby not encouraging them enough to get vaccinated.¹⁶ At least new strategies are needed to increase the tendency of risk groups to be effectively vaccinated on influenza.

This study has potential limitations. The information we receive from the participants may contain errors depending on the participants' recall and was not verified by medical records. In addition, the questionnaire was answered by the participants regardless of time criteria. One of the limitations of this study is that the study was conducted only on patients and their relatives who applied to a single center. More realistic data can be obtained with larger series. In this study, we only questioned the difference by age groups for influenza. It would be better if we questioned

the existence of this difference for all vaccines.

According to our investigations the most common vaccination is tetanus whereas the least vaccinations are HPV and Zona. This situation can be related to the awareness of the tetanus by the populations and the confidence of the population to the vaccine to be protected from the tetanus. By the way tetanus vaccine is done for free in hospitals of our countries emergency department. Wide range of usage of tetanus vaccine can be related to the easy access of the vaccine and high range of awareness of illness. HPV vaccine has high price for developing countries. (Full dose of vaccinations price can be approximately 220\$) According to our idea lack of the Zona and HPV vaccine at our routine vaccination program and high prices of this vaccinations cause hurdle to vaccination. According to our study 14.6% of population, told that if vaccination of them was for free they will vaccinate.

Ethics committee approval for the study was obtained from Sakarya University Non-Interventional Ethics Committee with the document number 71522473 / 050.01.04 / 327 on 03/01/2019.

References

1. Alici DE, Sayiner A, Unal S. Barriers to adult immunization and solutions: Personalized approaches. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2017; 13: 213–5.
2. Ozisik L, Basaran NC, Gul Oz S, Guven GS, Tanriover MD. Perceptions and Attitudes of Patients About Adult Vaccination and Their Vaccination Status: Still a Long Way to Go? *Medical Science Monitor* 2017; 23: 3178–84.
3. MacDonald NE, Dubé E. Addressing vaccine hesitancy in immunization programs, clinics and practices. *Paediatr Child Health* 2018; 23: 559–60.
4. Website. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/TER-Immunisation-and-trust.pdf> (accessed Aug 2, 2019). (accessed Oct 18, 2019).
5. Toprak D, Akan H, Köksal İ, Sargın M. Erişkin aşılaması, uygulamadaki sorunlar ve çözüm önerileri, aile hekimlerinin erişkin aşılamasındaki rolü. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi* 2018; 22: 166–74.
6. Website. Website n.d. Website. Larson H, Karafillakis E. Vaccine hesitancy among health-care workers and their patient in Europe: A Qualitative Study, p.1-32, 2015 <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.08.029> (accessed October 18, 2019). (accessed Nov 4, 2019).
7. pubmeddev, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Adult vaccination coverage--United States, 2010. - PubMed - NCBI. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22298302 (accessed Nov 18, 2019).
8. Website. User S. Türkiye'de Aşımın Tarihiçesi. <https://asi.saglik.gov.tr/genel-bilgiler/33-a%C5%9F%C4%B1n%C4%B1n-tarih%C3%A7esi.html> (accessed Oct 18, 2019).
9. WHO | Thiomersal in vaccines. 2017; published online March 29. http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/thiomersal/questions/en/ (accessed Oct 18, 2019).
10. Website. Center for Biologics Evaluation, Research. Thiomersal and Vaccines. U.S. Food and Drug Administration. 2019; published online May 4. <http://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/thiomersal-and-vaccines> (accessed Oct 18, 2019).
11. Milligan GN, Barrett ADT. *Vaccinology: An Essential Guide* | Wiley. 2015.
12. Aşı rehberi aşı eğitim platformu. <http://asirehberi.saglik.gov.tr/?g-riskgrubu> (accessed Nov 6, 2019).
13. [No title]. <https://asirehberi.saglik.gov.tr/uploads/2017-genelgeler/risk/2-risk-grubu-asilamaları-ek-risk-grubu-asilamaları-1-2.html> (accessed Nov 18, 2019).
14. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2017-18 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep* 2017; 66: 1–20.
15. Hulo S, Nuvoli A, Sobaszek A, Salembier-trichard A. Knowledge and attitudes towards influenza vaccination of health care workers in emergency services. *Vaccine* 2017; 35: 205–7.
16. Lu P-J, O'Halloran A, Kennedy ED, et al. Awareness among adults of vaccine-preventable diseases and recommended vaccinations, United States, 2015. *Vaccine* 2017; 35: 3104–15.

Bir Tıp Fakültesi Hastanesi Sağlık Çalışanlarında Hepatit A, Hepatit B, Hepatit C Seroprevelansı ve Aşılama Durumu

Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis C Seroprevalence and Vaccination Status of Health Providers in an University Hospital

Hasan Apaydın¹, Şevin Demir¹, Aslı Karadeniz²

¹ Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, İstanbul

² Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

Yazışma Adresi / Correspondence:

Şevin Demir

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Feyzullah Cad. No: 39, İstanbul
T: +90 533 595 55 79 E-mail : sevin.demir@maltepe.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 05.10.2020 Kabul Tarihi / Accepte: 03.04.2021

Orcid :

Hasan Apaydın <https://orcid.org/0000-0003-1367-1850>

Şevin Demir <https://orcid.org/0000-0002-9541-5676>

Aslı Karadeniz <https://orcid.org/0000-0003-3799-1090>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(2):360-365) DOI: 10.31832/smj.806090

Öz

Amaç	Sağlık çalışanları enfeksiyon hastalıkları açısından yüksek risk altındadır. Bu çalışmada, bir üniversite hastanesindeki sağlık çalışanlarında, hepatit A, hepatit B, hepatit C virüsü(HAV, HBV, HCV) ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) seroprevalansının araştırılması amaçlanmıştır.
Gereç ve Yöntem	Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde hastane çalışanlarına 01.01.2020-01.07.2020 tarihleri arasında yapılan periyodik muayene formlarında bulunan hepatit virüs ve HIV serolojileri ve hepatit A ve B enfeksiyonları için aşılama durumları değerlendirilmiştir.
Bulgular	Çalışmaya 375 sağlık personeli (%71,20 kadın, %28,80 erkek) dahil edilmiştir. Çalışanların yaş ortalaması 32,92±9,58 idi. Anti-HAV IgG pozitifliği tüm personelde%58,80 saptandı, büyük yaş gruplarında bağışıklık artışı istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,001). HBsAg pozitifliği %0,30 anti-HBs pozitifliği %84 saptandı. Yaş grupları arasında anti-HBs pozitifliği istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklı saptandı (p<0,001).
Sonuç	Hepatit bulaşımı azaltmada evrensel önlemlere uyum esastır. Aşıyla önlenilebilir hepatit etkenlerine karşı bağışıklık tüm sağlık çalışanlarında taranarak, bu enfeksiyonlara duyarlı olan bireyler aşılanmalıdır.
Anahtar Kelimeler	hepatit A; hepatit B; hepatit C; sağlık çalışanları

Abstract

Objective	Health providers at high risk of infectious diseases. The aim of this study was to determine the seroprevalence of hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus (HIV) among health providers in a state hospital.
Materials and methods	Hepatitis virus and HIVserologies and vaccination status for hepatitis A and B infections on the periodic examination forms between 01.01.2020-01.07.2020 were examined for hospital staff at Maltepe University Medical Faculty Hospital.
Results	375 health providers were included in the study, 71.20% participants were female and 28.80% were male. The average age of the participants is 32.92±9.58. Anti HAV IgG positivity rates were determined to be 58.80%. Anti-HAV IgG positivity was found to increase with age (p<0.001). HBsAg positivity was determined 0.30%, and Anti-HBs positivity was 84%. Anti-HBs positivity was found to be different between age groups (P <0.001).
Conclusion	Compliance with universal measurements is essential in reducing hepatitis transmission. Immunity against vaccine-preventable hepatitis factors should be screened in all healthcare workers and individuals susceptible to these infections should be vaccinated.
Keywords	hepatitis A; hepatitis B; hepatitis C; health providers

GİRİŞ

Hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV), hepatit A virüsü (HAV) ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonları gibi bulaşıcı hastalıklar tüm dünyada sürekli artan hasta sayılarına bağlı olarak büyük bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2015 yılında dünya genelinde tahmini 257 milyon kronik HBV taşıyıcısı bulunmaktadır ve bunlardan sadece %10 kadarı taşıyıcı olduklarının farkındadır, yine DSÖ verilerine göre 2019 yılında dünya genelinde yaklaşık 79 milyon HCV taşıyıcısı bulunmaktadır ve sadece 2016 yılında tahmini olarak 399 bin kişi Hepatit C ve komplikasyonları nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Ayrıca 38 milyon HIV taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir. Hepatit A nedeniyle ise sadece 2016 yılında 7134 kişi hayatını kaybetmiştir.¹

Meslek gereği farkında olmadan ya da olarak bu hastalıkları taşıyan kişilerle iç içe oldukları için sağlık çalışanları büyük risk altındadır. Enfekte kesici delici alet yaralanmalarında enfekte olma riski HIV için %0,23 iken; HCV için %1-3 ve HBV için ise %30'lara kadar çıkmaktadır.^{2,3} Kesici ve delici alet yaralanmalarından dolayı her yıl yaklaşık 16 bin sağlık çalışanı Hepatit C ile enfekte olmakta, bunların 142 tanesi ölümle sonuçlanmakta ve 66 bin sağlık çalışanı ise aynı nedenden Hepatit B ile enfekte olmakta ve 261'i ölümle sonuçlanmaktadır.⁴

Kesici delici alet yaralanmalarına ek olarak, vücut sıvıları ile temas (göz, burun, ağız gibi organlara sıvı teması, deri bütünlüğü bozulmuş olan dokulara temas), inhalasyon gibi bulaş yolları da eklenince sağlık çalışanları açısından bulaş riski oldukça artmaktadır. Bu nedenden dolayı, sağlık eğitimi almış olsun veya olmasın, hastanede çalışan ve hasta ile teması olan herkes bulaş riskine karşı el yıkama, maske ve eldiven kullanımı, gerekli durumlarda gözlük kullanımı gibi standart önlemler almanın yanı sıra aşı ile önlenebilen enfeksiyon hastalıkları açısından aşılarını da yaptırarak bulaş riskini en aza indirmelidir. Ülkemizde HBV ve HAV aşılı sağlık çalışanları için önerilen aşılarda arasındadır.⁵

Bu çalışmada; T.C. Maltepe Üniversitesi Hastanesinde çalışan sağlık çalışanlarının hepatit A, hepatit B, hepatit C, HIV yönünden serolojik taranması ve aşı ile korunabilen hastalıklardan olan hepatit B ve hepatit A ya karşı aşılama durumlarının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde hastane çalışanlarına 01.01.2020-01.07.2020 tarihleri arasında yapılan periyodik muayene formları retrospektif olarak incelenerek yapılmıştır. Formlarda bulunan yaş, cinsiyet, çalıştığı bölüm, meslek, boy, kilo verileri ile serolojik testlerin sonuçları (anti-HAV IgG, HbsAg, anti-HBs, anti-HCV, anti-HIV değerleri) ve hepatit A ve B enfeksiyonları için aşılama durumları kaydedilmiştir. Serum örnekleri kemilüminesans esasına dayanan makro "enzyme-linked immunosorbent assay" (ELISA yöntemi) ile analiz edilmiş, anti-HAV IgG pozitifliği (≥ 20 IU/mL) ve anti-HBs pozitifliği (≥ 10 IU/mL) olan çalışanlarda aşılama durumu sorgusu ile bağışıklık yolu değerlendirilmiştir. HbsAg ve anti-HCV pozitif olan sağlık çalışanları alınan kan numunelerinde RT-PCR yöntemiyle HBV-DNA ve HCV-RNA tetkiki ile pozitiflik durumunda, takip ve tedavi için enfeksiyon hastalıkları polikliniğine yönlendirilmiştir.

Maltepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 08.05.2020 tarih ve 2020/900/28 sayılı izni ile çalışmaya başlandı. Çalışmada Helsinki Deklarasyonuna uyuldu.

Elde edilen veriler SPSS-24 istatistik paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler sayı (n), yüzde (%), aritmetik ortalama, standart sapma olarak belirtilmiştir. Sayısal verilerin karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (oneway ANOVA) ve ki-kare testleri kullanılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilmiş olup $p < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 267'si kadın 88'i erkek olmak üzere 375 sağlık çalışanı dahil edilmiştir. Çalışanlarımız doktor, hemşire ve ilk iki gruba girmeyen diğer çalışanlarımız olarak 3 mesleki gruba ayrılmıştır. Mesleki gruplar arası yaş, cinsiyet, vücut kütle indeksi(VKİ) arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 1).

	Doktor (n=43)	Hemşire (n=158)	Yardımcı Sağlık Personeli (n=174)	
Yaş (yıl)	41,33±9,90	28,28±7,50	35,06±8,90	P<0.001
Cinsiyet (K/E)	22/21	121/37	124/50	P=0.005
VKİ (kg/m ²)	24,57±3,14	23,31±3,54	24,65±4,46	P=0.006

VKİ: Vücut Kütle İndeksi

Anti-HCV ve HbsAg değeri pozitif çıkan 3 çalışanımız takip ve tedavi edilmesi amacıyla enfeksiyon hastalıkları polikliniğine yönlendirilmiştir (Tablo 2).

Pozitiflik (%)	Doktor (n=43)	Hemşire (n=158)	Yardımcı Sağlık Personeli (n=174)
Anti HAV IgG (58.8)	%64,30 (n=27)	%61,80 (n=97)	%54,70 (n=94)
HbsAg (0.3)	0	0	%0,57 (n=1)
AntiHBs (84)	%97,70 (n=42)	%99,40 (n=157)	%66,70 (n=116)
Anti HCV (0.5)	%4.65 (n=2)	0	0

İki doktorumuzun HCV-RNA değerleri negatif gelirken, HbsAg pozitif gelen çalışanımız takibe alınmıştır. Bütün çalışanımızın anti-HIV değerleri negatif bulunmuştur. Çalışanlarımızın HAV ve HBV bağışıklık durumu (seropozitifliği) ve sorgulanan aşılama durumları Tablo-3 ve Tablo-4 de sunulmuştur. Tüm çalışanlarda HAV seropozitifliği %58.80, anti-HBs pozitifliği %84 oranında bulunmuştur. Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde, HAV ve HBV bağışıklık oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 5).

Anti-HAV IgG	Doktor (n=43)		Hemşire (n=158)		Yardımcı Sağlık Personeli (n=174)	
	K (n=14)	E (n=13)	K(n=78)	E (n=19)	K (n=69)	E (n=25)
Doğal bağışık	57,10	100	48,70	23,70	21,70	48
Aşılı	42,90	0	51,30	26,30	78,30	52

Anti-HBs	Doktor (n=43)		Hemşire (n=158)		Yardımcı Sağlık Personeli (n=174)	
	K (n=22)	E (n=20)	K(n=121)	E (n=36)	K (n=74)	E (n=41)
Doğal bağışık	9,10	0	8,30	16,70	23	29,30
Aşılı	90,90	100	91,70	83,30	77	70,70

	18-25 yaş (N=103)	26-35 yaş (n=138)	36-45 yaş (n=90)	>45 yaş (n=44)	
Anti-HAV IgG pozitifliği (%)	38,20	52,20	80,90	81,80	P<0.001
Anti HBs pozitifliği (%)	100	76,10	77,80	84,10	P<0.001

Tartışma

Sağlık çalışanları, hastalarla veya hastaların enfekte kan ve vücut sekresyonları ile direk temasa bağlı olarak, enfeksiyon riski altındadır. Hepatit virüsleri, HIV gibi etkenler sağlık çalışanları için risk oluşturan bu enfeksiyonların önemli kısmını oluşturmaktadır.⁶⁻⁸

Ülkemizde toplum geneline oranla biraz daha düşük olmakla birlikte, sağlık çalışanlarında son 10 yıl içinde yapılan çalışmalarda HBV taşıyıcılığı %0,40-1,70 arasında ve sağlık çalışanlarında anti-HBs pozitifliği %35-89 arasında saptanmıştır.⁶⁻⁹ Daha önceki dönemlerde %26-50 anti-HBs pozitifliği saptanan çalışmalara göre son 10 yıldaki çalışmalarda anti-HBs pozitifliğinin daha yüksek olması, eğitimlerle farkındalığın artmasına ve aşılama programlarına bağlanmıştır.⁷ Çalışmamızda anti-HBs pozitifliği %84 oranında olup, sadece bir çalışmamızda (%0.30) HBV taşıyıcılığı saptanmıştır. HBV bulaşıcılığı oranımız; Gülaçtı ve arkadaşlarının çalışmasında saptanan %35 ve Özgüler M ve arkadaşlarının çalışmasında saptanan %56.50 gibi oranlara kıyasla daha yüksek, anti-HBs pozitifliğini %87 civarında saptayan çalışmalarla benzer saptanmıştır.⁹⁻¹² Sağlık çalışanlarında HBV taşıyıcılığı topluma oranla daha düşük olduğunu gösteren çalışmalarla uyumlu olarak, HBV pozitifliği düşüktür.^{8,12} Sağlık çalışanlarındaki anti-HBs için oranlar literatürle kıyaslandığında, HBV'ye duyarlılığı temizlik personelinde (%14) daha yüksek saptayan çalışma ile benzer duyarlılık oranımız yanında, bizim çalışmamızda da yardımcı sağlık personelinde anti-Hbs negatifliği daha yüksekti.⁶ HBV bulaşıcılığını %96 oranında aşılama ile sağlandığını saptayan Kader Ç ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde bizim çalışmamızda da HBV bulaşıcılığı saptanan personellerin aşılama öyküsü sorgulandığında antikor pozitifliğinin yüksek oranda aşılama ile bağli olduğu gözlemlendi.⁷ Çalışmamızda, HBV bulaşıcılığının yüksek oranda aşılama ile gerçekleşmesi ve aşılama oranının doktorlarda daha yüksek olması; en yüksek aşılamanın %85 oranda doktor grubunda olduğunu belirten çalışma ve doktorlarda aşı ile HBV bulaşıcılığının (%97) anlamlı olarak daha yüksek saptandığı çalışma ile

benzerlik göstermektedir.^{7,12} Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde, yaş ile anti-HBs pozitifliğinin anlamlı olarak arttığını saptayan Köse ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak, bizim çalışmamızda 18-25 yaş arasında %100 pozitifliğin, büyük yaş gruplarında %77-85 oranına gerilediği saptanmıştır.⁸ Aynı çalışmada doktor ve hemşirelerde (%85'in üzerinde), diğer sağlık çalışanlarından (%70 civarında) yüksek olan HBV bulaşıcılığı, bizim çalışmamızda da doktor ve hemşire grubunda daha yüksek saptanmıştır.⁸ Bu durum doktor ve hemşire grubunda diğer sağlık çalışanlarından daha fazla olmak üzere, genç çalışanlarda eğitim ve aşılama programlarına katılım ve uyumun fazla olmasına ve günümüzde bu programların öğrencilik döneminde uygulanmaya başlanmasına bağlanmıştır.

Ülkemizdeki çalışmalarda sağlık çalışanlarında HCV prevelansı sıklıkla %1'in altında (%0,3 civarında) bulunmuş olup, çalışmamızda da benzer şekilde % 0.50 saptanmıştır.^{8,11,13} Bu çalışmalarda HCV-RNA negatif sonuçlanmıştır.

Akut viral hepatitinin önemli etkenlerinden olan HAV, fekal oral yolla bulaşan sanitasyon ve hijyen koşullarında iyileşme gibi nedenlerle bağli olarak, ülkeden ülkeye değişen seropozitiflik oranları gösteren bir etkidir. Ülkemizde de bölgesel ve yaş gruplarına göre farklı oranlar ve genç yaş gruplarında duyarlılığın arttığı bildirilmektedir.^{10,11,15} Ülkemizde çocukluk çağı aşı takvimine 2012 yılında alınan HAV için dolayısıyla aşılanmamış ve çocuklukta geçirmemiş bireyler için özellikle riskli birimlerdeki sağlık çalışanlarının aşılması önerilmektedir.⁸ Sağlık çalışanlarındaki HAV seropozitifliği de ülkemizde farklı çalışmalarda özellikle coğrafi bölgelere göre değişkenlik göstermektedir; batı bölgelerde bazı merkezlerde %10 seropozitiflik bildirilirken, doğu bölgelerde sağlık çalışanlarında %90 üzerinde pozitiflik bildiren yayınlar bulunmaktadır.^{10,11,15} Bizim çalışmamızda %58.8 seropozitiflik oranı, İstanbul bölgesinde %43 saptayan Şahin A. ve arkadaşlarının çalışması ile kıyaslandığımızda biraz yüksek, Eskişehir bölgesindeki %72 bulunan çalışmada Yozgat bölgesinde %79 civarında saptanan çalışma ile kıyaslandığında daha

düşük saptanmıştır.^{6,8,16} Doktorlarda HAV bağışıklığı %75, hemşirelerde %74 ve yardımcı sağlık personelinde %84 civarında saptayarak, doktor ve hemşirelerde HAV duyarlılığın anlamlı olarak daha yüksek olduğunu belirten Köse ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak, HAV bağışıklığı çalışmamızda doktorlarda %64.30, hemşirelerde %61.80 ve yardımcı sağlık personelinde %54.70 oranında saptanmıştır.⁸ Ülkemiz genelinde yaş ile birlikte toplumda seropozitifliğin arttığını gösteren çalışmalar çoğunlukta olmakla birlikte, yaş grupları arasında fark olmadığını belirten çalışmalar da vardır.⁸ Bizim çalışmamızda 18-25 yaş arası %38 civarı olan HAV bağışıklığı, 35 yaş üzeri grupta %80'nin üzerindedir ve genç grupta anlamlı olarak seronegatiflik yüksek saptanmıştır. Çocukluk yaş grubu dışında ağır geçen HAV enfeksiyonu için özellikle mesleki risk altında olan duyarlı personelin aşılama önemli.

Sağlık çalışanlarına HIV pozitif hastaların yoğun olduğu birimlerde çalışanlarda bile bulaş ihtimali oldukça düşük olduğu bildirilmektedir.⁷ Ülkemizde yapılan çalışmalarda ki ile benzer şekilde çalışanlarda anti-HIV pozitifliği saptanmamıştır.^{6,9,12}

Çalışmalarımız bağışıklık durumlarına göre değerlendirirken, çalıştıkları bölümlere göre ayrıştırılmamış olmaları çalışmamızın kısıtlılığdır.

Sonuç olarak, sağlık çalışanları kan ve vücut sıvılarıyla bulaş riski varsa eldiven, gözlük, maske, önlük giymek hasta ile temastan önce, sonra ve eldiven çıkardıktan sonra her zaman el hijyeninin sağlanması gibi evrensel önlemler ile korunmanın mümkün olduğu HCV ve HIV gibi hastalıklar ve bu önlemlere ek olarak aşı ile önlenebilen HAV ve HBV açısından risk altındadır. Sağlık çalışanlarının işe girişte taranmaları, mesleki maruziyet riski altında oldukları hastalıklara karşı korunma konusunda eğitilmeleri, aşı ile önlenebilir hastalıklar için duyarlı olduklarına karşı aşılama önemli.

Etik Kurul

Maltepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 08.05.2020 tarih ve 2020/900/28 sayılı izni alınmıştır.

Kaynaklar

1. World Health Organization. Data and Statistics. (Erişim tarihi: Temmuz-2020, Erişim adresi: <http://www.who.int/hiv/data/en/>).
2. <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/workplace/cdc-hiv-healthcareworkers.pdf> (Erişim tarihi: Temmuz-2020).
3. Beltrami EM, Williams IT, Shapiro CN, Chamberland ME. Chamberland ME. Risk and management of blood-borne infections in healthcare workers. *ClinMicrobiolRev* 2000;13:385-407.
4. Pruss-Ustun A, Rapiti E, Hutin Y. Sharpsinjuries: Global burden of disease from sharps injuries to healthcare workers. Geneva: World Health Organization; 2003. *Environmental Burden of Disease Series*, No 3.
5. Sağlık çalışanlarında aşılama; EKMUD Erişkin bulaşıkla rehberi 2019; s: 104
6. Korkmaz B, Çağlan FÇ, Aykın N, Alpay Y, Güldüren HM, Yaşar ZD, ve ark. Bir Devlet Hastanesindeki Sağlık Çalışanlarında Hepatit A, B, C ve HIV İnfeksiyonu Seroprevalansı *Klinik Dergisi* 2013; 26(2): 64-7
7. Kader Ç, Balcı M, Erdoğan Y, Göçmen AY, Meşe Üzümlüveren B, Ünsal G, ve ark. Seroprevalences of Hepatitis B, C, HIV and Hepatitis B Vaccination in Healthcare Workers in Bozok UniversityFaculty of Medicine. *FLORA* 2012;17(3):126-131.
8. Köse H, Temoçin F. İkinci basamak bir devlet hastanesi çalışanlarında hepatit A, B ve C serolojisinin irdelenmesi. *Ortadoğu Tıp Derg* 2019; 11(2): 155-160.
9. Güllaçtı U, Üstün C, Arher, Turan M. Elazığ Harput Devlet Hastanesi Çalışanlarında Hepatit B ve C Seroprevalansı. *Konuralp Tıp Dergisi* 2013;5(3):5-8.
10. Özgüler M, Güngör LS, Kaygısuz T, Papila Ç. Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Çalışanlarında Hepatit A, Hepatit B, Kızamık ve Kızamıkçık Seroprevalansı. *Klinik Dergisi* 2016; 29(1): 10-4.
11. Bekçibaşı M, Üzel A. Sağlık çalışanlarında hepatit A, hepatit B, hepatit C ve HIV infeksiyonu seroprevalansı. *ANKEM Derg*2016;30:97-101.
12. Kepenek E. Hastane Çalışanlarında Hepatit B, Hepatit C ve HIV Virüsünün Seroprevalans Durumlarının İncelenmesi. *SelçukMed J* 2017;33(3): 45-49 .
13. Özçimen S, Kaçar F, Korkmaz F, Özcan M, Karakaş H, Sakız A. Konya EğitimAraştırma Hastanesi Sağlık Çalışanları'nın hepatit B ve hepatit C seroprevalansı. *Eur J Basic MedSci*2014;4:7-11 .
14. Halicioğlu O, Akman SA, Tatar B, Atesli R, Kose S. Hepatitis A seroprevalence in children and adolescents aged 1-18 yearsamong a low socioeconomic population in Izmir, Turkey. *Travel MedInfectDis*2012;10:43-7
15. Budak Ş. İzmir Buca Seyfi Demirsöy Hastanesi İSGB(İşyeriSağlık ve Güvenlik Birimi) tarafından yapılan çırak ve stajyerlerin işe giriş muayeneleri, seroloji testleri ve aşılama işlemleri sonuçlarının değerlendirilmesi. *Buca J Med*2015;1:1-7.
16. Şahin A, Tekin A, Basmacı C, Uzun Kes N, Sönmez E. Hepatitis a seropositivity and characteristics among healthcare workers in a training and research hospital in Istanbul. *MedSciDiscovery*2016;3:296-300.

Adölesan Sağlığı İçin Bir Tehlike: Menstruasyon Hijyeni ile İlgili Türkçe Web Sayfalarındaki Bilgiler Ne Kadar Güvenilir?

A Danger to Adolescent Health: How Reliable is the Information on the Turkish Web Pages Regarding Menstruation Hygiene?

Sibel Serap Ceylan

Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Denizli

Yazışma Adresi / Correspondence:

Sibel Serap Ceylan

Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

T: +90 258 296 43 42

E-mail: ssceylan@pau.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 12.10.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 19.04.2021

Orcid:

Sibel Serap Ceylan <https://orcid.org/0000-0001-6672-1749>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(2):366-372) DOI: 10.31832 smj.809611

Bu çalışma 27-30 Kasım 2019 tarihinde İzmir/Çeşme'de yapılan 2. Uluslararası 7. Ulusal Pediatri Hemşireliği Kongresi'nde Sözel Bildiri olarak sunulmuştur.

Öz

Amaç	İnternette yer alan bilgilerin güvenilirliği adölesan dönemdeki kızlarda doğru hijyen alışkanlıklarının gelişmesinde ve sağlığın ve sürdürülmesinde önemlidir. Bu nedenle bu çalışma Türkçe web sayfalarında yer alan menstruasyon hijyeni konusundaki bilgilerin güvenilirliğini incelemek amacıyla yürütülmüştür.
Gereç ve Yöntem	Araştırma tanımlayıcı tiptedir. Veriler Ağustos-Eylül 2019 tarihleri arasında internet ortamında Türkçe web sayfaları taranarak toplanmıştır. Çalışma verilerinin toplanmasında Web Sayfası Tanıtıcı Özellikler Formu ve Menstruasyon Hijyen İlkeleri Değerlendirme Formu kullanılmıştır. Belirlenmiş olan anahtar kelimeler ile ilk 10 tarama sayfasında yer alan ilk 100 web sitesi incelenmiştir. Web sayfalarında yer alan bilgiler "doğru bilgi", "yanlış bilgi" ve "ilgisiz bilgi" şeklinde değerlendirilmiştir.
Bulgular	Araştırmada incelenen web sayfalarında yer alan bilgilerin %27.53'ünün doğru, %4.67'sinin yanlış ve %67.80'nin ise yetersiz olduğu belirlenmiştir. Menstruasyon hijyeni hakkındaki en fazla doğru bilgi adet döneminde hijyenik ped/bez/tampon kullanma, en fazla yanlış bilginin ise hijyenik ped/bez/tampon değiştirme sıklığı ile ilgilidir.
Sonuç	Türkçe web sayfalarında menstruasyon hijyeni ile ilgili bilgiler yeterli ve güvenilir değildir. Bu nedenle sağlık personeli tarafından yapılan eğitimlerle genç kızların menstruasyon hijyeni hakkındaki yanlış ve eksikler bilgilerinin düzeltilmesi, adölesanlara ve ailelerine güvenli ve doğru sağlık bilgisine nasıl ulaşabileceği konusunda eğitimler düzenlenmesi önerilmektedir.
Anahtar Kelimeler	Adölesan sağlığı; hijyen; internet; menstruasyon.

Abstract

Objective	The reliability of the information on the Internet is important for the development of proper hygiene habits and maintaining health in adolescent girls. Therefore, this study was conducted to investigate the reliability of information about menstruation hygiene on the Turkish web pages.
Materials and methods	This was a descriptive study. Data were collected between August-September 2019 by examining Turkish web pages on the internet. Web page descriptive properties Form and Menstrual Hygiene Principles Evaluation Form were used to collect study data. The top 100 websites in the top 10 browsing pages were examined with the determined keywords. The information on the web pages has been evaluated as "right information", "wrong information" and "irrelevant information".
Results	The information contained in the web pages examined in the research; 27.53% were correct, 4.67% were wrong and 67.80% were inadequate. The most accurate information about menstrual hygiene was related to the use of sanitary pads / cloths / tampons during the menstrual period, and the most incorrect information was related to the frequency of changing sanitary pads / cloths / tampons.
Conclusion	The information about menstruation hygiene on Turkish websites is not sufficient and reliable. For this reason, it is recommended to fix the wrong and incomplete information about the menstruation hygiene of young girls through trainings provided by health personnel and to organize trainings on how to reach safe and correct health information for adolescents and their families.
Keywords	Adolescent health; hygiene; internet; menstruation.

GİRİŞ

Teknolojinin bir parçası olan internet, dünya çapında günlük yaşamın her alanında yenilikçi işlem, iletişim, sosyalleşme ve dönüşüm yolları kazandırarak hızla büyümektedir.¹ İnternette sağlıkla ilgili bilgilere ulaşmak her zaman daha kolay ve kullanışlıdır.² Bu nedenle günümüzde insanların en çok kullandıkları bilgi edinme yollarından biri de internettir.^{3,4} Ülkemizde 16-74 yaş grubundaki bireylerde internet kullanım oranı %75.3, sağlıkla ilgili arama için internet kullanım oranı kadınlarda %73.5, erkeklerde %65.0'tir.⁵ Bununla birlikte 16-24 yaş arasında internet kullanım oranı ise %93.0⁶, ve gençlerin interneti sağlıkla ilgili bilgi arama amacıyla kullanım oranı ise %65.0 olarak bildirilmiştir.⁷ Bilgisayar teknolojisinin gelişmesi ve internetin yaygınlaşması sağlık eğitimi ve sağlık iletişimi için yeni fırsatlar ve olanaklar sunmaktadır.⁸

Ancak internet bilgilerinin güvenilirliği ile ilgili bazı sorunlar bulunabilmektedir. Doğru, gerçek ve tarafsız bilgi ile doğru olmayan ve değersiz bilginin nasıl ayırt edilebileceği bu sorunlarından birisidir.⁹ Son yıllarda özellikle sağlıkla ilgili web sitelerinin güvenilirliği sorgulanmaya başlanmıştır. Sağlıkla ilgili web sayfalarında eksik ve yanlış bilgiler nedeniyle sorun yaşayan hasta hikayelerinin artması bu sitelerin güvenilirliğinin sorgulanmasına neden olmuştur. Bu nedenle sağlık web siteleri ile ilgili olarak güvenilirlik ve algılanan yararlılık gibi kavramlar ayrı bir önem kazanmaktadır.²

Skinner ve arkadaşları (2003) adölesanların internette en çok mental ve cinsel sağlık bilgilerini araştırdıklarını, çünkü bu konularda arkadaşları ve ebeveynleri ile konuşmaktan utandıklarını belirtmişlerdir.¹⁰ Ülkemizde yapılan çalışmalarda ergenlerin menstruasyonla ilgili bilgi kaynaklarından öncelikle anneler olup bir diğeri de internet olarak bildirilmiştir.^{11,12} Sağlıklı geçirilen ergenlik dönemi erişkin dönemde de sağlıklı bir yaşamın temelini oluşturmaktadır. Ancak ergenlik dönemindeki kızlar, anatomik özellikleri, menstruasyonun başlaması, menstruasyon hijyeni konusundaki bilgi eksikliği gibi çeşitli nedenlerle

genitoüriner infeksiyonlar yönünden risk grubundadır. Menstruasyon ve perine hijyeninin yeterli ve doğru biçimde uygulanmaması enfeksiyon oluşumunu kolaylaştırmaktadır.^{13,14} Menstrüel dönemde hijyen, bilgi eksikliği, kültürel özelliklerden doğan tabu ve mitler nedeniyle ek-sik ya da yanlış uygulanabilmektedir. Bu durumda oluşan menstrüel hijyen yetersizliği genitoüriner enfeksiyonlarla birlikte, okula ve işe gitmeme, sosyal ortamlardan uzaklaşma, kendini kötü, kirli hissetme ve utanma duygusu yaşama gibi psikososyal sorunları da beraberinde getirmektedir.^{15,16} Bununla birlikte kirli ped veya tamponların uygun şekilde çöpe atılmaması da kan yoluyla geçen hastalıkların diğer bireylere bulaşmasına neden olarak toplum sağlığı açısından risk oluşturmaktadır.¹⁷

Menstruasyon dönemi özel bakım ve hijyen gerektiren bir dönemdir. Perine ve menstruasyon hijyeni, fiziksel ve psikolojik açıdan sağlıklı olabilmek için dikkat edilmesi gereken temizlik kuralları ve alınması gereken bazı önlemleri içermektedir.¹⁷ Genç kızlara menstruasyon hijyeni ile ilgili olarak verilecek bilgilerin güvenilirliği önemlidir.¹⁸ Bu konuya yönelik bilgilendirme yapılan hatalar genç kızlarda yanlış davranış ve alışkanlıkların ortaya çıkmasına yol açabilmektedir. Adölesan dönem, genital/ menstrual hijyeni ve enfeksiyonlardan korunma yolları hakkında verilecek eğitim ile sağlıklı davranış biçimlerinin kazandırılacağı en önemli dönemdir.¹⁹

Web sayfaları sağlıkla ilgili çok farklı konularda ve kapsamda bilgi içeriğine sahiptirler. İnternette yer alan bilgilerin bu sayfaları okuyan kişiler üzerinde olumlu veya olumsuz etkileri olabilmektedir.^{20,21} Sağlık personeli internette yer alan sağlık bilgilerinin doğru, güvenilir ve güncel olup olmadığını değerlendirmelidir. Ebeveyn ve çocukların sağlıkla ilgili doğru ve güvenilir bilgiye erişimini sağlamak için uygun olan internet sitelerine yönlendirilmesi sağlanmalıdır.²² Literatürde internette yer alan farklı konularda Türkçe web sitelerindeki bilgilerin güvenilirliği ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmakla birlikte menstruasyon hijyenine yönelik bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışma-

nın amacı Türkçe web sayfalarında yer alan menstruasyon hijyeni hakkındaki bilgilerin güvenilirliğini incelemektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Tanımlayıcı ve kesitsel tipte olan çalışma Ağustos-Eylül 2019 tarihlerinde yürütülmüştür. Çalışmada, en yaygın kullanılan arama motoru olduğu için Google tercih edilmiş ve ilk 10 tarama sayfasında yer alan ilk 100 web sitesi incelenmiştir.²³

Veri toplama araçları

Çalışma verileri belirlenen anahtar kelimeler kullanılarak Web Sayfası Tanıtıcı Özellikler Formu ve Menstruasyon Hijyen İlkeleri Değerlendirme Formu ile toplanmıştır.

Web Sayfası Tanıtıcı Özellikler Formu

Bu formda incelenen web sayfalarının türü, yazarı, yöneticisine yönelik sorular bulunmaktadır.

Menstruasyon Hijyeni İlkeleri Değerlendirme Formu: Bu form literatür doğrultusunda^{11,18,24-28} menstruasyon döneminde uyulması gereken hijyen kuralları ile ilgili internet bilgilerinin güvenilirliğini değerlendirmek amacıyla hazırlanmıştır. Hazırlanan taslak form için öncelikle Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliğinde 3 öğretim üyesinden ve Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliğinde 2 öğretim üyesinden uzman görüşü alınmıştır. Uzmanlardan formda bulunan her bir maddeyi “a=uygun, b=madde biraz gözden geçirilmeli, c=madde ciddi olarak gözden geçirilmeli ve d=madde uygun değil” şeklinde değerlendirmeleri istenmiştir. Uzman görüşleri Davis tekniği ile değerlendirilmiş ve kapsam geçerlik indeksi 0.80 ile 1.00 arasında bulunmuştur. Bu değerler Menstruasyon Hijyeni İlkeleri Değerlendirme Formu'nun web sayfalarını değerlendirmek için uygun olduğunu göstermektedir. Menstruasyon Hijyen İlkeleri Değerlendirme Formunda toplam 15 madde bulunmaktadır. Bu maddeler ped hijyeni, tuvalet hijyeni ve vücut hijyeni olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Web sayfalarındaki bilgiler her bir maddeye göre “doğru bilgi”, “yanlış bilgi” ve “ilgisiz bilgi” şeklinde değerlendiril-

rilmektedir.

Anahtar Kelimeler

Web sayfalarının taranmasında kullanılacak anahtar kelimeler Menstruasyon Hijyen İlkeleri Değerlendirme Formu temel alınarak oluşturulmuştur. Bu anahtar kelimeler “menstruasyon hijyeni”, “adet döneminde hijyen”, “regl döneminde hijyen”, “hijyenik ped kullanımı”, “adet döneminde temizlik”, “regl döneminde temizlik”, “kadın bağı kullanımı” dır.

Belirlenmiş olan anahtar kelimeler arama motoruna girilerek tarama başlatılmıştır. Taramalarda dil Türkçe, ülke Türkiye olarak filtrelenmiş, dosya türü ve zaman aralığı ile ilgili bir filtreleme yapılmamıştır. Web sayfalarının adresleri taranıp listelenmiş ve aynı internet sitesi her madde için bir kez değerlendirilmiştir.

Araştırmanın etik yönü

Çalışmanın yürütülebilmesi için Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Etik Kurul'dan etik kurul onayı (Sayı: 60116787-020/54442 ve Tarih: 08.08.2019) alınmıştır.

Verilerin değerlendirilmesi

Elde edilen veriler PASW18 istatistik programında değerlendirilmiştir. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistiklerden sayı ve yüzde kullanılmıştır.

BULGULAR

Araştırmada incelenen 100 web sayfasının %20'si devlet/organizasyon siteleri, %17'si eğitim ve sağlık siteleri, %22'si haber siteleri, %11'i ürün satış siteleri/ticari siteler ve %30'u bireysel siteler/bloglardır. Web sayfalarının %15'inin yöneticisi sağlık personeli olup, menstruasyon hijyeni ile ilgili bilgilerin %25'inde yazar ismi bulunmakta ve %10'unda verilen bilgiler ile ilgili kaynak belirtilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Menstruasyonla İlgili Türkçe Web Sayfalarının Özellikleri		
ÖZELLİKLER	Sayı	Yüzde
Web sitelerinin türü		
Devlet /organizasyon siteleri	20	20
Eğitim ve sağlık siteleri	17	17
Haber siteleri	22	22
Ürün satış siteleri/ Ticari siteler	11	11
Bireysel siteler/ Bloglar	30	30
Web sayfasının yöneticisi		
Sağlık personeli	15	15
Diğer	85	85
Web sitelerinde yazar ismi		
Var	25	25
Yok	75	75
Verilerin bilgilerinde kaynak		
Var	10	10
Yok	90	90
TOPLAM	100	100

Araştırmada ped hijyeni ile ilgili en fazla doğru bilgi-

nin adet döneminde hijyenik ped/bez/tampon kullanma (%72.00) ve kirli pedin/tamponun atılması (%39.0) hakkında olduğu belirlenmiştir. Tuvalet hijyeni ile ilgili en fazla doğru bilginin genital bölge temizliğini önden arkaya doğru yapma (%44.0) ve temizlik sonrası genital bölgeyi kurulumla (%29) olduğu saptanmıştır. Vücut hijyenine yönelik en fazla doğru bilgi ise adetli iken ayakta duş şeklinde banyo yapmadır (%37.0). Menstruasyon hijyeni konusundaki yanlış bilgiler incelendiğinde; %40.00'inin hijyenik ped/bez/tampon değiştirme sıklığı (ped hijyeni), %10'unun genital bölge temizliğinde sabun kullanması (tuvalet hijyeni) ile ilgili olduğu bulunmuştur. Ayrıca çalışmada ped hijyenini sağlamak için pedin taşınması, temiz ped/tamponun hijyeninin korunması ve kirli ped/tamponların uygun şekilde atılması hakkında yeterli bilgi bulunmadığı saptanmıştır (Tablo 2).

Menstruasyon hijyeni ile ilgili incelenen web sitelerindeki bilgilerin %27.53'ünün doğru, %4.67'sinin yanlış ve %67.80'inin ise yetersiz olduğu saptanmıştır. İncelenen web sayfalarının türüne göre bilgilerin güvenilirliği ince-

Tablo 2. Menstruasyon Dönemi Hijyen İlkelerine Göre Web Sayfalarındaki Bilgilerin Güvenilirliği								
HİJYEN KURALLARI	Doğru bilgi		Yanlış bilgi		İlgisiz/ yetersiz bilgi		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Ped hijyeni								
Adet döneminde hijyenik ped kullanma	72	72.00	0	0.00	28	28.00	100	100.00
3-4 saatte bir ped/tampon değiştirme	29	29.00	40	40.00	31	31.00	100	100.00
Ped/tampon değiştirmeden önce ve sonra el yıkama	20	20.00	4	4.00	76	76.00	100	100.00
Temiz ped/tamponu emici yüzeye dokunulmaması	14	14.00	3	3.00	83	83.00	100	100.00
Ped ve tamponların açıkta taşınmaması	13	13.00	1	1.00	86	86.00	100	100.00
Parfüm ve boya içermeyen pedlerin/ürünlerin kullanılması	16	16.00	0	0.00	84	84.00	100	100.00
Bez temizliğinin uygun yapılması	16	16.00	2	2.00	82	82.00	100	100.00
Kirli pedin/tamponun tuvaletteki çöplere atık poşetine koyularak atılması	39	39.00	0	0.00	61	61.00	100	100.00
Tuvalet hijyeni								
Her tuvaletten sonra genital bölge temizliğinin yapılması	27	27.00	6	6.00	67	67.00	100	100.00
Genital bölge temizliğinin önden arkaya doğru yapılması	44	44.00	1	1.00	55	55.00	100	100.00
Genital bölge temizliğinde sabun kullanılmaması	19	19.00	10	10.00	71	71.00	100	100.00
Temizlik sonrası genital bölgenin kurulanması	29	29.00	1	1.00	70	70.00	100	100.00
Vücut hijyeni								
Adetli iken ayakta duş şeklinde banyo yapılması	37	37.00	2	2.00	61	61.00	100	100.00
Pamuklu ve beyaz iç çamaşır kullanma	21	21.00	0	0.00	79	79.00	100	100.00
Hergün iç çamaşır değiştirme	17	17.00	0	0.00	83	83.00	100	100.00
TOPLAM	413	27.53	70	4.67	1017	67.80	1500	100.00

lendiğinde en fazla doğru bilginin bireysel siteler/bloglarda (%34.44) yer aldığı, en fazla yanlış bilginin ise eğitim/sağlık sitelerinde (%5.88) ve haber sitelerinde (%5.43) yer aldığı görülmüştür. Menstruasyon hijyeni hakkında bilgilerin güvenilirliği web sayfalarının türüne göre bakıldığında en fazla doğru bilgi bireysel siteler/bloglarda, en fazla yanlış bilgi eğitim ve sağlık sitelerinde ve en fazla yetersiz bilgi de ürün satış siteleri/ticari sitelerinde görülmüştür (%79.15) (Tablo 3).

Özellikler	Doğru bilgi		Yanlış bilgi		İlgisiz/ yetersiz bilgi		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Web sitelerinin türü								
Devlet /organizasyon siteleri	70	23.33	7	2.33	223	74.34	300	100.00
Eğitim ve sağlık siteleri	74	29.02	15	5.88	166	65.10	255	100.00
Haber siteleri	87	26.20	18	5.43	227	68.37	332	100.00
Ürün satış siteleri/ Ticari siteler	27	16.56	7	4.29	129	79.15	163	100.00
Bireysel siteler/Bloglar	155	34.44	23	5.11	272	60.45	450	100.00
TOPLAM	413	27.53	70	4.67	1017	67.80	1500	100.00

TARTIŞMA

Günümüzde, internet kullanımı hızla artmakta ve bireyler daha çok internet yolu ile bilgi edinmeye yönelmektedir. Doğası gereği internetin denetlenmesinin mümkün olması internet üzerinden elde edilen bilgilerin güvenilirliği konusundaki endişeleri de beraberinde getirmektedir.² Bu durum internette bilgi edinmek isteyen ve bilgilerin güvenliği konusunda seçicilik yapamayan kullanıcılar için olumsuz sonuçlara yol açabilmektedir. Çocuklar da bu olumsuz etkilere açıktır.²² Nitekim yapılan çalışmada internet sitelerinin çoğunluğunda menstruasyon hijyeni ile ilgili bilgilerin yetersiz olduğu belirlenmiştir. Benzer olarak ülkemizde Can ve arkadaşlarının (2014) yaptıkları çalışmada internet sitelerinin büyük çoğunluğunun kanıta dayalı bilgi içermediğini bildirilmiştir.²⁹ Turan ve Erdoğan (2018) Türkçe internet sayfalarında bebeklerin uyku güvenliğine yönelik bilgilerin doğruluğunu inceledikleri çalışmada da web sitelerinin çoğunluğunda yetersiz ve yanlış bilgi bulunduğunu saptamışlardır.³⁰

Literatürde sağlıkla ilgili web sitelerinin kalitesinin önemli

olduğu ve göz ardı edilmemesi gerektiği bildirilmiştir.³¹⁻³³ Bu çalışmada incelenen web sayfalarının çoğunluğunda menstruasyon hijyenine yönelik yetersiz bilgi yer aldığı belirlenmiştir. Bununla birlikte incelenen web sayfalarının sadece %15'inin yöneticisi bir sağlık personelidir. Web sayfalarında yer alan bilgilerin çoğunlukla yetersiz olması ile yöneticilerinin sağlık personeli olmaması arasında paralel bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Ancak çalışma bulgularına göre; sağlık ve eğitim sitelerinde menstruasyon hijyeni ile ilgili bilgilerin genelinde yetersiz olduğu ve en fazla yanlış bilginin bu sitelerde yer aldığı görülmektedir. Ne yazık ki sağlık ve eğitim sitelerinin güvenilir bilgi içermesi gerekirken, bu durumun, konuyla ilgili bilgi almak isteyen adölesanların yanlış ve eksik bilgilendirilmesine neden olabileceği düşünülmektedir.

Web sayfalarında yer alan bilgilerin kim tarafından sunulduğu, bilgiyi sunan kurum ya da kişilerin konuyla ilgili yetkinliği, yazarlık özelliklerini taşıyıp taşımadıklarının belirlenmesi ve verilerin bilgiler için kaynak gösterilmesi önemli bir konudur.² Bu çalışmada incelenen internet

sayfalarındaki menstruasyon hijyeni ile ilgili bilgilerin %75'inde yazar belli değil ve %90'ında kaynak gösterilmemiştir. Yine incelenen web sayfalarında menstruasyon hijyeni açısından yeterli ve doğru bilgilerin yer almamasının nedeni olarak bu durum gösterilebilir.

Menstruasyon döneminde kullanılan pedlerin değiştirilme sıklığı genitoüriner enfeksiyonların önlenmesinde önemli bir faktördür.¹⁹ Çünkü menstrüal kanın pedlerde birikmesi nemli ve ılık bir ortamın oluşmasına neden olup mikroorganizmaların üremesine ve bireyde enfeksiyon gelişimine zemin hazırlamaktadır. Bu nedenle menstruasyon döneminde hijyenik pedler kullanılmalı ve pedler 3-4 saatte bir değiştirilmelidir.³⁴ Ülkemizde yapılan çalışmalarda genç kızların ped değiştirme sıklığı hakkında yeterli bilgiye sahip olmadıkları bildirilmiştir.^{11,12,35,36} Yapılan çalışmada da web sayfalarında menstruasyon hijyenine yönelik en fazla yanlış bilginin ped/tampon değiştirme sıklığı ile ilgili olduğu görülmektedir. Ped hijyeni ile ilgili diğer önemli faktörler el yıkama, pedin taşınması, pedin temizliğinin sağlanması ve kirli pedin atılmasıdır. Tartaç ve arkadaşları (2012) yaptıkları çalışmada adölesanların ped değiştirmeden önce ellerini yıkamadıklarını bulmuşlardır.¹¹ Gölbacı ve arkadaşları (2012) adölesanların ped hijyeni ile ilgili yeterli bilgilerinin olmadığını bildirmişlerdir.³⁵ Yapılan çalışmanın bulguları da internette ped hijyeni hakkında yeterli ve güvenilir bilgi bulunmadığını ortaya koymaktadır. Sağlık bilgisi edinme yollarından biri olan internetin güvenilir olmaması adölesan sağlığı açısından risk olarak düşünülmektedir.

Bununla birlikte çalışmada incelenen web sayfalarında ikinci sırada yer alan yanlış bilgi ise genital bölge temizliğinde sabun kullanılmasıdır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da adölesanların genital bölge temizliğinde sabun kullandığı bildirilmiştir.^{25,37} Ancak vajinal bölgede sabun ve kimyasal ürünlerin kullanılması florayı olumsuz etkilediği için önerilmemektedir.¹⁴ Bu nedenle genç kızların ve annelerinin sağlık bilgisine ulaşmak için kullandıkları internette güvenilir bilgilerin bulunması önemlidir. Üroge-

nital enfeksiyonların önlenmesinde önemli olan diğer bir faktör ise perine bölgesinin doğru şekilde temizlenmesidir. Özellikle defekasyon sonrası temizliğin özenle yapılması, vulvanın temiz ve kuru tutulması çok önemlidir. Her boşaltım sonrasında genital bölgenin su ile yıkanarak, beyaz renkte kaliteli bir tuvalet kağıdı ile önden arkaya doğru bir defada temizlenmesi önerilmektedir.³⁸ Bu çalışmada da incelenen web sayfalarında tuvalet hijyeni ile ilgili yeterli bilgi bulunmadığı saptanmıştır.

Sağlık bilgisine ulaşmada annelerin ve adölesanların interneti kullanım oranları oldukça yüksektir. Araştırmanın bulgularına bakıldığında web sayfalarında çoğunlukla yetersiz ve yanlış menstruasyon hijyeni bilgisinin olması endişe vericidir.

Yapılan araştırmanın sonucunda arama motorları üzerinden ulaşılan Türkçe web sayfalarında menstruasyon hijyeni ile ilgili bilgilerin yeterli ve güvenilir olmadığı saptanmıştır. Bu nedenle sağlık personeli tarafından hastane ve okullarda yapılan eğitimlerle adölesanların menstruasyon hijyeni hakkındaki yanlış ve eksik bilgilerinin düzeltilmesi, adölesanlara ve ailelerine güvenli ve doğru sağlık bilgisine nasıl ulaşabileceği konusunda eğitimler verilmesi önerilmektedir.

Araştırmanın kısıtlılıkları

Araştırmanın kısıtlılıkları bulunmaktadır. Araştırmada incelenen web sayfalarının anlık aramaya bağlı olarak değerlendirilmiştir. Günlük değişen trendler ve arama motorlarının kullandığı algoritmalara göre farklı zamanlarda yapılan aramalarda farklı web sayfaları ile karşılaşılabilir. Bu durum araştırmanın kısıtlılığını oluşturmaktadır.

Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulundan etik kurul onayı (Sayı: 60116787-020/54442 ve Tarih: 08.08.2019) alınmıştır.

References

1. Harvey S, Memon A, Khan R, Yasin F. Parent's use of the Internet in the search for health-care information and subsequent impact on the doctor-patient relationship. *Irish Journal of Medical Science* (1971-). 2017; 186(4):821-26.
2. Boon-itt, S. Quality of health websites and their influence on perceived usefulness, trust and intention to use: an analysis from Thailand. *Journal of Innovation and Entrepreneurship*. 2019; 8(1):4.
3. Morahan-Martin JM. How internet users find, evaluate, and use online health information: a cross-cultural review. *CyberPsychology & Behavior*. 2004; 7(5):497-510.
4. Lagoe C, Atkin D. Health anxiety in the digital age: An exploration of psychological determinants of online health information seeking. *Computers in Human Behavior*. 2015; 52:484-91.
5. TÜİK, Hanehalkı Bilişim Teknolojileri Kullanım araştırması, 2018. Available from: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=30574>
6. TÜİK, İstatistiklerle gençlik, 2019. Available from: http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1028
7. TÜİK, Hanehalkı Bilişim Teknolojileri Kullanım araştırması, 2016. Available from: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=21779>
8. Kılıç T. e-Sağlık, iyi uygulama örneği; Hollanda. *Gümüştane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2017; 6(3):203-17.
9. Türkoğlu HS, Doğan BÖ. Sosyal medya üzerinden okurun değişimi ve bilgi güvenirliliği. *Erciyes İletişim Dergisi*. 2018; 5(4):371-85.
10. Skinner H, Biscope S, Poland B, Goldberg E. How adolescents use technology for health information: implications for health professionals from focus group studies. *Journal of medical Internet research*. 2003; 5(4):e32.
11. Tartarç Y, Özkan S. Lise Öğrencilerinin menstruasyon hijyen konusunda bilgi/tutumları ve eğitimin etkinliğini değerlendirme. *Gazi Medical Journal*. 2011; 22(2):27-32.
12. Sinop Gedik A, Şahin S. Ergenlere verilen menstruasyon hijyeni eğitiminin etkisinin belirlenmesi. *Türkiye Klinikleri J Health Sci*. 2017; 2(2):66-75.
13. Ambresin AE, Bennett K, Patton GC, Sanci LA, Sawyer, SM. Assessment of youth-friendly health care: a systematic review of indicators drawn from young people's perspectives. *Journal of Adolescent Health*. 2013; 52(6):670-81.
14. Beji NK. Kadın Sağlığı ve Hastalıkları. *Second Edition*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Tic. Ltd. Şti.; 2017.
15. Chandra-Mouli V, Patel SV. Mapping the knowledge and understanding of menarche, menstrual hygiene and menstrual health among adolescent girls in low-and middle-income countries. *Reproductive health*. 2017; 14(30):1-16.
16. Maniar A, Mehta S. Menstrual hygiene practices: myths and taboo. *International Journal of Research in Social Sciences*. 2017; 7(12):93-101.
17. Dündar T, Özsoy S. Menstrual Hijyen ve Görme Engelliler. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*. 2018; 15(3):192-94
18. Arıkan D, Tortumluoğlu G, Özyazıcıoğlu N. Öğrencilere verilen planlı eğitimin menstruasyon hijyen davranışlarına etkisi. *Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi*. 2004; 1:1-15.
19. Das P, Baker KK, Dutta A, Swain T, Sahoo S, Das BS, et al. Menstrual hygiene practices, WASH access and the risk of urogenital infection in women from Odisha, India. *PLoS one*. 2015; 10(6):e0130777.
20. Tözün M, Sözen MK. Halk Sağlığı Bakışı ile Sağlık Okuryazarlığı. *Smyrna Tıp Dergisi* 2014; 48-54.
21. Verhoeks C, Teunissen D, Steenbergenand A, Lagro-Janssen A. Women's Expectations and Experiences Regarding e-Health Treatment: A Systematic Review. *Health Informatics Journal* 2019; 25(3):771-87.
22. Çınar S, Ay A, Boztepe H. Çocuk sağlığı ve sağlık okuryazarlığı. *Sağlıkta Performans ve Kalite Dergisi*. 2018; 14(2):25-39.
23. Sim NZ, Kitteringham L, Spitz L, Pierra A, Kiely E, Drake D, et al. Information on the World Wide Web: how useful is it for parents?. *J Pediatr Surg*. 2007; 42:305-12.
24. UNICEF, *Guidance on Menstrual Health and Hygiene*, 2019. Available from: <https://www.unicef.org/wash/files/UNICEF-Guidance-menstrual-health-hygiene-2019.pdf>
25. UNICEF, *Guide to menstrual hygiene materials*, 2019. Available from: <https://www.unicef.org/wash/files/UNICEF-Guide-menstrual-hygiene-materials-2019.pdf>
26. Bilgiç D, Yüksel P, Gülhan H, Şirin F, Uygun H. Üniversitede yurtta kalan kız öğrencilerin genital hijyen davranışları ve sağlık sonuçları. *ACU Sağlık Bil Derg*. 2019; 10(3):478-85.
27. van Eijk AM, Sivakami M, Thakkar MB, Bauman A, Laserson KF, Coates S, Phillips-Howard PA. Menstrual hygiene management among adolescent girls in India: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2016; 6(3):e010290.
28. Turan T, Ceylan SS. 11-14 yaş grubu ilköğretim öğrencilerinin menstruasyona yönelik bilgileri ve uygulamaları. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*. 2007; 2(6):41-53.
29. Can A, Sönmez E, Özer F, Ayva G, Bacı H, Kaya H, ve ark. Sağlık arama davranışı olarak internet kullanımı inceleyen bir araştırma. *Cumhuriyet Medical Journal*. 2014; 36(4):486-94.
30. Turan T, Erdoğan Ç. Bebeklerin uyku güvenliği konusunda internet verilerinin güvenilirliği. *Güncel Pediatri*. 2018; 16(2):127-36.
31. Eysenbach G, Powell J, Kuss O, Sa ER. Empirical studies assessing the quality of health information for consumers on the World Wide Web: a systematic review. *Journal of the American Medical Association*. 2002; 287(20):2691-700.
32. Stoyanov SR, Hides L, Kavanagh DJ, Zelenko O, Tjondronegoro D, Mani M. Mobile app rating scale: a new tool for assessing the quality of health mobile apps. *JMIR mHealth and uHealth*. 2015; 3(1):124-45.
33. Beauvoyer E, Arsenault M, Lomanowska AM, Guittou MJ. Understanding online health information: evaluation, tools, and strategies. *Patient Education and Counseling*. 2017; 100(2):183-89.
34. Ackley BJ, Ladwig GB, Swan BA, Tucker SJ. *Perineal Care. Evidence Based Nursing Care Guidelines Medical Surgical Interventions. First Edition*. St. Louis, MO: Mosby Elsevier; 2008. p. 609-12.
35. Gölbaşı Z, Doğaner G, Erbaş N. 6-8. sınıf adolesan kızlara akran eğitimi yöntemiyle uygulanan menstruasyon sağlığı eğitiminin bilgi ve davranışlar üzerindeki etkisi. *TAF Prev Med Bull*. 2012; 11(2):191-98.
36. Topuz Ş, Duman NB, Güneş A. Sağlık Bilimleri Fakültesi birinci sınıftaki kız öğrencilerin genital hijyen uygulamaları. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*. 2015; 6(3):85-90.
37. Özdemir S, Ortabağ T, Tosun B, Özdemir Ö, Bebiş H. Hemşirelik yüksek okulu öğrencilerinin genital hijyen hakkındaki bilgi düzeylerinin ve davranışlarının değerlendirilmesi. *Güllhane Tıp Derg*. 2012; 54:120-8.
38. Yılmaz Y, Kahrman S. Şanlıurfa'da adolesan dönemde kızların genital bölge ve hijyeni ile ilgili bilgi, uygulamaları ve etkileyen faktörler. *Journal of Human Sciences*. 2019; 16(3):823-32.

Bir Grup Tıp Fakültesi Öğrencisinde Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Tutumu ve Sağlık Okuryazarlığı İlişkisinin İncelenmesi

Examination of the Relationship between Traditional and Complementary Medicine Attitude and Health Literacy in a Group of Medical Faculty Students

Elif Köse, Gökhan Oturak, Hasan Çetin Ekerbiçer

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı AD, Sakarya, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Gökhan Oturak

Korucuk Mahallesi Konuralp Bulvarı No:81, 54290 Adapazarı/Sakarya

T: +90 536 648 13 78

E-mail: g.oturakmail.com

Geliş Tarihi / Received : 08.01.2021 Kabul Tarihi / Accepted : 27.03.2021

Orcid:

Elif Köse <https://orcid.org/0000-0002-2232-4538>

Gökhan Oturak <https://orcid.org/0000-0003-1608-8433>

Hasan Çetin Ekerbiçer <https://orcid.org/0000-0003-0064-3893>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(2):373-380) DOI: 10.31832/smj.856587

Öz

Amaç	Son 30 yılda gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp (GTT) kullanımında artış olmuştur. Türkiye'de erişkin yaş grubunda yapılan bir çalışmada ise tamamlayıcı tıp uygulamalarını kullanma sıklığı %60,5 olarak bulunmuştur. Bu çalışma ile tıp fakültesi öğrencilerinin GTT uygulamalarına olan tutumlarını ve sağlık okuryazarlığı (SOY) düzeylerini tespit etmek ve SOY ile GTT arasındaki ilişki incelenmek istenmiştir.
Gereç ve Yöntem	Tanımlayıcı tipteki bu araştırma 2019-2020 eğitim öğretim yılı içerisinde Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem I, II, III öğrencilerinde gerekli etik ve idari izinler alınarak yapılmıştır. Ankette sosyodemografik özellikler, kronik hastalık varlığı, sigara ve alkol alışkanlığı; GTT uygulamaları hakkında bilgi sahibi olma durumu, bilgi kaynağı, GTT uygulamalarını kullanma durumu ve nedenleri; GTT Tutum Ölçeği ve HÜSOY (Hacettepe Üniversitesi Sağlık Okuryazarlık Ölçeği kısa formu) ölçeği kullanılmıştır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılmış GTT Tutum Ölçeği'nin Cronbach alfası 0,808; HÜSOY Ölçeğinin Cronbach alfası 0,84'tür.
Bulgular	Üç yüz yirmi üç katılımcının %41,2'si (133) erkek, %58,8'i (190) kadındır. Katılımcıların yaş ortalaması 20,68±1,40 yıldır. Tamamlayıcı tıp uygulamalarından herhangi birini kullandığını ifade edenler katılımcıların %8,7'si (28 kişi) olmuştur. Tamamlayıcı tıp uygulamaları hakkındaki bilgi kaynağının, katılımcıların %60,7'si çevresi (aile, akraba), %59,1'i internet, %42,1'i televizyon, %9,0'u sağlık personeli, %5,9'u okul olduğunu ifade etmiştir. Katılımcıların GTT tutum ölçeği ve HÜSOY ölçeğinden aldıkları ortalama puanlar sırasıyla 104,72±16,46 ve 21,75±2,23'dir. Tamamlayıcı tıp tutum ölçeği ile sağlık okuryazarlığı ölçeği arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (r=-0,044, p=0,469).
Sonuç	Öğrenciler arasında tamamlayıcı tıp uygulamaları hakkında bilgisi olduğunu düşünenlerin sayısı azdır. Ayrıca bu konuda güvenilir bilgi kaynaklarından bilgi almadıkları da anlaşılmaktadır. Tıp fakültesi öğrencilerinin bile tamamlayıcı tıp konusunda sağlıklı bilgiye ulaşmasında sorun olduğu göz önüne alındığında sağlık okuryazarlığının gerekliliği ve kapsamının önemi anlaşılmaktadır.
Anahtar Kelimeler	Sağlık Okuryazarlığı; Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp; Tıp öğrencisi

Abstract

Objective	The use of Traditional and Complementary Medicine (TCM) has increased in developed and developing countries in the last 30 years. Frequency of use of complementary medicine practices in a study found 60.5% of the adult population in Turkey. With this study, it was aimed to determine the attitudes of medical faculty students towards complementary medicine practices and their health literacy levels and to examine the relationship between them.
Materials and methods	This descriptive study was conducted in the 2019-2020 academic year by obtaining the necessary ethical and administrative permissions from Sakarya University Faculty of Medicine 1st, 2nd and 3rd year students. In the questionnaire; sociodemographic characteristics, presence of chronic diseases, smoking and alcohol habits, knowledge about TCM practices, source of information, usage status and reasons for use were questioned; The CACMAS (Complementary, Alternative and Conventional Medicine Attitude Scale) and HUSOY (Hacettepe University Health Literacy Scale short form) scale were used. The Cronbach alpha of the CACMAS is 0.808, the Cronbach alpha of the HUSOY Scale is 0.84, which have been validated and reliably in Turkish
Results	Of the three hundred and twenty-three participants, 41.2% (133) were male, 58.8% (190) were female. The mean age of the participants is 20.68 ± 1.40 years. Those who stated that they used any of the complementary medicine practices were 8.7% (28 people) of the participants. The source of information on complementary medicine practices; 60.7% of the participants stated that they were around (family, relative), 59.1% were internet, 42.1% were television, 9.0% were health personnel, 5.9% were school. The mean scores the participants got from CACMAS and HUSOY scales are 104.72 ± 16.46 and 21.75 ± 2.23, respectively. No significant correlation was found between the CACMAS and the HUSOY Scale (r = -0.044, p = 0.469).
Conclusion	The number of students who think they know about complementary medicine practices is few. It is also understood that they do not receive information from reliable sources of information on this matter. Considering that even medical faculty students have a problem in accessing healthy information about complementary medicine, the necessity and importance of health literacy is understood.
Keywords	Health Literacy; Traditional and Complementary Medicine; Medical student

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) geleneksel tıbbi fiziksel ve ruhsal rahatsızlıklardan korunma, tanı konması, iyileştirilmesi ve tedavisi için kullanılan; inanış, tecrübe ve teorilere dayanan bilgi, beceri ve uygulamalar olarak tanımlanmaktadır. Geleneksel tıp, kültürden kültüre değişiklik gösterdiği için ülkelerin, hatta ülkeler içerisindeki bölgelerin farklı, kendine özgü tedavi ve uygulamalarını kapsamaktadır. Bazı ülkelerde bu uygulamalar (CAM- Complementary Alternative Medicine) 'alternatif' ve 'tamamlayıcı' olarak adlandırılmaktadır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelere son 30 yılda tamamlayıcı tıbbin kullanımında artış olmuştur.¹

Tamamlayıcı tıbbin destekleyici olması nedeniyle modern tıbbi uygulamalar kullanılırken, beraberinde hastanın rahatlaması, bağımsızlığının güçlenmesi, psikolojik durumunun düzeltilmesi gibi amaçlarla da kullanılmaktadır.

Tıp fakültesi öğrencilerinde yapılan çalışmalarda akupunktur uygulamasını bilme sıklığı %59,5 ile %89,9 arasında; kaplıca uygulamasını bilme sıklığı %58,5 ile %96,8 arasında, masaj uygulamasını bilme sıklığı %66,6 ile %96,0 arasında, dua uygulamasını bilme sıklığı %73,1 ile %91,9 arasında, kupa uygulamasını bilme sıklığı %75,3 ile %92,1 arasında, bitkisel tedavi uygulamasını bilme sıklığı %61,2 ile %94,3 arasındadır.²⁻⁶

Tıp fakültelerinde yapılan çalışmalarda en yüksek sıklıkla bilinen uygulamalar; kaplıca, masaj ve bitkisel tedavilerdir. Tıp fakültesi öğrencilerinde yapılan çalışmalarda masaj uygulamasının kullanılma sıklığı %15,4 ile %58,5 arasında, kaplıca uygulamasının kullanılma sıklığı % 0,7 ile %54,9 arasında, tamamlayıcı tıp uygulaması olarak dua edilme sıklığı %5,4 ile %69,0 arasında, bitkisel tedavilerin kullanılma sıklığı %10,4 ile %51,3 arasındadır. Kupa uygulamasını kullanma sıklığı ise %7,1'dir.³⁻⁵

Tıp fakültesi müfredatında yer almayan GTT ile ilişkili konularda öğrenciler, bilgi kaynağı olarak çoğunlukla in-

ternet ve sosyal medya kanallarını kullandıklarını belirtmektedirler.^{4,7-8}

GTT (Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp) konularına ilgisi olan öğrencilerin ders dışı kaynaklar ile bilgi ihtiyaçlarını karşıladıkları ve bilgilerini artırdıkları görülmektedir. Yapılan çalışmalarda tamamlayıcı tıp uygulamalarını %47,7 ile %76,9'unun çevresinden (aile, arkadaş, aktar), %15,9 ile %63,7'sinin televizyon ya da internette, %4,1'inin kitap ve gazetelerden, %8,4'ünün bilimsel dergilerdeki yayınlardan, %3,1 ile %5,4'ünün sağlık personelinin bilgi edindiği görülmektedir.^{3,6,9,10}

Öğrencilerin en fazla kullandığı GTT yöntemleri masaj (%15,4), diyetler (%10,4) ve fitoterapidir (%10,4). Öğrenciler GTT yöntemlerinden akupresör, homeopati, osteopati ve reiki yöntemlerini hiç kullanmadıklarını ifade etmişlerdir.³

Türkiye'de erişkin yaş grubunda yapılan kapsamlı bir çalışmada ise tamamlayıcı tıp uygulamalarını kullanma sıklığı %60,5 olarak bulunmuştur. Bu çalışma, kadınların bu uygulamalara daha çok başvurduğunu göstermekle birlikte, sosyoekonomik ve sosyokültürel açıdan farklı gruplarda uygulamaların kullanım sıklığında fark gösterilememiştir.¹¹

Türkiye'de geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarına yönelik Ekim 2020 itibari ile Sağlık Bakanlığına bağlı; eğitim ve araştırma hastanelerinde 38 adet, üniversite hastanelerinde 26 adet hizmet veren uygulama merkezi bulunmaktadır.¹²

Sağlık okuryazarlığı; kişilerin sağlığının korunması, geliştirilmesi ve iyileştirilmesi ile ilgili uygulamalara ait temel bilgilere ve hizmetlere ulaşabilme, yorumlayıp anlama olarak tanımlanabilir.¹³

Sağlık okuryazarlığı ile bireyler yaşamlarında doğru ve nitelikli sağlık kararları alabilmeleri için gerekli olan sağ-

lık bilgilerini ve hizmetleri algılama, yorumlama ve analiz etme süreçlerinin bileşimi şeklinde tanımlanmaktadır.¹⁴

Sağlık Bakanlığının 2013-2017 Stratejik Planı hedeflerinden biri “Bireylerin kendi sağlığı üzerindeki sorumluluğunu arttırmak için sağlık okuryazarlığını geliştirmek” olarak belirlenmiştir.¹⁵

Sağlık çalışanları dışındaki internet, sosyal medya gibi bilgi kaynaklarının çoğunlukla kullanıldığı GTT uygulamalarında sağlık okuryazarlığı daha da önem kazanmaktadır. İnternet ya da televizyon kanallarında ticari amaçlarla, bilimsel dayanak olmadan kişiler yanlış yönlendirilebilir. Bireylerin GTT yöntemleri hakkında bilgi sahibi olmak ve bilgilerin güvenilirliğini ayırt edebilmek için sağlık okuryazarlığı düzeyinin yüksek olması gerekmektedir. Araştırmalarımıza göre Türkçe literatürde tıp öğrencilerinde GTT uygulamaları ile sağlık okuryazarlığı ve sağlık algısı arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışma ile GTT uygulamalarının kolay ulaşılabilir olması ve kullanımının artmasından dolayı geleceğin hekimleri olan tıp öğrencilerinin tamamlayıcı tıp uygulamaları hakkında farkındalığını arttırmak amaçlanmıştır.¹⁶

Literatürde tıp fakültesi öğrencilerinde sağlık okuryazarlığı ya da GTT uygulamaları ile ilgili bilgi düzeyi ve tutumu araştıran çalışmalar vardır fakat tıp öğrencilerinde GTT uygulamaları ve sağlık okuryazarlığının irdelendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle bu çalışma ile tıp fakültesinin ilk üç yılındaki öğrencilerde GTT ile ilgili tutumun sağlık okuryazarlığı ile ilişkisi incelenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Tanımlayıcı tipteki bu araştırma 2019-2020 eğitim öğretim yılı içerisinde Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem I, II, III öğrencilerinde yapılmıştır. Dönem I'deki 181 öğrencinin 126'sına (%69,6), dönem II'deki 160 öğrencinin 69'una (%43,1), dönem III'teki 144 öğrencinin 128'ine (%88,9) ulaşılmıştır. Toplamda 485 kişiden oluşan evrenin %66,6'sına (323 kişi) ulaşılmıştır. Öğrencilere tıp fakül-

teinde teorik ders sonrası amfide anket formları dağıtılmıştır. Anket formlarının dağıtıldığı gün ve saatte derste olmayan öğrencilere ulaşılamamıştır. Bazı öğrenciler ise derste olsalar bile araştırmaya katılmayı kabul etmemişlerdir. Katılımcıların sözel onayı alınarak yüz yüze görüşme yöntemi ile doldurulan anket formları üç kısımdan oluşmaktadır. İlk kısım sosyodemografik özelliklerden (yaş, cinsiyet, sınıf, anne-baba eğitim durumu), kronik hastalık olma durumu, sigara, alkol alışkanlığı sorulmuştur. Ayrıca, 2014'te yayınlanan GTT Uygulamaları Yönetmeliğinde yer alan uygulamalar ile ilgili, bilgi sahibi olma durumu, bilgilerinin kaynağı, GTT uygulamalarını kullanma durumu, kullanma nedeni, gibi sorulardan oluşmaktadır. İkinci kısımda orijinalini 2010 yılında Mc Fadden ve arkadaşlarının geliştirdiği, Köse E ve arkadaşlarının Türkçe geçerlilik ve güvenilirliğini yapmış olduğu 27 maddeden oluşmuş olup, 7'li likert şeklinde tasarlanmış GTT Tutum Ölçeği kullanılmıştır. Ölçeğin en başında yer alan skalada 1-7 puan skalası yer almakta, katılımcıdan her madde için 1'den 7'ye kadar puan vermesi beklenmektedir. “1” ”kesinlikle katılmıyorum”; “7” kesinlikle katılıyorum olarak belirtilmiştir. Ölçek maddelerinin 22'si pozitif (2, 3, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 27. maddeler), 5'i negatif (1, 4, 8, 9, 26. maddeler) ifadelerden oluşmaktadır. Negatif ifadelerden oluşan maddeler analiz edilirken ters şekilde (7-6-5-4-3-2-1) puanlanmaktadır. Ölçekte 1, 4, 8, 9 ve 26. önermeler ters puanlanmaktadır. Ölçeğin kesim değeri olmayıp alınan puan arttıkça kişiler GTT'ye karşı olumlu tutum sergilemektedirler.¹⁷ 18-63 yaş arasındaki erişkinlerde yapılan geçerlilik güvenilirlik çalışmasında alt boyut ve maddelerin dağılımı, “Tamamlayıcı Tıbbi Düşünsel Bakış” (18, 19, 21, 22, 24, 5, 7, 9. maddeler), “Modern Tıbbi Karşı Memnuniyetsizlik” (1, 4, 16, 14, 11,17, 26, 27, 20, 8. maddeler), “Sağlığa Bütüncül Bakış” (3, 10, 12, 13, 15, 23, 25, 2, 6. maddeler) şeklinde yapılanmaktadır. Tamamlayıcı tıp tutum ölçeğinin üç boyutu olduğu için iç tutarlılık belirleme aşamasında Cronbach Alfa Güvenirlik Katsayısı formülü kullanılmıştır. Ölçeğin bütün olarak Cronbach Alfa katsayısı 0,808'dir.¹⁸

Üçüncü kısmında iki alt boyuttan oluşan HÜSOY (Hacettepe Üniversitesi Sağlık Okuryazarlık Ölçeği kısa formu) ölçeği kullanılmıştır. Türkiye'ye özgü olarak geliştirilen ölçeğin kısa formu 24 maddenin yer aldığı 18 sorudan ve özyeterlilik bölümünden (16 madde/soru) oluşmaktadır. Ölçek tek boyut olarak değerlendirilir, ölçekten en az 0, en fazla 24 puan alınmaktadır. HÜ-SOY kısa formunun Öz Yeterlilik bölümünden alınabilecek toplam puan en az 1, en fazla 48 puandır. Ölçeğin Cronbach alfa değeri 0.84'dür.¹⁹

Mevcut çalışmada HÜ-SOY kısa formunun tıp öğrencilerinde Cronbach alfası 0,700, Özyeterlilik ölçeğinin Cronbach alfası 0,806 olarak bulunmuştur. GTT tutum ölçeğinin Cronbach alfa düzeyi 0,706 olarak saptanmıştır.

Araştırma için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan (02.09.2019 tarih ve 242 sayılı) ve araştırmanın yürütüldüğü fakülte dekanından izin alınmıştır. Araştırmaya katılan bireylere gönüllü onam formu ile araştırma hakkında yeterli açıklama yapılarak, yazılı onamları alınmıştır. Ayrıca çalışmada kullanılacak olan ölçekleri geliştiren/Türkçeye uyarlanmasını sağlayan kişilerden mail yoluyla izin alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışma kapsamındaki kategorik verilerde tanımlayıcı istatistikler sayı (n) ve yüzde (%) şeklinde, sürekli değişkenler ise ortalama, standart sapma ve ortanca, çeyreklikler arası değişim olarak verilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılmayan durumlarda Mann Whitney U test kullanılmıştır. Normal dağılan sürekli değişkenlerin ikiden fazla gruptaki durumunun karşılaştırılmasında ANOVA, normal olmayan durumlarda da Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Araştırma verilerinin değerlendirilmesinde SPSS 21.0 paket programı kullanılmıştır. Anlamlılık değeri p<0,05 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Katılımcıların %58,8'i kız öğrenciden oluşmaktadır. Katılımcıların %17,3'ü (56 kişi) tamamlayıcı tıp uygulamaları hakkında bilgisi olduğunu ifade ederken, %57,0'si (184 kişi) kararsız olduğunu, %25,7'si (83 kişi) hiç fikrinin olmadığını belirtmiştir (Tablo 1).

Değişkenler	n (%)
Yaş Ortalama±SS	20,68±1,40
Ortanca (1.-3. Çeyrek)	21 (20-21)
Cinsiyet	
Erkek	133 (41,2)
Kadın	190 (58,8)
Yaşadığı yer	
Yurtta	199 (62,0)
Aile ile birlikte	66 (20,6)
Evde arkadaşlarla	36 (11,2)
Evde yalnız	20 (6,2)
Anne eğitim düzeyi	
Okur yazar değil	12 (3,7)
Okur yazar	7 (2,2)
İlkokul mezunu	93 (29,0)
Ortaokul mezunu	50 (15,6)
Lise mezunu	83 (25,9)
Üniversite ve üzeri	76 (23,7)
Baba eğitim düzeyi	
Okur yazar değil	2 (0,6)
Okur yazar	2 (0,6)
İlkokul mezunu	44 (13,7)
Ortaokul mezunu	41 (12,8)
Lise mezunu	81 (25,2)
Üniversite ve üzeri	151 (47,1)
Sigara	
İçiyor	30 (9,3)
İçiyormuş, bırakmış	18 (5,6)
Hiç içmemiş	274 (85,1)
Kronik hastalık	
Var	34 (10,7)
Yok	284 (89,3)
Tamamlayıcı tıp hakkında bilgi	
Hiçbir fikri yok	83 (25,7)
Kararsız	184 (57,0)
Bilgisi var	56 (17,3)
SS=Standart Sapma	

Cinsiyete ve eğitim dönemlerine göre GTT bilgileri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla, $p=0,239$; $p=0,196$) (tabloda gösterilmemiştir).

Tablo 2'deki uygulamalardan en az biri hakkında fikri olan 292 kişi (%90,4), en az bir uygulamadan yararlanmış olan 28 kişi (%8,8) vardır ve katılımcıların tamamı gelecekte en az bir uygulamadan yararlanmak istediğini ifade etmiştir. GTT uygulamalarından en az birinden yararlanmış olan 28 katılımcı arasında en son başvuru yöntemleri; %46,4'ünde (13 kişi) kupa, %21,4'ünde (6 kişi) fitoterapi, %14,3'ünde (4 kişi) sülük uygulaması olmuştur. GTT uygulamalarına en sık başvurma nedenleri %35,7'sinde (10 kişi) ağrı, %10,7'sinde (3 kişi) psikolojik nedenler, %7,1'inde (2 kişi) saç dökülmesi, %7,1'inde (2 kişi) soğuk algınlığı olmuştur.

Katılımcılara tamamlayıcı tıp uygulamalarını ileride tercih ederlerse neden tercih edecekleri sorulduğunda; %45,8'i (148 kişi) tamamlayıcı olduğu, %19,8'i (64 kişi) kolay ulaşıldığı, %17'si (55 kişi) son çare olduğu, %7,1'i (23 kişi) ucuz olduğu, %6,8'i (22 kişi) güvenilir olduğu için şeklinde cevaplamışlardır. Katılımcıların %3,5'i (11 kişi) ise bu soruya yanıt vermemiştir.

Tamamlayıcı tıp uygulamalarından herhangi birini kullanan 28 katılımcıya uygulamalardan fayda görüp görmedikleri sorulmuş 2 katılımcı soruya cevap vermemiştir. Cevap veren 26 katılımcıdan %19,2'si (5 kişi) uygulamanın tamamen faydalı olduğunu, %69,2'si (18 kişi) kısmen faydalı olduğunu, %11,5'i (3 kişi) kararsız olduğunu belirtmiştir. Uygulanan tamamlayıcı tıp yöntemlerinden %96,4'ünde (27 kişi) katılımcılar sorun yaşamadığını belirtmiş, bir kişi sorun yaşadığını belirtmiştir (tabloda gösterilmemiştir). Ayrıca, gelecekte kullanmayı düşündüğü uygulamaların sıklığı, halen ya da geçmişte kullanma sıklığına göre daha fazladır (Tablo 2).

Tablo 2. Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları hakkında fikir sahibi olma, kullanmış olma ya da kullanmak isteme durumlarının dağılımı

Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları	Fikri olan n (%)	Kullanmış ya da kullanıyor olmak n (%)	Gelecekte kullanmak istediğiniz n (%)
Akupunktur	241 (74,8)	2 (0,6)	138 (42,7)
Apiterapi	22 (6,8)	-	10 (3,1)
Fitoterapi	94 (29,2)	5 (1,5)	56 (17,3)
Sülük	268 (83,2)	9 (2,8)	73 (22,6)
Hipnoz	221 (68,8)	2 (0,6)	103 (31,9)
Homeopaati	12 (3,7)	-	8 (2,5)
Kayropratik	18 (5,6)	-	12 (3,7)
Kupa	191 (59,5)	15 (4,6)	68 (21,1)
Larva	28 (8,8)	-	4 (1,2)
Mezoterapi	17 (5,3)	1 (0,3)	13 (4,0)
Proloterapi	2 (0,6)	-	3 (0,9)
Osteopati	17 (5,3)	-	14 (4,3)
Ozon	62 (19,4)	-	33 (10,2)
Refleksoloji	30 (9,4)	-	25 (7,7)
Müzik terapi	176 (55,0)	2 (0,6)	141 (43,7)

GTT ile ilgili edinilen bilgi kaynaklarından %60,7 ile ilk sırada çevre (aile ve akrabalar) yer almakta, internet (%59,1) ve televizyon (%42,1) takip etmektedir (Tablo 3).

Tablo 3. Katılımcıların geleneksel ve tamamlayıcı tıp ile ilgili bilgileri edindiği kaynakların dağılımı

Kaynak	n (%)
Çevre (aile, akraba)	196 (60,7)
İnternette	191 (59,1)
Televizyondan	136 (42,1)
Arkadaşından	56 (17,3)
Kitaplardan	55 (17,0)
Dergi ve gazetelerden	53 (16,4)
Sağlık personelinin	29 (9,0)
Okuldan	19 (5,9)

Katılımcıların GTT tutum ölçeği, HÜ-SOY ölçeği ve öz yeterlilik ölçeğinden aldıkları puanların ortalaması sırasıyla 104,72, 21,75 ve 40,23'tür. Ölçeklerden alınan puanlarla ilgili ayrıntılı tanımlayıcı istatistikler tablo 4'te gösterilmiştir.

Ölçekler	Ort. ± Stand. Sapma	Ortanca (ÇADA)
Tamamlayıcı Tıp Tutum Ölçeği	104,72±16,46	104 (93-117)
Tamamlayıcı tıbbi düşünsel bakış	26,93±8,01	27 (22-33)
Modern tıbbi karşı memnuniyetsizlik	36,62±6,37	36 (32-40)
Sağlığa bütüncül bakış	45,08±7,37	45 (40-50)
Sağlık Okuryazarlığı Kısa Form	21,75±2,23	22 (21-23)
Öz yeterlilik Ölçeği	40,23±4,53	41 (37-44)

ÇADA= Çeyrekler Arası Dağılım Aralığı

Erkek öğrencilerde GTT ölçeğinden ve GTT Ölçeğinin Tamamlayıcı tıbbi düşünsel bakış alt boyutundan alınan puanlar kız öğrencilerden yüksek olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak da anlamlıdır (Tablo 5).

Ölçekler ve alt boyutları	Erkek	Kadın	p
Tamamlayıcı Tıp Tutum Ölçeği Ortanca (1.-3. Çeyrek)	105 (97-120)	102 (91-111)	0,010
Tamamlayıcı tıbbi düşünsel bakış (Ort±SS)	28,14±8,32	26,03±7,68	0,025
Modern tıbbi karşı memnuniyetsizlik Ortanca (1.-3. Çeyrek)	36 (33-41,5)	36 (32-40)	0,251
Sağlığa bütüncül bakış Ortanca (1.-3. Çeyrek)	45 (39-50)	46 (40,5-50,5)	0,404
Sağlık Okuryazarlığı Kısa Form Ortanca (1.-3. Çeyrek)	22 (21-23)	22 (21-23)	0,148
Öz yeterlilik Ölçeği Ortanca (1.-3. Çeyrek)	40 (36-43)	41 (39-44)	0,072

Kronik hastalığın varlığına göre ölçeklerden alınan puanların ortalamaları arasında fark saptanmamıştır (GTT Tutum Ölçeği p=0,524; Tamamlayıcı tıbbi düşünsel bakış p=0,984; Modern tıbbi karşı memnuniyetsizlik p=0,091; Sağlığa bütüncül bakış p=0,785; Sağlık Okuryazarlığı Kısa Form p=0,361; Öz yeterlilik Ölçeği p=0,699).

Tamamlayıcı tıp tutum ölçeği ile SOY ölçeği arasında ya

da öz yeterlilik boyutu arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (sırasıyla, $r=-0,044$, $p=0,469$; $r=-0,035$, $p=0,567$). Tamamlayıcı Tıp Tutum ölçeği ile ölçeğin alt boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Tamamlayıcı tıp tutum ölçeği ile Tamamlayıcı tıbbi düşünsel bakış arasında pozitif yönde kuvvetli ($r=0,750$, $p<0,001$); Modern tıbbi karşı memnuniyetsizlik ile arasında pozitif yönde orta düzeyde ($r=0,452$, $p<0,001$); Sağlığa bütüncül bakış ile arasında da pozitif yönde orta düzeyde bir ilişki ($r=0,498$, $p<0,001$) saptanmıştır. HÜ-SOY kısa form ile alt boyutu olan Öz yeterlilik arasında da pozitif yönde zayıf bir ilişki saptanmıştır ($r=0,225$, $p<0,001$). Öz yeterlilik alt boyutu ile Sağlığa bütüncül bakış alt boyutu arasında da pozitif yönde çok zayıf bir ilişki saptanmıştır ($r=0,129$, $p=0,028$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada GTT tutumu ile Sağlık Okuryazarlığı arasındaki ilişki incelenmiştir. Genel olarak güçlü bir ilişki bu araştırmanın verileri ile saptanmamakla birlikte literatürde istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Dursun ve arkadaşlarının çalışmasında sağlık okuryazarlığı ile GTT uygulamaları arasında negatif yönlü zayıf düzeyde ilişki bulunmuştur. Sağlık okuryazarlığı puanı arttıkça geleneksel ve tamamlayıcı tıp tutumu ölçeğinden alınan puan azalmaktadır.20 Aksine sağlık okuryazarlığı arttıkça GTT uygulamalarının arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu farklılıklar kültürel nedenler ve yaşa bağlı bir değişim olabilir.^{21,22}

Tamamlayıcı tıp uygulamalarından fikir sahibi oldukları uygulamalardan ilk beşi %83,2 ile Sülük, %74,8 sıklıkla Akupunktur, %68,8 ile hipnoz, %59,5 ile kupa uygulaması, %55 ile müzik terapi gelmektedir. Üniversite öğrencilerinde yapılan bir çalışmada da benzer sıklıkta, en çok bilinen ilk 5 uygulamanın sırasıyla kupa uygulaması 206 kişi (%78,0), sülük uygulaması 198 kişi (%75), hipnoz 193 kişi (%73,1) ile müzik terapi 166 kişi (%62,8), akupunktur 143 kişi (% 54,2) olduğu belirlenmiştir.23 AFSÜ Tıp Fakültesi öğrencilerinin GTT yöntemlerini bilme ve kullan-

ma durumları incelendiğinde %92,1 sıklıkta kupa tedavisi bulunmaktadır.⁵

Aile sağlığı merkezine başvuran 18-65 yaş arası 214 hasta üzerinde Dursun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, katılımcıların GTT tutum ölçeğinden aldıkları puanların ortalaması 103,99'dur. Bizim çalışmamızda da ölçek ortalama puanı benzer şekilde 104,72'dir.²⁰

Mevcut çalışmada da literatürdekine benzer şekilde kadın öğrencilerin GTT tutum ölçeği puanları erkek öğrencilerin GTT tutum ölçeği puanına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.¹⁸ Bu durum kadınların çevresinde GTT uygulamalarını kullananların sıklığının erkeklere göre daha fazla olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmada genel olarak ankette sorulan tamamlayıcı tıp uygulamalarını kullanmadıklarını belirtmişlerdir. Ancak, gelecekte tamamlayıcı tıp uygulamalarını kullanmayı düşünenlerin sıklığı geçmişte kullananlara göre çok daha yüksektir.

Katılımcıların %60,7'si uygulamalarla ilgili bilgileri çevrelerinden, %59,1'i internetten, %42,1'i televizyondan, %17,3'ü arkadaşından, sadece %9'u sağlık personelinde, %5,9'u okuldan öğrendiğini belirtmiştir. Benzer şekilde 2019'da üniversite öğrencilerinde yapılan bir çalışmada da TAT yöntemleri konusundaki bilgiyi internet (%55,9), arkadaş (%33,5), sağlık personeli (%18,2) ve akraba/komşu (%12,4) aracılığıyla öğrendikleri tespit edilmiştir (Tablo 1).¹⁰ Başka bir çalışmada da benzer şekilde bilgi kaynağı olarak sıklıkla (%25,4) internet, gazete, dergi, televizyon, medyayı tercih ederlerken, sadece %8,4'ü bilimsel dergilerdeki yayınlardan yararlanmakta ve %5,4'ü diğer sağlık ekip üyelerinden bilgi almaktadırlar.³ Taşpınar ve arkadaşlarının çalışmasında da bilgi edinme kaynaklarının önemli kısmının çevre (%49) ve internet (%29) olduğu saptanmıştır.²⁴

SONUÇ

Öğrenciler arasında tamamlayıcı tıp uygulamaları hakkında bilgisi olduğunu düşünenlerin sayısı azdır. Ayrıca bu konuda güvenilir bilgi kaynaklarından bilgi almadıkları da anlaşılmaktadır. Tıp fakültesi öğrencilerinin bile tamamlayıcı tıp konusunda sağlıklı bilgiye ulaşmasında sorun olduğu göz önüne alındığında sağlık okuryazarlığının gerekliliği anlaşılmaktadır.

Etik Kurul Onayı: Araştırma için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan (02.09.2019 tarih ve 242 sayılı) ve araştırmanın yürütüldüğü fakülte dekanından izin alınmıştır.

Kaynaklar

1. WHO, Traditional medicine, http://www.who.int/topics/traditional_medicine/en/ (Erişim tarihi: 27 Temmuz 2016)
2. Ergin A, Hatipoğlu C, Bozkurt Aİ, Mirza E, Kunak D, Karan C, Özçelik G, Teğin C, Pazır Y, Prırtı İ, Uzmanlık ve tıp öğrencilerinin tamamlayıcı-alternatif tıp hakkındaki bilgi düzeyleri ve tutumları, *Pam Med J* 2011;4(3):136-143
3. Basatemür M, Güneş G, Aylaz R. Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Geleneksel ve Tamamlayıcı Tedavi Konusunda Bilgi, Tutum ve Davranışları. *ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi* 2020;5(1):43-52.
4. Sönmez CI, Başer DA, Küçükdağ HN, Kayar O, Acar İ, Güner PD, Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp ile İlgili Bilgi Durumlarının ve Davranışlarının Değerlendirilmesi, *Konuralp Tıp Dergisi* 2018;10(3): 276-281
5. Şenol Y, Erdemli B, Demirezen B. Tıp fakültesi öğrencilerinin geleneksel ve tamamlayıcı tıp hakkındaki bilgi ve davranışlarının incelenmesi. *Anadolu Güncel Tıp Derg* 2020; 2(1): 6-12.
6. Altan S, Rahman S, Çam S, Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Yöntemleri ile İlgili Bilgi ve Tutumları, *Türkiye Klinikleri J Med Ethics* 2014;22(3)
7. Yurtseven E, Vehid S, Bosat M, et al. Assessment of knowledge and attitudes toward Complementary and Alternative Medicine (CAM) amongst Turkish medical faculty students. *African Journal of Traditional, Complementary Alternative Med* 2015; 12: 8-13.
8. Samara AM, Barabra ER, Quzaih HN, et al. Use and acceptance of complementary and alternative medicine among medical students: A cross sectional study from Palestine. *BMC Complementary Alternative Med* 2019; 19: 78.
9. Şensoy N, Özdiñç Ş, Yılmaz O, Çetin MD, Tola D, Doğanekin P, Kurt G, Erden B, Üniversite Hastanesine Başvuran Hastaların Tamamlayıcı Ve Alternatif Tedavi Kullanımına Yönelik Tutum Ve Davranışları, *Kocatepe Tıp Dergisi*, 21:258-263/ Temmuz/ 2020
10. Solmaz T, Altay B. The status of college students about using complementary and alternative treatment methods. *Pam Med J* 2019;12:387-393.
11. Şimşek B., Yazgan-Aksoy D., Calık-Basaran N., Taş D., Albasan D. ve Kalaycı M. Z. (2017) Mapping Traditional and Medicine in Turkey. *European Journal of Integrative Medicine* 15: 68-72.
12. Sağlık Bakanlığına Bağlı Uygulama Merkezleri, <https://shgmgetatdb.saglik.gov.tr/TR-21482/saglik-bakanligina-bagli-uygulama-merkezleri.html> (Erişim Tarihi: 15.10.2020)
13. Peerson A. and Saunders M. (2009). *Health Literacy Revisited: What Do We Mean and Why Does it Matter?* *Health Promotion International* 2009; 24(3): 285-296.
14. Özcan V, Altunpolat R, Sağlık okuryazarlığı ve sağlık okuryazarlığında eczacının rolü. *TEB Haberler* (2013):15-21.
15. T.C. Sağlık Bakanlığı Strateji Planı 2013-2017, <https://shgm.saglik.gov.tr/Eklenti/9843/0/saglik-bakaligi-stratejik-plan--2013-2017.pdf> (Erişim Tarihi: 02.11.2020)
16. Ilgaz A, Gözüm S, Tamamlayıcı sağlık yaklaşımlarının güvenilir kullanımı için sağlık okuryazarlığının önemi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi* 2016; 9(2): 67-77.
17. McFadden KL, Hernández TD, and Ito TA, Attitudes Towards Complementary and Alternative Medicine Influence Its use. *Explore*, 2010; 6(6):380-388
18. Köse E, Ekerbiçer HÇ, Erkorkmaz Ü, Complementary, Alternative and Conventional Medicine Attitude Scale: Turkish Validity Reliability Study, *Sakarya Tıp Dergisi*, 2018;8(4):726-736.
19. Özvarış ŞB, Doğan BG, Çaman ÖK, Ünlü HK, Doğan N, Gelbal S, Sakarya S, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Okuryazarlığı Ölçeği, (HÜ-SOY), Hacettepe Üniversitesi Halk Sağlığı Enstitüsü, 2018, Ankara, ISBN_978-605-83315-4-9.
20. Dursun Sİ, Vural B, Keskin B, Kaçar HK, Beyhan A, Kadioğlu H, Yetişkinlerde Geleneksel/Tamamlayıcı Tıp Tutumu ile Sağlık Okuryazarlığı ve Sağlık Algısı Arasındaki İlişki, *HALK SAĞLIĞI HEMŞİRELİĞİ DERGİSİ*, 2019 - 1(1)
21. Owen-Smith A, McCarty F, Hankerson-Dyson D, DiClemente R, Prevalence and predictors of complementary and alternative medicine use in African-Americans with acquired immune deficiency syndrome. *Focus on alternative and complementary therapies*, 2012; 17(1): 33-42. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7166.2011.01140.x>
22. Bains S, Egede LE, Association of health literacy with complementary and alternative medicine use: a cross-sectional study in adult primary care patients. *BMC complementary and alternative medicine*, 2011; 11(1): 138. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-11-138>
23. İlhan AO, Sirekbasan S, Gürkök T, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Öğrencilerinin Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp ile İlgili Bilgi Düzey ve Tutumlarının Değerlendirilmesi, *Ankara Med J*, 2019;(4):736-44, DOI: 10.17098/amj.651980.
24. Taşpınar B, Taşpınar F, Gökçen S, Erdoğan A, Okur İ, Okur E, Sağlık bilimleri öğrencilerinin tamamlayıcı ve alternatif tedavilerle ilgili bilgi, tutum ve inanışlarının araştırılması, *J Exerc Ther Rehabil*. 2020;7(2):128-136

Covid-19 Enfeksiyonunda Anti-Trombin-3, Protein C ve Protein S Düzeylerinin İncelenmesi

Investigation of Anti-Thrombin-3, Protein C and Protein S Levels in Covid-19 Infection

Ahmed Bilal Genç¹, Selçuk Yaylacı¹, Hamad Dheir¹, Tuba Hacibekiroğlu¹, Deniz Çekiç¹, Didar Şenocak¹, Kubilay İşsever¹, Gizem Kılıçcıoğlu¹, Gökhan Oturak², Erdem Çokluk³, Ali Tamer¹, Oğuz Karabay⁴

¹ Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç hastalıkları A.B.D, Sakarya, Türkiye

² Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Halk Sağlığı A.B.D, Sakarya, Türkiye

³ Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya A.B.D, Sakarya, Türkiye

⁴ Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon hastalıkları A.B.D, Sakarya, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Deniz Çekiç

Şirinevler, Adnan Menderes Cad.Sağlık Sok No:195, 54100 Adapazarı/Sakarya

T: +90 551 710 87 17

E-mail: decekc@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 22.12.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 31.05.2021

Orcid:

Ahmed Bilal Genç <https://orcid.org/0000-0002-1607-6355>

Selçuk Yaylacı <https://orcid.org/0000-0002-6768-7973>

Hamad Dheir <https://orcid.org/0000-0002-3569-6269>

Tuba Hacibekiroğlu <https://orcid.org/0000-0003-1814-5972>

Deniz Çekiç <https://orcid.org/0000-0002-7114-9334>

Didar Şenocak <https://orcid.org/0000-0001-9840-9004>

Kubilay İşsever <https://orcid.org/0000-0002-1376-1488>

Gizem Kılıçcıoğlu <https://orcid.org/0000-0002-3700-4983>

Gökhan Oturak <https://orcid.org/0000-0003-1608-8433>

Erdem Çokluk <https://orcid.org/0000-0002-4034-4188>

Ali Tamer <https://orcid.org/0000-0003-2005-0737>

Oğuz Karabay <https://orcid.org/0000-0003-1514-1685>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(2):381-387) DOI: 10.31832/smj.845215

Öz

Amaç	SARS-CoV-2 virüsünün etkeni olduğu COVID-19 enfeksiyonu salgın oluşturan önemli bir hastalıktır. COVID-19 hastalarının birçoğunda kanama ve pıhtılaşma bozukluklarının geliştiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Çalışmamızda, ağırlıklı olarak pıhtılaşma eğilimi gözlenen bu hasta grubunda, vücudun doğal antikoagulan proteinleri olan Antitrombin-3 (AT3), protein C (PC) ve protein S (PS) düzeylerinin incelenmesi amaçlandı.
Gereç ve Yöntem	15 Mart-31 Mayıs tarihleri arasında COVID-19 tanısıyla hastaneye yatırılan 22 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, kronik hastalıkları, servis / yoğun bakım yatışı, AT3, PC, PS düzeyleri, PT, aPTT, INR, D-Dimer, fibrinojen, rutin laboratuvar parametreleri ve mortalite oranları retrospektif olarak değerlendirildi. Bağımsız değişkenler ile yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite oranları istatistiksel olarak karşılaştırıldı.
Bulgular	Çalışmaya 14'ü servis, 8'i yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip edilen toplam 22 hasta dahil edildi. Hastaların 17'si (%77,3) erkek, yaş ortalaması 66.6±33,78 yıl idi. Toplam 20 (%90,9) hastanın en az bir kronik hastalığı vardı. Bunların %36,3'ü Diyabet (DM), %54,5'i hipertansiyon idi. Hastalarda nefes darlığı (%86,3) ve öksürük (%77,2) en sık görülen şikayetler idi. Takibinde 4 hastada ölüm gerçekleşti.
Tartışma	Servis- YBÜ hastaları ve mortal- nonmortal hastalar olarak yapılan iki farklı karşılaştırmalar arasında, AT3, PC, PS, düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Mortal hastalarda nonmortal gruba göre ortalama PTT düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunurken, faktör 9 düzeyleri de YBÜ grubunda servis hastalarına göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi.
Sonuç	Çalışmamız sonuçlarına göre COVID-19 hastalarında AT3, PC ve PS düzeyleri ile hastalık şiddeti arasında ilişki tespit edilmedi.
Anahtar Kelimeler	Anti-trombin 3; Protein C; Protein S; Koagülopati; COVID-19

Abstract

Objective	COVID-19 infection, caused by the SARS-CoV-2 virus, is leading outbreak all in the world. There are many study showing that; Covid-19 can causes bleeding and coagulation disorders in most patients. In our study; we aim to investigate effect of natural anticoagulation proteins such as Antitrombin-3 (AT3), protein C (PC) and protein S (PS) levels in Covid-19 patients which suspected dysregulated coagulation
Materials and methods	We included 22 patients with Covid-19, followed our clinic between 15 March-31 May. In this Patients; age, gender, chronic disease, need of ward / ICU, AT3, PC, PS, PT, aPTT, INR, D-Dimer, fibrinogen levels, routine laboratory parameters and rate of mortality retrospectively analyzed Independent variables and intensive care need and mortality rates were compared statistically.
Results	A total of 22 patients, 14 of whom were followed up in the ward and 8 in the intensive care unit (ICU), were included in the study. 17 (%77,3) of patients were male, mean age was 66.6±33.78. 20 of 22 patients had chronic diseases; which was of %36,3 Diabet (DM), of %54,5 hypertension. Most common symptoms was; of (%86,3) shortness of breath and of (%77,2) cough spotted. In follow up 4 patients were died.
Conclusion	When the compare of needed ward-ICU and mortality-non mortal patients; there is a no significance differences at levels of AT3, PC and PS. In mortal patients PTT levels significantly higher than non mortal group and Factor 9 levels are significantly higher than in the ICU patients. Both two parameters were statistically significant. Our study showed that in Covid-19 patients AT3, PC ve PS levels were not related with disease severity.
Keywords	Antitrombin-3; protein C; protein S; coagulopathy; COVID-19

GİRİŞ

COVID-19 tüm dünya nüfusunu etkilen ve yüksek mortalite oranlarına sahip salgın bir hastalıktır. Mortalite üzerine yaş, kronik hastalıklar, cinsiyet ve bazı laboratuvar parametrelerinin etkisi olduğu bildirilmiştir.^{1,2} Pıhtılaşma sistemindeki bozuklukların yüksek mortalite riski ile ilişkili bir diğer parametre olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.³⁻⁵ Özellikle bakteriyel enfeksiyonlar başta olmak üzere, birçok enfeksiyonda gerek damar hasarı gerekse inflamatuvar sitokinlerin etkisi ile salınan doku faktörünün koagülasyon sistemini tetiklemesi sonucu hiperkoagülasyon gerçekleştiği bilinmektedir. Bunun sonucunda ise yaygın damar içi pıhtılaşma (DİC) klinik tablosu oluşmaktadır. COVID-19 hastalarında yapılan klinik çalışmalarda daha çok ılımlı bir DİC tablosu ve buna eşlik eden trombotik mikroanjiyopatının geliştiği gözlemlenmiştir.⁶ Özellikle kritik düzey COVID-19 hastalarında koagülasyon bozukluğu sonucu gelişen trombotik komplikasyonların daha ciddi ve sık görüldüğü gözlemlenmiştir. Aynı çalışmalarda D-Dimer ve fibrin yıkım ürünleri yüksek olan hastalarda COVID-19 pnömonisi ile ilişkili mortalite oranları 11.4% olarak bildirilmiş ve sepsis koagülopati skoru yüksek olan şiddetli COVID-19 pnömonisi geçiren hastalarda antikoagülan tedavinin mortalite riskini azalttığı gösterilmiştir.^{3,4} Anti-trombin 3 (AT3), protein C (PC), protein S (PS) vücudun doğal antikoagülan proteinleridir. Pıhtılaşma eğiliminin arttığı gösterilen COVID-19 hastalarında vücudun doğal antikoagülanlarının nasıl bir cevap verdiği araştırılan bir konudur. COVID-19 pnömonisi olan hastalarda AT3'ün hafif düştüğü, PC'nin arttığı ve PS seviyelerinin belirgin azaldığını bildirilmektedir.⁷

Biz çalışmamızda hastalık ciddiyet seviyeleri farklı COVID-19 hastalarında AT3, PC, PS ve diğer pıhtılaşma parametrelerini değerlendirerek bu biyokimyasal parametrelerin hastalık şiddeti ve mortalite üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hasta popülasyonu

Çalışmamız Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Evrak Tarih ve Sayısı: 27/04/2020-E.4267 izni ile yapılmıştır. Çalışmamız retrospektif kesitsel tanımlayıcı bir çalışmadır. Çalışmamızın amacı hastaların tedavisi gibi konularda müdahil olunmamıştır. Çalışmaya Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 15 Mart-31 Mayıs 2020 tarihleri arasında COVID-19 tanısıyla hastaneye yatırılıp yapılan, nazofarengeal sürüntü örneği PCR pozitif, 18-90 yaş arası toplam 22 hasta dahil edildi. Genel durum bozukluğu, taşipne (solunum sayısı > 30), saturasyon düşüklüğü (So2 < 93), şok, organ yetmezliği gibi nedenlerle yoğun bakımda takip edilen kritik düzey 8 hasta ile servis şartlarında takip edilen, kritik düzey olmayan 14 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Kanser ve bilinen hematolojik hastalığı olan hastalar ile başvuru anında AT3, PC ve PS düzeylerini etkileyebilecek ilaç kullanım öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların yaş, cinsiyet, kronik hastalıklar, servis-yoğun bakım yatırılıp, yatış günü ve kullandıkları ilaçlar ve verilen tüm tedaviler otomasyon sistemi üzerinden kaydedildi. Hastaların 1-3. günler, 5-7. günler ve taburculuk-exitus günlerinde çalışılan lökosit (WBC-White blood cell), hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), lenfosit, nötrofil, trombosit (PLT-platelet), protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (PTT), International Normalized Ratio (INR), D-Dimer, ferritin, albümin (Alb), laktat dehidrogenaz (LDH), C reaktif protein (CRP), prokalsitonin, fibrinojen değerleri otomasyon sisteminden kaydedilerek aritmetik ortalaması hesaplandı ve ortalama değer olarak verildi. Yatışının 1. gününde bakılan üre, kreatinin, sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), fosfor (P), magnezyum (Mg), ALT alanin amino transferaz (ALT), aspartat amino transferaz (AST), protein C (PC), protein S (PS), anti-trombin 3 (AT3), sedimentasyon, miyogloblin değerleri yine otomasyon sisteminden alınarak kaydedildi. Nötrofil ve lenfosit düzeylerinden Nötrofil lenfosit oranı (NLO) hesaplandı. Sağ kalan ve ölen hastalar arasında kaydedilen bu parametrelerin ilişkileri, etkileri istatistiksel yöntemler ile analiz edildi.

Serum Na ve K düzeyi Ion Selective Electrode (ISE) yöntemiyle çalışılırken, albümin, LDH, üre, kreatinin, Ca, P, Mg, ALT, AST düzeyleri spektrofotometrik, CRP düzeyi immünotürbidimetrik yöntemle Olympus AU5800 (Beckman Coulter, Inc. Brea, CA92821 USA) otoanalizör ile ölçüldü. Ferritin düzeyi ABBOTT ARCHITECT I2000SR (Abbott Laboratories) cihazında kemilüminesans yöntemiyle, tam kan sayımı CELL-DYN 3700 CD-3700SL (Abbott Diagnostics Division, Abbott Laboratories) cihazında laser ölçüm ve LED Flow Cell yöntemiyle; PT, aPTT ve fibrinogen optik metotla, Faktör 8 ve 9 kromojenik yöntem kullanılarak Diagon CoagXL (Budapest, Hungary) cihazında çalışıldı. AT3, PC ve PS seviyeleri Tokra Amax 200 (Türkiye) cihazında kromojenik yöntemle, Sedimantasyon ölçümü Vacuplus ESR-20 (Türkiye) tam otomatik ESR analizöründe, prokalsitonin Roch eCobas e 411 (Hitachi, 6544-01 Tokyo Japan) türbidimetrik yöntemle çalışıldı.

Çalışmanın yapılması için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onam alındı. Dünya Tıp Birliği (WMA) Helsinki Bildirgesine uyulmuştur.

İstatistiksel Analiz

Nicel değerler için ortalama değer ve standart sapma kullanılmıştır. Nitel değerler ise sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Normallik testi için Shapiro-Wilk kullanılmıştır. Nicel değerlerin kıyaslanması için ise Ki-kare testi kullanılmıştır. Normallik dağılımına göre nicel değerler için Mann-Whitney U ve T testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. SPSS v20.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0; Armonk, NY, USA) paket programı istatistiksel analiz için kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 22 hastanın 17 (%77,3)'si erkek ve yaş ortalaması $66.6 \pm 33,78$ yıl idi. 20 (%90,9) hastada en az bir kronik hastalık vardı. Kronik hastalıkların %36,3'ü Diyabetes Mellitus (DM), %54,5'i hipertansiyon idi (Tablo 1). Kronik hastalıkları nedeniyle hastaların 8 (%36,3)'i ACE (anjyotensin converting enzim) inhibitörü, 4 (%18,1)'ü

ARB (anjyotensin reseptör blokörü), 6 (%27,2)'si metformin, 2 (%9,09)'si diğer oral anti diyabetiklerden, 2 (%9,09)'si ASA (asetil salisilik asit) kullanıyordu. Hastalarda görülen en sık semptomlar; nefes darlığı (%86,3) ve öksürük (%77,2) idi. Hastaların tamamına COVID-19 için klorokin ve oseltamivir tedavisi verilirken, 21 (%95,4)'ine azitromisin, 20 (%90,9)'üne favipiravir tedavisi uygulandı. Servis şartlarında 14 (%63,6), yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) 8 (%36,4) hasta tedavi edilirken, toplam 4 (%18,2) hastada ölüm gözlemlendi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların yaş,cinsiyet, komorbid durumları ve tedavileri ile ilgili demografik veriler

Parameters	Değerler
Yaş (yıl) Ortalama \pm SS (min.-med.-maks.)	66.63 \pm 33.6 (25.0 – 69.5 – 86.0)
Cinsiyet (E/K) n (%)	17/5 (77.3/32.7)
Kronik Hastalık n (%)	20 (90.9)
DM	8 (36.3)
HT	12 (54.5)
KAH	2 (9.09)
KKY	2 (9.09)
KBY	1 (4.54)
Nörolojik Hastalık	1 (4.54)
İlaçlar n (%)	
ACE inhibitörü	8 (36.3)
ARB	4 (18.1)
ASA	2 (9.09)
Metformin	6 (27.2)
Diğer OAD	2 (9.09)
Şikayetler n (%)	
Öksürük	17 (77.2)
Nefes Darlığı	19 (86.3)
Baş Ağrısı	1 (4.54)
Verilen tedavi n (%)	
Klorokin	22 (100)
Oseltamivir	22 (100)
Favipiravir	20 (90.9)
Steroid	0 (0)
Azitro	21 (95.4)
İVİG	0 (0)
Plazma	0 (0)
HDF	0 (0)

Hastaları servis ve YBÜ hastaları olarak iki gruba ayırarak yapılan analizde; YBÜ hastalarında Faktör 9 (p=0.029), ortalama prokalsitonin (PCT) (p=0.021) ve nötrofil lenfosit oranı (NLO)(p=0.05) anlamlı olarak yüksek bulundu. Ortalama lenfosit düzeyi ise YBÜ hastalarında anlamlı olarak düşük bulundu (p=0.02). Servis ve YBÜ hastaları arasında

WBC, nötrofil, trombosit ortalama düzeyleri, tam kan sayımı alt parametreleri, biyokimya parametreleri, AT3, PC, PS, Faktör 8 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. D-DİMER düzeyleri ise istatistiksel anlamlı olmasa da YBÜ hastalarında daha yüksek düzeylerde tespit edildi (Tablo 2).

Tablo 2. YBÜ Servis Hastalarının Biyokimya, Koagülasyon ve Hemogram Parametreleri

Parameters	Servis (n:14) ort ± ss	Yoğun Bakım (n:8) ort ± ss	P
Ortalama Hemoglobin (g/dL)	14,5 ± 15	11,8 ± 1,8	0,188
Ortalama Hemotokrit (%)	38,9 ± 8,9	36,6 ± 6,6	0,219
Ortalama PLT (K/uL)	232,2 ± 151	242,9 ± 154	0,754
Ortalama WBC (K/uL)	7,38 ± 3,7	9,26 ± 7,4	0,267
Ortalama NLR	3,96 ± 3,5	10,86 ± 18,8	0,05*
Ortalama nötrofil (K/u L)	5,23 ± 3,4	7,75 ± 7,8	0,07
Ortalama lenfosit (K/u L)	1,44 ± 0,92	0,99 ± 0,96	0,04*
Ortalama- D-dimer (Ug/FEu)	1340 ± 2482	2389 ± 4504	0,059
Ortalama-a PTT (sn)	27,6 ± 9,4	30,5 ± 22,3	0,616
Ortalama- PT (sn)	17 ± 26,4	15,6 ± 8,8	0,525
Ortalama INR	1,6 ± 2,6	1,4 ± 0,5	0,525
Protein C (%)	70,3 ± 15	68,62 ± 12,2	0,920
Protein S (%)	69,7 ± 7,74	71,6 ± 12,3	0,868
VWF (%)	209,5 ± 234	311,9 ± 312	0,583
Antitrombin 3 (%)	66,07 ± 16,9	64,5 ± 14,6	0,522
Faktör 8 (%)	56,8 ± 136	144,3 ± 240	0,060
Faktör 9 (%)	37,1 ± 68	100,2 ± 124	0,029*
Ortalama fibrinojen (mg/dL)	412,1 ± 108	383,4 ± 114	0,258
Ortalama CRP (mg/L)	56,3 ± 72	88,4 ± 118	0,127
Ortalama Ferritin (ug/L)	699 ± 1658	1052 ± 2274	0,482
Ortalama Albumin (g/L)	31,2 ± 7,2	28,5 ± 6,92	0,107
Ortalama LDH (U/L)	354,8 ± 240	388 ± 169	0,497
Ortalama Prokalsitonin (ng/mL)	0,19 ± 0,34	0,45 ± 0,64	0,021*
Ortalama Miyoglobin (ug/L)	82,01 ± 98	190,7 ± 308	0,095
Üre (mg/dL)	56,7 ± 51	65,5 ± 59	0,570
Kreatinin (mg/dL)	1,03 ± 1,1	0,88 ± 1	0,188
Na (mmol/L)	132 ± 5,4	133,6 ± 13	0,522
K (mmol/L)	4,09 ± 1,08	4,2 ± 0,88	0,496
Ca (mg/dL)	8,64 ± 1,02	8,8 ± 1,5	0,510
P (mg/dL)	3,5 ± 1,2	3,5 ± 1,6	0,976
Mg (mg/dL)	2,9 ± 1,6	2,64 ± 1,1	0,410
ALT (U/L)	40,5 ± 76	40,1 ± 56	0,482
AST (U/L)	49,9 ± 72	37,1 ± 44	0,525
Sedimentasyon (mm/s)	56,7 ± 51	65,5 ± 59	0,476

Hastaları mortal ve non-mortal hastalar olarak gruplandırdığımızda; mortal grupta ortalama nötrofil ($p=0.042$), NLR ($p=0.008$), CRP ($p=0.033$), PCT ($p=0.00$) ve aPTT ($p=0.012$) nonmortal gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Lenfosit sayısı mortal grupta anlamlı

olarak daha düşüktü ($p=0.002$). WBC, PLT, diğer tam kan sayımı alt parametreleri ile biyokimya ve koagülasyon parametreleri, AT 3, PC, PS, Faktör 8 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 3. Mortal / Nonmortal Hastaların Biyokimya, Koagülasyon ve Hemogram Parametreleri

Parameters	Mortal (n:4) ort ± ss	Nonmortal (n:18) ort ± ss	P
Hemoglobin	11,2 ± 2	14,0 ± 13	0,081
Ortalama Hemoglobin (g/dL)	33,9 ± 4,5	39 ± 7,8	0,024*
Ortalama Hemotokrit (%)	241,8 ± 174	234,8 ± 148	0,870
Ortalama PLT (K/uL)	11,5 ± 8,5	7,3 ± 3,2	0,098
Ortalama WBC (K/uL)	17,5 ± 18,4	4,01 ± 3,4	0,001*
Ortalama NLR	10,31 ± 8,76	5,22 ± 3	0,042
Ortalama nötrofil (K/u L)	0,616 ± 0,18	1,42 ± 0,86	0,002*
Ortalama lenfosit (K/u L)	1745 ± 1222	1716 ± 3700	0,262
Ortalama - D-dimer (Ug/FEu)	36,12 ± 28	27,02 ± 8,9	0,033*
Ortalama-a PTT (sn)	16,48 ± 12	16,6 ± 23,2	0,712
Ortalama- PT(sn)	1,41 ± 0,7	1,56 ± 2,34	0,712
Ortalama INR	69 ± 16,5	69,8 ± 14,2	0,652
Protein c (%)	71 ± 18	70,3 ± 13,8	0,774
Protein S (%)	281,7 ± 230	239,1 ± 300	0,611
VWF (%)	67 ± 10,1	65,1 ± 16,9	0,149
Antitrombin 3 (%)	106,5 ± 198	80,7 ± 199	0,304
Faktör 8 (%)	87,1 ± 125	48,8 ± 99	0,142
Faktör 9 (%)	367,2 ± 122	409 ± 107	0,766
Ortalama fibrinojen (mg/dL)	117,8 ± 144	56,9 ± 66,4	0,008*
Ortalama CRP (mg/L)	1593 ± 2812	657 ± 1520	0,141
Ortalama Ferritin (ug/L)	26,5 ± 7,2	31,05 ± 6,72	0,026*
Ortalama Albumin(g/L)	406,1 ± 242	358 ± 212	0,438
Ortalama LDH (U/L)	0,69 ± 0,54	0,19 ± 0,30	0,000*
Ortalama Prokalsitonin (ng/mL)	270,8 ± 352	88,3 ± 116	0,053
Ortalama Miyoglobin (ug/L)	73,7 ± 151	40,6 ± 33	0,712
Üre (mg/dL)	0,98 ± 1,48	0,98 ± 1,06	0,342
Kreatinin (mg/dL)	129,5 ± 7,6	133,5 ± 8,9	0,081
Na (mmol/L)	4,32 ± 1,2	4,1 ± 0,96	0,457
K (mmol/L)	8,45 ± 0,9	8,76 ± 1,2	0,356
Ca (mg/dL)	3,7 ± 2	3,5 ± 1,2	0,711
P (mg/dL)	2,7 ± 1,26	2,87 ± 1,5	0,692
Mg (mg/dL)	46,2 ± 78	39 ± 67	0,712
ALT (U/L)	47,2 ± 56	44,8 ± 68	0,484
AST (U/L)	72,2 ± 52	57,1 ± 54	0,324
Sedimentasyon (mm/s)			

TARTIŞMA

SARS-CoV2 virüsünün oluşturduğu COVID-19 hastalığı ağırlıklı olarak solunum yolu enfeksiyonu ile karşımıza çıkmaktadır. Bazı hastalarda hastanın verdiği immun yanıt şiddetine bağlı olarak hastalık seyri kötüleşerek ARDS, şok, multiorgan yetmezliği, ölüm gibi ciddi ve sistemik bir klinik tablo geliştirebilmektedir. Ciddi hasta grubunda en önemli ölüm nedenlerinden biri; DİC ve trombotik mikroanjyopati tablosunun kombinasyonu şeklinde görülen bir koagülasyon artışıdır. COVID-19 da görülen koagülasyon bozukluğunun klasik DİC tablosundan farkı; DİC de görülen trombositopeniden çok daha ılımlı bir trombositopeni gelişmesi, ılımlı D-DİMER düzeylerinin aksine çok yüksek düzeyde D-DİMER düzeylerine sahip olması ve daha ılımlı bir protrombin zamanı uzamasının görülmesidir.⁸ Yüksek D-DİMER düzeyi birçok çalışmada gösterilmiş tipik bir COVID-19 bulgusu haline gelmiştir.⁹ Ölüm görülen hastalarda D-DİMER düzeyinin yaşayan hastalara göre 3-4 kat daha yüksek olduğu ve çalışmamızla uyumlu olarak kritik düzey hasta grubu olan YBÜ hastalarında D-DİMER düzeylerinin servis hastalarına göre çok daha fazla artmış olduğu gösterilmiştir.^{10,11} Farklı bir çalışmada D-DİMER düzeyinin dört kat artışı, Covid-19 hastalarında hastane içi mortalite ile ilişkilendirilmiştir.¹² Çalışmamızda YBÜ hastalarında ortalama D-Dimer düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksek tespit edildi fakat mortalite grubunda bir farklılık saptanmadı.

Protrombin zamanı ve aPTT uzama, antitrombin düzeylerinde düşüklük literatürde gösterilmiş diğer koagülopati bulgularıdır. Özellikle kritik düzey yoğun bakım hastalarında PT ve aPTT uzaması net bir şekilde gösterilmiştir.³

COVID-19 pnömonisi olan hastalarda antitrombin-3 hafif düştüğü, protein C arttığı ve protein S seviyelerinde belirgin azalma ve faktör 8 de ciddi yükselme olduğu gösterilmiştir.^{7,13} Çalışmamızda mortalite grubunda ortalama PTT anlamlı yüksek, faktör 9 düzeyi yoğun bakım grubunda anlamlı yüksek iken; mortal grupta yüksek olmasına rağmen anlamlı ilişki tespit edilmedi.

COVID-19 hastalarında CRP, prokalsitonin, lökosit, nötrofil gibi inflamatuvar belirteçlerin arttığı, özellikle artmış nötrofil, azalmış lenfosit düzeylerine bağlı olarak artmış nötrofil/lenfosit (NLO) oranının hastalık şiddeti ile ilişkisi gösterilmiştir.¹⁴ Diğer bir çalışmada kritik düzey COVID-19 hastalarının %80 ninde ciddi lenfopeni olduğu tesbit edilmiştir.¹⁵ 21 çalışmanın yapıldığı metaanalizde ise 3377 kişilik hasta grubunda lenfosit düzeyleri istatistiksel olarak ciddi hasta grubunda düşük bulunmuştur.¹⁶ Çalışmamızda YBÜ hastalarında ve ölen hastalarda nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve prokalsitonin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken lenfosit düzeyleri düşük tespit edildi. Bu bulgular literatürde bildirilen COVID-19 ile ilişkili genel laboratuvar bulguları ile uyumlu idi.

Literatürde trombositopeninin kötü prognoz ve mortalite ilişkisi olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.¹⁷⁻¹⁸ Ancak çalışmamızda mortalite grubunda ve yoğun bakım grubunda trombosit düzeylerinde anlamlı farklılık tespit edilmedi.

SONUÇ

Çalışmamızda, literatürle uyumlu şekilde CRP, prokalsitonin, nötrofil, PTT, DDimer yüksekliği ve albümin, lenfosit düşüklüğü kötü prognostik faktörler olarak değerlendirilebilir. AT 3, protein C, protein S düzeyleri yoğun bakım yatışı ve hastalık şiddeti arasında ilişki tespit edilemedi. Faktör 8 ve 9 yoğun bakım grubunda anlamlı yüksek iken mortalite ile ilişkili tespit edilmedi.

Kısıtlılık

Çalışmamızın tek merkezli olması ve vaka sayısının düşüklüğü olarak gösterilebilir.

Çalışmamız Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Evrak Tarih ve Sayısı: 27/04/2020-E.4267 izni ile yapılmıştır.

Kaynaklar

1. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006>.
2. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–62.
3. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:844–7.
4. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020;18:1094–9.
5. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy J, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol* 2020. <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>.
6. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol* 2020;7(6):e438–e440. doi:10.1016/S2352-3026(20)30145-9
7. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit. A Report of Thromboelastography Findings and other Parameters of Hemostasis. *J Thromb Haemost* 2020. <https://doi.org/10.1111/jth.14850>.
8. Levi M, Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood* 2018; 131: 845–54.
9. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708–20.
10. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 844–47.
11. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–50.
12. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patient with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Jun;18(6):1324–9.
13. Tabatabai A, Rabin J, Menaker J, Madathil R, Galvagno S, Menne A, et al. Factor VIII and Functional Protein C Activity in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019: A Case Series. *A A Pract*. 2020 May;14(7):e01236.
14. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020. DOI:10.1093/cid/ciaa248
15. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475–481.
16. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020.
17. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020;506:145–8.
18. Yang X, Yang Q, Wang Y, Wu Y, Xu J, Yu Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J ThrombHaemost* 2020;18:1469–72.

İdiyopatik Normal Basınçlı Hidrosefali Tanısı ile Şant Uygulanan Hastaların Tedavi ve Gözlem Sonuçları

Treatment and Observation Results of Patients Undergoing Shunts with a Diagnosis of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus

Özgür Şenol¹, Emine Dağistan², Zeliha Coşgun², Melike Elif Kalfaoğlu², Yaşar Dağistan¹

¹ Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD

² Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji AD

Yazışma Adresi / Correspondence:

Emine Dağistan

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji AD 14280, Golkoy, Bolu, Türkiye

T: +90 374 253 46 56 E-mail: yemined@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 11.12.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 01.06.2021

Orcid:

Özgür Şenol <https://orcid.org/0000-0002-4106-5666>

Emine Dağistan <https://orcid.org/0000-0002-0202-8555>

Zeliha Coşgun <https://orcid.org/0000-0003-1996-1568>

Melike Elif Kalfaoğlu <https://orcid.org/0000-0003-1678-763X>

Yaşar Dağistan <https://orcid.org/0000-0002-1668-7850>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(2):388-394) DOI: 10.31832/smj.835351

Öz

Amaç	İdiyopatik normal basınçlı hidrosefali (iNPH) tanısı ile orta basınçlı ventriküloperitoneal (VP) ve lumboperitoneal (LP) şant uygulanan hastaların 3 yıllık takip sırasında klinik sonuçları ve şant tedavisinde karşılaştığımız problemleri sunmayı amaçladık.
Gereç ve Yöntem	Çalışmaya 2013 – 2017 tarihleri arasında Nöroloji ve Nöroşirürji Anabilim Dallarına başvuran, klinik ve radyolojik olarak iNPH olarak değerlendirilen hastalar retrospektif olarak tarandı. VP ve LP şant uygulanan hastalarda başarı oranları ve komplikasyonları kayıt edildi.
Bulgular	Değerlendirilen 26 hastanın 19 tanesine (%73,1) VP şant, 7 tanesine (%26,9) LP şant uygulandı. 5 hastaya (%19) batın revizyonu, 2 hastaya (%11) kranial revizyonu uygulandı. Cerrahi sonrası 1 hastada (%5) subdural hematoma gelişti. 3 (%11) hastada analjezik tedaviye yanıtı, günler içerisinde düzelen baş ağrısı gelişti. Hiçbir hastada şant enfeksiyonu, şant erizyonu, işitme kaybı, görme kaybı veya sistemik enfeksiyon gibi majör komplikasyon görülmedi.
Sonuç	iNBH'de hastaların yaş ortalaması yüksek olmasından dolayı beyin atrofisinde eşlik edebileceğinden hızlı beyin omurilik sıvısı (BOS) boşalımının kanamalara sebep olma riski göz önünde bulundurulmalıdır. Komplikasyon oranının daha düşük olması ve ayarlanabilir şantın manyetik ortamlardan çabuk etkilenmesinden dolayı öncelikle orta basınçlı VP şant ve ardından LP şant düşünülebilir.
Anahtar Kelimeler	İdiyopatik normal basınçlı hidrosefali; ventriküloperitoneal şant; lumboperitoneal şant

Abstract

Objective	We aimed to present the clinical results of patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) and medium pressure ventriculoperitoneal (VP) and lumboperitoneal (LP) shunts during the 3-year follow-up period and the problems we encountered in shunt treatment.
Materials and methods	Patients who applied to the Departments of Neurology and Neurosurgery between 2013 and 2017 and who were evaluated clinically and radiologically as iNPH were retrospectively screened. Success rates and complications in patients who underwent VP and LP shunt were recorded.
Results	VP shunt was applied to 19 (73.1%) of 26 evaluated patients, and LP shunt was applied to 7 (26.9%) of them. Abdominal revision was performed in 5 patients (19%), and cranial revision was performed in 2 patients (11%). Subdural hematoma developed in 1 patient (5%) after surgery. 3 (11%) patients developed headache responsive to analgesic treatment and resolved within days. Major complications such as shunt infection, shunt erosion, hearing loss, vision loss, or systemic infection were not observed in any patient.
Conclusion	Since the average age of patients in iNBH is high, it may accompany brain atrophy, the risk of rapid Cerebrospinal fluid (CSF) discharge causing bleeding should be considered. Since the complication rate is lower and the adjustable shunt is quickly affected by magnetic environments, firstly medium pressure VP shunt and then LP shunt can be considered.
Keywords	Idiopathic normal pressure hydrocephalus; ventriculoperitonealshunt ; lumboperitoneal shunt

GİRİŞ

İdiyopatik normal basınçlı hidrosefali (iNPH) klinik bulguları açıklayacak başka bir neden olmaksızın, yürüyüş bozukluğu, kognitif bozukluk ve üriner inkontinansla karakterize, kranial görüntüleme ventriküler dilatasyonun izlendiği bir nörolojik tablodur.¹ Tanı için yürüyüş bozukluğu ve ek bir klinik bulgunun olması gerekmektedir.² Geleneksel olarak hastalığın klasik triadının ventriküler dilatasyonun periventriküler sinirlere bası yapması ile ortaya çıktığı düşünülse de son yıllarda yapılan çalışmalar artık maddelerin ekstrasellüler alandan beyin omurilik sıvısı (BOS) ile temizlenmesinde yetersizlik ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.^{3,4} iNPH'nın sıklığı yüksektir ve 65 yaş üstü popülasyonda iNPH %0,5 ila 2,9 düzeyindedir.⁵ Klinik bulgular ventriküloperitoneal (VP) ya da LP (lumboperitoneal) şant yerleştirilmesi ile potansiyel olarak geri döndürülebilir.⁶ Yapılan çalışmalarda iNPH hastalarında yaşam kalitesinin sağlıklı erişkinlerden daha düşük olduğu ve hastaların %86'sında şantameliyatı ile yaşam kalitesinin normal popülasyonla neredeyse eş değere ulaştığı gösterilmiştir.⁷

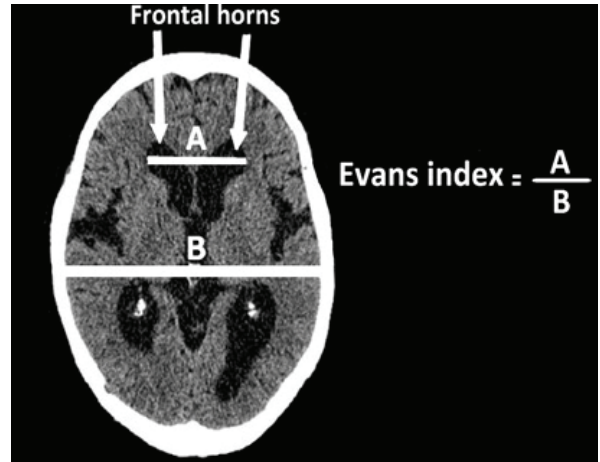
Bu çalışmada, iNPH tanısı ile orta basınçlı VP ve LP şant uygulanan hastaların 3 yıllık takip sırasında klinik sonuçları ve şant tedavisinde karşılaştığımız problemleri sunmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi klinik araştırmalar yerel etik kurul tarafından 24.11.2020 tarihinde onaylandı (Proje no: 2020-276). Çalışmamız Helsinki İlkeler Deklarasyonuna uyularak gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız kesitsel tipte tanımlayıcı bir çalışma olup 2013 – 2017 tarihleri arasında Nöroloji ve Nöroşirurji Anabilim Dallarına başvuran, klinik ve radyolojik olarak iNPH olarak değerlendirilen yaşları 50–80 arasında (ortalama 64,2±3,2) değişen 26 hasta (16 erkek, 10 kadın) ile yapıldı. iNPH tanısı iNPH Amerikan-Avrupa kılavuzuna göre konuldu. Tüm hastaların MMSE (Mini mental state examination) skorları, inkontinans varlığı, hipertansiyon, diya-

betes mellitus, serebrovasküler hastalık ve kardiyovasküler hastalık gibi komorbiditelerin varlığı, uygulanan şantın türü, cerrahi sonrası gelişen majör ve minör komplikasyonları, batın ve/veya kranial revizyon varlığı kaydedildi.^{8,9} Yürüme ve mobiliteyi değerlendirmek için Timed “up and go” test kullanıldı.¹⁰

Tanı amaçlı olarak hastalara bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ve beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı. Kranial görüntüleme hidrosefali tanısı frontal horn çapının bifrontal çapa bölünmesiyle elde edilen Evans oranı kullanılarak yapıldı.⁶ (Resim 1)



Resim 1: İdiyopatik Normal Basınçlı Hidrosefali Tanısı ile Şant Uygulanan Hastaların Beyin Tomografisindeki Evans Oranları

Klasik iNPH triadının birden fazla belirtisi (yürüme bozukluğu, bilişsel bozukluk, idrar kaçırma) olan, kranial görüntüleme (MR veya BT) ventriküler dilatasyon bulgusu olan ve Evans indeksi > 0,3 olan, klinik semptomları açıklayacak altta yatan nörolojik veya nörolojik olmayan başka herhangi bir hastalık saptanmayan, kafa travması, subaraknoid kanama, konjenital hidrosefali, menenjit ve akuaduktus stenozu gibi ventriküler genişlemeyi açıklayan bulguları olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Cerrahi Prosedür

Hastaların 19 tanesine orta basınçlı ventriküloperitone-

al (VP) şant, 7 tanesine LP şant uygulandı. VP şantın sol frazier noktasından ventrikül ucu, sol alt kadrana da batın ucu gönderildi. Lumboperitoneal (LP) şant L4-5 lomber 4-5 intervertebral mesafesinden özel iğne ile omurga aralıklarından yapılan kesiden Beyin omurilik sıvısı (BOS) gelinceye kadar girildi. BOS gelince iğne içinden kateter gönderildi ve iğne çıkarılarak kateter içerde bırakıldı. Kateterin diğer ucu metal bir tünel açıcı ile cilt altından karındaki kesiye ulaştırıldı ve daha sonra bu uç peritona sokuldu. Tüm hastalar operasyon sonrasındaki 3 yıl boyunca nöroşirurji polikliniğinde düzenli aralıklarla takip edildi.

BULGULAR

Bu retrospektif çalışmada toplam 26 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri tablo 1'de gösterildi.

Yaş	64,2±3,2
Cinsiyet	n (%)
Kadın	16(61,5)
Erkek	10 (38,5)
Ek Hastalıklar	n (%)
Hipertansiyon	11 (%42)
Serebrovasküler Hastalık	4 (%15)
Obezite	2 (%7,7)
Koroner arter Hastalığı	1(%3)
Diabetes mellitus	8 (%31)

Değerler: n= hasta sayısı, n(%), ortalama± standart sapma olarak verilmiştir.

İdiyopatik Normal Basıncılı Hidrosefali Tanısı ile Şant Uygulanan Hastaların Şant Cerrahi Sonrası Komplikasyonları tablo 2'de belirtildi. Lumboperitoneal şant uygulanan hastalarda abdominal revizyon fazla görüldü. Hiçbir hastada şant enfeksiyonu, şant erezyonu, işitme kaybı, görme kaybı veya sistemik enfeksiyon gibi majör komplikasyon görülmedi. Hiçbir hastamızda epileptik nöbet izlenmedi. Cerrahi sırasında, sonrasında veya takiplerde işlemle ilişkili veya ilişkisiz mortalite izlenmedi. Demansiyel bulgu-

ları olan 12 hastanın takiplerinde MMSE skorlarında gerileme izlenmedi. Alzheimer Hastalığı ön tanısı olan bir hastanın MMSE skorunda değişiklik izlenmedi. Vasküler demansı olan iki hasta yürüme bozukluğu açısından cerrahi tedaviden anlamlı fayda gördü. Ancak takiplerinde bir hastada cerrahinin 8. ayında yürüme bozukluğu ve uyku hali yakınmaları gelişti. Ayarlanabilir şantla revizyon yapılarak basınç düşürüldü. Takiplerinde yürümede kısmi iyileşme görüldü. Ancak bilişsel ve davranışsal açıdan belirgin iyileşme izlenmedi. Obezitesi olan iki hastaya da karında şişlik yakınması ve ultrasonografide kistik lezyon görülmesi nedeniyle batın revizyonu yapıldı (Tablo 2).

	Ventriküloperitoneal Şant n (%)	lumboperitoneal Şant n (%)
Hasta Sayısı	19 (73,1)	7 (26,9)
Komplikasyonlar		
Abdominal revizyon	3 (16)	2 (28)
Kranial revizyon	2 (11)	
Subdural hematoma	1(5)	0
Şant enfeksiyon	0	0
Şant erezyon	0	0
İşitme Kaybı	0	0
Epileptik Nöbet	0	0
Baş ağrısı	2 (11)	1(14)

Değerler: n= hasta sayısı, n(%) olarak verilmiştir.

TARTIŞMA

Yapılan çalışmalarda iNPH hastalarında yaşam kalitesinin sağlıklı erişkinlerden daha düşük olduğu ve hastaların %86'sında şant ameliyatı ile yaşam kalitesinin normal popülasyonla neredeyse eş değere ulaştığı gösterilmiştir.⁷ NPH, nadir görülen ancak tedavi edilebilir bir hastalıktır. Teşhisi zor olabilir çünkü bazı hastalıklar kognitif bozukluklara, idrar kaçırma ve yürüyüş fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. İyi seçilmiş hastaları tedavi etmek klinik iyileşmeye neden olabilir, ancak şant prosedürünün risk-

leri ve yararları tartışılmalıdır. iNBH'de hastaların yaş ortalaması yüksek olmasından dolayı beyin atrofisine eşlik edebileceğinden hızlı BOS boşalımının kanamalara sebep olma riski göz önünde bulundurulmalıdır. Komplikasyon oranının daha düşük olması ve ayarlanabilir şantın manyetik ortamlardan çabuk etkilenmesinden dolayı öncelikli orta basınçlı V-P şant ve ardından L-P şant düşünülebilir.

İlk olarak 1965 yılında Adam's ve Hakim tarafından tanımlanmış olan iNPH sinsi ilerleyen bir yürüyüş bozukluğu idrar sıkıntısı ve ardından idrar kaçırma ve bilişsel bozukluk ve normal intrakranial basınç ile karakterizedir.¹¹ Bu üç önemli klinik belirtinin BOS hipervolemi ayarında periventriküler frontal kortikal-bazal ganglionlar talamo-kortikal devrede bozulma nedeniyle meydana geldiği düşünülmektedir.¹² NBH, idiopatik NBH ve sekonder NBH olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.¹³ İdiopatik NBH daha ileri yaşlarda, 6. ve 8. dekatlar arasında, sekonder NBH ise daha genç yaşlarda görülmektedir.¹⁴ Oluşum mekanizmasını açıklamaya yönelik birçok teori bulunmaktadır. Sekonder grupta ise geçirilmiş subaraknoid kanama, kafa travması, beyin cerrahisi, menenjit gibi bir neden vardır. iNBH demansın tedavi edilebilir birkaç nedeni arasında bulunduğu için erken dönemde saptanması önemlidir. iNBH'de yürüyüş bozukluğu başlıca belirtidir ve kognitif belirtilerden daha önce çıkmaktadır.¹⁵ iNPH'deki yürüyüş fonksiyon bozukluğu geleneksel olarak "manyetik" veya "tutkal ayaklı" yürüyüş, olarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte, yürüyüş anormalliği oldukça değişken olabilir ve muhtemelen belirli kortikal-bazal ganglionların-talamokortikal alanların bozulmasının bağlıdır. Bir iNPH ile ilişkili yürüyüşle uyumlu ortak özellikleri hastalar yürümeyi başlatmakta zorluk çekmektedir, küçük adımlar, geniş taban, dönüşlerde zorluk (genellikle bunu yapmak için birkaç adım atmak) merdiven inip çıkmada, sandalyeden kalkmada zorlanabilmektedirler.⁶ Bizim hastalarımızda benzer şekilde magnetik yürüyüş bozukluğu ve dönüşleri kısa ve sık adımlarla kontrolsüz yapılması ve oturup kalkmada zorluk mevcuttu. Bu hastaların bir kısmında Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) de, T2 ağırlıklı-

lı görüntülerde kortikal-bazal ganglionlarda sinyal artışı bulunmaktaydı. Şant uygulanmasına yanıt verme olasılığı daha yüksek olan bu hastalar literatüre uygun olarak uyguladığımız şant cerrahisinden belirgin fayda gördüler.¹⁶ iNPH'deki bilişsel bozukluk genellikle frontosubkortikal demans, olarak tanımlanır.¹⁷ Bazı yaygın bilişsel özellikler arasında psikomotorun yavaşlaması, dikkatin ve konsantrasyonun azalması, yönetici işlevlerinin bozulması ve ilgisizlik sayılabilir. Kortikal bulguların olmaması iNBH hastalığını Alzheimer hastalığından (AH) klinik olarak ayırmaya yardımcı olmaktadır.¹⁸ iNBH demansın tedavi edilebilir birkaç nedeni arasında bulunduğu için erken dönemde saptanması önemlidir. İleri evrede, uzun süreli semptomların bulunması durumunda tedaviye yanıt oranları daha düşük olmaktadır.¹⁹ Klinik olarak tanı koymada semptomların şiddetinde ve ilerleyiciliğinde kişisel farklılıklar olması tanıyı zorlaştırmaktadır.²⁰

Bizim çalışmamızda Alzheimer ön tanısı olan hasta bilişsel olarak şant operasyonunda fayda görmedi. Ancak yürüme bozukluğu yakınması düzeldi. Bilişsel yakınmaları olan hastaların takiplerimiz süresince yaptığımız minimal test sonucunda demans şikayetlerinde ilerleme olmadığını gözledik. Her ne kadar üriner inkontinans 3 ana bulgusu içinde olsa da NBH hastalarında en az görülen bulgudur. İdiopatik iNPH'nin idrar semptomları, frontal lob inkontinansın orijinal klinik tarifisiyle uyumludur. Hastalığın seyrinde başlangıçta hastalarda idrara sıkışma hissi ve idrar sıklığında artış görülmekte ancak ilerleyen dönemlerde belirgin üriner inkontinans görülebilmektedir.²¹ Hastalarımızın bir kısmında yetişememe ve idrar kaçırma şikayetleri vardı ürolojik ultrasonografik inceleme sonrası rezidü idrar tespit edildi. Postoperatif nöbet insidansı %3 ile 11 arasında değişmektedir bildirilmiştir.²²⁻²⁴ Bizim olgu takiplerimizde hiçbir hastada nöbet gelişmedi.

İleri serebrovasküler hastalığı olan hastalar, şant cerrahisine yanıtları düşük olmakla işlemde bir miktar fayda sağlayabilirler.²⁵ Şant cerrahisi geçiren NBH olgularının %50'sinden azında klinik olarak semptomlarda gerileme

mevcuttur. Bazı serilerde ise bu oran %10–90 arasında değişmektedir.²⁶ iNPH’de şant cerrahisine rağmen bazen kısa bir iyilik halinden sonra nörolojik düşüş devam edebilir bu kötüleşmenin komorbid koşulların ilerlemesi neticesinde olduğu yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir.^{27,28} Bizim çalışmamızda iki hastada vasküler demans ön tanısı mevcuttu. Her iki hasta da erken dönemde cerrahiden anlamlı fayda görürken, hastalardan birinin takiplerinde yürüyüş ve bilişsel kötüleşme izlendi. Bu bulgular, iNPH’de uygulanan bir şant cerrahisinin hastalığın ilerlemesini her zaman durduramayacağını ya da komorbid koşulların ilerleyebileceğini ve nörolojik tabloyu kötüleştireceğini göstermektedir. Bununla birlikte, birkaç yıllık geçici düzelmeler bile, bu kişiler ve yakınları için yaşam kalitesinde önemli bir fark yaratabilir.

Tedavi yöntemlerinden biri de VP ve LP şant yerleştirilmesidir. Lomber ponksiyon ile yaklaşık 40–50 ml BOS boşaltılması sonrası özellikle yürüme bozukluğu semptomlarında düzelme olması şant cerrahisinden yarar görme ihtimalini arttırmaktadır. Test sonucu faydalanma oranları %73–100 arasındadır. Ancak sensitivitesi düşüktür ve %26–61 arasında değişmektedir. BOS boşaltımı sonrası semptomların gerilememesi iNBH tanısını dışlamamaktadır.²⁹ iNPH’yi yönetmek zordur, çünkü şant ile yapılan cerrahi komplikasyonlar sıktır. Gecikmiş morbidite, enfeksiyon, nöbetler, şant tıkanması, subdural sıvı toplanması, aşırı BOS boşalma, baş ağrıları ve şant yetersizliği ortaya çıkabilir. Kalıcı morbidite açısından bakıldığında en önemli komplikasyon subdural kanamadır.²² iNPH için bir şanttan sonra subdural kanama insidansı tam olarak bilinmemektedir ve değerler %2 ila 17 arasında değişmektedir.^{26,28,30,31} 2013 yılında Toma ve ark. NPH ile ilgili yapılan çalışmalar gözden geçirilmiş ve NPH cerrahi sonrasında komplikasyon oranları mortalite % 0.2, subdural kanama % 4,5 intrakranial kanama % 0.2, enfeksiyon % 3.5 ve revizyonlar % 13 olarak özetlenmiştir.³² Bir diğer retrospektif çalışmada intraserebral hematoma insidansı %3 bulunmuştur.³³ Orta basınçlı V-P şant kullandığımız 1(%3) hastada subdural kanama gelişti, LP şant uygulanan bir hastada

kontrol filmlerinde slit ventrikül gelişti, şikâyetleri çok belirgin olmadığı için revizyon yapılmadı ve takibe devam edildi. Yukardaki çalışmalar ve diğer bir çok çalışmalarda görülmektedir ki iNBH hastalarında uygulanan VP şant cerrahisinde ayarlanabilir, orta basınç ve düşük basınçlı VP şantların hepsini VP şant üst başlığı altında tanımlamışlar ve komplikasyonları VP şant cerrahi sonuçları olarak bildirmişler. subdural efüzyonların görülme sıklığı şant drenajının derecesi ile ilişkili olduğu ve bu nedenle düşük ve orta basınçlı valflerde görülme sıklığı daha yüksek olduğu belirtilmiştir.²⁵ Bizim çalışmamızda literatürün aksine orta basınçlı V-P şant cerrahisinde bu oranın daha düşük olduğunu gözlemledik. Bu oranların literatüre göre düşük olmasını ileri yaş hastalarda beyin atrofisininde göz önüne aldığımızda ilk tercihimiz daha kontrollü BOS drenajı sağladığından ve ayarlanabilir VP şant gibi magnetik ortamlardan etkilenmediğinden orta basınçlı V-P şantdır. Bizim şant revizyon oranımız literatürdeki çalışmalarla benzer bulundu.^{2,34}

Ventrikülo peritoneal şant ameliyatlarında ventriküler uç tıkanması en sık rastlanan revizyon sebebidir ve tüm mekanik tıkanıklıkların %63,2’sini oluşturmaktadır.³⁵ Bizim çalışmamızda ventriküler uç tıkanma oranı %11 (2 hasta) ile literatüre göre düşük bulunmuştur. Ventriküloperitoneal şant tıkanmalarının diğer nedeni şant kateterinin distal ucunun tıkanmasıdır. Özellikle batın şikâyetleri ile gelen V-P şantlı hastalara derhal batın ultrasonografisi yapılmalıdır.^{36,37} Olgularda bizim çalışmamızdaki periton kateter tıkanma sebepleri: kateterin periton üzerinde kalması, abdominal psödokist oluşmasıdır. Batın revizyon oranımızın biraz yüksek olmasının sebebi periton ucu trokar kullanılarak yerleştirilirken periton üzerinde kalmış olabileceğimizi düşünmekteyiz. Açık cerrahi ile periton ucunu gönderdiğimiz 12 hastanın ikisinde obezite mevcuttu ve bu hastada psödokist gelişti. Malm ve ark. prospektif bir çalışmada şant uygulanmış hastalarda mortalite oranını % 2 olarak bildirmişlerdir.²⁸ Bizim 3 yıllık takiplerimizde mortalite görülmedi. Bu durumun takip süresinin kısa olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Ayarlanabi-

lır ve düşük basınçlı şantlarda daha çok karşımıza çıkan komplikasyonlar arasında, işitme kaybı, kulak çınlaması, okülomotor paralizileri ve baş ağrısı da bulunabilir. Tüm bu yakınmalar basınç ayarı değiştirilerek gerileyebilmektedir.³⁸⁻⁴⁰ Bizim kullandığımız orta basınçlı VP şant sonrasında hastalarımızda yukarıda sıralanan diğer şikayetler görülmedi. VP şantın batın ucuna gelen BOS'un batından emilimi ile ilgili komplikasyonlar görülebilir. Önceden yapılan batın ameliyatları sonucu oluşan peritonit ve peritoneal adezyonlar BOS emilimini engelleyebilir, bu yüzden şant cerrahi öncesinde bu tür bir öykü olup olmadığının değerlendirilmesi önemlidir. Çünkü emilim yetersizliğine sebep olabilir. Şiddetli kabızlık ve trunkal obesite VP şantın batın komplikasyonları açısından risk oluşturur.⁴¹⁻⁴⁴ Bizim çalışmamızda da obezitesi olan iki hastanın her ikisine batında kistik lezyon gelişmesi nedeniyle batın revizyonu yapıldı. Çalışma tasarımı körleme içermediğinden hastaları opere eden ve değerlendiren beyin cerrahları ve nörologlar muhtemel bir cerrahi fayda beklentisinin farkındaydı.

VP ve LP şant hastalarının postoperatif dönemde sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerindeki uzun süreli etkilerini daha sonraki bir çalışmada ele almak için mevcut çalışmada değerlendirmedik.

SONUÇ

NPH, nadir görülen ancak tedavi edilebilir bir hastalıktır. Teşhisi zor olabilir çünkü bazı hastalıklar kognitif bozukluklara, idrar kaçırma ve yürüyüş fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. İyi seçilmiş hastaları tedavi etmek klinik iyileşmeye neden olabilir, ancak şant prosedürünün riskleri ve yararları tartışılmalıdır. iNBH'de hastaların yaş ortalaması yüksek olmasından dolayı beyin atrofisinde eşlik edebileceğinden hızlı BOS boşalımının kanamalara sebep olma riski göz önünde bulundurulmalıdır. Komplikasyon oranının daha düşük olması ve ayarlanabilir şantın manyetik ortamlardan çabuk etkilenmesinden dolayı öncelikle orta basınçlı V-P şant ve ardından L-P şant düşünülebilir

Çalışma Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi klinik araştırmalar yerel etik kurul tarafından 24.11.2020 tarihinde onaylandı (Proje no: 2020-276).

Çıkar çatışması yoktur

Mali açıklama

Bu çalışma herhangi bir kuruluş tarafından finanse edilmemiştir.

Kaynaklar

- Martin-Lázear R, Valle-San Román N, Rodríguez-Rodríguez E, Marco-de Lucas E, Blanco JB, Vázquez-Barquero A. Current concepts on the pathophysiology of idiopathic chronic adult hydrocephalus: Are we facing another neurodegenerative disease? *Neurologia (English Edition)*. 2018;33(7):449-458.
- Shprecher D, Schwalb J, Kurlan R. Normal pressure hydrocephalus: diagnosis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2008;8(5):371.
- Silverberg GD, Messier AA, Miller MC, Machan JT, Majmudar SS, Stopa EG, et al. Amyloid efflux transporter expression at the blood-brain barrier declines in normal aging. *J Neuro-pathol Exp Neurol*. 2010;69(10):1034-1043.
- Silverberg GD, Miller MC, Messier AA, Majmudar S, Machan JT, Donahue JE, et al. Amyloid deposition and influx transporter expression at the blood-brain barrier increase in normal aging. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2010;69(1):98-108.
- Tullberg M, Persson J, Petersen J, Hellström P, Wikkelsø C, Lundgren-Nilsson Å. Shunt surgery in idiopathic normal pressure hydrocephalus is cost-effective—a cost utility analysis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2018;160(3):509-518.
- Graff-Radford NR, Jones DT. Normal pressure hydrocephalus. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*. 2019;25(1):165-186.
- Petersen J, Hellström P, Wikkelsø C, Lundgren-Nilsson Å. Improvement in social function and health-related quality of life after shunt surgery for idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *J Neurosurg*. 2014;121(4):776-784.
- Tombaugh, Tom N., and Nancy J. McIntyre. "The mini-mental state examination: a comprehensive review." *Journal of the American Geriatrics Society* 40.9 (1992): 922-935
- Relkin N, Marmarou A, Klinge P, Bergsneider M, Black PM. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2005;57(suppl_3):4-16.
- Podsiadlo D, Sandra R. "The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons." *Journal of the American geriatrics Society* 39.2 (1991): 142-148.
- Parkkola R, Komu M, Kotilainen E, Valtonen S, Thomsen C, Gideon P. Cerebrospinal fluid flow in patients with dilated ventricles studied with MR imaging. *Eur Radiol*. 2000;10(9):1442-1446.
- Curran T, Lang AE. Parkinsonian syndromes associated with hydrocephalus: case reports, a review of the literature, and pathophysiological hypotheses. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 1994;9(5):508-520.
- Bradley WG. Normal pressure hydrocephalus: new concepts on etiology and diagnosis. *American Journal of Neuroradiology*. 2000;21(9):1586-1590.
- Krauss J, Regel J. The predictive value of ventricular CSF removal in normal pressure hydrocephalus. *Neurol Res*. 1997;19(4):357-360.
- Boon AJ, Tans JT, Delwel EJ, Egeler-Peerdeman SM, Hanlo PW, Wurzer HA, et al. Dutch Normal-Pressure Hydrocephalus Study: the role of cerebrovascular disease. *J Neurosurg*. 1999;90(2):221-226.
- Bugalho P, Guimarães J. Gait disturbance in normal pressure hydrocephalus: a clinical study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;13(7):434-437.
- Picascia M, Zangaglia R, Bernini S, Minafra B, Sinforiani E, Pachetti C. A review of cognitive impairment and differential diagnosis in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Funct Neurol*. 2015;30(4):217.
- Savolainen S, Paljärvi L, Vapalahti M. Prevalence of Alzheimer's disease in patients investigated for presumed normal pressure hydrocephalus: a clinical and neuropathological study. *Acta Neurochir (Wien)*. 1999;141(8):849-853.
- Petersen RC, Mokri B, Laws ER. Surgical treatment of idiopathic hydrocephalus in elderly patients. *Neurology*. 1985;35(3):307
- Gallia GL, Rigamonti D, Williams MA. The diagnosis and treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Nature Reviews Neurology*. 2006;2(7):375.
- Andrew J, Nathan P. Lesions of the anterior frontal lobes and disturbances of micturition and defaecation. *Brain*. 1964;87(2):233-262.
- Larsson J, Israelsson H, Eklund A, Malm J. Epilepsy, headache, and abdominal pain after shunt surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus: the INPH-CRasH study. *J Neurosurg*. 2018;128(6):1674-83.
- Laws Jr ER, Mokri B. Occult hydrocephalus: Results of shunting correlated with diagnostic tests. *Neurosurgery*. 1977;24(CN_suppl_1):316-333.
- Hughes C, Siegel B, Cox W, Gado M, Grubb R, Coleman R, et al. Adult idiopathic communicating hydrocephalus with and without shunting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1978;41(11):961-971.
- Boon AJ, Tans JT, Delwel EJ, Egeler-Peerdeman SM, Hanlo PW, Wurzer HA, et al. Dutch Normal-Pressure Hydrocephalus Study: randomized comparison of low-and medium-pressure shunts. *J Neurosurg*. 1998;88(3):490-495.
- Bergsneider M, Black PM, Klinge P, Marmarou A, Relkin N. Surgical management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2005;57(suppl_3):29-39.
- Greenberg J, Shenkin H, Adam R. Idiopathic normal pressure hydrocephalus—a report of 73 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1977;40(4):336-341.
- Malm J, Kristensen B, Stegmayr B, Fagerlund M, Koskinen L-O. Three-year survival and functional outcome of patients with idiopathic adult hydrocephalus syndrome. *Neurology*. 2000;55(4):576-578.
- Marmarou A, Bergsneider M, Klinge P, Relkin N, Black PM. The value of supplemental prognostic tests for the preoperative assessment of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2005;57(suppl_3):17-28.
- Benzel EC, Pelletier AL, Levy PG. Communicating hydrocephalus in adults: prediction of outcome after ventricular shunting procedures. *Neurosurgery*. 1990;26(4):655-660.
- Krauss JK, Droste DW, Vach W, Jens P R, Orszagh M, Borremans JJ, et al. Cerebrospinal fluid shunting in idiopathic normal-pressure hydrocephalus of the elderly: effect of periventricular and deep white matter lesions. *Neurosurgery*. 1996;39(2):292-300.
- Toma AK, Papadopoulos MC, Stapleton S, Kitchen ND, Watkins LD. Systematic review of the outcome of shunt surgery in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013;155(10):1977-1980.
- Black P, Ojemann R, Tzouras A. CSF shunts for dementia, incontinence, and gait disturbance. *Clin Neurosurg*. 1985;32:632-651.
- Haralampopoulos C, Massager N, Balériaux D, Deleval J, Clarysse S, Brotchi J. Prospective analysis by computed tomography and long-term outcome of 23 adult patients with chronic idiopathic hydrocephalus. *Neurosurgery*. 1996;38(1):51-59.
- Sainte-Rose C, Piatt J, Renier D, Pierre-Kahn A, Hirsch J, Hoffman H, et al. Mechanical complications in shunts. *Pediatr Neurosurg*. 1991;17(1):2-9.
- Schmidt K, Gjerris F, Osgaard O, Hvidberg EF, Kristiansen JE, Dahlerup B, et al. Antibiotic prophylaxis in cerebrospinal fluid shunting: a prospective randomized trial in 152 hydrocephalic patients. *Neurosurgery*. 1985;17(1):1-5.
- Haralampopoulos F, Iliadis H, Karniadakis S, Koutantakis D. Invasion of a peritoneal catheter into the inferior vena cava: report of a unique case. *Surg Neurol*. 1996;46(1):21-22.
- Lim HW, Shim BS, Yang CJ, Kim JH, Cho YH, Cho YS ve diğerleri (2014) Hidrosefali hastalarının ilerişiminde ventrikülperitoneal şanti takiben işitme kaybı: bir pilot çalışma. *Laringoskop* 124: 1923–1927
- Miyazaki Y, Tomii M, Sawauchi S, Ikeuchi S, Yuki K, Abe T (1997) Ventrikül-peritoneal şant prosedüründen sonra beyin omurilik sıvısının aşırı drenajının neden olduğu bir işitme kaybı vakası. *Shinkei Geka* yok 25: 367–371
- Stoekli SJ, Bohmer A (1999) Hidrosefali için şant yerleştirildikten sonra kalıcı iki taraflı işitme kaybı. *Vaka raporu. J Neurosurg* 90: 773–775
- Shimizu S, Mochizuki T, Nakayama K, Fujii K. Visual field defects due to a shunt valve migrating into the cranium. *Acta Neurochir (Wien)*. 2002;144(10):1055-1060.
- Chung J-J, Yu J-S, Kim JH, Nam SJ, Kim M-J. Intraabdominal complications secondary to ventriculoperitoneal shunts: CT findings and review of the literature. *American Journal of Roentgenology*. 2009;193(5):1311-1317.
- Kanai M, Kawano K, Uehara S. Upward migration of the LP shunt catheter into the cranial base. *Osaka City Med J*. 1999;45(2):123-127.
- Kariyattil R, Steinbok P, Singhal A, Cochrane DD. Ascites and abdominal pseudocysts following ventriculoperitoneal shunt surgery: variations of the same theme. *J Neurosurg Pediatr*. 2007;106(5):350-353.

İntrauterin Gelişme Geriliği Olan Gebelerin Koroid Kalınlığının Optik Koherens Tomografi ile Değerlendirilmesi

Evaluation of Choroidal Thickness in Pregnant Women with Intrauterine Growth Retardation by Optical Coherence Tomography

Bayram Can¹, Yunus Emre Purut², Burak Giray³, Gülfıdan Bitirgen⁴, Ali Acar⁵

¹ 1 Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İstanbul, Türkiye.

² Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Van, Türkiye.

³ Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye.

⁴ Göz Hastalıkları Kliniği, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Hastanesi, Konya, Türkiye.

⁵ Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Hastanesi, Konya, Türkiye.

Yazışma Adresi / Correspondence:

Burak Giray

Emek Mah., Namık Kemal Cd. No:54, 34785 Sancaktepe, İstanbul Türkiye

T: +90 505 554 15 90 E-mail: burakgiray@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 21.01.2021 Kabul Tarihi / Accepted : 06.04.2021

Orcid:

Bayram Can <https://orcid.org/0000-0002-3610-9089>

Yunus Emre Purut <https://orcid.org/0000-0001-5779-3847>

Burak Giray <https://orcid.org/0000-0002-3832-6634>

Gülfıdan Bitirgen <https://orcid.org/0000-0002-0509-5649>

Ali Acar <https://orcid.org/0000-0002-9074-258X>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(2):395-399) DOI: 10.31832/smj.861550

Öz

Amaç	İntrauterin gelişme geriliği olan gebelerde, sağlıklı gebelerde ve sağlıklı gebe olmayan kadınlarda optik koherens tomografi cihazı kullanılarak gözdeki koroid kalınlık ölçümünün karşılaştırılması amaçlandı.
Gereç ve Yöntem	Bu karşılaştırmalı çalışmaya Aralık 2016 ve Ocak 2018 tarihleri arasında üniversite hastanesinde gebe polikliniğine başvuran gebeler ve gebe olmayan sağlıklı kadınlar dahil edilmiştir. Çalışmaya 18-45 yaş aralığında, 31 üçüncü trimester sağlıklı gebe, 30 intrauterin gelişme geriliği olan gebe ve 30 sağlıklı gönüllü kadın katılmıştır. Çalışmaya katılan kişilerin koroid kalınlığı Enhanced Depth Imaging Optik Koherens Tomografi (EDI-OKT) yöntemiyle ölçülmüştür.
Bulgular	Çalışmaya alınan sağlıklı gebeler 33,6±3,2 hafta, intrauterin gelişme geriliği olan gebeler ise 34,2±2,8 hafta idi ve gebelik haftaları arasında anlamlı fark yoktu (p=0,420). Sağlıklı gebelerin koroid kalınlık ölçümü 357,27±59,25 µm, intrauterin gelişme geriliği olan gebelerin koroid kalınlık ölçümü 352,27±67,01 µm, sağlıklı kadınların ise 337,87±88,44 µm idi. Gruplar arasında koroid kalınlık ölçümü açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,559). Ayrıca sağlıklı gebeler ve intrauterin gelişme geriliği olan gebelerin arasında koroid kalınlık açısından fark bulunamamıştır (p=0,367).
Sonuç	İntrauterin gelişme geriliği olan gebelerin, sağlıklı gebelerin ve sağlıklı kadınların koroid kalınlık karşılaştırılmasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.
Anahtar Kelimeler	İntrauterin gelişme geriliği; koroidal kalınlık; optik koherens tomografi.

Abstract

Objective	We aimed to compare the choroidal thickness in pregnant women with intrauterine growth retardation, healthy pregnant women and healthy non-pregnant women using optical coherence tomography.
Materials and methods	Pregnant women who admitted to the pregnancy outpatient clinic and non-pregnant healthy women were included in the study at the university hospital between December 2016 and January 2018. Thirty-one healthy pregnant women, 30 pregnant women with intrauterine growth retardation, and 30 healthy women between the ages of 18-45 participated in the study. The choroidal thickness of the patients was measured by Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography (EDI-OCT) method.
Results	The mean gestational week was 33.6 ± 3.2 weeks in healthy pregnant women, 34.2 ± 2.8 weeks in pregnant women with intrauterine growth retardation. There was no significant difference between weeks of gestation (p = 0.420). Choroidal thickness were 357.27 ± 59.25 µm, 352.27 ± 67.01 µm, and 337.87 ± 88.44 µm in healthy pregnant women, pregnant women with intrauterine growth retardation, and in healthy women, respectively. There was no significant difference between the groups in terms of choroidal thickness (p = 0.559). In addition, there was no difference between healthy pregnant women and pregnant women with intrauterine growth retardation in terms of choroidal thickness (p = 0.367).
Conclusion	No significant difference was found in terms of choroidal thickness between pregnant women with intrauterine growth retardation, healthy pregnant women and healthy women.
Keywords	Intrauterine growth retardation; choroidal thickness; optical coherence tomography.

GİRİŞ

Gebelikte vasküler, immünolojik, hormonal ve metabolik değişimler meydana gelir. Bu değişim gösteren sistemlerden bir tanesi de gözdür. Gebelik gözde patolojik değişimler de meydana getirebilir veya önceden var olan göz patolojileri ağırlaşabilir. Daha önceden yapılan çalışmalarda gözde gebelik sırasında birçok değişiklik gözlenmiştir.¹⁻³ Gebelikte meydana gelen değişimler kornea duyarlılığında azalış, merkezi korneal kalınlık ve eğriliğinde artış, göz içi basınç artışı ve göz kan akımı artışıdır. Gebelikte koryoretinopati riski artmaktadır ve bunun nedeninin gebeliğe bağlı artmış damar geçirgenliği olduğu düşünülmektedir.⁴ Görüntüleme tekniklerindeki gelişmelere karşın, koroidin halen yeterli olarak görüntülenmesi mümkün olmamaktadır. Optik koherens tomografi (OKT) yakın geçmişte oftalmoloji alanında kullanıma giren, girişimsel olmayan ve temassız ölçüm yapabilen bir görüntüleme yöntemidir.⁵ OKT ışık dalgaları kullanarak retinanın yüksek çözünürlüklü ve kesitsel görüntülemesini sağlar. Yeni geliştirilen bir OKT tekniği olan EDI (enhanced depth imaging) ise, koroid kalınlığı ölçümlerine imkan vermektedir.⁶ Optik koherens tomografi retinal patolojileri daha güzel göstermekle birlikte teknolojideki gelişmelere dayanılarak koroid kalınlık ölçümünde kullanılmaya başlanmıştır.^{7,8} Gebelik koryoretinopati için risk faktörüdür. Gebelik sırasında meydana gelen fizyolojik ve patolojik değişimler koryoretinopati sıklığını artırmaktadır ve EDI-OKT bize bu değişimleri ölçme fırsatı vermektedir. Literatürde ayrıca gebe ve gebe olmayan popülasyonda, preeklampsili gebelerde koroid kalınlık EDI-OKT cihazı kullanılarak ölçüm yapılan çalışmalar mevcuttur.^{9,10}

Bizim çalışmamızda üçüncü trimester intrauterin gelişme geriliği olan gebelerde, gebe olmayan popülasyonda ve ek hastalığı olmayan üçüncü trimester gebelerde EDI-OKT cihazı kullanılarak koroid kalınlık ölçümünün karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu kesitsel tipte tanımlayıcı araştırmaya Aralık 2016 ve

Ocak 2018 tarihleri arasında üniversite hastanesinde gebe polikliniğine başvuran ve çalışmaya dahil olmayı kabul ederek sözlü/yazılı onam veren gebeler ve gebe olmayan sağlıklı gönüllüler dahil edilmiştir. Çalışmaya 18-45 yaş aralığında, 31 üçüncü trimester sağlıklı gebe, 30 intrauterin gelişme geriliği olan gebe ve 30 sağlıklı gönüllü kadın katılmıştır. Daha önceden tespit edilen bir göz hastalığı veya ek hastalığı olan kadınlar, tansiyon ölçümleri 140/90 mmHg'dan yüksek olan kadınlar, diyabet hastalığı olan kadınlar ve sigara içenler çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya katılan kişilerin koroid kalınlığı Enhanced Depth Imaging Optik Koherens Tomografi (EDI-OKT) Spectralis® cihazı kullanılarak ölçülmüştür. Her hastanın sağ gözü referans alınmıştır. Subfoveal tabaka ölçümü retina pigment epitelinin hiperrefleksif uç noktasından başlayıp koroidin en uç noktasına fovea çukurunu hizalayıp en uzun vertikal kesit alınarak yapılmıştır. Çalışmaya katılan her kişiden Helsinki bildirisine uygun sözlü ve yazılı onam alınmıştır. Çalışmanın etik kurul onayı Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesi'nden 18.11.2016 tarihinde alındı (Etik kurul onay numarası: 2016/723).

Bu çalışmada istatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences Version 15.0 (SPSS Inc. Chicago Illinois) programı kullanılarak yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra gruplar arası nicel verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

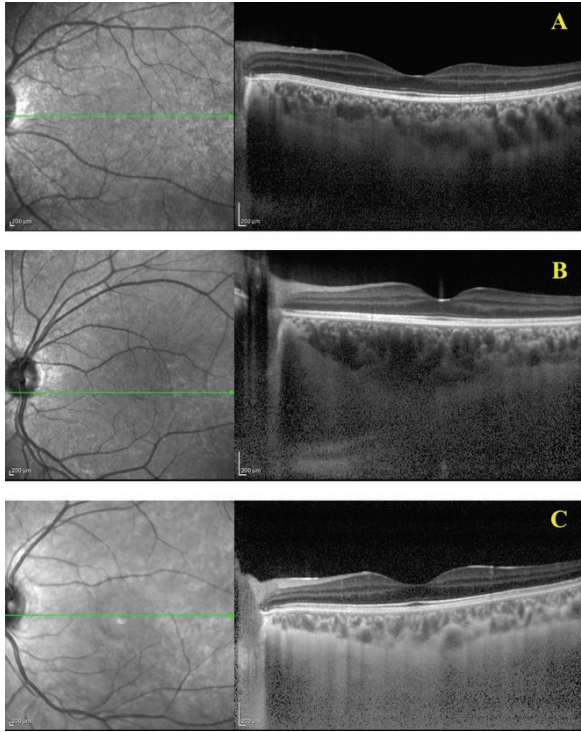
BULGULAR

Çalışmamıza 18-45 yaş aralığında 91 kişi katılmıştır. Katılan kadınların yaş ortalaması 26.96 ± 5.49 idi. Grupların yaş ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,118$) (Tablo 1). Gebelik haftalarına bakıldığında ise sağlıklı gebeler $33,6 \pm 3,2$ hafta, intrauterin gelişme geriliği olan gebeler ise $34,2 \pm 2,8$ hafta idi ve gebelik haftaları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,420$) (Tablo 1). Sağlıklı gebelerin koroid kalınlık ölçümü $357,27 \pm 59,25$ μm , intrauterin gelişme geriliği

olan gebelerin koroid kalınlık ölçümü $352,27 \pm 67,01 \mu\text{m}$, sağlıklı kadınların ise $337,87 \pm 88,44 \mu\text{m}$ idi (Tablo 1) (Figür 1). Gruplar arasında koroid kalınlık ölçümü açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,559$). Ayrıca sağlıklı gebeler ve intrauterin gelişme geriliği olan gebelerin arasında koroid kalınlık açısından fark bulunamamıştır ($p=0,367$).

Tablo 1: Hastaların yaşları, gebelik haftaları ve koroid kalınlık değerleri.

	Sağlıklı gebeler (n=31)	İntrauterin gelişme geriliği olan gebeler (n=30)	Sağlıklı kadınlar (n=30)	P
Yaş	25,94 $\pm 4,62$	26,33 $\pm 4,69$	28,63 $\pm 6,70$	0,118
Gebelik haftası	33,6 $\pm 3,2$	34,2 $\pm 2,8$	-	0,420
Koroid kalınlığı (μm)	357,27 $\pm 59,25$	352,27 $\pm 67,01$	337,87 $\pm 88,44$	0,559



Figür 1: Optik koherens tomografi kullanılarak koroid kalınlık ölçümünü gösteren tablo (A: Sağlıklı kadın, B: Sağlıklı gebe, C: İntrauterin gelişme geriliği olan gebe).

TARTIŞMA

OKT teknolojisindeki gelişmeler koroid kalınlık ölçümünün değerlendirilmesini kolaylaştırmıştır. Çalışmamızda koroid kalınlık değerlendirilmesi EDI-OKT cihazı kullanılarak yapılmıştır. Gözdeki koroid kalınlığı birtakım faktörlerden etkilenmektedir. Örneğin yaşın artmasıyla beraber koroid kalınlığının azaldığı literatürdeki çalışmalarda gösterilmiştir.^{8,11,12} Ayrıca birtakım çalışmalar da göstermiştir ki gözdeki kırılma kusurları da koroid kalınlığını etkilemektedir. Özellikle miyop hasta grubunda kırılma derecesi ve aksiyal uzunluk azalması koroid kalınlığını azalttığı gösterilmiştir.^{13,14} Bizim çalışmamızda hiçbir hastada gözde kırılma kusuru yoktu. Ayrıca uveal efüzyon sendromu, santral seröz retinopati, Vogt-Koyanagi-Harada hastalığı, polipoidal koroid damar hastalığı ve diabetes mellitus gibi hastalıklarda da koroid tabaka etkilenmektedir.¹⁵⁻¹⁷

Gebelik özel bir dönemdir. Gebelikte hormonal, hemodinamik, kardiyovasküler, metabolik ve immünolojik değişimler meydana gelir. Gebelikte birinci trimesterden itibaren periferik damar direncinde azalma saptanır. Üçüncü trimesterde periferik damar rezistansı en azdır ve üçüncü trimestere kadar kan volümü de artmaktadır. Buna rağmen, retinal pigment epiteline oksijen ve besin sağlayan ve vücutta en yüksek kan akımlarından birine sahip olan koroidal tabakanın kalınlığının bir çalışmada gebeliğin 32-37 haftalarında 6-8 haftalığa göre azaldığı saptanmıştır.¹⁸ Koroidal kalınlıktaki azalış kanın vital organlara yönelmesinden kaynaklanabilir.¹⁹ Ayrıca preklampsi ve eklampside posterior segmentte damarsal değişimler meydana gelmektedir. Preeklampsi, gebelerde retinal fonksiyon bozuklukları ve koroidal dolaşım bozukluklarına neden olabilir.^{9,10} Sonuç olarak koroidal iske mi ve damarsal geçirgenlik artışı ve retina altındaki boşlukta ciddi sıvı birikimi olur. Gebelikte meydana gelen bu hemodinamik değişimler koroidal kalınlığın değişime uğrayabileceği fikrini ortaya çıkarmıştır. Bu nedenle bizim çalışmamızda da intrauterin gelişme geriliği olan gebelerde ve sağlıklı gebelikte koroid kalınlık ölçümü farkı araştırılmış, intrauterin gelişme geriliğinde damar direncinde artış olduğu için koroidal

kalınlıkta değişkenlik saptanabileceği düşünülmüştür. Ancak çalışmamızda intrauterin gelişme geriliği olan gebelerde, normal gebelerde ve normal sağlıklı popülasyonda koroidal kalınlık açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Takahashi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise gebe olan kadınlar ile gebe olmayan kadınlar arasında subfoveal ve parafoveal koroidal tabakanın kalınlığı arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.²⁰ Ancak başka bir çalışmada subfoveal koroidal kalınlık gebe olanlarda gebe olmayan kontrol grubundan anlamlı derecede ince bulunmuştur.²¹ Kara ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada ise gebe ve gebe olmayan grup arasında subfoveal koroid kalınlık ölçümlerini karşılaştırdılar ve diğer çalışmaların aksine gebe kadınlarda subfoveal koroidal kalınlığın daha fazla olduğunu rapor ettiler.²² Taradaj ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise üçüncü trimesterde koroidal kalınlığı doğum sonrası altıncı haftaya göre daha ince bulmuşlardır.²³ Mevcut çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Nispeten küçük örneklem büyüklüğü çalışmamızın kısıtlılığı olarak gösterilebilir. Az hasta sayısından dolayı arada fark çıkmamış olabileceği de düşünülmelidir.

Sonuç olarak, üçüncü trimester intrauterin gelişme geriliği olan gebelerin, üçüncü trimester sağlıklı gebelerin ve sağlıklı kadınların koroid kalınlık karşılaştırılmasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Çıkar Çatışması

Yazarların makalede geçen ürün, firma ya da cerrahi/tıbbi tedavi yöntemleriyle hiçbir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Hasta Onamı

Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam almıştır.

Etik kurul onayı

Çalışmanın etik kurul onayı Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesi'nden 18.11.2016 tarihinde alındı (Etik kurul onay numarası: 2016/723).

Kaynaklar

1. Errera MH, Kohly RP, da Cruz L. Pregnancy-associated retinal diseases and their management. *Surv Ophthalmol* 2013;58(2):127-42.
2. Rhee P, Dev S, Mieler WF. The development of choroidal neovascularization in pregnancy. *Retina* 1999;19(6):520-4.
3. Polizzi S, Mahajan VB. Intravitreal anti-VEGF injections in pregnancy: case series and review of literature. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015;31(10):605-10.
4. Pole C, Gaw Stephanie SL, Tsui Irena I. Utility of optical coherence tomography angiography in pregnancy-associated central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2020;20:100979.
5. Yeoh J, Rahman W, Chen F, Hooper C, Patel P, Tufail A, et al. Choroidal imaging in inherited retinal disease using the technique of enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248(12):1719-28.
6. Spaide RF, Koizumi H, Pozonni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2008;146(4):496-500.
7. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol* 2009;147(5):811-5.
8. Regatieri CV, Branchini L, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal imaging using spectral-domain optical coherence tomography. *Retina* 2012;32(5):865-76.
9. Ferreira BFA, Kreuz AC, Diniz PM, Rocha JVSS, Pimentel SLG. Spontaneous outer retinal layer recovery in a case of hypertensive choroidopathy secondary to pre-eclampsia: a multimodal evaluation. *Arq Bras Oftalmol* 2019;82(6):522-7.
10. Jiang MS, Xu XL, Yang T, Li F, Zhang XD. Comparison of Choroidal Thickness in Preeclamptic, Healthy Pregnant, and Nonpregnant Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmic Res* 2019;62(1):1-10.
11. Ikuno Y, Kawaguchi K, Nouchi T, Yasuno Y. Choroidal thickness in healthy Japanese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:2173-6.
12. Agawa T, Miura M, Ikuno Y, Makita S, Fabritius T, Iwasaki T, et al. Choroidal thickness measurement in healthy Japanese subjects by three-dimensional high-penetration optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:1485-92.
13. Fujiwara T, Imamura Y, Margolis R, Slakter JS, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol* 2009;148:445-50.
14. Nishida Y, Fujiwara T, Imamura Y, Lima LH, Kurosaka D, Spaide RF. Choroidal thickness and visual acuity in highly myopic eyes. *Retina* 2012;32:1229-36.
15. Maruko I, Iida T, Sugano Y, Ojima A, Sekiryu T. Subfoveal choroidal thickness in fellow eyes of patients with central serous chorioretinopathy. *Retina* 2011;31(8):1603-8.
16. Harada T, Machida S, Fujiwara T, Nishida Y, Kurosaka D. Choroidal findings in idiopathic uveal effusion syndrome. *Clin Ophthalmol* 2011;5:1599-601.
17. Baltmr A, Lightman S, Tomkins-Netzer O. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome - current perspectives. *Clin Ophthalmol* 2016;10:2345-61.
18. Temel E, Kocamış Ö, Aşıkçarıp N, Örnek K, Arıöz O. Evaluation of choroidal thickness and choroidal vascularity index during pregnancy. *Can J Ophthalmol* 2021;S0008-4182(20)30836-X.
19. Whittaker PG, Macphail S, Lind T. Serial hematologic changes and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1996;88:33-9.
20. Takahashi J, Kado M, Mizumoto K, Igarashi S, Kojo T. Choroidal thickness in pregnant women measured by enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Jpn J Ophthalmol* 2013;57(5):435-9.
21. Su L, Taweebanjongsin W, Gaw SL, Rabina G, Satta SR, Tsui I. Evaluation of the Choroid in Women with Uncomplicated Pregnancy. *Transl Vis Sci Technol* 2020;9(9):24.
22. Kara N, Sayin N, Pirhan D, Vural AD, Araz-Ersan HB, Tekirdag AI, et al. Evaluation of subfoveal choroidal thickness in pregnant women using enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Curr Eye Res* 2014;39(6):642-7.
23. Taradaj K, Ginda T, Maciejewicz P, Suchonska B, Wielgos M, Kecik D, et al. Does pregnancy influence eye parameters? Assessment of choroidal thickness using EDI-OCT before and after labour depending on the way of delivery method. *Ginekol Pol* 2020;91(11):668-73.

İskemik ve Hemorajik İnme Hastalarında Kan Lipid Parametrelerinin Karşılaştırılması ve Mortalite ile İlişkisi

Comparison of Blood Lipid Parameters in Patients with Ischemic and Hemorrhagic Stroke and Its Relationship with Mortality

Fettah Eren¹, Kamile Yücel²

¹ Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji A.D., Konya, Türkiye

² KTO Karatay Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksek Okulu, Tıbbi Biyokimya, Konya Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Kamile Yücel

KTO Karatay Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksek Okulu, Konya

T: +90 505 779 98 83 E-mail: kamile_yucel@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 29.12.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 11.06.2021

Orcid:

Kamile Yücel <https://orcid.org/0000-0003-4088-8932>

Fettah Eren <https://orcid.org/0000-0001-6834-0827>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(2):400-408) DOI: 10.31832/smj.849225

Öz

Amaç	Çalışmada iskemik ve hemorajik inme hastalarında kan lipid parametrelerinin değerlendirilmesi ve mortalite ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.
Gereç ve Yöntem	Retrospektif özellikte, kesitsel ve hastane temelli klinik bir çalışma olarak planlandı. İskemik ve hemorajik inme tanısı klinik bulgular, beyin difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile konfirme edildi. Hastane içi inme mortalite oranları hesaplandı. Hastaların serum lipid profili (trigliserid, total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol) incelendi.
Bulgular	Çalışmada 60 iskemik ve 50 hemorajik inme hastası dahil edildi. İskemik ve hemorajik inme gruplarında diyabetes mellitus (DM) ve koroner arter hastalığı (KAH) sıklığı benzerdi (sırasıyla p: 0,649, p: 0,919). Hipertansiyon hemorajik inme grubunda daha sıktı (p: 0,006). Mortalite oranları iskemik inmede %10 (n: 6), hemorajik inmede %36 (n: 18) idi. İskemik inme ve hemorajik inmede serum lipid seviyeleri karşılaştırıldığında, total kolesterol iskemik inme grubunda yüksekti (p: 0,003). Trigliserit, HDL ve LDL kolesterol seviyesi benzerdi (sırasıyla, p: 0,929, p: 0,443, p: 0,133). Mortalite ile seyreden tüm inme hastalarında serum trigliserid ve total kolesterol seviyesi daha düşüktü (p=0,047, p=0,002). Diğer parametreler benzerdi.
Sonuç	Çalışmamızda serum total kolesterol seviyesi iskemik inme hastalarında daha yüksektir. Hipertansiyon hemorajik inmede daha sıktır. Trigliserit ve total kolesterol düşüklüğü inme hastalarında kısa dönem mortalite ile ilişkilidir.
Anahtar Kelimeler	Hemorajik inme; iskemik inme; lipidler; prognoz; risk faktörleri

Abstract

Objective	The aim of this study is to evaluate blood lipid parameters in patients with ischemic and hemorrhagic stroke and its relationship with mortality.
Materials and methods	For the study, patients with acute ischemic stroke and hemorrhagic stroke who received inpatient treatment in the neurology clinic between January 2017 and October 2020 were retrospectively analyzed. In-hospital ischemic and hemorrhagic stroke mortality rates were calculated. The lipid profile of the patients (triglyceride, total cholesterol, HDL cholesterol and LDL cholesterol) was evaluated with blood samples taken after 12 hours of fasting.
Results	There were 60 ischemic and 50 hemorrhagic stroke patients in the study. The frequency of diabetes mellitus (DM) and coronary artery disease (CAD) were similar in groups with ischemic and hemorrhagic stroke (p: 0,649, p: 0,919, respectively). Hypertension was higher in the hemorrhagic stroke group (p: 0,006). Mortality rates were 10% (n: 6) in ischemic stroke and 36% (n: 18) in hemorrhagic stroke. Comparison of serum lipid levels in ischemic stroke and hemorrhagic stroke; Total cholesterol was higher in ischemic stroke group (p: 0,003). Triglyceride, HDL, and LDL cholesterol levels were similar in groups (p: 0,929, p: 0,443, p: 0,133, respectively). Serum triglyceride and total cholesterol levels were lower in all stroke patients with mortality (p: 0,047, p: 0,002). Other parameters were similar.
Conclusion	Serum total cholesterol level is higher in patients with ischemic stroke. Hypertension is more common in hemorrhagic stroke. Low triglycerides and low total cholesterol are associated with short-term mortality in patients with stroke.
Keywords	Hemorrhagic stroke; ischemic stroke; lipids; prognosis; risk factors

GİRİŞ

İnme, beynin bir bölgesinin iskemi veya kanama sonucu kalıcı ya da geçici olarak etkilenmesiyle ortaya çıkan, dizabilite ve mortalite oranları yüksek ciddi bir hastalıktır.^{1,2} İnme etyolojisine göre yapılan sınıflandırmalar iskemik ve hemorajik olmak üzere 2 sınıfa ayrılır. Batı toplumlarında inmenin yaklaşık %85'i iskemi, %15'i hemorajik nedeniyle meydana gelmektedir.²⁻⁴ Ülkemizde ise yapılan çok merkezli çalışmada iskemik inmenin %72, hemorajik inmenin %28 oranda görüldüğü bildirilmiştir.⁵ İskemik inme, fokal, serebral, spinal veya retinal iskemi sonucu gelişen nörolojik disfonksiyon durumudur. Hemorajik inme ise vasküler bir olay sonucu arteriyel veya venöz kanın ani olarak beyin dokusu içine geçişi ile ortaya çıkan klinik tablodur. Tüm inmeler içinde iskemik inmelerden daha az görülmesine karşın daha mortal seyrettiği bilinmektedir. Bu durum, damar dışına çıkan kan miktarı, hematoma kitle etkisi, yaygınlığı ve lokalizasyonu ile yakından ilgili olup ölüm oranı %25- 60 arasında değişir.⁶⁻⁹

İnme için risk faktörlerini inceleyen epidemiyolojik çalışmalarda yaş, cinsiyet, aile öyküsü ve genetik faktörler değiştirilemeyen risk faktörleri arasında, hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), kalp-damar hastalıkları, ateroskleroz, obezite, sigara ve alkol kullanımı ise değiştirilebilir risk faktörleri arasında yer almaktadır. İnme insidansının düşürülmesinde, değiştirilebilir risk faktörlerinin önlenmesi ve azaltılması çok önemlidir.¹⁰⁻¹²

İnme riski yaşla birlikte artmakta, erkeklerde ve siyah ırkta daha fazla görülmektedir.^{13,14} Sigara kullanımını ve aşırı alkol alımını kuvvetli risk faktörleri arasında gösteren güçlü kanıtlar vardır. Bunlar diğer risk faktörlerinin etkisini de (özellikle düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonu) arttırabilmektedir.^{13,15} Risk faktörlerinden DM, ateroskleroza karşı oluşan duyarlılığı arttırarak mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır.^{16,17} Hipertansiyon ise hem iskemik hem de hemorajik inme için düzeltilebilir major risk faktörleri arasındadır. Prevalansının çok sık olması ve tedavi edilmesi halinde inme riskini azaltması açısından

hipertansiyon değiştirilebilen önemli risk faktörüdür.^{10,18,19} Ateroskleroz, sinsice ilerleyen, immüno-inflamatuvar bir hastalıktır. Miyokard infarktüsü ve inme aterosklerozun en kötü sonuçları arasındadır. Serum yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyi iskemik inme arasındaki ters korelasyon gösterilmiştir. Artmış plazma LDL kolesterol konsantrasyonu ve azalmış HDL kolesterol konsantrasyonu ateroskleroz gelişiminde primer risk faktörüdür. Tersine hemorajik inme azalmış serum kolesterol düzeyi ile ilişkilendirilmiştir.²⁰⁻²³

Bu bilgiler ışığında, iskemik inme ve hemorajik inme hastalarının, eşlik eden hastalıklarını ve kan lipid parametrelerini karşılaştırmayı, bu durumun mortalite ile ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma hastane temelli, kesitsel ve retrospektif özellikle klinik bir araştırmadır. Ocak 2017- Ekim 2020 tarihleri arasında nöroloji kliniğinde yatarak tedavi alan inme hastaları incelendi. Hastalarda klinik ve nöro-radyolojik değerlendirme yapıldı. Klinik ve nörolojik muayenede bilinç durumu, kas gücü, duyuşal, görsel, serebellar semptomlar ve kraniyal sinir bulguları incelendi. İskemik inme tanısı klinik özellikler ve başvuru semptomları yanında difüzyon manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile konfirme edildi. Hemorajik inme tanısı ise acil serviste hastaneye ilk başvuru sırasında çekilen bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ile ortaya konuldu. Hastalar iskemik inme ve hemorajik inme olarak 2 gruba ayrıldı. Anterior ve/veya posterior serebral bölge lokalizasyonundaki iskemi ve hemorajik durumu klinik ve nöro-görüntüleme tetkikleri ile birlikte değerlendirildi. Hastalar inme lokalizasyonuna göre de 2 gruba (anterior ve/veya posterior) ayrıldı. İskemik inme nedeni ile intravenöz trombolitik tedavi ve nörovasküler girişimsel tedaviler uygulanan hastalar da çalışmaya alınmadı. Hastalarda başvuru anındaki kronik hastalıkları (HT, DM, KAH), sigara ve alkol bağımlılık durumları hasta ve/veya hasta yakınından alınan bilgiler ve kullanmakta olduğu tedaviler değerlendirilerek ortaya konuldu. Hiper-

lipidemi özgeçmiş olan, başvuruda veya öncesinde anti-hiperlipidemik tedavi alan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların kan lipid değerleri (trigliserid, total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol) 12 saat açlık sonrası, saat 5:00-08:00 arası alınan kan örnekleri ile incelendi. Kan örnekleri hastaların yatışından sonraki gün antebra-kial ven yolu ile elde edildi. Hastane süreci sırasında takip-lerinde eksitus nedeni ile kaybedilenler ve taburcu edilen hastalar 2 gruba ayrılarak primer sonlanım noktası olarak kabul edildi. Hastane içi mortalite oranı = [iskemik veya hemorajik inme nedeni ile hastanede yatış sürecinde ex olan hastalar/bu tanılar ile hastanede yatarak tedavi alan hastalar) x 100] formülü kullanılarak hesaplandı.

Çalışma için KTO Karatay Üniversitesi, Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan onay alındı (Sayı: 2020/009, Tarih: 15.12.2020).

İstatistiksel Analiz

Veri toplama aşaması sonunda elde edilen veriler bilgi-sayar ortamına aktarılarak analiz edildi. Analiz için SPSS for Windows version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Sayısal verilerin özetlenmesinde; aritmetik ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri, kategorik verilerin özetlenmesinde frekans dağılımları ve yüzdelikler kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi veya Fisher testi kullanıldı. Sayısal verilerle grup ve cinsiyet değişkenleri arasındaki ilişki Student- T ve Man-Whitney U testleri ile değerlendirildi. Sayısal verilerin korelasyonları Spearman korelasyon katsayısı ile analiz edildi. Prognoz üzerine kategorik verilerin etkisini incelemek için binary lojistik regresyon analizi kullanıldı. Model uyumu için Hosmer – Lemeshov testi kullanıldı. Değişkenin bağımlı değişken üzerine ortak etkisini ölçmek için iki-yönlü varyans analizi kullanıldı. ROC analizi sonucu eğri altında kalan alan (AUC) olarak verildi. İstatistiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi %5

olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya iskemik inme (n: 60) ve hemorajik inme (n: 50) tanısı ile takip edilen 110 hasta dahil edildi. Çalışmada 36-93 yaş arasında 48 kadın ve 62 erkek hasta vardı ve hastaların %55'i 65 yaş üzerindediydi. Gruplar arasında yaş ortalaması (z= -1,192, p: 0,233) ve cinsiyet (X²= 0,005, p: 0,944) açısından anlamlı bir fark yoktu. 27 hastada sigara ve 7 hastada alkol kullanımı vardı. İskemik inme grubunda 15 (%25) DM, 16 (%26,6) HT, 8 (%13,3) KAH yer alırken, hemorajik inme grubunda 10 (%20) DM, 24 (%54) HT, 7 (%14) KAH vardı. Gruplar arasında DM ve KAH sıklığı açısından fark bulunmazken, HT hemorajik inme grubunda daha sıkı (sırasıyla, X²= 0,388, p: 0,649, X²= 0,010, p: 0,919, X²= 8,558, p: 0,006). Grupların temel karakteristikleri Tablo 1' de verildi.

Hastaların prognozuna bakıldığında 110 hastadan 86'sı eksterne edilmiş olup, 24 hasta ise exitus nedeniyle kaybedildi. İskemik inme grubunda 6, hemorajik inme grubunda ise 18 hasta ex oldu. Hastane içi mortalite oranı iskemik inmede %10, hemorajik inmede ise %36 olarak hesaplandı. Hastalar taburcu ve exitus durumlarına göre değerlendirildiğinde yaş, LDL kolesterol, HDL kolesterol açısından gruplararası anlamlı fark yoktu (sırasıyla, p: 0,347, p: 0,068, p: 0,893). Trigliserit ve total kolesterol mortal seyreden hasta grubunda daha düşüktü (sırasıyla, p: 0,047, p: 0,002). Hastaların prognoz durumuna göre ayrıntılı kan lipid değerleri Tablo 2. de özetlendi.

Prognoz üzerinde inme tipi, HT varlığı, cinsiyet, DM varlığı, KAH varlığı, sigara, alkol kullanımının etkilerini incelemek için binary lojistik reg kullanıldı. Model uyumu iyiydi ve Hosmer lemeshov test sonucu 0.866 olarak bulundu. Prognoz üzerinde inme tipi (p =0,000) ve HT (p =0,032) etkisi anlamlı bulundu. Hemorajik inme 7,388, HT varlığı 3,326 kat mortalite riski oluşturmaktaydı (Tablo 3).

Tablo 1. İskemik ve hemorajik inme gruplarının demografik özellikleri

Değişkenler	Toplam (n: 110)	İskemik inme (ort ± SS) (n: 60)	Hemorajik inme (ort ± SS) (n: 50)	p değeri	X ²
Yaş ortalaması	64,31±15,18	65,73±15,86	62,62±14,29	0,233	
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	48/62	26/34	22/28	0,944	0,005
Sigara (V/Y)	27/83	17/43	10/40	0,377	1,023
Alkol (V/Y)	7/103	2/58	5/45	-	-
DM (V/Y)	25/85	15/45	10/40	0,649	0,388
HT (V/Y)	43/67	16/44	27/23	0,006*	8,558
KAH (V/Y)	15/95	8/52	7/43	0,919	0,010
Prognoz (E/T)	24/86	6/54	18/32	0,001*	10,808

n: Olgu sayısı, SS: Standart sapma, V: Var, Y: Yok, DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, E: Exitus, T: Taburcu, -: sayı az olduğu için istatistiksel kıyaslamaya uygun değil, *p<0,05 istatistiksel anlamlı

Tablo 2. İskemik ve hemorajik inme hastalarında kısa dönem prognoz ile kan lipid parametreleri arasındaki ilişki

Değişkenler	İskemik inme		Hemorajik inme		P
	Eksitus (6)	Taburcu (54)	Eksitus (18)	Taburcu (32)	
Yaş	74,66±11,32	64,74±16,006	64,27±16,25	61,68±13,24	0,354
Trigliserit (mg/dL)	125,66±57,32	121,90±62,59	91,50±31,79	141,25±66,41	0,089
Total kolesterol (mg/dL)	158,83±33,31	174,29±42,55	137,94±26,96	159,78±30,47	0,740
LDL kolesterol (mg/dL)	98,30±31,42	110,30±38,16	90,56±26,19	103,47±34,58	0,960
HDL Kolesterol (mg/dL)	36,66±6,47	39,31±8,64	40,50±7,80	39,40±6,31	0,360

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, *p<0,05 istatistiksel anlamlı

Tablo 3. Binary lojistik regresyon modeline göre prognozla ilişkili değişkenler

	β	S.E.	Wald	Sig.	Exp (B)	95% C.I.for EXP (B)	
						Lower	Upper
İskemik-hemorajik inme	2,00	0,565	12,534	0,000	0,233	2,442	22,355
Hipertansiyon varlığı	1,202	0,561	4,590	0,032	3,326	1,108	9,986

İskemi lokalizasyonları ise 91 adet anterior vasküler alan, 15 adet posterior vasküler alan ve 4 adet anterior-posterior vasküler alan şeklindeydi. İskemi lokalizasyonuna göre lipid parametreleri açısından gruplar arasında yapılan kıyaslamada anlamlı bir fark yoktu (p>0,05).

Lipid parametreleri açısından gruplar karşılaştırıldığında; iskemik inme ve hemorajik inme grupları arasında total kolesterolün iskemik inme grubunda yüksek olmasından kaynaklı anlamlı fark elde edilirken (p: 0,003), trigliserit, HDL kolesterol ve LDL kolesterol açısından gruplar arası anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla, p: 0,929, p: 0,443, p: 0,133). Grupların lipid profilleri açısından karşılaştırılma-

sı Tablo 4'te verildi.

Lipid parametreleri açısından korelasyonlar incelendiğinde iskemik inme ve hemorajik inme grubunda trigliserit ve HDL arasında negatif korelasyon (sırasıyla, r=-0,479, p=0,000, r=-0,439, p=0,001), total kolesterol ve LDL arasında ise iskemik inmede güçlü pozitif korelasyon, hemorajik inmede orta derece güçlü pozitif korelasyon görüldü (sırasıyla, r=0,877, p=0,000, r=0,646, p=0,000). LDL kolesterol ve trigliserit arasında her iki grupta da anlamlı bir korelasyon görülmedi. Grupların lipid profilleri açısından korelasyon sonuçları Tablo 5'te, total kolesterol ve LDL kolesterol korelasyon grafikleri ise Şekil 1 ve 2'de verildi.

Tablo 4. İskemik ve hemorajik inme gruplarının lipid profili açısından karşılaştırılması

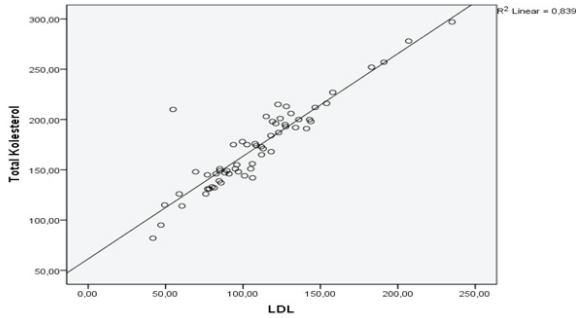
Değişkenler	İskemik inme (ort ± SS) (n: 60)	Hemorajik inme (ort ± SS) (n: 50)	P
Trigliserit (mg/dL)	122,28 ± 61,63	123,34 ± 61,02	0,929
Total kolesterol (mg/dL)	172,75 ± 41,74	151,92 ± 30,85	0,003*
HDL kolesterol (mg/dL)	39,05 ± 8,44	39,80 ± 6,83	0,443
LDL kolesterol (mg/dL)	109,10 ± 37,48	98,83 ± 32,15	0,133

n: Olgu sayısı, SS: Standart sapma, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, *p<0,05 istatistiksel anlamlı

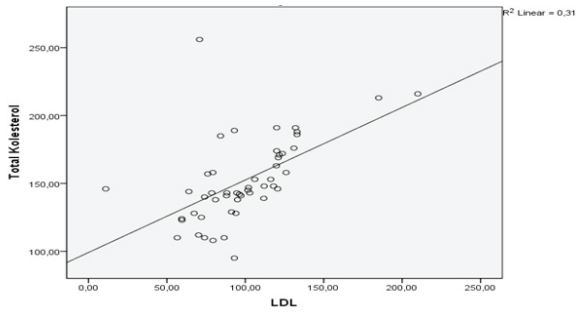
Tablo 5. İskemik ve hemorajik inme gruplarının lipid profilleri açısından korelasyon sonuçları

Gruplar		Trigliserit	Total kolesterol	HDL kolesterol	LDL kolesterol
İskemik İnme	Trigliserit	-	r=0,392	r=-0,479	r=0,219
			p=0,002	p=0,000	p=0,092
	Total kolesterol	r=0,392	-	r=0,195	r=0,877**
		p=0,002		p=0,136	p=0,000
	HDL kolesterol	r=-0,479	r=0,195	-	r=0,229
		p=0,000	p=0,136		p=0,079
	LDL kolesterol	r=0,219	r=0,877**	r=0,229	-
		p=0,092	p=0,000	p=0,079	
Hemorajik inme	Trigliserit	-	r=0,235	r=-0,439	r=-0,132
			p=0,100	p=0,001	p=0,361
	Total kolesterol	r=0,235	-	r=0,169	r=0,646*
		p=0,100		p=0,240	p=0,000
	HDL kolesterol	r=-0,439	r=0,169	-	r=0,330
		p=0,001	p=0,240		p=0,019
	LDL kolesterol	r=-0,132	r=0,646*	r=0,330	-
		p=0,361	p=0,000	p=0,019	

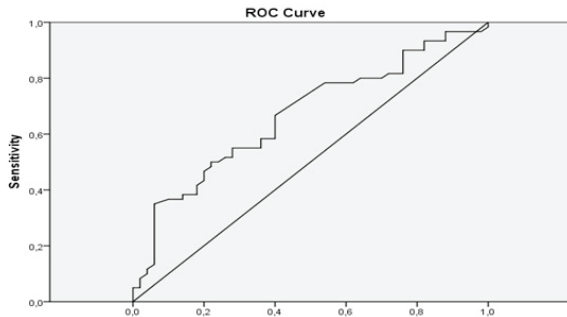
Yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alan trigliserit, total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol için sırasıyla 0,487, 0,668, 0,583 ve 0,458 olarak bulundu ve sadece kolesterol için anlamlı fark elde edildi ($p:0,002$). Total kolesterol için ROC grafiği Şekil 3'te verildi.



Şekil 1. İskemik inme grubunda total kolesterol-LDL kolesterol korelasyon grafiği



Şekil 2. Hemorajik inme grubunda total kolesterol-LDL kolesterol korelasyon grafiği



Şekil 3: Total kolesterole ait ROC analiz grafiği

TARTIŞMA

İnme nörolojik hastalıklar içinde oldukça sık görülen ciddi bir halk sağlığı problemidir ve yaşla birlikte artış gösterir. Erkeklerde kadınlara oranla fazla görülmektedir. Mevcut çalışmamızda iskemik inme grubunda yaş ortalaması $65,73 \pm 15,86$, hemorajik inme grubunda $62,62 \pm 14,29$ idi. Çalışmamızda hem iskemik hem de hemorajik inme grubunda erkek hasta sayısı kadın hasta sayısından fazla bulundu. Toplumların kendine ait özellikleri inme yaş ortalamasını ve cinsiyet farklılıklarını etkilese de sonuçlarımız diğer çalışmalarla uyumludur.^{8,9,11} Sigara içmenin inme riskini arttırdığı özellikle hemorajik inmeyi arttırdığını belirten çalışmalar bulunmaktadır. Alkol tüketimi ise HT ve hiperkoagülabilite durumuna yol açtığı için inme riskini de arttırmaktadır.¹¹⁻¹⁴ Bizim çalışmamızda ise iskemik inmede sigara içme oranı hemorajik inmeye göre daha fazla olsa da sigara ve alkol kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Ancak çalışmamızda kontrol grubu olmadığı için genel popülasyonla karşılaştırma yapılmamıştır.

İnme etyolojisinin araştırıldığı çalışmalar, eşlik eden hastalıklar açısından hastalarda DM ve HT'nin ciddi risk faktörleri arasında olduğunu göstermektedir. DM'nin inme riskini 1-3 kat arasında arttırdığı bildirilmiştir. Kuusisto ve ark. 3,5 yıl boyunca diyabeti olan 229 ve diyabeti olmayan 1298 kişiyi takip etmişler ve diyabetlilerde inme oranını % 6,1, diyabeti olmayanlarda da %3,4 olarak bildirmişlerdir.²⁴ Bazı çalışmalar, özellikle iskemik inme grubunda DM ve HT oranını yüksek bulmuştur.^{6,7} Çalışmamızda diyabet ve HT açısından risk faktörleri incelendiğinde iskemik inme grubunda DM (%25), hemorajik inme grubunda ise HT (% 54) fazla bulunmuştur, fakat gruplararası DM açısından farklılık anlamlı değilken, HT açısından anlamlı fark elde edilmiştir. Bazı çalışmalar, hipergliseminin ve DM'nin inme hastalarında prognozu kötüleştirdiğini vurgulamıştır.^{6,8,16} Snarska ve arkadaşları 2015 yılında iskemik ve hemorajik inmeli 766 hastayla gerçekleştirdikleri çalışmada exitus görülen hastaların kan glukoz değerinin, exitus görülmeyenlere göre oldukça yüksek olduğunu

($p < 0.001$) ve hipergliseminin kötüleşen klinik durumla korele olduğunu belirtmişlerdir.²⁵ Literatürde inme görülen hastalarda exitus oranı %12,7-33 arasında değişmektedir. Bizim çalışmamızda bu oran %27 idi. Hemorajik inme grubunda iskemik inme grubuna göre exitus oranı daha fazlaydı. Hemorajik inme 7,388 kat, HT varlığı 3,326 kat ölüm riski oluşturmaktaydı. Hemorajik inme grubumuzda HT sıklığının daha fazla olmasının prognozu kötüleştirdiğini düşünmekteyiz.

Lipid parametreleri ile inme arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda incelenmiştir ve genel olarak yüksek total kolesterol, LDL kolesterol ve düşük HDL kolesterol düzeyinin artmış iskemik inme riski ile ilişkili olabileceğini öne sürmektedir. Hiperlipidemi damarların intima tabakasında lipid birikimi sonucu ateroskleroza sebep olmakta, ateroskleroz da inme için zemin oluşturmaktadır.^{11,20,21} Bang ve arkadaşları, kolesterolün damar sistemi üzerinde etkilerinin bulunduğunu, normal zar akışkanlığı için gerekli olduğunu ve yeterli kolesterol seviyelerinin damarların bütünlüğünü ve yırtılmaya karşı direncini korumak için önemli olabileceğini bildirmiştir.²⁶ Iribarren ve ark. yaşlı erkeklerde düşük serum kolesterol seviyesi (özellikle < 178 mg/dL) ile hemorajik inme arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir.²⁷ Dayton ve arkadaşları total kolesterol seviyeleri ve inme riski arasında net bir korelasyon bulunmadığını belirtmişlerdir.²⁸ Bizim çalışmamızda da hemorajik inme grubunda total kolesterol seviyeleri diğer gruba göre anlamlı düşük bulunmuştur. Yüksek total kolesterol düzeylerinin inme mekanizması üzerindeki etkisi hakkında çalışmalar metodolojik farklılıklar nedeniyle farklı sonuçlar sunmaktadır. Ancak genel olarak bizim çalışmamızda da iskemik inmede total kolesterol seviyesinin hemorajik inmeye göre anlamlı olarak yüksek olması literatür verilerini desteklemektedir.

HDL kolesterol, özellikle kolesterolün periferik dokulardan karaciğere taşınmasında, metabolizmasında ve ateroskleroz gelişme riskinin azaltılmasında önemlidir. 1975 yılında başlatılan Copenhagen City Heart Study çalışmasında

HDL kolesterol düzeyindeki her 1 mmol/L artışın inme vakalarında %47'ye kadar azalma sağladığı gösterilmiştir.²⁹ Kim ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada ise HDL kolesterol düzeyi iskemik inmeli hastalarda kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur ($p < 0,05$).⁷ Pedro-Botet ve Hachinski, LDL kolesterol seviyeleri ile iskemik inme riski arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır.^{30,31}

Bizim çalışmamıza benzer nitelikte olan çalışmalar incelendiğinde ise; Pandey ve arkadaşlarının 2016 yılında 162 inme (100 iskemik ve 62 hemorajik), 101 kontrol grubu ile gerçekleştirdikleri çalışmada kontrol grubuna göre inme grubunda (iskemik ve hemorajik toplam) total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit anlamlı yüksek, HDL kolesterol ise anlamlı düşük bulunmuştur (sırasıyla $p: 0,016$, $p: 0,04$, $p: 0,001$, $p: 0,010$). Aynı çalışmada, iskemik inme grubunda hemorajik inme grubuna göre total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit ve HDL kolesterol düzeyleri anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p: 0,004$, $p: 0,005$, $p: 0,004$, $p: 0,025$, $p: 0,001$).³² Bharosay ve arkadaşlarının 2013 yılında 90 iskemik inme grubu, 60 hemorajik inme grubu ve 101 sağlıklı kontrol grubu ile gerçekleştirdikleri çalışmada, kontrol grubuna göre inme grubunda (iskemik ve hemorajik toplam) total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit anlamlı yüksek, HDL kolesterol ise anlamlı düşük bulunmuştur (hepsi için $p < 0,001$). Aynı çalışmada, iskemik inme grubunda hemorajik inme grubuna göre total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri anlamlı yüksek, HDL kolesterol düzeyleri ise anlamlı düşük bulunmuştur (sırasıyla $p: 0,000$, $p: 0,000$, $p: 0,000$, $p: 0,025$).³³ Mevcut çalışmamızda ise iskemik inme ve hemorajik inme gruplarımız arasında trigliserit, HDL ve LDL kolesterol açısından anlamlı fark yokken, iskemik inme grubunda total kolesterol seviyeleri hemorajik inme grubuna göre yüksekti ve aradaki fark anlamlıydı. 2019 yılında Rist ve arkadaşlarının 27,937 kadın katılımcıyla gerçekleştirdikleri kohort çalışma, total kolesterol ve HDL kolesterol seviyeleri ile hemorajik inme riski arasında önemli bir ilişki olmadığını, LDL kolesterol seviyeleri için ise ≥ 160 mg/dL olanlarda, anlamlı olmamakla birlikte, risk artışı olduğu bildirilmiştir.³⁴

İskemik inme ile kan lipid seviyesinin İlişkili olduğu-
nu gösteren yayınlar literatürde mevcuttur.^{27-29,35} Ancak
prognoz ve lipid parametreleri arasındaki korelasyonun
değerlendirildiği çalışmalar daha azdır. Özellikle iskemik
inme çalışmalarında total ve LDL kolesterol ile trigliserid
seviyesi arasında daha belirgin olmak üzere pozitif ve HDL
kolesterol ile negatif korelasyon olduğu görülmüştür. An-
cak bazı çalışmalar ise bu ilişkiyi desteklememektedir.^{36,37}
Bizim çalışmamızda ise iskemik inme ve hemorajik inme
grubunda trigliserit ve HDL arasında negatif korelasyon,
total kolesterol ve LDL arasında ise kuvvetli pozitif kore-
lasyon görülmüştür. Çalışma sonuçları arasındaki farklı-
lıkların hasta sayıları, altta yatan risk faktörleri ve genetik
farklılıklardan kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, inme alt tipi olarak hemorajik inme varlı-
ğı ve başvuruda hipertansiyon hastalığı bulunması artmış
mortalite riski ile ilişkilidir. İskemik inme hastalarında to-
tal kolesterol seviyesi hemorajik inmeye göre daha yüksek-
tir. Hipertansiyon sıklığı hemorajik inme hastalarında is-
kemik inmeye göre daha fazladır. Mortal seyreden iskemik
ve hemorajik inme hastalarında trigliserid ve total koleste-
rol düzeyi taburcu olan hastalara göre anlamlı olarak daha
düşüktür. Bu nedenle inme hastalarının başvurudaki trig-
liserid ve total kolesterol düzeyi hastane içi mortaliteyi ön-
gören bir belirteç olabilir. Ancak mortal seyreden iskemik
ve hemorajik inme hastaları ayrı ayrı karşılaştırıldığında
gruplar arasında kan lipid parametreleri farkı yoktur. Bu-
nun klinik olarak önemli bir etkiye yol açıp açmadığını
belirlemek için bulgularımızın, örneklem büyüklüğünün
genişletilerek doğrulanması gerekmektedir.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışma tek merkez, retrospektif ve kesitsel bir çalışmadır.
Çalışmamızda hastalarda klinik dizabilite durumu ve iske-
mik alan volümü gibi alt parametrelere göre gruplandırma
yapılmamıştır. Pirimer sonlanım noktası exitus ve tabur-
culuk olarak alınmıştır. Hastalarda uzun dönem mortalite
ve dizabilite durumu ile lipid seviyeleri arasındaki ilişki
belirlenmemiştir. Hastaların başvuru saati, kanların inme-

den kaç saat sonra alındığı ve inme süresi ile lipid değerleri
arasındaki ilişki değerlendirilmemiştir. Hastaların beslen-
me özellikleri, fiziksel aktivite durumu, boy-kilo ve vücut
kitle indeksine göre karşılaştırma yapılmamıştır. Kan lipid
seviyesi hastalar ilk hastaneye yattığı günün ertesinde alın-
mıştır. Tekrar kontrol değerleri, takip sürecindeki seviye
değişiklikleri ve prognoza etkileri değerlendirilmemiştir.

**Çalışma için KTO Karatay Üniversitesi, Tıp Fakültesi
İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Baş-
kanlığı'ndan onay alınmıştır (Sayı: 2020/009, Tarih:
15.12.2020).**

Kaynaklar

1. Evcı ED, Memiş S, Ergin F, Beser E: A population-based study on awareness of stroke in Turkey. *Eur J Neurol* 2007;14:517-522.
2. Rowland LP, Pedley TA. Serebrovasküler hastalığın patogenezi, sınıflandırılması ve epidemiyolojisi. Doğu O (Çeviri Ed.). Merritt's Neurology Türkçe 12. Baskı. ss.250-263, Güneş Tıp Kitabevleri, İstanbul, Türkiye, 2012.
3. Efsthathiou SP, Tsioulos DI, Zacharas ID, Tsiakou AG, Mitromaras AG, Mastorantonakis SE, et al. A new classification tool for clinical differentiation between haemorrhagic and ischaemic stroke. *J Intern Med* 2002;252:121-129.
4. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics 2011 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123(4):18-209.
5. Özdemir G, Özkan S, Uzuner N, Mzdemir AÖ, Gücüyener D. Türkiye'de beyin damar hastalıkları için major risk faktörleri. *Türk Çok Merkezli Strok Çalışması. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 2000; 2: 31-35.)
6. Ferket BS, van Kempen BJ, Wieberdink RG, Steyerberg EW, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Separate prediction of intracerebral hemorrhage and ischemic stroke. *Neurology* 2014;20:82(20):1804-1812.
7. Kim BJ & Kim JS. Ischemic stroke subtype classification: an Asian viewpoint. *J Stroke* 2014;16(1); 8-14.
8. Sacco S, Marini C, Toni D, Olivieri L, Carolei A. Incidence and 10-year survival of intracerebral hemorrhage in a population-based registry. *Stroke* 2009;40(2):394-399.
9. Wolf ME, Alonso A, Ebert AD, Szabo K, Chatzikonstantinou A. Etiologic and clinical characterization of patients with recurrent spontaneous intracerebral hemorrhage. *Eur Neurol* 2016;76:295-301.
10. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018;49(3):e46-e110
11. Rist PM, Buring JE, Ridker PM, Kase CS, Kurth T, Rexrode KM. Lipid levels and the risk of hemorrhagic stroke among women. *Neurology* 2019;92:2286-2294.
12. Shadi Y, Elkind MSV. Lipids and cerebrovascular disease: Research and practice. *Stroke* 2015;46(11):3322-3328.
13. Utku U, Çelik Y. İnmede etyolojisi, sınıflandırma ve risk faktörleri. *Serebrovasküler Hastalıklar*. Balkan S (Ed.). 3th ed. Ankara, Güneş Kitabevi 2009, 85-96.
14. Howard VJ, Cushman M, Pulley L, Gomez CR, Go RC, Prineas RJ, et al. The reasons for geographic and racial differences in stroke study: Objectives and design. *Neuroepidemiology* 2005; 25:135-143.
15. Kurth T, Kase CS, Berger K, Gaziano JM, Cook NR, Buring JE. Smoking and risk of hemorrhagic stroke in women. *Stroke* 2003;34: 2792-2795.
16. Tziomalos K, Spanou M, Bouziana SD, Papadopoulou M, Kostaki S, Dourliou V, et al. Type 2 diabetes is associated with a worse functional outcome of ischemic stroke. *World J Diabetes* 2014; 5: 939-944.
17. Zhang CE, Wong SM, van de Haar HJ, Staals J, Jansen JF, Jeukens CR, et al. Blood-brain barrier leakage is more widespread in patients with cerebral small vessel disease. *Neurology* 2017; 88: 426-432.
18. Balkan S, Topçuğlu MA. İnmeye ve hipertansiyon. *T Klin J Neurol* 2004, 2: 41-47.
19. Eliyahu H, Mizrahi, Shlomo N, Sela BA, Fleissing Y, Arad M, Adunsky A. Further evidence of interrelation between homocysteine and hypertension in stroke patients. A cross sectional study IMAJ. 2003;791-794.
20. Glasser SP, Mosher A, Howard G, Banach M. What is the association of lipid levels and incident stroke? *Int J Cardiol* 2016;1:220:890-894.
21. Hindy G, Engström G, Larsson SC, Traylor M, Markus H, Melander O, et al. Role of blood lipids in the development of ischemic stroke and its subtypes: A mendelian randomization study. *Stroke* 2018;49:820-827.
22. Lu D, Li P, Zhou Y, Xu X, Zhang H, Liu L, et al. Association between serum non-high-density lipoprotein cholesterol and cognitive impairment in patients with acute ischemic stroke. *BMC Neurol* 2016;26;16(1):154.
23. Nam KW, Kwon HM, Jeong HY, Park JH, Kwon H, Jeong SM. High triglyceride/HDL cholesterol ratio is associated with silent brain infarcts in a healthy population. *BMC Neurology* 2019; 19:147.
24. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyörälä K, Laakso M. Non-insulin-dependent diabetes and its metabolic control are important predictors of stroke in elderly subjects. *Stroke* 1994; 25: 1157- 1164.
25. Snarska KK, Bachórzewska-Gajewska H, Kapica-Topczewska K, Drodzowski W, Chorąży M, Kulakowska A, et al. Hyperglycemia and diabetes have different impacts on outcome of ischemic and hemorrhagic stroke. *Arch Med Sci* 2017;13(1):100-108.
26. Bang OY, Saver JL, Liebeskind DS, Starkman S, Villablanca P, Salamon N. Cholesterol level and symptomatic hemorrhagic transformation after ischemic stroke thrombolysis. *Neurology* 2007;68:737-742.
27. Iribarren C, Jacobs DR, Sadler M, Claxton AJ, Sidney S. Low total serum cholesterol and intracerebral hemorrhagic stroke: is the association confined to elderly men? The Kaiser Permanente Medical Care Program. *Stroke* 1996;27(11):1993-1998.
28. Dayton S, Chapman JM, Pearce ML, Popjak GJ. Cholesterol, atherosclerosis, ischemic heart disease, and stroke. *Ann Intern Med* 1970;72:97-109.
29. Appleyard M, Hansen AT, Schnohr P, Jensen G, Nyboe J. The Copenhagen City Heart Study. Øster-broundersøgelsen. A book of tables with data from the first examination (1976-78) and a five year follow-up (1981-83). *Scand J SocMed* 1989;170(41):1-160.
30. Hachinski V, Graffagnino C, Beaudry M, Bernier G, Buck C, Donner A, et al. Lipids and stroke: a paradox resolved. *Arch Neurol* 1996; 53(4): 303-308.
31. Pedro-Botet J, Senti M, Nogues X, Rubies-Prat J, Roquer J, D'Othaberrague L, et al. Lipoprotein and apolipoprotein profile in men with ischemic stroke. Role of lipoprotein (a), triglyceride-rich lipoproteins, and apolipoprotein E polymorphism. *Stroke* 1992; 23(11): 1556-1562.
32. Pandey A, Shrivastava A, Solanki A. Study of atherogenic lipid profile, high sensitive C-reactive protein neurological deficit and short-term outcome in stroke subtypes. *Iran J Neurol* 2016;6;15(3):146-152.
33. Bharosay A, Bharosay VV, Bandyopadhyay D, Sodani A, Varma M, Baruah H. Effect of lipid profile upon prognosis in ischemic and haemorrhagic cerebrovascular stroke. *Indian J Clin Biochem* 2014;29(3):372-376.
34. Rist PM, Buring JE, Ridker PM, Kase CS, Kurth T, Rexrode KM. Lipid levels and the risk of hemorrhagic stroke among women. *Neurology* 2019;92(19):2286-2294.
35. Kotan D, Yılıkoğlu Y, Kızıltunç A, Ulvi H, Aygül R, Yanmaz V. Serum adinopektin düzeyleri iskemik inmedeki rolü. *Sakarya Tıp Dergisi* 2013;3(2):80-84.
36. Papademetriou V, Narayan P, Rubins H, Collins D, Rubins S. Influence of risk factors on peripheral and cerebrovascular disease in men with coronary artery disease, low high-density lipoprotein cholesterol levels, and desirable low-density lipoprotein cholesterol levels. HIT Investigators. Department of Veterans Affairs HDL Intervention Trial. *Am Heart J* 1998;136:734-740.
37. Barter PJ, Connor WE. The transport of triglyceride in the high-density lipoproteins of human plasma. *J Lab Clin Med* 1975;85(2):260-72.

Difüzyon Tensör Görüntülemenin Primer Açık Açılı Glokom Hastalarının Görme Yollarındaki Tanısal Performansı

Diagnostic Performance of Diffusion Tensor Imaging In Visual Pathways of Primary Open Angle Glaucoma Patients

Bahattin Özkul¹, Fatih Yenihayat², Furkan Ertürk Urfalı³,
Nurşen Yüksel⁴, Arzu Serpil Arslan⁵

¹ Atlas Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Radyoloji Bölümü, İstanbul

² Dünya Göz Hastanesi, Göz Hastalıkları, Kocaeli

³ Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Kütahya

⁴ Kocaeli Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Bölümü, Kocaeli

⁵ Kocaeli Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Kocaeli

Yazışma Adresi / Correspondence:

Bahattin Özkul

Göktürk Merkez Mah. 10. Gül Sokak No:7-1/A Pruva sitesi A Blok D:5 Eyüp, İstanbul

T: +90 532 2239463 E-mail: bahozkul@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 01.02.2021 Kabul Tarihi / Accepted : 16.06.2021

Orcid:

Bahattin Özkul <https://orcid.org/0000-0003-3339-8329>

Fatih Yenihayat <https://orcid.org/0000-0003-0872-6714>

Furkan Ertürk Urfalı <https://orcid.org/0000-0002-4875-7761>

Nurşen Yüksel <https://orcid.org/0000-0002-9555-6508>

Arzu Serpil Arslan <https://orcid.org/0000-0002-4993-4010>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(2):409-419) DOI: 10.31832/smj.869045

Öz

Amaç	Primer açık açılı glokomlu (PAAG) hastalarda optik sinir (OS), optik trakt (OT) ve optik radyasyonda (OR) nörodejenerasyon tespitinde difüzyon tensör görüntülemenin (DTG) tanı performansını değerlendirmek ve DTG parametreleri ile glokom evresi arasındaki uyumu belirlemek.
Gereç ve Yöntem	PAAG'ü olan 33 hastanın (17 erkek, 16 kadın, 29-81 yaşında) 65 gözü ve 37 hastalığı bulunmayan gönüllünün 74 gözü çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışmaya katılanlar optik koherens tomografinin de dâhil olduğu tam göz muayenesinden geçirilmiş ve glokom grubu Hodapp-Anderson-Parrish sınıflamasına göre evrelere ayrılmışlardır. Manyetik rezonans görüntüleme tetkiklerinden (MR) elde edilen imajlardan otomatik olarak tensör haritaları oluşturularak ortalama difüzyivite (MD), fraksiyonel anizotropi (FA), radyal ve aksiyel difüzyivite (RD ve AD) ölçümleri yapılmıştır. İstatistik analizi için SPSS kullanılmıştır. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.
Bulgular	Kontrol grubu ile glokomlu hastalar arasında FA, MD ve RD'de OS'de (hepsinde $p<0.001$) ve OT'da (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p=0.005$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuş, OR'da ise FA ($p=0.611$) ve MD'de ($p=0.308$) anlamlı farklılık izlenmemiştir. Tensör parametrelerinin glokom evrelerine göre karşılaştırılmasında OS FA ile OT FA ve MD değerlerinde tüm evreler ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptandı ($p\leq 0.005$). Ayrıca retina sinir lifi tabakası kalınlığı ile OS ($p<0.001$, $r=0.555$) ve OT FA ($p=0.001$, $r=0.416$) ile OT MD ($p=0.001$, $r=0.405$) arasında anlamlı korelasyon bulundu. OS 'de FA, MD ve RD ile OT 'da FA ve MD değerlerine ROC analizi yapılmış olup eşik değerler belirlenmiştir.
Sonuç	DTG parametreleri olan MD, FA ve RD OS ve OT'daki nörodejenerasyonu saptamada ve hastalığın şiddetini belirlemede klinik muayeneyi tamamlayıcı biyomarker olarak kullanılabilir.
Anahtar Kelimeler	aksiyel difüzyivite; difüzyon tensör görüntüleme; fraksiyonel anizotropi; glokom, ortalama difüzyivite; radyal difüzyivite

Abstract

Objective	To evaluate the diagnostic performance of quantitative diffusion tensor imaging (DTI) in detecting neurodegeneration in the optic nerve (ON), optic tract (OT) and optic radiation (OR) in patients with primary open angle glaucoma (POAG) and to determine if DTI parameters correlate with glaucoma stage.
Materials and methods	Sixty-five eyes of 33 patients (17 men, 16 women) with POAG and 74 eyes of 37 disease free control subjects were examined. All subjects underwent complete ophthalmologic examination including optic coherence tomography and patients were staged according to Hodapp-Anderson-Parrish classification. Tensor maps were created automatically by images obtained from MRI and mean diffusivity (MD), fractional anisotropy (FA), and radial and axial diffusivities (RD and AD) were calculated. SPSS was used for statistical analysis. $p<0.05$ was accepted as statistically significant.
Results	Statistically significant differences were found between control group and glaucoma patients in FA, MD and RD on ON (all, $p<0.001$) and OT ($p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.005$, respectively), and there was no statistically significant difference in FA ($p=0.611$) and MD ($p=0.308$) on OR. Comparisons of the DTI parameters of individual glaucoma stages revealed a significant difference of FA in the ON, and FA and MD in the OT between all glaucoma stages and the control group ($p\leq 0.005$). There was a significant correlation between the retinal nerve fiber layer thickness and FA in ON ($p<0.001$, $r=0.555$) and OT ($p=0.001$, $r=0.416$) and MD in OT ($p=0.001$, $r=0.405$). Threshold values were identified by ROC analysis in FA, MD and RD on ON and in FA and MD on OT.
Conclusion	DTI parameters MD, FA and RD may be used to detect neurodegeneration in ON and the OT and may serve as a biomarker of disease severity, complementary to clinical examination.
Keywords	axial diffusivity; diffusion tensor imaging; fractional anisotropy; glaucoma, mean diffusivity; radial diffusivity

GİRİŞ

Primer Açık Açılı Glokom (PAAG), spesifik görme alanı defektlerine ve optik diskte çukurlaşmaya yol açan retinal gangliyon hücrelerinin dejenerasyonu ile karakterize, multifaktöryel, ilerleyici bir optik nöropatidir.¹ PAAG için esas risk faktörü yüksek göz içi basıncı olmakla birlikte, göz içi basıncı için etkili tıbbi ve cerrahi tedaviye rağmen ilerleyici göz kaybının devam etmesi, göz içi basıncından bağımsız bir mekanizmanın da hastalıkta rol oynadığını düşündürmektedir.² Hayvan modellerinde ve insan otopsislerinde yapılan deneysel çalışmalar, optik sinir (OS), lateral genikülat çekirdek (LGÇ) ve görsel kortekste dejenerasyon ile retina gangliyon hücrelerinde ölüm olduğunu göstermiş olup PAAG patogenezinde nörodejenerasyonun rolü hakkında önemli bilgiler sağlamıştır.^{3,4} Bu çalışmaların en önemli bulgusu, Alzheimer hastalığı ve amyotrofik lateral skleroz da olduğu gibi PAAG hastalığında da dejenerasyonun trans-sinaptik yayıldığını göstermesidir.²

Difüzyon tensör görüntüleme (DTG) tekniği, ortalama difüzyon hızı (MD) ve fraksiyonel anizotropi (FA) parametreleri ile ölçülen, su moleküllerinin difüzyon derecesini ve yönünü in-vivo ölçerek doku yapısının belirlenmesi ilkesine dayanır.⁵ Difüzyon tensörünü hesaplayabilmek için en az 6 farklı yönde difüzyon ağırlıklı görüntü ile $b = 0$ olan bir referans görüntü elde etmek gerekir.⁶ Renkli anatomik haritalarda difüzyonun yönü farklı renklerle gösterilerek özel yolları 2 veya 3 boyutlu olarak yeniden oluşturmamızı sağlar.⁷ Günümüzde DTG tekniği klinik uygulamaları nedeniyle dikkate değerdir. Alzheimer hastalığı ve multipl skleroz dahil olmak üzere farklı nöro-patolojilerin DTG parametreleri ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.^{8,9}

PAAG hastalarında ölçülen DTG parametreleri ile hastalığın klinik ilerlemesi [Retina sinir lifi tabakası kalınlığı (RSLTK) ve dikey çukur-disk oranı (C/D)] arasındaki ilişkiyi araştırmak için sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır.¹⁰⁻¹⁶ Bazı çalışmalarda PAAG hastalarında OS'deki FA değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak farklı bulunmuştur.^{10,14,17-20} Yalnızca iki çalışmada DTG parametreleri op-

tik trakta (OT) değerlendirilmiş ve FA değerinde azalma ve MD değerinde yükselme bulunmuştur.^{11,15} Literatürde optik radyasyondan (OR) ölçülen DTG parametrelerinde önemli farklılıklar bildiren^{15,16,19,21,22} ve bildirmeyen¹¹ çalışmalar bulunmaktadır.

Çalışmamızın amacı, PAAG hastalarında DTG parametreleri ile hastalığın klinik değerleri arasındaki korelasyonu ve DTG'nin, nörodejenerasyonun neden olduğu görsel yol hasarını in vivo ortaya konulmasına katkısını araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü ve Kocaeli Üniversite Hastanesi etik inceleme kurulu tarafından onaylandı. (29/01/2013 – KOU KAEK 2013/21) Çalışma öncesinde tüm hastalardan bilgilendirilmiş yazılı onam alındı.

Gönüllüler

Mart 2013-Şubat 2014 tarihleri arasında hastanemize başvuran ardışık PAAG hastası 33 (17 kadın ve 16 erkek) hasta ve 37 sağlıklı birey (17 kadın ve 20 erkek) prospektif çalışmamıza dahil edildi. Ortalama yaş hasta grubunda 64 yıl (yaş aralığı, 29-81), kontrol grubunda ise 49 yıl (yaş aralığı, 31-63) idi. Her iki göz ayrı ayrı değerlendirilmiş olup glokom grubunda 65 göz ve kontrol grubunda 74 göz çalışmaya katılmıştır. Glokom dışında göz hastalıkları olan (Optik nöropati, üveit, yaşa bağlı maküler dejenerasyon, vb.) ile retina ve optik siniri etkileyebilecek sistemik hastalıkları (Diabetes mellitus, hipertansiyon, vaskülit, vb.) bulunanlar çalışma gönüllüleri arasına dahil edilmedi. Ayrıca, kapalı yerde kalma korkusu bulunan, kalp pili veya vücudunda başka metaller bulunması nedeniyle manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılamayanlar, hamileler ve 18 yaşın altındaki bireyler de çalışma dışında bırakılmıştır.

Göz muayenesi

PAAG hastaları, Amerikan Oftalmoloji Akademisi (AAO)

tarafından belirlenen tüm tanı kriterlerine sahipti. Göz içi basıncının ≥ 21 mmHg olması, glokoma bağlı optik disk ve görme alanı anormalliklerinin bulunması ve konjenital veya sekonder glokom özellikleri içermeyen tıkanabilir olmayan bir ön kamara açısının bulunması AAO'nun tanımladığı tanı kriterleridir. PAAG ve kontrol grubunun, görme keskinliğini (optotype Snellen), Goldmann aplanasyon tonometresi ile göz içi basıncı ölçümünü ve biyomikroskop ile ön segment ve fundus muayanesini içeren ayrıntılı göz muayeneleri deneyimli iki göz hekimi (F.Y., N.Y.) tarafından yapıldı. Her iki grup için de Humphrey Görsel Alan Analizörü II (Model 750, Carl Zeiss, San Leandro, California, ABD) cihazı ile santral 30-2 programı kullanılarak görme alanı kusurları analiz edildi.

RSLT kalınlığı Spektral Optik Koherens Tomografi (SD-OKT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) kullanılarak ölçüldü. RSLT kalınlığı, 4 peripapiller kadran için optik diskin merkezinden 3,4 mm mesafede RSLT modu kullanılarak her bir göz için ayrı ayrı kaydedildi. Son olarak, istatistiksel analiz için 4 kadranın ortalaması kullanıldı.

Glokomlu gözler, görme alanı ortalama sapma skoruna (OSS) göre Hodapp-Anderson-Parrish sistemi²³ kullanılarak altı gruba ayrıldı. Evre 0 glokom, OSS'u 0 dB'den yüksek olan değerler ve artmış göz içi basıncı ile uyumlu değerlendirildi. Evre 1 glokom (35 göz), OSS değeri -0,01 ila -6,00 dB, evre 2 glokom (14 göz), OSS değeri -6,01 ila -12,00 dB, evre 3 glokom (3 göz), OSS değeri -12,01 ila -20,00 dB arasında olması ve Evre 4 glokom (9 göz), OSS değeri -20,01 dB'den daha düşük olması olarak belirlendi. Evre 5 glokom ise görme alanında statik eşik değer elde edilemeyen grup olarak belirlendi.

MR görüntüleme

Tüm MR incelemeleri 16 kanallı kafa sargısı kullanılarak 3T MR cihazı (Philips Achieva İntera, Sürüm 2,6,3,8 2013-09-23, Eindhoven, Hollanda) ile gerçekleştirildi. Tüm beyni kapsayan anatomik veriler, T1 ağırlıklı 3D Turbo

Field Echo (3D-TFE) sekansı (TR: 20 ms, TE: 30 ms, sense faktörü: 2, matris: 112x116, kesit kalınlığı: 1 mm, FOV: 250x260) kullanılarak elde edildi. Ayrıca görsel yolları ayırt etmek için, aksiyel T1 ağırlıklı Inversion Recovery (IR) sekansı (TR: 5267 ms, TE: 15 ms, sense faktörü: 2, matris: 208x165, kesit kalınlığı: 1 mm, FOV: 220x220) alındı. Beyin içi patolojileri dışlamak için, aksiyel T1 ağırlıklı (T1A), aksiyel T2 ağırlıklı (T2A) ve koronal T2 ağırlıklı Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) sekanslarını içeren bölümümüzün rutin beyin MR görüntülemesi de hastalara uygulandı.

Difüzyon tensör görüntüleri single-shot Turbo Spin-Echo Echo-Planar Imaging (SSH-TSE-EPI) sekansı (TR: 178 ms, TE: 55 ms, EPI faktörü: 51, NEX: 2, sense faktörü: 2, matris: 112x112, kesit kalınlığı: 2 mm, FOV: 224x224) ile 16 yönde, iki farklı b değerinde (b=0 ve b= 1000 s/mm²) difüzyon duyarlı gradyentler uygulanarak elde edildi. Hasta hazırlığı ve rutin MRG dahil toplam çekim süresi yaklaşık 35 dakika idi. Elde edilen görüntüler özel iş istasyonuna dijital ortamda aktarıldı.

Görüntü analizi

Tüm görüntüler, hastaların göz muayene bilgilerine sahip olmayan üç radyolog (B.Ö., F.E.U., A.S.A.) tarafından, özel iş istasyonu (Philips Medical Systems, Hollanda, Sürüm 2.5.3.0) kullanılarak fikir birliği içinde değerlendirildi. Tüm 16 difüzyon ağırlıklı görüntünün ortalamaları alınarak görüntüleme konsolu ile FACT metodu kullanılarak fiber-traktografi haritaları oluşturulmuş, Fraksiyonel Anizotropi (FA), Ortalama difüzivite (MD) ve eigen değerleri (λ_1 , λ_2 ve λ_3) haritaları yazılım tarafından otomatik olarak oluşturulmuştur. T1 ağırlıklı aksiyel IR görüntüleri referans alınarak ilgi alanları (ROI) her iki OS, OT ve OR üzerine dikkatlice çizildi. ROI'ler daha sonra yazılımla birlikte FA, MD ve eigen değerler haritalarının üzerine elektronik olarak yerleştirildi. FA, MD, Aksiyonel Difüzivite (AD, λ_1) ve Radyal Difüzivite (RD, $\lambda_2 + \lambda_3 / 2$) birleştirilen görüntülerde çalışmaya dahil edilen her göz için OS, OT ve OR'dan ayrı ayrı ölçüldü (Şekil 1). Ortalama ROI boyutu her ölç-

çümde en az 100 vokselden büyük olmasına dikkat edildi. Her ölçüm üç kez tekrarlandı ve ortalamaları istatistiksel analiz için kullanıldı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler için Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi (IBM SPSS, Windows için sürüm 20.0.0) programı kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Tüm DTG parametrelerinin hasta ve kontrol grupları arasındaki farklılıkları Student t testi ile ve alt gruplar arasındaki farklılıklar One Way Anova ile analiz edildi. DTG parametreleri ile hastalığın şiddetini gösteren parametreler (RSLTK ve C/D) arasındaki ilişki Pearson korelasyon katsayısı kullanılarak incelendi. PAAG hastaları için DTG parametrelerinin tanısal performansını değerlendirmek ve testlerin duyarlılığını ve özgüllüğünü tanımlamak için ROC (receiver operating characteristic) analizi uygulandı. ROC eğrisinin altındaki alan (EAA) hesaplandı ve optimum eşik değer Youden indeksi ile belirlendi. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

DTG parametreleri ve göz muayene bulguları arasındaki korelasyon

OS 'de RSLTK ile FA ($p < 0.001$, $r = 0.555$) arasında anlamlı ve ılımlı pozitif korelasyon bulundu. OS 'deki MD değeri ise istatistiksel olarak anlamlı kabul ettiğimiz p değerinin hemen üzerindedir ($p = 0.05$). OT 'tan yapılan ölçümlerde RSLTK ile FA arasında anlamlı ve ılımlı pozitif korelasyon ($p = 0.001$, $r = 0.416$), RSLT ile MD arasında ise anlamlı ve ılımlı negatif korelasyon vardı ($p = 0.001$, $r = -0.405$). Hem OS hem de OT 'ta AD ve RD ile RSLTK arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. Ayrıca OR'da tüm DTG parametreleri ile göz muayene bulguları arasında korelasyon saptanmadı. C/D de ise hiçbir parametreyle anlamlı korelasyon izlenmedi.

Hasta ve kontrol grubu arasındaki farklılık

Hasta ve kontrol grubunun OS, OT ve OR 'de ortalama

FA, MD ve RD değerleri tabloda özetlenmiştir (Tablo 1). OS 'den yapılan ölçümlerde kontrol grubuna göre glokom grubunda ortalama FA değerleri daha düşük, MD ve RD değerleri ise daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. PAAG grubunda AD değerleri ($1.94 \pm 0.46 \times 10^{-3}$ mm²/s) kontrol grubuna ($1.87 \pm 0.41 \times 10^{-3}$ mm²/s) göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p = 0,356$).

OT değerlendirildiğinde, PAAG grubunda kontrol grubuna göre ortalama FA değerleri daha düşük, MD ve RD değerleri daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Ortalama AD değerleri PAAG ve kontrol grubunda sırasıyla $2.15 \pm 0.47 \times 10^{-3}$ mm²/s ve $2.00 \pm 0.47 \times 10^{-3}$ mm²/s olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p = 0,076$).

Son olarak OR 'yi incelediğimizde, PAAG hastalarının sadece 40 gözünde ve kontrol hastalarının 58 gözünde FA ve MD ölçülebildi. Ortalama FA ve MD değerleri, PAAG ve kontrol grubunda benzerdi ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (FA 'da $p = 0.611$, MD 'de $p = 0.308$). Kullandığımız yazılımın kısıtlılıkları nedeniyle AD ve RD değerleri elde edilmedi.

Gruplar arasındaki farklılıklar

OS, OT ve OR 'den evrelere göre elde edilen FA, MD ve RD değerleri tabloda özetlenmiştir (tablo 2). OS 'de FA değerlerinde evreler arasında baktığımızda evre 1 ve evre 2 ($p < 0.001$), evre 3 ($p = 0.021$), evre 4 ($p < 0.001$) ve evre 5 ($p < 0.001$) ile evre 2 ve evre 5 ($p = 0.009$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. MD değerlerini değerlendirdiğimizde ise evre 1 ile evre 2 ($p < 0.001$) ve evre 4 ($p = .011$) arasında anlamlı farklılık bulundu. RD 'de de ise sadece evre 1 ve evre 4 ($p = .015$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu.

OT 'da FA değerlerinde evre 3 ile evre 1 ve evre 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. MD ve RD değerlerinde evreler arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Hem OS hem de OT 'de ölçülen FA ve MD değerlerinde kontrol grubu ile tüm evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (tablo 3).

DTG parametrelerinin ayırıcı tanıdaki etkinliği

OS 'de FA, MD ve RD ile OT 'de FA ve MD değerlerin-

de kontrol ve PAAG grubu arasında istatistiksel farklılık bulunması nedeniyle ROC analizi uygulandı ve Youden indeksi ile en yüksek duyarlılık ve özgüllüğü temsil eden eşik değerleri %95 güven aralığıyla belirlendi (Tablo 4). En düşük özgüllük ve negatif kestirim değeri OS 'de ölçülen RD 'de bulundu. (Şekil 2)

Tablo 1. Difüzyon tensör görüntüleme parametrelerinin hasta ve kontrol grubunda optik sinir, optik trakt ve optik radyasyondaki ortalama değerleri ve iki grubun birbirleriyle karşılaştırılması

DTG parametreleri		Optik sinir		Optik trakt		Optik radyasyon	
		ortalama±SS	p ^b	ortalama±SS	p ^b	ortalama±SS	p ^b
FA	hasta	0.46 ± 0.1	<0.001	0.44 ± 0.08	<0.001	0.56 ± 0.06	=0.611
	kontrol	0.58 ± 0.07		0.55 ± 0.05		0.56 ± 0.05	
MD ^a	hasta	1.31 ± 0.27	<0.001	1.45 ± 0.34	<0.001	0.82 ± 0.10	=0.308
	kontrol	1.08 ± 0.15		1.11 ± 0.14		0.81 ± 0.06	
RD ^a	hasta	0.87 ± 0.35	<0.001	0.83 ± 0.34	=0.005		
	kontrol	0.66 ± 0.25		0.66 ± 0.36			

DTG: Difüzyon tensör görüntüleme, FA: Fraksiyonel anizotropi, MD: Ortalama difüzivite, RD: Radyal difüzivite, SS: Standart sapma
^a x10⁻³ mm²/sn
^b Mann-Whitney U testi ile

Tablo 2. Difüzyon tensör görüntüleme parametrelerinin evrelere göre ortalama değerleri ve ölçüm yapılan göz sayısı

DTG parametreleri	Evre	Optik sinir		Optik trakt		Optik radyasyon	
		sayı	ortalama±SS	sayı	ortalama±SS	sayı	ortalama±SS
FA	1	35	0.52 ± 0.07	35	0.45 ± 0.07	24	0.57 ± 0.06
	2	14	0.42 ± 0.07	14	0.47 ± 0.06	7	0.54 ± 0.07
	3	3	0.39 ± 0.01	3	0.35 ± 0.07	0	
	4	9	0.37 ± 0.08	9	0.41 ± 0.07	8	0.53 ± 0.05
	5	4	0.29 ± 0.01	4	0.37 ± 0.05	1	0.622
MD ^a	1	35	1.19 ± 0.22	35	1.38 ± 0.36	24	0.82 ± 0.12
	2	14	1.52 ± 0.27	14	1.37 ± 0.17	7	0.86 ± 0.09
	3	3	1.29 ± 0.19	3	1.69 ± 0.52	0	
	4	9	1.42 ± 0.22	9	1.63 ± 0.27	8	0.82 ± 0.05
	5	4	1.43 ± 0.15	4	1.70 ± 0.38	1	0.663
RD ^a	1	35	0.73 ± 0.23	35	0.80 ± 0.37	0	
	2	14	0.95 ± 0.39	14	0.84 ± 0.28	0	
	3	3	1.16 ± 0.09	3	0.96 ± 0.24	0	
	4	9	1.08 ± 0.51	9	0.87 ± 0.38	0	
	5	4	1.13 ± 0.36	4	0.91 ± 0.27	0	

DTG: Difüzyon tensör görüntüleme, FA: Fraksiyonel anizotropi, MD: Ortalama difüzivite, RD: Radyal difüzivite,
 SS: Standart sapma a x10⁻³ mm²/sn

Bölge	DTG Parametreleri	Karşılaştırılan gruplar		p
Optik sinir	FA	Kontrol	Tüm evreler	<0.001
		Evre 1	Evre 2, Evre 4, Evre 5	<0.001
			Evre 3	0.021
	Evre 2	Evre 5	0.009	
	MD	Kontrol	Evre 2, Evre 4	<0.001
			Evre 5	0.005
		Evre 1	Evre 2	<0.001
			Evre 4	0.011
	RD	Kontrol	Evre 2	0.008
			Evre 3	0.036
			Evre 4	0.001
		Evre 5	0.019	
Evre 1	Evre 4	0.015		
Optik trakt	FA	Kontrol	Tüm evreler	< 0.001
		Evre 3	Evre 1	0.038
			Evre 2	0.021
	MD	Kontrol	Evre 1, Evre 4, Evre 5	< 0.001
			Evre 2	0.005
		Evre 3	0.001	

DTG: Difüzyon tensör görüntüleme, FA: Fraksiyonel anizotropi, MD: Ortalama difüzivite, RD: Radyal difüzivite

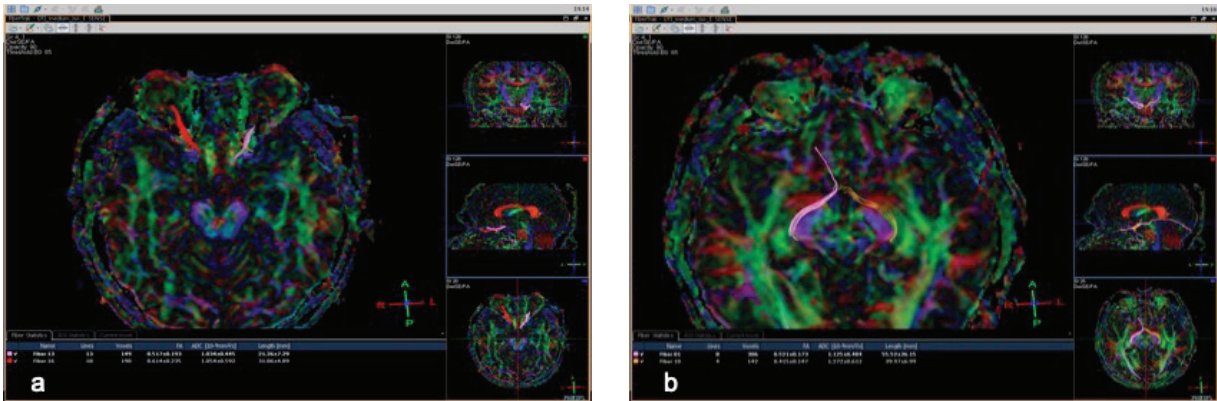
DTG Parametreleri		Eşik değer	EAA (%95 CI)	Özgüllük	Duyarlılık	PKD	NKD
OS	FA	≤0,493	0,839 (0,767-0,896)	90.5	63.1	85.4	73.6
OS	MD ^a	>1,288	0,778 (0,700-0,844)	94.6	52.3	89.5	59.3
OS	RD ^a	>0,714	0,691 (0,607-0,766)	64.8	66.1	62.3	68.6
OT	FA	≤0,496	0,877 (0,810-0,926)	89.2	73.9	85.7	79.5
OT	MD ^a	>1,203	0,840 (0,768-0,897)	78.4	80.0	76.5	81.7

DTG: Difüzyon tensör görüntüleme, FA: Fraksiyonel anizotropi, MD: Ortalama difüzivite, RD: Radyal difüzivite, OS: Optik sinir, OT: Optik trakt, EAA: Eğri altındaki alan, %95 CI: %95 Güven aralığı, PKD: Pozitif kestirim değeri, NKD: Negatif kestirim değeri
a $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$

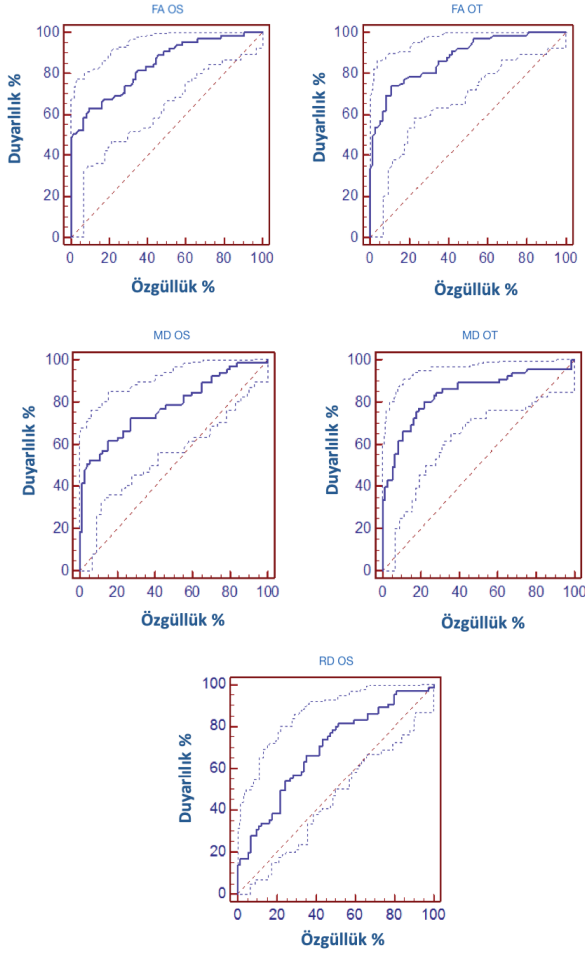
Tablo 5. Çalışma kurgularının karşılaştırılması.

	Ölçüm yapılan bölge	İncelenen DTG parametreleri	Karşılaştırılan parametreler	MR cihazı	Kullanılan b değeri	Anlamli fark bulunan parametreler
Özkul	OS, OT, OR	FA, MD, AD, RD	Kontrol, evre, RSLT, C/D	3T	0-1000	Tablo 1 ve 3'e bakınız
Chang ¹⁸	OS	FA, MD, AD, RD	Kontrol	3T	0-600	Tüm parametreler
Murai ²¹	OR	FA	Kontrol	1.5T	0-1000	Tüm parametreler
Wang ¹²	OS	FA, MD, AD, RD	RSLT, evre	3T	0-1000	RSLT ile tüm değerler, evre ile FAOS ve RDOS
Dai ²²	Kiazma, OR	FA, MD, AD, RD	Kontrol	3T	0-800	FAkiazma, FAOR, RDOR
Chen ¹¹	OT, OR	FA, MD	RSLT, C/D, evre	3T	0-800	FAOT, MDOT, FAOR ile RSLT, C/D ve evre
Engelhorn ¹⁹	OS, OR, Kiazma, LGÇ	FA	Kontrol	3T	0-1000	FAOS, FAOR
Zhang ²⁰	OS	FA, MD, AD, RD	Kontrol	1.5T	0-1000	Tüm parametreler
Omadaka ¹⁰	OS	FA, MD	RSLT	3T		FAOS ile RSLT
Garaci ¹⁷	OS, OR	FA, MD	Kontrol, evre	3T	0-800	Tüm parametreler
Nucci ¹³	OS	FA, MD	RSLT, C/D	3T	0-800	FAON ile RSLT hariç diğerleri
Boucard ¹⁴	OS, OT, OR	FA, MD	RSLT, kontrol	3T	0-1000	İncelenen yere göre farklı bulgular

DTG: Difüzyon tensör görüntüleme, FA: Fraksiyonel anizotropi, MD: Ortalama difüzyivite, RD: Radyal difüzyivite, OS: Optik sinir, OT: Optik trakt, OR: Optik radyasyon, LGÇ: Lateral genikulat çekirdek, RSLT: Retinal sinir lifi tabakası, C/D: Çukur-disk oranı, AD: Aksiyel difüzyivite



Şekil 1. Traktografi haritasında ilgi alanı ölçümleri. a) İlgi alanı yerleştirildikten sonra sağ optik sinirde fiberin oluşturulması ve difüzyon tensör görüntüleme parametrelerinin otomatik ölçülmesi izlenmektedir. b) Aynı hastanın sağ optik traktan oluşturulan ölçümleri görülmektedir.



Şekil 2. ROC analizi eğrileri. Sırasıyla optik sinirden ölçülen FA, MD, optik traktan ölçülen FA, MD ve optik sinirden ölçülen RD değerlerine ait ROC analizi grafikleri görülmektedir.

* OS: Optik sinir, OT: Optik trakt, FA: Fraksiyonel anizotropi, MD: Ortalama difüzyon, RD: Radyal difüzyon

TARTIŞMA

PAAG dünya genelinde yaklaşık 60 milyon insanı etkilemektedir ve körlüğün en önemli ikinci nedenidir.¹ Glokom görme alanı defektlerine yol açan retinal gangliyon hücrelerinin ilerleyici ölümü ile karakterize bir hastalıktır.²⁴ Glokomun, son zamanlarda kısmen oküler faktörlerin etkilediği sinir sistemi tabanlı bir dejeneratif hastalık olduğu kabul edilmektedir.² Deneysel olarak oluşturulan glokom sonucunda maymunların LGÇ'lerinde atrofi olduğu orta-

ya konulmuştur.²⁵ Yapılan fonksiyonel MRG çalışmasında glokoma bağlı nöropatinin primer vizüel kortekste kortikal aktivite azalmasına yol açtığı öne sürülmektedir.²⁶ Glokomun retina dışı komponentinin keşfi, merkezi sinir sisteminde glokoma bağlı hasarın yayılımının görüntülenmesinde ve nöro-protektif ajanların tedaviye cevabında kullanmak amacıyla görüntüleme yöntemlerine artmış ihtiyacı körüklemiştir.²⁷

DTG başta olmak üzere, teknolojinin gelişmesiyle hayatımıza giren görüntüleme modaliteleri glokomun tanısında yer almaya başlamıştır. Bilgimize göre çalışmamız, PAAG hastalarında DTG ile ilgili sınırlı sayıda çalışma içerisinde yüksek duyarlılık ve özgüllük ile eşik değer belirleyen ilk çalışmadır.

Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da kontrol ve hasta grubu karşılaştırıldığında yaş ile DTG parametreleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı.¹⁸⁻²² Çalışmamızın yaştan bağımsız olması, hastalığın şiddeti ve DTG parametreleri arasındaki korelasyonu ve evreler arasındaki farklılığı ortaya çıkarması bakımından önemlidir. Öncelikle, diğer çalışmalarla benzer şekilde¹⁰⁻¹⁴, Hodapp-Anderson-Parrish sınıflamasında önemli parametre olan RSLT kalınlığı ile optik sinir ve optik traktan çıkartılan DTG parametreleri arasında korelasyon mevcuttu fakat istatistiksel olarak anlamlı korelasyon beklenmesine rağmen C/D ile DTG parametreleri arasında korelasyon bulunmadı. Glokoma bağlı tam optik atrofi nedeniyle C/D'da herhangi bir sayısal verinin istatistik için kullanılmamasının bu durumun başlıca sebebi olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamız glokomlu hastalarda optik sinir ve traktta oluşan mikro-yapısal değişiklikleri FA, RD ve MD ile değerlendirmekte ve yapısal modifikasyon seviyesi ve hastalığın şiddeti arasındaki ilişkiyi göstermektedir. 1,5T ve 3T kullanılarak yapılan ve optik sinir, optik trakt, kiazma ve LGÇ'den ölçülen FA ve MD'ye odaklanan bazı çalışmalarda, bizim çalışmamızla benzer şekilde, görme yollarında düşük FA ve yüksek MD değerleri bulunmuştur.¹⁰⁻²² RD'ye

odaklanan bazı çalışmalarda ise OS ve OT 'de yüksek değerler bulunmuştur.^{12,18,20,22} Yine bazı çalışmalarda radyasyondan yapılan incelemelerde FA başta olmak üzere DTG parametrelerinde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık bulunmuştur.^{11,14,17,21} Bizim çalışmamızda radyasyondan yapılan ölçümlerde anlamlı farklılık bulunmamasının, diğer çalışmalarda optik radyasyonun da etkilendiği ileri evre hasta grubunun daha geniş olmasından, anatomik olarak optik radyasyonun ROI ile işaretlenmesinin zor olmasından ve kullandığımız yazılımın sınırlılığından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Bizim çalışmamızda optik kiazma değerlendirmeye alınmamıştır. Her ne kadar Dai ve ark.²² kiazmadan yaptıkları ölçümlerde FA değerlerinde anlamlı farklılık bulmuş olsalar da Engelhorn ve ark.'nın¹⁹ yaptıkları çalışmada ise farklılık saptanmamıştır. Kiazmadan itibaren her iki OS'den gelen liflerin çaprazlaşarak OT ve OR olarak devam etmesi ve buna bağlı olarak hasta farklı evrelerde PAAG 'ye sahipse, DTG parametrelerinin optik sinir sonrasındaki lokalizasyonlarda ölçülmesinde yeterli doğruluğu veremeyeceğini düşünmekteyiz. Hem evreler arasında hem de hasta ve kontrol grubu arasında en anlamlı değerlerin optik sinirde ölçülen parametrelerde çıkması bu görüşümüzü desteklemektedir.

Garaci ve ark.¹⁷ çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da bazı evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunduğu, bazı evreler arasında ise anlamlı farklılık bulunmadığı tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda bu durumun oluşma sebebinin evre 2 ve evre 3'te bulunan hasta sayılarının çok düşük olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. Özellikle evre 5 ve evre 1 arasında AD hariç tüm DTG parametreleri arasında anlamlı farklılık bulunması PAAG 'nin nörodejenerasyon ile ilişkili olduğu görüşünü desteklediğini düşünmekteyiz.

Özet olarak, farklı çalışmalarda farklı sonuçların elde edilmesinin sebebinin, çalışmaya dahil edilen gönüllülerin sayısının, kullanılan sekansların ve MRG cihazlarının, öl-

çümlerin yapıldığı yazılımların ve tanımlanan ilgi alanlarının farklı olmasına bağlı olarak, çalışmaların kurgularının farklılığından kaynaklandığını düşünmekteyiz (tablo 5).

ROC analizinde tespit edildiği üzere FA ve MD değerlerinin görme yollarında belirlenen eşik değer ile uygulandığında PAAG olan ve olmayan hastaları yüksek özgüllük ve duyarlılıkla tespit edebildiğini görmekteyiz. Optik sinirde en değerli parametrenin duyarlılığına göre değerlendirildiğinde MD olduğu tespit edilmiştir. Özellikle yüksek evreye sahip olduğu bilinen hastalarda eşik değerimizin ayırt etme gücünün yüksek olduğu izlendi. RD de ise düşük özgüllük ve düşük duyarlılık bulundu. Optik trakta tespit ettiğimiz eşik değerlerin ise optik sinirde tespit ettiklerimizden daha değerli oldukları görüldü. Yine MD 'nin FA 'ya göre daha ayırt edici olduğu izlendi.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardı. Birincisi, orta ve ileri evre hasta gruplarının sayılarının yeterli olmamasıydı. İkinci olarak, değerlendiriciler arasındaki güvenilirliğin test edilmiş olmamasıydı. Özellikle yazılımın tam otomatik segmentasyon yapamaması ve elle ilgi alanı çizimlerine ihtiyaç duyması bu durumu daha da önemli hale getirmektedir. Her iki gözden gelen lifleri daha detaylı inceleyebilecek programın olmamasına bağlı olarak özellikle farklı evrelerde glokomu olan hastalarda ölçümlerin zor hale gelmesi bir diğer kısıtlılığımızdı.

Çalışmamızın benzerinin daha büyük hasta gruplarının çalışmaya dahil edilmesiyle yapılması durumunda PAAG evrelerini de birbirinden ayırt edebilecek eşik değerlerin belirlenebileceği ve günümüzde çığır açacağı düşünülen yapay zekâ uygulamalarında öncü olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızın en önemli katkısı olarak, DTG parametrelerinin hastalığın tespiti ve hangi evrede olduğu kararını verdirebileceği ve klinisyenlere bu hususta yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

Etik onay

Kocaeli Üniversite Hastanesi etik inceleme kurulu tarafından 29/01/2013 tarih ve KOU KAEK 2013/21 numarası ile onaylandı.

Kaynaklar

1. Quigley HA, Number of People with Glaucoma Worldwide, *Br J Ophthalmol*, 1996; 80: 389-393.
2. Gupta N, Yücel YH. What changes can we expect in the brain of glaucoma patients? *Surv Ophthalmol* 2007; 52: 122-6.
3. Yücel YH, Zhang Q, Gupta N, Kaufman PL, Weinreb RN, Loss of neurons in magnocellular and parvocellular layers of the LGN in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2000;118(3):378-384.
4. Gupta N, Ang LC, Noel de Tilly L, Bidaisee L, Yücel YH. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(6):674-678.
5. Roberts TPL, Schwartz ES. Principles and implementation of diffusion-weighted and diffusion tensor imaging. *Pediatr Radiol* 2007;37(8):739-48.
6. Uluğ AM, van Zijl P. Orientation independent diffusion imaging without tensor diagonalization: Anisotropy definitions based on physical attributes of the diffusion ellipsoid. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 1999; 9: 804-813.
7. Garaci FG, V. Cozzolino, C. Nucci, F. Gaudiello, A. Ludovici, T. Lupattelli, R. Floris, G. Simonetti. Advances in neuroimaging of the visual pathways and their use in glaucoma *Prog Brain Res* 2008; 173:165-177.
8. Huang J, Friedland RP, Auchus AP. Diffusion tensor imaging of normal appearing white matter in mild cognitive impairment and early Alzheimer disease: preliminary evidence of axonal degeneration in the temporal lobe. *Am J Neuroradiol* 2007; 28(10):1943-8.
9. Chen T, Lin C, Chen Y, Liu H, Hua M, Huang Y, et al. Diffusion tensor changes in patients with amnesic mild cognitive impairment and various dementias. *Psychiatry Res: Neuroimaging* 2009; 173(1):15-21.
10. Omodaka K, Murata T, Sato S, Takahashi M, et al. Correlation of magnetic resonance imaging optic nerve parameters to optical coherence tomography and the visual field in glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2013 Sep 30.
11. Chen Z, Lin F, Wang J, Li Z, Dai H, Mu K, Ge J, Zhang H. Diffusion tensor magnetic resonance imaging reveals visual pathway damage that correlates with clinical severity in glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2013 Jan-Feb;41(1):43-9
12. Wang MY, Wu K, Xu JM, Dai J, Qin W, Liu J, Tian J, Shi D. Quantitative 3-T diffusion tensor imaging in detecting optic nerve degeneration in patients with glaucoma: association with retinal nerve fiber layer thickness and clinical severity. *Neuroradiology*. 2013 Mar; 55(4): 493-8.
13. Nucci C, Mancino R, Martucci A, Bolacchi F, Manenti G, Cedrone C, Culasso F, Floris R, Cerulli L, Garaci FG. 3-T Diffusion tensor imaging of the optic nerve in subjects with glaucoma: correlation with GDx-VCC, HRT-III and Stratus optical coherence tomography findings. *Br J Ophthalmol*. 2012 Jul; 96(7): 976-80.
14. Boucard CC, Hanekamp S, Curcic-Blake B, Ida M, Yoshida M, Cornelissen FW. Neurodegeneration beyond the primary visual pathways in a population with a high incidence of normal-pressure glaucoma. *Ophthalmic Physiol Opt* 2016; 36: 344-353. doi: 10.1111/opo.12297
15. Frezzotti P, Giorgio A, Toto F, De Leucio A, De Stefano N. Early Changes of Brain Connectivity in Primary Open Angle Glaucoma. *Human Brain Mapping* 2016; DOI: 10.1002/hbm.23330
16. Tellouk L, Durieux M, Coupe P, et al. Optic radiations microstructural changes in glaucoma and association with severity: a study using 3Tesla-magnetic resonance diffusion tensor imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57:6539-6547. DOI:10.1167/iovs.16-19838
17. Garaci FG, Bolacchi F, Cerulli A, Melis M, Spanò A, Cedrone C, Floris R, Simonetti G, Nucci C. Optic nerve and optic radiation neurodegeneration in patients with glaucoma: in vivo analysis with 3-T diffusion-tensor MR imaging. *Radiology* 2009; 252(2): 496-501
18. Chang ST, Xu J, Trinkaus K, Pekmezci M, Arthur SN, Song SK, Barnett EM. Optic nerve diffusion tensor imaging parameters and their correlation with optic disc topography and disease severity in adult glaucoma patients and controls. *J Glaucoma*. 2013 Apr 29.
19. Engelhorn T, Michelson G, Waerniges S, Hempel S, El-Rajefi A, Struffert T, Doerfler A. A new approach to assess intracranial white matter abnormalities in glaucoma patients: changes of fractional anisotropy detected by 3T diffusion tensor imaging. *Acad Radiol*. 2012; 19(4): 485-8.
20. Zhang YQ, Li J, Xu L, Zhang L, Wang ZC, Yang H, Chen CX, Wu XS, Jonas JB. Anterior visual pathway assessment by magnetic resonance imaging in normal-pressure glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2012 Jun;90(4): 295-302.
21. Murai H, Suzuki Y, Kiyosawa M, Tokumaru AM, Ishii K, Mochizuki M. Positive correlation between the degree of visual field defect and optic radiation damage in glaucoma patients. *Jpn J Ophthalmol*. 2013 May;57(3):257-62.
22. Dai H, Yin D, Hu C, Morelli JN, Hu S, Yan X, Xu D. Whole-brain voxel-based analysis of diffusion tensor MRI parameters in patients with primary open angle glaucoma and correlation with clinical glaucoma stage. *Neuroradiology*. 2013 Feb;55(2):233-43.
23. Hodapp E, Parrish RK II, Anderson DR. *Clinical decisions in glaucoma*. St Louis: The CV Mosby Co; 1993. pp. 52-61.
24. Quigley HA. Neuronal death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 1999; 18: 39-57
25. Yücel YH, Zhang Q, Gupta N, Kaufman PL, Weinreb RN. Loss of neurons in magnocellular and parvocellular layers of the LGN in glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2000; 118: 378-84.
26. Qing G, Zhang S, Wang B, Wang N. Functional MRI signal changes in primary visual cortex corresponding to the central normal visual field of patients with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 4627-4634.
27. Trip SA, Wheeler-Kingshott C, Jones SJ, et al. Optic nerve diffusion tensor imaging in optic neuritis. *Neuroimage* 2006; 30(2): 498- 505.

The Examining of Internet Addiction and its Related Factors in Children Aged 6-18 Years

6-18 Yaş Grubu Çocuklarda İnternet Bağımlılığının ve İlişkili Faktörlerin İncelenmesi

Gamze Çan¹, Selim Günüş², Murat Topbaş³, Nazım Ercüment Beyhun³,
Kübra Şahin³, Büşra Parlak Somuncu³

¹ Çanakkale 18 Mart Univesity, Public Health, Çanakkale, TURKEY

² İzmir Bakırçay University, Department of Psychology, İzmir, TURKEY

³ Karadeniz Teknik Univesity, Public Healt, Trabzon, TURKEY

Yazışma Adresi / Correspondence:

Selim Günüş

Sakarya University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Sakarya / TURKEY

T: +90 232 493 00 00 / 11223 E-mail: selim.gunuc@bakircay.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 08.12.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 17.06.2021

Orcid :

Gamze Çan <https://orcid.org/0000-0002-7065-649X>

Selim Günüş <https://orcid.org/0000-0002-2278-7882>

Murat Topbaş <https://orcid.org/0000-0003-4047-4027>

Nazım Ercüment Beyhun <https://orcid.org/0000-0002-4664-9070>

Kübra Şahin <https://orcid.org/0000-0003-4569-7000>

Büşra Parlak Somuncu <https://orcid.org/0000-0002-0271-7019>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(2):420-433) DOI: 10.31832/smj.835621

Abstract

Objective	Our research classified variables associated with internet addiction and examined their relations with such addiction. Our study aim was to reveal how variables that may have separate effects on internet addiction predict such addiction as an integral whole. The variables that emerge are important in terms of determining the profiles of internet-addicted individuals and of use as additional indicators of addiction.
Materials and Methods	The research was designed as a cross-sectional survey. The research data were collected from students at primary, middle, and high schools in the province center of Trabzon in the Black Sea region of Turkey in the 2018 academic year. The measurement tools were applied to 8651 students attending 122 schools from the three academic stages. Data were collected using a survey and the Internet Addiction Scale.
Results	As a result of the research, children's current internet addiction status was evaluated and 17% of the children in the sample were determined to be internet-addicted. However, a high level of risk of addiction was also observed (39.8%). Also, variables associated with themes predicting internet addiction, such as 'ownership of and access to technology', 'the family', 'use control' 'activities/hobbies', 'peer/friend influence' and 'purpose of use' were established by making particular use of the previous literature, and relations were examined in a holistic manner.
Conclusion	In the fight against internet addiction risk factors, family, student and environmental factors should be addressed.
Keywords	internet addiction; children; adolescent; regression; family

Öz

Amaç	Araştırmamız internet bağımlılığı ile ilişkili değişkenleri sınıflandırmak ve bu bağımlılıkla ilişkilerini incelemektedir. Çalışmamızın amacı, internet bağımlılığı üzerinde ayrı etkilere sahip olabilecek değişkenlerin, bu bağımlılığı bütünsel bir bütün olarak nasıl yordadığını ortaya koymaktır. Ortaya çıkan değişkenler, internet bağımlısı bireylerin profillerinin belirlenmesi ve bağımlılığın ek göstergeleri olarak kullanılması açısından önemlidir.
Gereç ve Yöntemler	Araştırma, kesitsel bir araştırma olarak tasarlanmıştır. Araştırma verileri 2018 eğitim öğretim yılında Karadeniz bölgesinde Trabzon İl merkezindeki ilkokul, ortaokul ve lise öğrencilerinden toplanmıştır. Ölçme araçları, üç akademik aşamadan 122 okula devam eden 8651 öğrenciye uygulanmıştır. Veriler bir anket ve İnternet Bağımlılığı Ölçeği kullanılarak toplanmıştır.
Bulgular	Araştırma sonucunda çocukların mevcut internet bağımlılık durumu değerlendirilmiş ve örnekleme çocukların %17'sinin internet bağımlısı olduğu belirlenmiştir. Ancak yüksek düzeyde bağımlılık riski de gözlenmiştir (%39.8). Ayrıca, 'teknolojiye sahip olma ve teknolojiye erişim', 'aile' 'kullanım kontrolü' 'aktiviteler / hobiler', 'akran / arkadaş etkisi' ve 'kullanım amacı' gibi internet bağımlılığını öngören temalarla ilişkili değişkenler önceki literatürden özel olarak yararlanılarak kurulmuş ve ilişkiler bütüncül bir şekilde incelenmiştir.
Sonuç	İnternet bağımlılığı ile mücadelede risk faktörleri, aile, öğrenci ve çevresel faktörler ele alınmalıdır.
Anahtar Kelimeler	internet bağımlılığı; çocuklar; ergen; regresyon; aile

INTRODUCTION

The internet is widely used by people of all ages for access to information, communication, and entertainment. Approximately 55% of the 8 billion world population are internet users. In Europe, internet users comprise 85.2% of the population.¹ The 76 million (93.4%) of the 82 million population in Turkey were subscribers of broad band internet.² The positive and negative aspects encountered in many technologies also apply to the internet. The most troubling downside of the internet is perhaps internet addiction. The reported prevalence of internet addiction among young people range from 12% to 30.3%.³⁻⁶

Internet addiction is a psychosocial disorder involving problems associated with impatience, isolation symptoms, emotional disorders, and social relations.⁷ Internet abuse among children and adolescents and its growing psychological and behavioral consequences have been particularly emphasized in recent years.⁸⁻¹¹ Various problems may emerge as outcomes, such as loss of control, academic failure, low life satisfaction, social isolation, and familial conflict, attention deficit.^{7,9,11-16}

Selnow¹⁷ proposed the 'electronic friend' hypothesis in which the computer and internet replace the child's real friends, and stated that children who preferred electronic friends to real friends had weak social relations. Another study reported that 14.9% of 535 students with a mean age of 11 years exhibited signs of internet addiction, and that hyperactivity disorder was observed in these.³ In another study, 18.3% of children aged 11-18 years exhibited pathological internet addiction.⁴

The causes of internet addiction or the factors affecting such addition may be considered under two main headings. The first thesis is related to dependence on the structure and contents of the internet, such as the purpose behind internet access and use. The other thesis is that various individual or social factors, such as psychological disorders and familial problems trigger internet addictions

or encourage direct flight to the internet. The purpose of internet use, easy access, and the associated control mechanism occupy an important place in the development of internet addiction or the dependence process. Individuals who use the internet for purposes such as gaming, gambling, pornography or the social media have been shown in several studies to have a greater risk of addiction than those using it for reasons such as research, monitoring current affairs, study, or communication.¹⁵⁻¹⁸ However, it must be emphasized at this point that not every child using the internet to play games will become addicted, since addiction is too complex a phenomenon to be reduced to a single factor. Some individual factors, such as depression, anxiety, stress, loneliness may affect control of internet use/addiction.^{19,20} Control refers to duration restriction and avoidance of harmful content. Not every child possesses the ability or education to impose personal control, and an external force such as the mother, father or teacher may be required. There is no doubt that unrestricted and easy access to the internet makes control on the part of both the child and the parents more difficult. Easy or unrestricted access to the internet is associated with economic factors²¹ and familial control. Internet addiction rates in adolescents from families with high socioeconomic levels are much greater than those in adolescents from families with low socioeconomic levels.^{22,23}

Children's access to and use of the internet are linked to the family's awareness of internet addiction, intrafamilial relations, and socioeconomic status.²² This increases families' responsibilities in terms of internet addiction, and their communication with their children must be such as to ensure control over their internet use. The transference of focus from the family to friends that commences in childhood persists in adolescence. To put it another way, peers may have greater influence on adolescents than their families. In a study examining the peer effect in gaming and internet addiction, Gunuc²⁴ showed that addicted children established friendships with addicted children, and non-addicted children with non-addicted peers. In other

words, the importance of the games played and internet use is very high in intra-group dynamics in groups consisting of close friends. Interest that is gradually transferred to peers as the child or adolescent develops can become problematic due to problems in the family or other familial factors.²⁵ Uninterested parental behavior and lack of love in a family are known to be associated with negative behaviors in adolescents in particular.²⁶

Higher perceived social support levels and lower internet addiction levels have been determined in adolescents who spend time with their mothers in particular.²⁷ Working mothers, child mothers, and single mothers and fathers exhibit different characteristics in terms of social support.^{28,29} Interaction between family members affects the well-being and happiness of every member, and a disturbed or unhealthy member will have adverse effects on the entire family and on familial functioning.^{30,31}

Studies have reported that children with poor academic performance, lacking requisite support from families and experiencing problems with them, who lack or unable to make friends, or who rejected by friends constitute specific risk groups.³²⁻³⁵ Such children are unhappy at home and at school, and feel freer and more at ease and seek to express themselves more easily in a virtual world. Time spent online thus increases, and addiction ensues.

There are other factors that reduce internet addiction or are inversely related to internet addiction. Kim, Kim and Jee³⁶ revealed that addiction may negatively influence physical health by reducing the amount of physical activity, such as walking, resulting in an increase of fat mass and a decrease of muscle mass associated with adverse health consequences. Concordantly, internet addiction decreases if Students have a hobby or a habit of doing sports.³⁷ Various personality traits such as the child's intrinsic/ extrinsic motivation, agreeableness, extraversion, resilience, self-esteem, or self-confidence may decrease internet addiction.^{19,38-40}

As also shown in the literature, internet addiction is associated with several variables, particularly in children and adolescents. However, many studies have investigated the relation between internet addiction and only one aspect or only a few variables. From that perspective, there is a lack of studies examining several variables from an integral perspective, particularly in Turkish society. In addition, there is a particular need for studies examining internet addiction among children and adolescents in a broad age range and including large populations. Such studies have greater power to represent communities. The present study will make significant contributions to the literature from that perspective. Our research classified variables associated with internet addiction and examined their relations with such addiction. Our study aim was to reveal how variables that may have separate effects on internet addiction predict such addiction as an integral whole. The variables that emerge are important in terms of determining the profiles of internet-addicted individuals and of use as additional indicators of addiction.

MATERIALS and METHODS

The research model

The research was designed as a cross-sectional survey. The research data were collected from students at primary, middle, and high schools in the province center of Trabzon in the Black Sea region of Turkey in the 2018 academic year. Children aged 6-18 years from each academic stage, from class 1 to class 12, were included. Comparisons between variables and related tests were performed following the requisite measurements, and the current situation was determined.

Sampling

Following receipt of Karadeniz Technical University Scientific Research ethical committee approval for the study (approval date and number: 02/07/2018; No:11), the measurement tools were applied to 8651 students attending 122 schools from the three academic stages (primary, middle, and high) (by selecting one branch from classes at each lev-

el). In the study, a questionnaire was applied to one branch of each level from all primary, secondary and high schools in the central district of Trabzon by simple random sampling method. A total of 8311 individuals at 122 schools with data suitable for analysis were finally enrolled.

We determined that 2766 (33.3%) of the 8311 children enrolled had no social media accounts, while 5443 (65%) had at least one such account. In addition, 4724 (56.8%) of children had their own smart phones, tablets and/or computers while 3490 (42%) did not have their own digital devices.

Data Collection Tools

Data were collected using a survey and the Internet Addiction Scale. The survey prepared by the authors was completed by the children themselves, with the support of families in primary schools, and under the supervision of teachers in middle and high schools. In addition to socio-demographic questions, the survey also included some variables based on previous literature on internet addiction.

Internet Addiction Scale: Developed by Gunuc and Kayri,⁴¹ the scale consists of 35 items and four subdimensions – ‘Withdrawal,’ ‘Controlling Difficulty,’ ‘Disorder in Functionality,’ and ‘Social Isolation.’ The scale’s total standard variance is 47.46%. It has a Cronbach Alpha reliability coefficient of 0.94, while the reliability coefficient in this study was 0.96. Higher total scores indicate greater internet addiction. The minimum possible score is 35 and the maximum possible score is 175. In determining sample addiction levels, no cut-off value was established beforehand, and addiction levels were classified using two-step cluster analysis. In addition, within the aim of the research, the scale was not examined at the subdimension level, and analysis was based on total scores.

Data Analysis

SPSS 24.0 statistical software was employed at the data

analysis stage. The assumptions of univariate analysis and multivariate analysis⁴² were examined after the data had been prepared. For this reason, the missing data, outliers, and normality were examined and checked prior to the analyses. Normality assumptions were confirmed for each group.

Individuals total scale scores were subjected to two-step clustering analysis, and subjects were divided into three groups, dependent, at risk of dependence, and non-dependent. In two-step clustering analysis, individuals in a sample are clustered based on similarities in terms of the variable examined, resulting in more consistent findings. This analysis is an effective technique capable of performing clustering based on logarithmic probability. Two-step clustering analysis was therefore used in addiction classification, and homogeneous subgroups were established. Descriptive statistics, the independent t-test and logistic regression analysis were also employed in the research. Research in the field states that logistic regression analysis can be applied to research designs in which independent variables are defined in a binary manner (such as 1-0, or Yes/No).

RESULTS

Two-step clustering analysis was first performed in the Findings section in order to determine the addiction status of the children enrolled. Variables were then grouped around principal themes such as ownership of and access to technology, familial relations, control of level of internet use, activities/hobbies, influence of friends/peers, and purposes of internet use. Finally, a model was established by applying logistic regression analysis to the same variables.

As shown in Table 1, children were classified using two-step clustering analysis into three groups, non-addicted, at risk of addiction, and addicted. Three groups were selected instead of two in order to raise the cut-off point of the addicted group and to obtain more definite results for profile description. Accordingly, 17% of the children in the sam-

ple may be described as internet-addicted (Mean=114.83; SD= 18.67). However, the number of children at risk of addiction was also quite high (39.8%).

Table 1: Two-step clustering analysis results for total internet addiction scores

Internet addiction status	n	%	M	SD
Non-addicted	3586	43.1%	46.443	8.851
At risk of addiction	3311	39.8%	76.185	8.477
Addicted	1414	17.0%	114.832	18.770
Total	8311	100.0%	69.927	26.803

M=Mean; SD= Standard Division

In the context of ownership of their own technology or of technology in the home, children were asked if they possessed their own technological equipment, if the internet connection was always turned on, whether there was a computer in the home, whether they had a smart phone, whether the computer in the home was shared, whether the smart phone had online access, whether the internet was available in the home, and whether access to the internet was unlimited. The results are shown in Table 2.

Table 2. Comparison of internet addiction scores in terms of children's ownership of technology and internet access

Do you have your own technological device?	n	M	SD	df	t	p
No	1594	63.39	26.44	8245	-10.98	.000
Yes	6653	71.54	26.67			
Is the internet connection always turned on?						
No	2027	64.53	25.83	8236	-10.56	.000
Yes	6211	71.72	26.90			
Is there a computer in your room?						
No	5184	65.84	25.67	8239	-12.12	.000
Yes	3219	73.04	27.73			
Do you have a smart phone?						
No	3490	64.01	25.58	8212	-17.49	.000
Yes	4724	74.27	26.82			
Is the computer at home shared?						
No	2648	71.11	28.51	7897	-6.03	.000
Yes	5251	69.67	25.77			
Does the smart phone have internet access?						
No	4944	68.58	26.60	8309	-5.57	.000
Yes	3367	71.91	26.98			
Is the internet available at home?						
No	1866	65.26	27.00	8216	-8.55	.000
Yes	6352	71.27	26.56			
Is the internet unlimited?						
No	2787	65.74	26.13	8048	-10.65	.000
Yes	5263	72.39	26.92			

As shown in Table 3, significant differences were determined in internet addiction scores among 'Yes' and 'No' responses for all variables. In other words, higher internet addiction scores were determined among children "not living with their families", "whose parents were alive but separated", "whose families became angry with or scolded them", "whose families' internet use was restricted", "whose families inflicted physical violence on them", and "who did not feel valued within the family". It may be concluded that all these variables express the child's addiction and the family's reaction to this.

An external control mechanism other than the children themselves, such as the mother or father, is present in children living with their families. This mechanism is particularly frequently encountered in children. In the context of that control mechanism, children were asked whether they felt addicted, whether they themselves determined the time they spent online, or whether their mothers or fathers controlled it. Internet addiction scores were then compared on the basis of the responses received. The findings within that context are shown in Table 4.

As shown in Table 4, children generally correctly identified whether or not they were addicted. In addition, higher internet addiction scores were determined in children who controlled their own levels of internet use without permitting their parents to intervene, or whose parents did not interfere in the amount of use their children made of the internet.

In the context of physical activity, children were asked whether they engaged in physical activities, whether they had any hobbies, and whether they had any interest in art or culture. The findings are shown in Table 5.

As shown in Table 5, there were significant variations in children's responses to these variables. Children who took part in physical activities, who had hobbies and participated in activities in such fields as art and culture had lower

internet addiction scores.

Analysis was applied to determine friends' reactions when children did not use the internet and to compare the effect (peer influence) of those reactions on children's internet addiction scores. The results are shown in Table 6.

As shown in Table 6, higher internet addiction scores were determined in children whose friends mocked them or who did not wish to be friends with them when they did not use the internet, or who pressurized them to use the internet. In other words, children may be mocked, unable to make friends or excluded from the peer group when they do not use the internet, and pressure is placed on such children, which can lead to greater internet use and dependence.

Finally, we examined whether the purpose of internet use produced any variation in terms of addiction, and children were asked the reasons why they went online. The findings are shown in Table 7.

As shown in Table 7, children were asked why they went online, and significant variation was observed among all the reasons investigated. In that context, children who used the internet for e-mailing, social media, chatting, watching films/soaps/videos or gaming had different but significantly higher internet addiction scores than children not using the internet for those purposes. In contrast, children using the internet for research and monitoring current affairs had significantly different and lower internet addiction scores than children not using the internet for those purposes.

We then established a model with logistic regression analysis using variables exhibiting significant variation. These were, in order, ownership of and access to technology, familial relations, amount of control over internet use, activities/hobbies, and reasons for internet use.

Table 4: A comparison of internet addiction scores in terms of control of children's internet use

Do you feel addicted?	n	M	SD	df	t	p
No	5116	61.39	23.24	6078	-37.32	.000
Yes	964	93.31	29.60			
Do you determine the time you spend online yourself?						
No	4123	67.94	26.76	8309	-6.73	.000
Yes	4188	71.89	26.71			
Does your mother control that time?						
No	4673	71.65	27.29	8309	6.68	.000
Yes	3638	67.71	26.00			
Does your father control that time?						
No	6201	70.30	26.81	8309	2.18	.029
Yes	2110	68.83	26.75			

Table 5: A comparison of internet addiction scores in terms of children's physical activity

Do you engage in physical activities?	n	M	SD	df	t	p
No	1672	71.49	27.99	7652	3.21	.001
Yes	5982	69.12	26.29			
Do you have any hobbies?						
No	988	74.12	27.42	8114	5.33	.000
Yes	7128	69.30	26.57			
Are you interested in culture/art?						
No	5789	70.88	27.38	8309	4.87	.000
Yes	2522	67.76	25.30			

Table 6: A comparison of internet addiction scores in terms children's friends' when subjects did not use the internet

They mock me	n	M	SD	df	t	p
No	7810	68.14	26.43	8156	-7.13	.000
Yes	348	78.53	30.72			
They do not want to be friends						
No	7979	68.27	26.47	8156	-7.02	.000
Yes	179	82.40	33.06			
They put pressure on me						
No	7829	68.08	26.41	8156	-8.43	.000
Yes	329	80.70	30.67			

Table 7: A comparison on internet addiction scores based on purposes behind children's internet use

For e-mail	n	M	SD	df	t	p
No	6223	68.15	26.39	8309	-10.49	.000
Yes	2088	75.22	27.33			
For research or monitoring current events						
No	1482	75.47	30.84	8309	8.82	.000
Yes	6829	68.72	25.69			
For social media						
No	4108	63.79	25.75	8309	-21.19	.000
Yes	4203	75.93	26.45			
For chatting						
No	4070	64.62	26.16	8309	-18.03	.000
Yes	4241	75.02	26.43			
To watch films/soaps/videos						
No	2337	63.22	26.72	8309	-14.44	.000
Yes	5974	72.55	26.38			
For gaming						
No	2502	63.54	25.98	8309	-14.45	.000
Yes	5809	72.68	26.68			

The data summarized in Table 8 were calculated as $R^2=.48$. As can be seen from this value, variables exhibiting significant variation explain 48% of internet dependence. Evaluation of all these variables showed that the model exhibited good agreement.

estimation percentage was calculated as 83.5%. This may be regarded as a good figure. Data for the variables in the model are grouped together under main themes and shown in Table 10.

Table 8: A summary of the logistic regression model

	Chi-square	df	Sig.	-2 Log likelihood	Nagelkerke R Square
Model	1406.075	31	.000	2247.79	.48

Table 9: Logistic regression classification

Observed	Estimated		
	Non-addicted	Addicted	Accurate estimation percentage
Non-addicted	2345	236	90.9
Addicted	360	604	62.7
Total			83.2

As shown in the classification table, the model identified 236 of the non-addicted subjects as addicted, and 360 of the addicted subjects as non-addicted. The mean correct

Table 10: Logistic regression analysis findings

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig. (p)	Exp(B) (OR)	95% CI for EXP(B)	
							Lower	Upper
Technology ownership and access								
Possession of own technological device	.140	.145	.933	1	.334	1.151	.865	1.530
Internet connection always turned on	.062	.179	.120	1	.729	1.064	.749	1.511
Presence of a computer in the child's own room (Ro)	.324	.107	9.141	1	.002	1.383	1.121	1.706
Possession of smart phone (S)	.437	.121	13.025	1	.000	1.548	1.221	1.962
Using the computer alone at home (H)	.285	.112	6.457	1	.011	1.330	1.067	1.658
Internet access in the home	-.356	.195	3.339	1	.068	.700	.478	1.026
Unlimited internet available in the home (Ho)	.434	.153	8.070	1	.005	1.544	1.144	2.083
Connection to the internet via mobile phone	.081	.105	.593	1	.441	1.084	.883	1.331
Family								
Living apart from the family	.134	.317	.179	1	.672	1.144	.614	2.131
Parents being separated	-.018	.251	.005	1	.944	.983	.601	1.607
The family scolding and becoming angry with the child (Fa)	.898	.148	36.950	1	.000	2.456	1.838	3.281
The family restricting internet use	.127	.102	1.554	1	.213	1.135	.930	1.386
The family meting out punishments (Fap)	.653	.212	9.508	1	.002	1.921	1.269	2.909
The family employing physical violence	-.111	.385	.083	1	.774	.895	.421	1.904
The child not feeling valued in the family (Fav)	.907	.170	28.472	1	.000	2.477	1.775	3.456
Control								
The child thinking he is addicted (Add)	2.125	.099	461.922	1	.000	8.371	6.897	10.161
Inability to control time spent online (C)	.373	.129	8.428	1	.004	1.453	1.129	1.869
Mother not controlling time spent online (Mo)	.300	.123	5.994	1	.014	1.351	1.062	1.718
Father not controlling time spent online	.025	.121	.043	1	.836	1.025	.808	1.301
Activities/hobbies								
Lack of access to physical activity	.216	.120	3.220	1	.073	1.241	.980	1.570
Lack of hobbies (Lh)	.356	.155	5.282	1	.022	1.427	1.054	1.934
Lack of interest in culture/art (Li)	.237	.110	4.618	1	.032	1.268	1.021	1.574
Peer/friend influence								
They mock me (Tm)	.476	.241	3.890	1	.049	1.610	1.003	2.584
They do not want to be friends (Tr)	.948	.351	7.303	1	.007	2.580	1.297	5.131
They put pressure on me (Tp)	.550	.243	5.108	1	.024	1.733	1.076	2.792
Purpose of use								
Gaming (Ga)	.480	.121	15.670	1	.000	1.616	1.274	2.049
E-mail	.058	.116	.250	1	.617	1.060	.844	1.330
Not using for research or current affairs (Not)	1.018	.136	55.663	1	.000	2.767	2.118	3.615
For social media (Fs)	.631	.123	26.445	1	.000	1.880	1.478	2.392
For chatting	.222	.127	3.069	1	.080	1.249	.974	1.602
To watch films/soaps/videos	.125	.134	.874	1	.350	1.134	.872	1.474
Constant	1.386	.419	10.957	1	.001	3.998		
CI: confidence interval; OR: odds ratio								

The variables exhibiting significant variation in terms of internet dependence were categorized under main themes once the logistic regression findings had been obtained. In that context, variables were grouped under the main themes of Possession of and access to technology, Family, Control, Activities/hobbies, Peer/friend influence, and Purpose of Use.

The most effective factors were the child having his own computer in his room, possession of a smart phone, unlimited internet in the home, the family inflicting punishments and exhibiting anger, the child not feeling valued within the family, feeling addicted, maternal control of duration of internet use or this being left up to the child, lack of hobbies or cultural activities, using the internet for reasons other than research or monitoring current affairs, and anticipated reactions from friends. As shown in Table 10, in the context of possession of technology and access, the risk of dependence was OR=1.55 (95% CI [1.22, 1.96]) higher in children with smart phones than in those without, and OR=1.54 (95% CI [1.14, 2.08]) higher in children with unlimited internet at home compared to those without. Not feeling valued within the family increased the risk of dependence OR=2.48 (95% CI [1.22, 1.96]), and the family becoming angry with or scolding the child increased the risk OR=2.46 (95% CI [1.84, 3.28]). In terms of control of dependence, the risk of dependence was OR=8.37 (95% CI [6.89, 10.16]) higher among children who thought themselves to be addicted compared to those with no such belief. The risk of dependence in children with hobbies was OR=1.43 (95% CI [1.05, 1.93]) and was OR=1.27 (95% CI [1.02, 1.57]) higher in children engaging in cultural activities than in those with no such activities. In terms of the peer/friend effect, the risk of dependence was OR=2.58 (95% CI [1.29, 5.13]) higher in children who thought they would be unable to make friends if they took no interest in the internet, OR=1.61 (95% CI [1.03, 2.58]) higher in children who thought their friends would mock them, and OR=1.73 (95% CI [1.07, 2.79]) among children who said that pressure would be put on them. The risk of

addiction increased OR=2.77 (95% CI [2.11, 3.61]) if the internet was not used for purposes of research or learning about current affairs. In conclusion, only variables exhibiting significant variation in terms of predicting internet addiction are shown in the model below.

$$\begin{aligned} \text{Internet addiction} = & 1.386 + .324 X \text{Ro} + .437 X \text{S} + .285 \\ & X \text{H} + .434 X \text{Ho} + .898 X \text{Fa} + .653 X \text{Fap} + .907 X \text{Fav} \\ & + 2.125 X \text{Add} + .373 X \text{C} + .300 X \text{Mo} + .356 X \text{Lh} + \\ & .237 X \text{Li} + .476 X \text{Tm} + .948 X \text{Tr} + .550 X \text{Tp} + .480 X \\ & \text{Ga} + 1.018 X \text{Not} + .631 X \text{Fs} \end{aligned}$$

DISCUSSION

According to the findings elicited in the context of ownership of and access to technology, children with their own technological devices, with internet connections constantly turned on, with a computer in the home, with a smart phone, not sharing a computer with others, with internet access on their smart phones and home computers, and with unlimited internet access had higher internet addiction scores.

Children generally appeared to correctly determine whether or not they were addicted, and this factor also made a significant contribution to estimation at regression analysis. This factor can therefore be used as an indicator or to assist diagnosis or internet addiction. Earlier studies and observations in recent years have reported that individuals were unaware whether or not they were addicted or else denied such addiction, while it appears that children today have a greater awareness on the subject and evaluate themselves much more accurately.

Children who controlled their own length of time spent online and who did not permit their mothers or fathers to interfere in the time spent online, or whose parents did not interfere on the subject, had higher internet addiction scores. Control of use in that context is also one of the important markers and symptoms of internet addiction.^{18,41}

Use should be limited, particularly for children (to less than 1-2 hours a day). Parents teaching their children to acquire conscious and safe technology use skills in early childhood will enable this to become a correct habit in later years.⁴³ In the same context, parents must also take care over the development of personality traits from early childhood in order that the child can acquire his own impulse control skills. Personality traits such as self-esteem and self-confidence being under the child's own control is of considerable importance in conscious technology use and in reducing the risk of addiction.^{19,40,43}

In the context of purposes of internet use, children using the internet for reasons such as e-mail, social media, chatting, watching films/soaps/videos, and gaming had higher internet addiction scores. In contrast, children using the internet for research and following current affairs had lower internet addiction scores. A relation between internet addiction and purpose of use has also been identified in previous similar studies.^{18,41} On the basis of that finding, children's use of the internet for purposes such as gaming and social media, activities for which they exhibit the greatest preference, should be limited, and parents need to exhibit the requisite sensibility on this subject.⁴³

Based on our results concerning activities and relations with friends, children with hobbies, and engaging in physical and cultural/artistic activities had lower internet addiction scores. In contrast, children who were laughed at by their friends, unable to make friends, or pressurized when they did not use the internet had higher addiction scores. Powerful peer influence has been shown in addictions such as gaming and the internet has previously been shown in the literature.²⁴ The importance of being included in a group of friends and sharing various interests with them, particularly among adolescents, must not be forgotten.⁴⁴ This may cause the adolescent to make various sacrifices in order to make friends or be included in a peer group. This in turn may encourage the child or adolescent toward games played in the group or social media

activities, even if these are harmful. The point that parents need to be aware on this subject is that rules concerning the child's internet use must not solely apply to within the home, and the child's friends and school environment must also be kept under observation. The most effective method of doing this is for the child to regularly share his online activities and relations with friends with his parents.⁴³

In terms of familial relations, children not living with their families, whose parents were alive but separated, whose families became angry with or scolded them, whose families limited their internet use, whose families punished or inflicted physical violence on them, and who did not feel valuable within the family had higher internet addiction scores. These findings may be interpreted as indicating that parents react in these ways because their child is addicted, or else the children of parents who exhibit such behavior may choose technology as a means of escape from their problems. Both scenarios have been shown to be likely in the literature. Previous studies have also emphasized the importance of the family in internet addiction.^{34,43,45,46}

Based on the variables emerging in the regression model, children with a computer in their rooms, with smart phones, not sharing their computers with others, with unlimited internet, whose families scold or become angry with them, whose families punish them, who do not feel valuable within the family, whose time online is not controlled by the child or the mother, who think they are addicted, who have no cultural/artistic activities, who are concerned over their friends' reactions, and who use the internet for gaming and social media are all at greater risk of internet addiction. When the variables not exhibiting significant variation in the regression model were examined individually, significant variation was observed.

Accordingly, we may conclude that variables exhibiting variation in the model were common agent variables for internet addiction. It may also be concluded that varia-

bles for which significant variation was not obtained in the model, despite significant variation being observed individually, such as 'parents being separated' and 'lack of opportunity for physical activity,' were not valid for each group or were not among the holistic factors.

Many factors affecting the child can be examined in the contexts of family, friends, and other areas. Only a few of these were examined in the present study. This is certainly a limitation. However, it is exceedingly difficult, if not impossible, for numerous variables involved in such a multifactorial subject as internet addiction to be examined within the scope of the same study. Nevertheless, examination of multiple factors and different themes within the same sample might make important contributions to the subject. This will make it possible to observe the effect of different factors together and to determine common shares, because although the examination of each factor in different studies is valuable, it is not sufficient. As observed in the present study, although some factors are associated with internet addiction, the inclusion of multiple factors in a model and their holistic prediction of internet addiction may result in variations.

CONCLUSION

This study investigated relations between internet addiction and a number of variables in a large sample and wide age group among children and adolescents. For that purpose, variables associated with themes predicting internet addiction, such as 'possession of and access to technology,' 'the family,' 'use control,' 'activities/hobbies,' 'peer/friend influence,' and 'purpose of use' were established by making particular use of the previous literature, and relations were examined in a holistic manner. Children's current internet addiction status was evaluated using two-step cluster analysis, and 17% of the children in the sample were determined to be internet-addicted. However, a high level of risk of addiction was also observed (39.8%). Several variables associated and themes related to internet addiction were examined, and the framework shown in Figure 1 was

obtained.

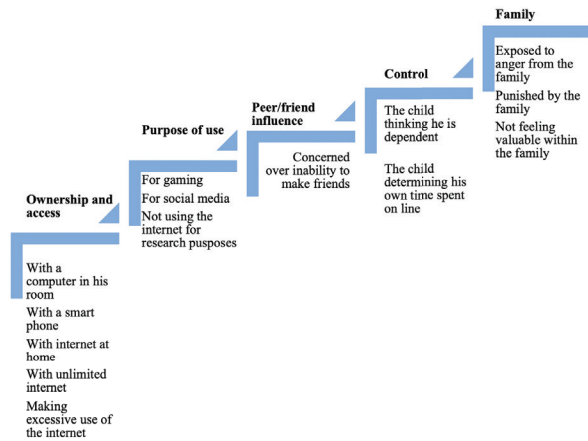


Figure 1. Internet addiction Framework

Although themes such as ownership of and access to technology, the family, control, peer/friend influence, and purpose of use and associated variables were not investigated in terms of a cause and effect relation with internet addiction, it may nevertheless be concluded that these factors increase, trigger, or facilitate internet addiction, or reduce the risk of addiction when the reverse of these variables applies. In contrast, hobbies or physical activity does not appear to be a factor acting together with other agents in predicting addiction or in the development thereof.

RECOMMENDATIONS

The following recommendations are made for researchers and relevant stakeholders (such as parents, children, and counselors).

For Researchers

- Future longitudinal (observational) studies aimed at determining whether the factors in this study are causes or consequences of internet addiction, or else a holistic interpretation including interviews with parents and children in addition to quantitative data may be recommended.
- The identity of the factors associated with the approximately 50% of variance in the model that could not be explained might be investigated. Other themes in

addition to those known factors such as the family, friends, and activities might be included in the model, or further research might be conducted by expanding the scope of those themes.

- New studies might be designed and the contribution of variables predicting internet addiction used as auxiliary factors in the prevention or treatment of addiction might be investigated.

For Stakeholders

- Parents must restrict their children's internet use and ensure that their children develop self-control skills,
- Parents should encourage their children to take part in artistic, sporting, musical and scientific courses and activities,
- Parents should know who their children's friends are and must warn them against friendships with unsuitable individuals,
- Parents must plan activities at which the family come together and spend time together,
- Children must be made aware of the subject of internet addiction, and general societal awareness also needs to be established,
- Rather than blocking all content on the internet, parents should provide access to web sites and safe games appropriate to their children's ages.
- Children must be encouraged, at home and at school, to use technological devices for purposes of learning, communication, development, and research.
- Parents must communicate with their children and continually make them aware of the risks and dangers on the internet.

Influence Board Approval

Approval was obtained from Karadeniz Technical University Scientific Research Ethics Committee for the study. (date and number of approval: 02/07/2018; No: 11).

References

1. Internetworldstats. Accessed 5 December 2019. <https://www.internetworldstats.com/stats.htm>
2. BTK. Information and Communication Technologies Authority 2019 – 4.Q statistics. Accessed May 22, 2020. <https://www.btk.gov.tr>
3. Jeong YH, Cho SC, Ha J, Yune SK, Kim SJ. Attention deficit hyperactivity symptoms and internet addiction. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2004; 58:487-494.
4. Niemz K, Griffiths M, Banyard P. Prevalence of pathological internet use among university students and correlations with self-esteem, the General Health Questionnaire (GHQ), and disinhibition. *CyberPsychology & Behavior* 2005; 8(6):562-570.
5. Zhang T, Zhang F, Xiong J, Wei Sheng Yan Jiu. Analysis on prevalence and influencing factors of health risk behaviors of Dong and Bai Nationality adolescents in rural of Wuling mountainous area in 2016. 2018; 47(5):782-788.
6. Jamira L, Duggal M, Nehra R, Singh P, Grover S. Epidemiology of technology addiction among school students in rural India. *Asian Journal of Psychiatry* 2019; 40:30-38.
7. Tonioni F, D'Alessandris L, Lai C, et al. Internet addiction: hours spent online, behaviors and psychological symptoms. *Gen Hosp Psychiatry* 2012; 34:80-87.
8. Castellana M, Sánchez-Carbonell X, Graner C, et al. El adolescente ante las tecnologías de la información y la comunicación: Internet, móvil y videojuegos [Adolescents and information and communications Technologies: Internet, mobile phone and videogames] *Papeles del Psicólogo* 2007; 28:196-204.
9. Gámez-Guadix M, Orue I, Calvete E. Evaluation of the cognitive-behavioral model of generalized and problematic internet use in Spanish adolescents. *Psicothema* 2013; 25:299-306.
10. Isik U. 3-6 Yaş Arasındaki Çocuklarda Psikiyatrik Problemler ve Dijital Dünya [Psychiatric problems and digital world among 3-6 years old children]. Within Growing Up Organic Children in Digital World (Ed. Selim Gunuc) 2019, Ankara: Nobeltp publishing.
11. Kormas G, Criselis E, Janikian M, et al. Risk factors and psychosocial characteristics of potential problematic and problematic internet use among adolescents: A cross-sectional study. *BMC Public Health* 2011; 11:595-602.
12. Dhir A, Chen S, Nieminen M. Psychometric Validation of the Compulsive Internet Use Scale Relationship With Adolescents' Demographics, ICT Accessibility, and Problematic ICT Use. *Social Science Computer Review* 2016; 34(2):197-214.
13. Dhir A, Chen S, Nieminen M. A Repeat Cross-sectional Analysis of the Psychometric Properties of the Compulsive Internet Use Scale (CIUS) with Adolescents from Public and Private Schools. *Computers & Education* 2015; 86:172-181.
14. Holtz P, Appel M. Internet use and video gaming predict problem behavior in early adolescence. *J Adolesc* 2011; 34:49-58.
15. Yılmaz S, Hergüner S, Bilgiç A, Şişik Ü. Internet addiction is related to attention deficit but not hyperactivity in a sample of high school students. *International journal of psychiatry in clinical practice* 2015; 19:18-23.
16. Zhang Y, Qin X, Ren P. Adolescents' academic engagement mediates the association between Internet addiction and academic achievement: The moderating effect of classroom achievement norm. *Computers in Human Behavior* 2018; 89:299-307.
17. Selnow GW. Playing videogames: The electronic friend. *Journal of Communication* 1984; 34(2):148-156.
18. Gunuc S. Cart and Chaid analyses of some variables that predict internet addiction, *Turkish Journal of Psychology* 2013; 28(71):88-101.
19. Bahrainian S, Haji Alizadeh K, Raeisoon M, Hashemi Gorji O, Khazae A. Relationship of Internet addiction with self-esteem and depression in university students. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene* 2014; 55(3):86-9.
20. Ostovar S, Allahyar N, Aminpoor H, et al. Internet Addiction and its Psychosocial Risks (Depression, Anxiety, Stress and Loneliness) among Iranian Adolescents and Young Adults: A Structural Equation Model in a Cross-Sectional Study. *Int J Ment Health Addiction* 2016; 14:257-267.
21. Aerschoot LV, Rodousakis N. The link between socio-economic background and Internet use: barriers faced by low socio-economic status groups and possible solutions. *Innovation: The European Journal of Social Science Research* 2008; 21(4):317-351.
22. Kayri M, Gunuc S. Yüksek ve düşük sosyoekonomik koşullara sahip öğrencilerin internet bağımlılığı açısından karşılaştırmalı olarak incelenmesi. *Addicta: The Turkish Journal on Addiction* 2016; 3(2).
23. Sung J, Lee J, Noh HM, Park YS, Ahn EJ. Associations between the risk of internet addiction and problem behaviors among Korean adolescents. *Korean J. Fam. Med* 2013; 34:115-122.
24. Gunuc S. Peer Influence in Internet and Digital Game Addicted Adolescents: Is Internet / Digital Game Addiction Contagious? *International Journal of High Risk Behaviors and Addiction* 2017; 6(2):1-20.
25. Zhang RP, Bai BY, Jiang S, Yang S, Zhou Q. Parenting styles and internet addiction in Chinese adolescents: Conscientiousness as a mediator and teacher support as a moderator. *Comput. Hum. Behav* 2019; 101:144-150.
26. Harma M. The impact of parental control and marital conflict on adolescents self regulation and adjustment 2008; Ankara, MS: The Middle East Technical University, The Department of Psychology.
27. Lei H, Li S, Chiu MM, Lu M. Social support and Internet addiction among mainland Chinese teenagers and young adults: A meta-analysis. *Computers in Human Behavior* 2018; 85:200-209.
28. Cairney J, Boyle M, Offord DR, Racine Y. Stress, social support and depression in single and married mothers. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 2003; 38(8):442-449.
29. Matthewson M, Burton-Smith R, Montgomery I. Gender differences in children's and parents' social support perceptions. *Journal of Relationships Research* 2011; 2(1):10-16.
30. Bowles J, Kingston RS. The impact of family function on health of African American elderly. *Journal of Comparative Family Studies* 1998; 29:34-41.
31. Holmes AM, Dep B. The effect of chronic illness on the psychological health of family members. *Journal of Mental Health Policy and Economics* 2003; 6:13-22.
32. Miao X, Jiang X, Wang P, Li H, Wang M, Zeng H. Online activities, prevalence of Internet addiction and risk factors related to family and school among adolescents in China. *Addictive Behaviors Reports* 2018; 7:14-18.
33. Tsai HF, Cheng SH, Yeh TL, Shih CC, Chen KC, Yang YC, et al. The risk factors of internet addiction—A survey of university freshmen. *Psychiatry Research* 2009; 167:294-299.
34. Yen JY, Ko CH, Yen CF, Wu HY, Yang MJ. The comorbid psychiatric symptoms of internet addiction: Attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD), depression, social phobia, and hostility. *Journal of Adolescent Health* 2007; 41(1):93-98.
35. Chi X, Lin L, Zhang P. Internet addiction among college students in China: Prevalence and psychosocial correlates. *Cyberpsychology, Behavior and Social Networking* 2006; 19(9):567-573.
36. Kim S, Kim J, Jee Y. Relationship between smartphone addiction and physical activity in Chinese international students in Korea. *Journal of Behavioral Addictions* 2015; 4:200-205.
37. Ting J, Chien KP, Dhir A, Chen S. Sports interest mediating exercise and compulsive internet use among undergraduates. *Health promotion international* 2018; 34(5):953-960.
38. Robertson TW, Yan Z, Rapoza KA. Is resilience a protective factor of internet addiction? *Computers in Human Behavior* 2018; 78:255-260.
39. Servidio R. Exploring the effects of demographic factors, Internet usage and personality traits on Internet addiction in a sample of Italian university students. *Computers in Human Behavior* 2014; 35:85-92.
40. Steinfield C, Ellison N, Lampe C. Social capital, self-esteem, and use of online social network sites: a longitudinal analysis. *J App Dev Psychol* 2008; 29:434-445.
41. Gunuc S, Kayri M. The profile of Internet dependency in Turkey and development of Internet addiction scale: Study of validity & reliability; Hacettepe University Journal of Education 2010;39.
42. Tabachnick GG, Fidell LS. *Experimental designs using ANOVA*. Belmont, CA: Duxbury; 2007.
43. Gunuc, S. *Dijital Dünyada Organik Çocuklar Yetiştirmek*. Ankara: Nobel Tıp Kitapevi; 2019.
44. Rosen BC. *Adolescence and religion: The Jewish teenager in American society*. Cambridge, Mass: Schenkman Pub. Co; 1965.
45. Nam YO. A study on the psychosocial variables of youths' addiction to Internet and cyber and their problematic behavior. *Korean Journal of Social Welfare* 2002; 50:173-207.
46. Park SK, Kim JY, Cho CB. Prevalence of Internet addiction and correlations with family factors among South Korean adolescents. *Adolescence* 2007; 43(172):895-909.

Evaluation of Perceived Stress Level and Emotional Eating Behaviors of Sports College Students During COVID-19 Pandemic

COVID-19 Pandemi Sürecinde Spor Bilimleri Fakültesi Öğrencilerin Stres Düzeyi ve Duygusal Yeme Davranışlarının Değerlendirilmesi

Ramazan Güneşer¹, Aydın Him²

¹ Bolu Abant İzzet Baysal University, Vocational School of Health, Bolu, Turkey

² Bolu Abant İzzet Baysal University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Bolu, Turkey.

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ramazan Güneşer

Bolu Abant İzzet Baysal University, Vocational School of Health, Bolu, Turkey,

T: +90 505 474 12 04 E-mail : rmzngnsr@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 08.12.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 17.06.2021

Orcid :

Ramazan Güneşer <https://orcid.org/0000-0001-7877-4397>

Aydın Him <https://orcid.org/0000-0003-3279-1524>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(2):434-441) DOI: 10.31832/smj.871642

Abstract

Objective	The aim of our study was to investigate the perceived stress level and emotional eating behaviors of sports college students during the COVID-19 pandemic.
Materials and Methods	This study was conducted on 122 volunteer students studying at the Faculty of Sports Sciences of Bolu Abant İzzet Baysal University. The data was collected online through the socio-demographic data form, the Perceived Stress Scale, and the Emotional Eating Scale.
Results	The perceived stress scale score average of the students was 28.93±7.54, with 37.7% (n=46) having a low stress level, 58.2% (n=71) having a moderate stress level and 4.1% (n=5) having a high stress level. There was no significant difference between the groups in terms of emotional eating behavior scores (p=0.132). Both perceived stress level scores (P=0.044) and emotional eating behavior scores (p=0.001) of female students were significantly higher compared to male students. Both perceived stress scale scores (p=0.002) and emotional eating behavior scores (p=0.029) of the students with BMI<25 were statistically higher compared to the students with BMI> 25.
Conclusion	COVID-19 pandemic had a number of negative effects on students' stress levels and emotional eating behaviors. It is thought that quarantine measures that is applied to prevent transmission and spread of the disease, concerns about the disease and school education may contribute to these negative effects. During COVID-19 pandemic it is important to keep the immune system strong by preventing mood changes and related emotional eating behavior.
Keywords	COVID-19; Perceived stress; Emotional eating; Quarantine; Circadian rhythm

Öz

Amaç	Çalışmamızın amacı, COVID-19 pandemi sürecinde spor koleji öğrencilerinin algılanan stres düzeyi ve duygusal yeme davranışlarının araştırılmasıdır.
Gereç ve Yöntemler	Çalışma, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesinde öğrenim gören 122 gönüllü öğrenci üzerinde gerçekleştirilmiştir. Veriler, sosyo-demografik veri formu, Algılanan Stres Ölçeği ve Duygusal Yeme Ölçeği aracılığıyla online olarak toplanmıştır.
Bulgular	Öğrencilerin algılanan stres ölçeği puan ortalamaları 28,93±7,54 idi ve %37,7'si (n=46) düşük stres düzeyine, %58,2'si (n=71) orta stres düzeyine ve %4,1'i (n=5) yüksek stres düzeyine sahipti. Algılanan stres düzeyi kategorisine göre duygusal yeme davranış puanlarının karşılaştırılmasında, gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu (p=0,132). Kız öğrencilerin hem algılanan stres düzeyi puanları (P=0,044) hem de duygusal yeme davranış puanları (P=0,001) erkek öğrencilere kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulundu. BKİ (Beden Kitle İndeksi) 25'ten küçük öğrencilerin hem algılanan stres ölçeği puanları (p=0,002) hem de duygusal yeme ölçeği puanları (p=0,029) BKİ 25'ten büyük öğrencilere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
Sonuç	COVID-19 pandemi süreci, öğrencilerin stres düzeyleri ve duygusal yeme davranışları üzerine birtakım olumsuz etkilere neden olmuştur. Hastalığın bulaşması ve yayılmasını önlemek için uygulanan karantina tedbirlerinin, hastalık ve eğitim-öğretim süreci ile ilgili endişelerin bu olumsuzluklara katkısının olabileceği düşünülmektedir. COVID-19 pandemi sürecinde, değişen duygusal durumu ve buna bağlı oluşabilecek duygusal yeme davranışının önüne geçerek bağımsızlığını güçlü tutmak büyük önem arz etmektedir.
Anahtar Kelimeler	COVID-19; Algılanan stres; Duygusal yeme; Karantina; Sirkadiyen ritim

INTRODUCTION

Due to COVID-19 pandemic, most people try to stay home for a while and stay isolated from society to protect themselves from the disease. It is reported by UNESCO that approximately 861.7 million students do not attend school due to COVID-19.¹ These circumstances negatively affect people's physical and mental behavior. Epidemics of infectious diseases can affect both the physical health of infected people and the psychological health and well-being of the uninfected population. Earlier studies have indicated that the outbreak of new infectious diseases, such as severe acute respiratory syndrome (SARS), can increase anxiety, depression and stress level among people.² COVID-19 outbreak is a stressful condition for people and fear and anxiety about the disease can lead to intense emotions in adults and children. In addition, being unable to leave home due to preventive measures can lead to high stress, anxiety and mental distress.³ Common complaints during quarantine include confusion, concentration difficulties, fear, anger, feelings of guilt or mourning, lethargy, feeling exhausted, insomnia. Acute stress disorder, post-traumatic stress disorder, major depression, generalized anxiety disorder, adjustment disorder are among the most common mental disorders during quarantine.⁴ COVID-19 outbreak requires strict isolation strategies to prevent the spread of the virus. However, isolation of people, fear of getting infected, quarantine and stigmatization, mental health burden due to the potential (mis) information overload about the disease create risk factors for stress, anxiety and depression. It is well known that chronic stress is a major immune modulator and thus directly affects the likelihood of infection.⁵ The role of unpredictability, uncertainty, severity of disease, misinformation and social isolation related to COVID-19 in contributing to stress and mental morbidity has been recently emphasized.⁶

Quarantine causes the person to stay away from their routine life, causing both changes in mood and a more sedentary life.⁷ The physical and psychological state experienced during a pandemic causes changes in mood and nutrition-

al behavior.⁸ There is a relationship between individuals' eating habits and their moods. Specific emotions such as anger, fear, sadness or joy have been found to be effective in changing eating response and eating behavior of the individuals.⁹ Besides the biological need to eat, there is also psychological importance. Individuals may eat more than usual when they feel under pressure, anxious, stressed or angry. This is due to psychological need rather than biological need. Similarly, some individuals do not eat at all in situations where they are excited or over-stressed, which is also an effect of emotional states on eating.¹⁰ During the COVID-19 pandemic, due to the absence of normal social rhythms such as socialization and work life, our biological clock has difficulties forming regular rhythms. Maintaining a regular routine, exercise, sleep, light adjustment, nutrition and stress management are recommended in regulating our circadian rhythm.¹¹ It is reported that the irregularity of the circadian rhythm, which is an important factor for immune system optimization, may make individuals more susceptible to infections.¹² It is important to optimize the timing of environmental stimuli that has important impact on the circadian clock, such as sleep, body temperature, light, nutrition, physical activity and exercise, in order to prevent diseases and to make the circadian clock work in a more coordinated manner.¹³ This study investigated the stress levels and emotional eating behaviors of sports college students during COVID-19 pandemic.

MATERIALS and METHODS

The ethical permission required for the research was obtained from Bolu Abant İzzet Baysal University Clinical Research Ethics Committee (Decision date/no: 22.06.2020/142). The study was designed in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study was conducted on students studying at the Faculty of Sports Sciences of Bolu Abant İzzet Baysal University. Informed consent was obtained from all participants. The research is designed as a descriptive study and the data was obtained in June 2020 using online data collection tools (Google Docs). The data of the study was collect-

ed through the questionnaire and forms called “Personal Data Form”, “Perceived Stress Scale (PSS)”, “Emotional Eating Scale (EES)”. Students who filled out the questionnaires correctly and completely were included in the study (n=122). Students with psychological disorders and eating disorders were not included in the study.

PSS was developed by Cohen, Kamarck, and Mermelstein (1983).¹⁴ The scale, which consists of a total of 14 items, is designed to measure the degree to which certain situations in one’s life are perceived as stressful. The scale, which is of the likert type 5, evaluates each item to degrees ranging from “never (0)” to “very often (4)”. Seven of the positive expression items of the scale are scored in reverse. Baltaş et al (1998) and Eskin et al (2013) conducted standardization studies for the use of the scale in Turkey. The total score from the scale indicates stress level of the person. The score between 11 and 26 is low stress level, 27-41 is moderate stress level, 42-56 indicates high-stress level.^{15,16} EES is a unidimensional one-factor 14-item scale developed by Doğan et al. (2011) to assess emotional eating behavior in adults. Cronbach’s alpha internal consistency of the scale was 0.94 and found to be to be reliable and valid for determining the emotional eating levels of adults.¹⁷

Statistical Analysis

While categorical variables are expressed as percentage and frequency distributions, continuous variables are expressed as mean and standard deviation values. The normality distribution of the data was examined by the Kolmogorov Smirnov test. The independent sample t test was used in the analysis of normally distributed data while the Mann Whitney U test was used in the analysis of non-normally distributed data. The Kruskal-Wallis test was used to compare three and more group. Comparison of categorical data was made with chi-square test. $p < 0.05$ values were considered statistically significant. The data was evaluated through the SPSS statistical package program.

RESULTS

Descriptive statistics for the participants according to gender are given in Table 1. While 54.1% (n=66) of the participants was female 45.9% (n=56) was male students. The mean age, height, weight and body mass index (BMI) of male students were higher compared to female students ($p < 0.005$). There was no significant difference between male and female students in terms of smoking habits (Table 1).

Table 1. Descriptive statistics of participants according to gender

	Female		Male		Total		P
	N=66	54,1%	N=56	45,9%	N=122	100%	
	Mean±Sd		Mean±Sd		Mean±Sd		
Age	19,98±1,78		21,11±2,51		20,50±2,21		0,011*
Height (cm)	164,52±4,73		177,52±6,55		170,48±8,59		<0,001**
Weight (kg)	55,53±5,37		75,91±11,39		64,89±13,36		<0,001*
BMI	20,52±1,81		24,02±2,75		22,13±2,88		<0,001*
Smoking	Yes	No	Yes	No	Yes	No	0,598***
	23	43	17	39	40	82	
	18,9%	35,2%	13,9%	32,0%	32,8%	67,2%	

* Mann Whitney U test, ** Independent Sample T test, *** χ^2 test

The comparison of PSS and EES scores of participants according to gender revealed that both PSS and EES scores of female students were significantly higher compared to male students ($p = 0,044$ and $p = 0,001$, respectively) (Table 2).

Table 2. Comparison of perceived stress and emotional eating scores according to gender

	PSS score Mean±Sd	EES score Mean±Sd
Female N=66 54.1%	30,29±7,04	37,52±14,93
Male N=46 45,9%	27,34±7,87	28,43±13,26
P	0,044*	0,001*

* Mann Whitney U test

In comparison of EES scores of participants with different

perceived stress levels, the difference was not statistically significant although EES score increased as the perceived stress level increased (Table 3).

Table 3. Comparison of EES scores according to perceived stress level

Perceived stress level	low (n=46) 37,7%	moderate (n=71) 58,2%	high (n=5) 4,1%	P
EES score	32,41±13,62	33,03±15,38	46,40±14,64	0,132*

* Kruskal-Wallis test

There was a low positive correlation between PSS and EES scores ($r=0.121$), but this association was not statistically significant ($p=0.184$).

Both PSS and EES scores of participants with BMI<25 (normal weight and underweight) were significantly higher compared to BMI>25 (overweight and obese) participants (Table 4).

Table 4. Comparison of PSS and EES scores according to BMI

	PSS score Mean±Sd	EES score Mean±Sd
BKI <25 N=104 85,2%	29,97±6,88	34,65±15,04
BKI >25 N=18 14,8%	22,94 ±8,56	25,78±11,25
P	0,002*	0,029*

* Mann Whitney U test

The average values of PSS and ESS scores and the descriptive statistics of the participants are given in the Table 5.

Table 5. Descriptive statistics of scales

Scale	Item number	Received min.-max. score	Mean±Sd	Scale min.- max. scores
PSS	14	8-48	28,93±7,54	0-56
EES	14	14-70	33,34±14,84	14-70

DISCUSSION

COVID-19 is a public health issue that is considered a pandemic by the World Health Organization and threatens the entire world. In the course of the pandemic, practices some measures such as social isolation and quarantine are taken to prevent the spread of the disease. However, these conditions lead to various mental problems like anxiety and depressive symptoms in individuals and negatively affect community life.¹⁸ It is also reported that the stress caused by the quarantine process is associated with greater intake of nutrients and energy.¹⁹ It has been stated that dietary habits are affected by stress and distress, and that changes in nutrient intake can be a natural response to stress through both psychological and physiological mechanisms.²⁰

According to our findings, a significant proportion of the students who participated in the study was found to have moderate stress levels. Cao et al. (2020) reported that 24.9% of college students experienced anxiety due to the COVID-19 outbreak, suggesting that this anxiety may have been caused by the increasing distances between people from quarantine.²¹ Xiao et al (2020) reported that isolated individuals had high levels of anxiety and stress, and poor quality of sleep.²² Due to the COVID-19 pandemic, face-to-face education at most universities has been abandoned and the education was shifted to distance learning via online platforms. This new education method caused the students to experience stress related to participation in online courses, assessment and graduation.²³ The increase in stress and anxiety levels caused by quarantine and social isolation is not limited to students alone. Studies report that various groups, such as the general population and health workers, also have increased levels of stress and anxiety. A study found that in the first phase of the COVID-19 outbreak in China, more than half of participants rated the psychological impact as moderate to severe, and about one-third reported moderate to severe anxiety.²⁴ A study on individuals who isolated themselves for 14 days found that low levels of social capital were associated with

increased levels of anxiety and stress, and also anxiety was associated with both stress and low sleep quality.²² Our findings are consistent with the literature and show that quarantine and social isolation during the COVID-19 pandemic process raises students' stress levels. We believe that this increase in stress level may have been caused by a number of reasons, such as students' disengagement from their routines, social isolation, non-socialization, changes in training and exam styles. Although students' stress levels have increased, it is noted that the number of students with high stress levels is relatively small. Şener (2018) reported that taking sports training can have an effect on decreasing individuals' stress level by contributing to the perception of good body image and well-being.²⁵ Çelik et al. (2020) concluded that men had better positive thinking skills than women, and athletes had better positive thinking skills than non-sportive people and reported that regular sports would improve positive thinking skills.²⁶ Considering the positive effects of sport and physical activity on stress; The reason for the the relatively low number of students experiencing high stress, despite the various factors that put great pressure and stress on the students during the quarantine process, could be sports education they received at university.

Activation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis, a physiological reaction to stress, constitutes the primary hormonal response to homeostatic struggle through the release of glucocorticoids.²⁷ Nutrients are thought to cause mood improvement in individuals by disrupting stress response through some physiological mechanisms.²⁸ The relationship between stress and emotional eating behavior that develops due to a number of emotions is known. Emotional eating behavior is more commonly considered as a response behavior to stress situations. Exposure to high stress, especially after natural disasters, can affect eating behavior.²⁹ The COVID-19 pandemic threatens human health by affecting the entire world. The constant flow of information about COVID-19 disease during the quarantine process causes individuals to be-

come anxious and their stress levels to increase. This can trigger emotional eating behavior and lead to high food intake.⁸ According to our results, the difference between the students' EES scores relative to their perceived stress levels was not significant. Çakaroglu et al (2020) reported that sports college students had less social appearance anxiety and were slightly more anxious about the discipline of eating, awareness and conscious nutrition.³⁰ There was no significant change in emotional eating behaviors as the perceived stress levels of the students increase and the majority of the students was in the normal range in terms of BMI values, which could be because of their interest in eating discipline and conscious nutrition as well as their concern about social appearance and changes in body image perception after weight gain due to emotional eating behavior.

Female students had higher PSS and EES scores compared to male students. Consistent with our findings, Tan and Chow (2014) found that female participants had higher perceived stress levels and emotional eating behaviors compared to men and men's BMI values were also significantly higher.³¹ In another study, it was reported that women scored higher in terms of emotional eating and men scored higher in terms of conscious eating.³⁰ It has been noted that women exhibit more emotional eating behavior using more emotion regulation strategy.³² We conclude that the stress caused by a global event such as the COVID-19 pandemic affects female students more and they exhibit more emotional eating behaviors to cope with the stress associated with it. In addition, curfew restrictions were imposed on individuals under the age of 20 in Turkey starting on 4 April 2020.³³ According to our findings, the average ages of students were under 20 years (19.98 ± 1.78) for females and over 20 years (21.11 ± 2.51) for males. Consistent with our results, it appears that female students remain more at home than men due to curfew limitation and are more exposed to the negative effects of quarantine on stress and emotional eating behavior. The mean BMI of female students was significantly lower than

that of male students, and the BMI value of male students was close to the overweight group. Although emotional eating behavior is often associated with excessive weight or obesity, Nguyen-Rodriguez et al. (2008) emphasized the relationship between perceived stress and emotional eating and that emotional eating was not just a problem for overweight and obese people. They thought that individuals with any weight could use eating as a strategy in coping with stress, but those who kept their weight within the normal range might engage in certain protective or compensatory behaviors. They reported that individuals who overate due to stress were able to eat less on the next day or exercise to compensate for their extra calorie intake. They also note that those people who are not yet overweight may develop excess weight if their emotional eating behavior persists.³⁴ Consistent with this study, we found that female students had lower BMI values compared to male students and exhibited higher emotional eating behavior. We also found that individuals with BMI < 25 had high perceived stress levels and emotional eating behavior scores. Our results are similar to and support the study of Nguyen-Rodriguez et al (2008).

There are many studies reporting that the frequency of smoking in athletes is quite high.³⁵ Our findings also suggest that smoking among students is high. A considerable portion of participants (32,8%) reported smoking, with no significant difference between male and female students. Smoking has been reported to increase the risk of viral infection, including COVID-19 disease, and is also associated with the frequency of the disease and severity of the clinical outcome.³⁶ The frequency of smoking among the students involved in our study is not desirable in terms of COVID-19, and we believe that smoking should be avoided in order to reduce the risk of the disease.

During the COVID-19 pandemic, individuals were socially isolated and had to carry out most of their work from their homes in order to protect themselves from the disease and prevent its spread. Students switched from face-

to-face education to online education and followed the assessment of education in the home environment. A variety of factors such as changing habits, going away from the routine, social distancing, and anticipatory anxiety create stress on people. The increase in quarantine-related stress and nutrient intake causes the individual to go into a vicious cycle and disrupts sleep patterns. Regular sleep is directly associated with melatonin, a natural antioxidant hormone.³⁷ In short, the pandemic period can prevent the formation of regular biological rhythms. Regular circadian rhythm is known to be associated with a strong immune system. The importance of circadian rhythm optimization is emphasized in the quarantine process to protect against diseases and to keep the immune system strong. The management of stress and nutrition is important in regulating biological rhythms. It is stated that many factors cause stress during the COVID-19 pandemic and psychological stress can increase infection severity by adverse effects similar to those brought by COVID-19 infection, and also the importance of stress management in reducing infection severity and associated deaths is emphasized.³⁸ Although there is not enough data on BMI for patients with COVID-19 infection, it should be kept in mind that obesity has an important role in the COVID-19 pandemic. Obesity, as with other respiratory diseases, plays an important role in the pathogenesis of COVID-19 disease.³⁹ Furthermore, preliminary data showed an increased risk of severe COVID-19 in people with obesity.⁴⁰ The risk of social isolation and inadequate physical activity during the quarantine is a major problem in the COVID-19 pandemic that can lead to individuals gaining weight. A study comparing levels of nutrient intake and physical activity in the early phase of the COVID-19 outbreak (March/April) and earlier periods (2018 and 2019) found that there was increased nutrient uptake for women and decreased physical activity for both men and women after the pandemic. With these results, it has been reported that isolation measures can have detrimental consequences for physical and mental well-being with the potential to affect long-term nutrition and activity patterns.⁴¹ However, the COVID-19 pandem-

ic affects people's psychological health alongside physical health, increasing the risk of stress-related eating behavior.⁴² Physical activity and exercise are reported to have an immune-boosting effect and can also help prevent a variety of conditions that may make individuals more susceptible to severe COVID-19, such as obesity, diabetes, hypertension, and serious heart diseases.⁴³

Our study was conducted on students with sporting discipline who were physically active during the school term until the beginning of the quarantine process. As the literature shows, sportive individuals exhibit more positive behaviors on stress and eating. It is thought that their sporting activities and the sports education they received contributed greatly to this positive effect. Stress and obesity are understood to have negative effects on the development and severity of COVID-19 disease. On the contrary physiological biological rhythms and a strong immune system play a large role in reducing viral infections, including COVID-19. In this context, stress management against adversities during quarantine periods, prevention of emotional eating behaviors and awareness of the importance of establishing regular biological rhythms for a strong immune system are of great importance for protection from COVID-19 disease.

Ethical permission

The ethical permission required for the research was obtained from Bolu Abant İzzet Baysal University Clinical Research Ethics Committee (Decision date/no: 22.06.2020/142).

Conflict of interest

The authors declare that there is no potential conflicts of interest.

Acknowledgement

Authors would like to thank Dr. Oya Kalaycıoğlu, Department of Biostatistics and Medical Informatics, Faculty of Medicine, Bolu Abant İzzet Baysal University for

her contributions.

The study has no relationship with a sponsor or a commercial firm.

Both authors read and approved the final manuscript.

References

1. Hammami A, Harrabi B, Mohr M, Krusturup P. Physical activity and coronavirus disease 2019 (COVID-19): specific recommendations for home-based physical training. *Managing Sport Leisure* 2020; 20(0): 1-6. doi: 10.1080/23750472.2020.1757494.
2. Wu KK, Chan SK, Ma TM. Posttraumatic stress, anxiety, and depression in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Trauma Stress* 2005; 18(1):39-42. doi:10.1002/jts.20004.
3. Centers for disease control and prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Stress and Coping. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/daily-life-coping/managing-stress-anxiety.html>. Cited: 2019 Jul 5.
4. Türkiye Psikiyatri Derneği. Karantinanın Ruhsal Etkileri ve Koruyucu Önlemler. Available at: <https://www.psikiyatri.org.tr/TPDDData/Uploads/files/KarantinaCOVID.pdf>. Cited: 2019 Jul 2.
5. Burtcher J, Burtcher M, Millet GP. (Indoor) isolation, stress and physical inactivity: vicious circles accelerated by Covid-19. *Scand J Med Sci Sports* 2020; 10.1111/sms.13706. doi:10.1111/sms.13706.
6. Zandifar A, Badrfam R. Iranian mental health during the COVID-19 epidemic. *Asian J Psychiatr* 2020; 51: 101990. doi:10.1016/j.ajp.2020.101990.
7. Moynihan AB, Van Tilburg WA, Igou ER, Wisman A, Donnelly AE, Mulcaire JB. Eaten up by boredom: consuming food to escape awareness of the bored self. *Front Psychol* 2015; 6: 369. doi:10.3389/fpsyg.2015.00369
8. Eskici G. COVID-19 Pandemisi: karantina için beslenme önerileri. *Anatol Clin* 2020; 25(1):124-9.
9. Economy, AM. Exploring the association between emotions and eating behavior. Winona State University, Master's thesis, 2013, USA.
10. Macht M. Characteristics of eating in anger, fear, sadness and joy. *Appetite* 1999; 33(1): 129-139. doi:10.1006/appe.1999.0236.
11. Güzel Özdemir P, Özışık M. COVID-19 and circadian rhythm. *Anatolian Journal of Psychiatry* 2020; 20(3): 336.
12. Bryson WJ. Circadian rhythm sleep-wake disorders and the COVID-19 pandemic. *J Clin Sleep Med* 2020;16(8):1423. doi:10.5664/jcsm.8540
13. Ceylan Hİ, Saygın Ö, Türkçü ÜÖ. Obezite, Aerobik Egzersiz ve Sirkadiyen Ritim İlişkisi. İstanbul: Gece Akademi; 2011.
14. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A Global Measure of Perceived Stress. *Journal of Health and Social Behavior* 1983; 24: 385-96.
15. Baltaş Z, Atakuman Y, Duman Y. Standardization of the Perceived Stress Scale: Perceived Stress in Turkish Middle Managers. *Stress and Anxiety Research Society 19th International Conference, 1988, İstanbul*.
16. Eskin M, Harlak H, Demirkıran F Dereboy Ç. Algılanan stres ölçeğinin Türkçe'ye Uyarlanması: Güvenirlilik ve geçerlik analiz. *Yeni Symposium Journal* 2013; 51(13): 132- 140.
17. Doğan T, Göçet Tekin E, Katrancıoğlu A. Feeding your feelings: A self-report measure of emotional eating. *Procedia Social and Behavioral Sciences* 2011; 15: 2074-2077.
18. Tecirli ND, Ucuş G, Özel F. Isolation, Quarantine, Social Distancing and Mental Health. *The Bulletin of Legal Medicine* 2020; 25: 32-8.
19. Muscogiuri G, Barrea L, Savastano S, Colao A. Nutritional recommendations for COVID-19 quarantine. *Eur J Clin Nutr* 2020; 74(6): 850-1. doi:10.1038/s41430-020-0635-2.
20. Naja F, Hamadeh R. Nutrition amid the COVID-19 pandemic: a multi-level framework for action. *Eur J Clin Nutr* 2020; 74(8): 1117-21. doi:10.1038/s41430-020-0634-3.
21. Cao W, Fang Z, Hou G, Han M, Xu X, Dong J et al. The psychological impact of the COVID-19 epidemic on college students in China. *Psychiatry Res* 2020; 287:112934. doi:10.1016/j.psychres.2020.112934
22. Xiao H, Zhang Y, Kong D, Li S, Yang N. Social Capital and Sleep Quality in Individuals Who Self-Isolated for 14 Days During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in January 2020 in China. *Med Sci Monit* 2020; 26: e923921. doi:10.12659/MSM.923921.
23. Sahu P. Closure of Universities Due to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Impact on Education and Mental Health of Students and Academic Staff. *Cureus* 2020; 12(4): e7541. doi:10.7759/cureus.7541.
24. Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, Ho C et al. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17(5): 1729. doi:10.3390/ijerph17051729.
25. OA Şener. Spor Eğitimi Alan Bireylerde Vücut İmajı, Benlik Tasarımı ve Stres Düzeyi. *Uluslararası Sosyal Araştırmalar Dergisi* 2018; 11,60.
26. Çelik OB, Esentürk OK, İlhan EL. Sporcularla Sedanter Bireylerin Olumlu Düşünme Becerileri Üzerine Bir Karşılaştırma. *Ulusal Spor Bilimleri Dergisi* 2020; 4(1): 50-8.
27. Herman JP, McKlveen JM, Ghosal S, Kopp B, Wulsin A, Makinson R et al. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response. *Comprehensive Physiology* 2016; 6(2): 603-21. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150015>.
28. E Tanrıverdi. Üniversite Öğrencilerinin Duygusal Yeme Davranışlarının ve Duygusal İştahların İncelenmesi: Çağ Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi, 2020, İstanbul.
29. Serin Y, Şanlıer N (2018). Duygusal yeme, besin alımını etkileyen faktörler ve temel hemşirelik yaklaşımları. *J Psychiatric Nurs* 2018; 9(2): 135-46.
30. Çakaroğlu D, Ömer EH, Arslan C. Üniversite Öğrencilerinin Yeme Tutumu, Yeme Farkındalığı ve Sosyal Görünüş Kaygısının Değerlendirilmesi (Siirt İli Örneği). *Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi* 2020; 14(1): 1-12.
31. Tan CC, Chow CM. Stress and emotional eating: The mediating role of eating dysregulation. *Personality and Individual Differences* 2014; 66:1-4.
32. Larsen JK, van Strien T, Eisinga R, Engels RC. Gender differences in the association between alexithymia and emotional eating in obese individuals. *J Psychosom Res* 2006; 60(3): 237-243. doi:10.1016/j.jpsychores.2005.07.006
33. Budak F, Korkmaz Ş. COVID-19 Pandemi Sürecine Yönelik Genel Bir Değerlendirme: Türkiye Örneği. *Sosyal Araştırmalar ve Yönetim Dergisi* 2020; 1: 62-79.
34. Nguyen-Rodriguez ST, Chou CP, Unger JB, Spruijt-Metz D. BMI as a moderator of perceived stress and emotional eating in adolescents. *Eat Behav* 2008; 9(2): 238-46. doi:10.1016/j.eatbeh.2007.09.001.
35. Aslan H, Erdağı K, Işık B, Erdoğan M, Güvenç A. Genç Sporcu ve Antrenörlerde Sigara İçme Alışkanlık ve Davranışları. *Mediterranean Journal Of Humanities* 2017; 7(1): 41-55.
36. Sönmez Ö, Taşdemir ZA, Kara HV, Akçay Ş. COVID-19 ve Tütün. *Corona Virüs Hastalığı* 2019. *Eurasian Journal of Pulmonology* 2020; 22-27.
37. Çetin E. Melatonin ve Bağışıklık Sistemi. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg* 2005; 2(2): 119-123.
38. Anderson G. Psychological Stress and Covid-19: Interactions with Gut Microbiome and Circadian Rhythm in Driving Symptom Severity. *Braz J Psychiatry* 2020;doi:1111./1111 (in press).
39. Kassir R. Risk of COVID-19 for patients with obesity. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 2020; 21(6): e13034. <https://doi.org/10.1111/obr.13034>.
40. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat Rev Endocrinol* 2020; 16: 341-2. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0364-6>.
41. Gallo LA, Gallo TE, Young SL, Moritz KM, Akison LK. The Impact of Isolation Measures Due to COVID-19 on Energy Intake and Physical Activity Levels in Australian University Students. *Nutrients* 2020; 12(6): 1865 doi:10.3390/nu12061865.
42. Gürbüz P. COVID-19 and Obesity: A Systematic Review. *Journal of İnönü University Health Services Vocational School* 2020; 8: 506-14. doi: 10.33715/inonusaglik.735600.
43. Woods J, Hutchinson N, Powers S, Roberts W, Gomez Ceberra M, Radak Z et al. The COVID-19 pandemic and physical activity. *Sports Medicine and Health Science* 2020; 2(2): 55-64.

Purpura Fulminansın Nedeni Lamotrijin mi?: Olgu Sunumu

Is Lamotrigine the cause of Purpura Fulminans?:Case Report

Fatma Şimşek¹, Revza Tosunoğlu¹, Büşra Solak²

¹ Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Erzurum

² Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Erzurum

Yazışma Adresi / Correspondence:

Fatma Şimşek

Atatürk Mah, Atatürk Üniversitesi. Posta kodu:25240 Yakutiye/Erzurum

T: +90 505 834 77 80

E-mail: klamaks@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 05.12.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 03.04.2021

Orcid:

Fatma Şimşek <https://orcid.org/0000-0003-1662-5534>

Revza Tosunoğlu <https://orcid.org/0000-0002-2675-0825>

Büşra Solak <https://orcid.org/0000-0002-6809-9399>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(2):442-446) DOI: 10.31832/smj.835905

Öz

Purpura fulminans çoğunlukla enfeksiyonlara sekonder ortaya çıkan ve mortalitenin yüksek olduğu bir sendromdur. Yaygın damar içi pıhtılaşmayla doku ve organ nekrozuna neden olabilmektedir. Ölümler genellikle multisistemik tromboz ya da septik şok kaynaklıdır. Etiyolojik nedenin hızlıca bulunarak tedaviye başlanması hayati öneme sahiptir. Purpura fulminans nadiren ilaç kullanımı sonrasında da ortaya çıkabilmektedir. Lamotrijin de ciddi deri reaksiyonlarına neden olduğu için ilaca başladıktan sonra oluşan döküntüler dikkatle takip edilmelidir. Burada lamotrijin başlandıktan 20 gün sonra döküntüleri gelişen fakat lamotrijinin değil enfeksiyonun neden olduğu purpura fulminans vakasını sunuyoruz. Bu olgu lamotrijinin ciddi cilt reaksiyonlarına sebep olsa da görülen her döküntüde suçlanmaması gerektiğine dikkat çekmek için sunulmuştur.

Anahtar kelimeler Lamotrijin; Purpura fulminans; Streptococcus pneumonia

Abstract

Purpura fulminans is a syndrome that mostly occurs secondary to infections and has a high mortality rate. It may cause tissue and organ necrosis with extensive intravascular coagulation. Deaths are usually caused by multisystemic thrombosis or septic shock. It is vital to find the etiological cause quickly and start treatment. Purpura fulminans can rarely occur after drug use. Since lamotrigine also causes serious skin reactions, rashes that occur after starting the drug should be followed carefully. Here we present a case of purpura fulminans, which developed rashes 20 days after lamotrigine was initiated, but was caused by infection, not lamotrigine. This case is presented to draw attention to the fact that lamotrigine should not be blamed for every rash seen, even though it causes serious skin reactions.

Keywords Lamotrigine; Purpura fulminans; Streptococcus pneumonia

GİRİŞ

İlaç reaksiyonlarında en çok suçlanan antiepileptik ilaçlar aromatik yapıya sahip olanlardır. Bunlar fenitoin, lamotrijin, karbamazepin, okskarbazepin, eslikarbazepin, fenobarbital, primidon ve zonisamid gibi ilaçlardır. İmmün aracılı ilaç reaksiyonlarına genellikle kullanımları daha yaygın olan antibiyotikler neden olmaktadır. Antiepileptik ilaçlar sık olmamakla birlikte ilaca bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonuna neden olabilirler.¹ İlaça bağlı ortaya çıkan izole cilt reaksiyonlarının küçük bir kısmı yaşamı tehdit eden alerjik reaksiyonlara dönüşür.² Deri döküntüsü, lamotrijin kullanımı sırasında ortaya çıkabilen ve tedavinin değiştirilmesine neden olan en önemli yan etkilerden biridir.³

Purpura fulminans (PF) nadir görülen ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. PF, pıhtılaşma sistemini aktive ederek yaygın damar içi pıhtılaşmaya ve buna bağlı deri nekrozuna neden olan klinik bir tablodur.⁴ PF' de lökostatik vaskülit genellikle görülmez.⁵ Lökostatik vaskülitin etiolojisinde ilaçlar, enfeksiyonlar, maligniteler, sistemik inflamatuvar hastalıklar gibi birçok neden yer almaktadır. PF etiolojisinde ise akut enfeksiyonlar (genellikle *Neisseria meningitidis*), protein C, S eksikliği ve nedeni saptanamayan idiopatik grup yer almaktadır. İlaça bağlı olarak bildirilen nadir PF vakaları da bulunmaktadır.^{6,7} Burada lamotrijin başlandıktan 20 gün sonra vücutta yaygın döküntü nedeni ile ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak dış merkezden sevk edilen hasta tanı ve tedavi yaklaşımı ile sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

36 yaşında mental retardasyonu olan hasta vücutta yaygın döküntü ve genel durum bozukluğu nedeni ile hastanemize sevk edilmişti. Epilepsi tanısı ile valproik asit 1000 mg/gün kullanımı olan hastanın tedavisine nöbet kontrolü için üç hafta önce lamotrijin eklenmiş ve kademeli olarak 50 mg/gün dozuna çıkılmıştı. Bir gün önce vücutta döküntülerin başlaması ve hızla artış göstermesi nedeni ile nöroloji uzmanına kontrole giden hasta Stevens-Johnson Sendromu (SJS) ön tanısı ile hastanemize sevk edilmişti.

Özgeçmiş; 25 yıldır epilepsi tanılı, 6 yıldır valproik asit kullanıyor. Soygeçmiş; özellik yok. Fizik muayenede; ekstremite distallerinde daha belirgin, yüzde, gövde de keskin sınırlı, peteşiyal, kırmızı-mor renkli ekimotik lezyonları mevcuttu (Resim 1, 2, 3). Oral ve genital mukozada lezyon yoktu. Vücutta ve mukozalarda epidermal ayrışma ve vezikülobüllöz bulgular yoktu. Sistemik muayenede; ateş 37,2 °C, nabız 100 atım/dk, tansiyon arteriyel 120/70 mmHg, solunum sayısı 18/dakika, oda havasında parmak ucu oksijen satürasyonu %88, solunum sesleri doğaldı. Nörolojik muayenesinde; genel durumu kötü, uykuya meyilli, mental retarde olduğu için oryantasyon-kooperasyonu değerlendirilemedi, ense sertliği yoktu, dört ekstremite hareketli, taban cildi refleksi bilateral ekstansör yanıt alınmıyordu. Laboratuvar verileri tablo 1'de verildi. Akciğer grafisi normaldi. Dermatoloji tarafından değerlendirilen hastada mevcut görünüm ve mukozal tutulum olmaması nedeni ile PF düşünüldü. Dahiliye kliniği tarafından değerlendirilen hastada laboratuvar verileri ile klinik olarak sepsis ve dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) düşünüldü. Hastada mevcut döküntüler, DIC kanıtı olan laboratuvar verileri (düşük fibrinojen, trombosit, yüksek protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, d-dimer, C-reaktif protein düzeyleri) olması PF' yi destekliyordu. Tarafımızca hasta epilepsi yönü ile değerlendirildi ve etiyolojik nedenin ilaç olması ihtimaline yönelik lamotrijin tedavisi kesilerek tedavisine levetiresetam 500 mg/gün eklendi. PF etiolojisine yönelik idrar, kan ve balgam kültürleri alındı. Protein C ve S düzeyleri gönderildi, düşüktü. Meningeal irritasyon bulgusu olmadığı için lomber ponksiyon yapılmadı. Viral enfeksiyonlar için serolojik testlerin sonuçları (hepatit B, C, HIV) negatifti. Serum IgA, M ve G seviyeleri normaldi. Enfeksiyona yönelik meropenem 1 gr 2x1, DIC tablosu için taze donmuş plazma 2x2, fibrinojen ve hidrasyon başlandı. Enoksaparin sodyum kiloya göre doz hesaplanarak verildi. Anestezi yoğun bakıma alınarak tedavisine devam edildi. Yatışının üçüncü gününde solunum sıkıntısı gelişen hasta entübe edilerek takibine devam edildi. Hastanın balgam kültüründe *Streptococcus pneumoniae* üredi. Bu durum etiyolojik nedenin ilaç değil enfeksiyon olduğunu

destekliyordu. Hasta yatışının onuncu gününde sepsis ve tromboza bağlı kaybedildi. Hasta yakınından olgunun bilimsel ortamda sunulması için bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Tablo 1. Hastanın Laboratuvar Verileri	
Parametreler	Sonuç
Aspartat aminotransferaz	396 U/L
Alanin aminotransferaz	250 U/L
Gama glutamil transferaz	175 U/L
Laktat dehidrogenaz	2738 U/L
Kreatinin	4,2 mg/dL
Kan üre nitrojeni	50,4 mg/dL
Sodyum	131 mmol/L
Kalsiyum	6,1 mg/dL
Albümin	2,6 g/dL
Troponin	810 ng/dL
Glukoz	97 mg/dL
D-dimer	24500 ng/mL
Fibrinojen	79 mg/dL
INR (Uluslararası Normalleştirilmiş Oran)	3,1
Aktive parsiyel tromboplastin süresi	39,2
Protein C	40
Protein S	58
Antitrombin 3 aktivitesi	89
Hemoglobin	13,3 g/dL
Trombosit	80000/ μ L
Beyaz küre	22000/ μ L
Lenfosit	%25,8
Nötrofil	%71
Monosit	%1,9
C-reaktif protein	248 mg/L
Balgam kültürü	<i>Streptococcus pneumonia</i>
İdrar	Eser protein



Resim 1: Alt ekstremitelerde distallerde belirgin, ayak tabanının da tutulduğu, ağ şeklinde, mor renkli, peteşiyal ve ekimotik lezyonlar izleniyor.



Resim 2: Üst ekstremitelerde distallerde belirgin, avuç içinin de tutulduğu, ekstremitte proksimalleri ve gövde de ağ şeklinde parçalı, mor renkli, peteşiyal ve ekimotik lezyonlar izleniyor.



Resim 3: Yüzde alın, burun ve yanaklarda ağ şeklinde parçalı, mor renkli, peteşiyal ve ekimotik lezyonlar izleniyor.

TARTIŞMA

Lamotrijin ile ilgili cilt reaksiyonları genellikle hızlı titrasyon ve valproik asit ile kombinasyonu sırasında gözlenmektedir. Lamotrijin kullanımı sonrasında görülebilen SJS ve toksik epidermal nekroliz hastalarda yaşamı tehdit edebilmektedir. Bu klinik tablolarda hastaların %90' dan fazlasında ağız ve genital mukozalarda tutulum izlenmektedir.⁸ Faringeal mukoza neredeyse tüm hastalarda etkilendir.⁹ İlaça bağlı döküntüler genellikle ilacın başlamasını takip eden ilk 8 hafta içinde görülmektedir. Hastamızda döküntülerin ilaç başlandıktan üç hafta sonra ortaya çıkması ve beraberinde valproik asit kullanımının olması döküntülerin ilaç kaynaklı olabileceğini düşündürürken mukozal tutulumunun olmaması, DIC tablosunun olması klinik olarak PF' yi desteklemektedir. PF yetişkinlerde sıklıkla Neisseria meningitidis enfeksiyonuna sekonder izlenirken hastamızda meningeal irritasyon bulguları olmadığı için lomber ponksiyon yapılmadı. PF' in nadir bakteriyel nedenlerinden biri olan *Streptococcus pneumoniae*' nin balgam kültüründe üremesi ile etiyolojik neden gösterildi. Etiyolojik nedenin tesbit edilmesi ve hastanın genel durumunun kötü olması nedeni ile cilt biyopsisi yapılmadı. PF' nin ilaca bağlı olarak izlenmesi daha nadir olup etiyolojide enfeksiyon veya farklı bir neden saptanamayan hastalarda cilt biyopsisi yapılarak lökoklastik vaskülit gösterilmesi ile doğrulanabilmektedir.

Hastalarda tedavi açısından SJS ve PF ayırımı önemlidir. SJS daha çok ilaç kaynaklı olup tedavisinde steroid ve intravenöz immünglobulin kullanılırken, PF' nin etiyolojisinde bakteriyel ve viral enfeksiyonlar sıklıkla izlenmekte ve kliniğe DIC eşlik etmektedir. PF tedavisinde altta yatan enfeksiyonun tedavisi, akut hemolitik tranfüzyon reaksiyonu için agresif hidrasyon, şiddetli kanama için kan transfüzyonu yapılmaktadır. Hastalara tedavide rutin anti-koagülan önerilmeyip trombotik komplikasyon gelişmesi durumunda uygulanmaktadır. Kanamanın önlenmesine yönelik tedaviler ise hastanın trombosit sayısına ve fibrinojen düzeyine göre belirlenmektedir. Literatürde ilaçla ilişkili hipersensitivite vaskülitini nedeniyle PF tanısı konu-

lan hastanın steroide iyi yanıt vermesi ve takipte tamamen düzelmiş olması tedavide etiyolojik nedenin önemini göstermektedir.⁷

Tedavideki ilerlemelere rağmen PF ile ilgili mortalite ve morbidite oranları yüksektir.⁴ Tedavi için etiyolojik nedenin erken tesbit edilmesi hayati öneme sahiptir. Lamotrijin kullanan hastalarda da farklı nedenlerle döküntülerin ortaya çıkabileceğini unutmamalıyız.

Kaynaklar

1. Alvestad S, Lydersen S, Brodtkorb E. Rash from antiepileptic drugs: influence by gender, age, and learning disability. *Epilepsia* 2007; 48:1360-1365.
2. Wang X-q, Lang S-y, Shi X-b, Tian H-j, Wang R-f, Yang F. Antiepileptic drug-induced skin reactions: a retrospective study and analysis in 3793 Chinese patients with epilepsy. *Clinical neurology and neurosurgery* 2012; 114:862-865.
3. Ben-Menachem E. New antiepileptic drugs and non-pharmacological treatments. *Current Opinion in Neurology* 2000; 13:165-170.
4. Warner PM, Kagan R, Yakuboff K, Kemalyan N, Palmieri TL, Greenhalgh DG, et al. Current management of purpura fulminans: a multicenter study. *The Journal of burn care & rehabilitation* 2003; 24:119-126.
5. Ward KM, Celebi JT, Gmyrek R, Grossman ME. Acute infectious purpura fulminans associated with asplenia or hyposplenism. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2002; 47:493-496.
6. Kosaraju N, Korrapati V, Thomas A, James B. Adult purpura fulminans associated with non-steroidal anti-inflammatory drug use. *Journal of postgraduate medicine* 2011; 57:145.
7. Okamura I, Nakamura Y, Katsurada Y, Sato K, Ikeda T, Kimura F. Successful corticosteroid treatment for purpura fulminans associated with quinolone. *Internal Medicine* 2016; 55:3047-3051.
8. Letko E, Papaliodis DN, Papaliodis GN, Daoud YJ, Ahmed AR, Foster CS. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2005; 94:419-436.
9. de Prost N, Mekontso-Dessap A, Valeyrie-Allanore L, Van Nhieu JT, Duong TA, Chosidow O, et al. Acute respiratory failure in patients with toxic epidermal necrolysis: clinical features and factors associated with mechanical ventilation. *Critical care medicine* 2014; 42:118-128.

A Rare Cause of Polyarthralgia: Osteopoikilosis

Poliartraljinin Nadir Bir Sebebi: Osteopoikilozis

Neytullah Turan, Can Anil, Mazlum Serdar Akaltun, Ozlem Altindag

Gaziantep University, Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitaton, Gaziantep, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Neytullah Turan

Gaziantep University, Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitaton, Gaziantep, Turkey

T: +90 539 727 02 37

E-mail: neytullahtura@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 22.10.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 22.03.2021

Orcid:

Neytullah Turan <https://orcid.org/0000-0001-6914-1360>

Can Anil <https://orcid.org/0000-0001-7996-0546>

Mazlum Serdar Akaltun <https://orcid.org/0000-0002-9666-9483>

Özlem Altındağ <https://orcid.org/0000-0003-1119-2987>

(Sakarya Tıp Dergisi / *Sakarya Med J* 2021, 11(2):447-451) DOI: 10.31832/smj.815122

Abstract

Osteopoikilosis or spotted bone disease is a rare bone dysplasia of unknown etiology. It is characterized by an abnormality in bone maturation process and often found incidentally on radiologic examination. This disease, which has an autosomal dominant inheritance, has numerous, annular or oval, sclerotic lesions with regular borders. Although it is frequently asymptomatic, rarely polyarthralgia and joint swelling may occur. In this case, we aimed to show that the etiology may be a rare syndrome such as osteopoikilosis in the patient with the complaint of polyarthralgia.

Keywords Arthralgia; Osteopoikilosis; Osteosclerosis

Öz

Osteopoikilozis veya benekli kemik hastalığı, etiyojisi bilinmeyen nadir bir kemik displazisidir. Kemik olgunlaşma sürecinde anormallik ile karakterizedir ve sıklıkla radyolojik incelemede tesadüfen bulunur. Otozomal dominant kalıtıma sahip olan bu hastalık, düzenli sınırları olan çok sayıda, dairesel veya oval, sklerotik lezyonlara sahiptir. Sıklıkla asemptomatik olmasına rağmen nadiren poliartralji ve eklemlerde şişlik görülebilir. Bu olguda poliartralji yakınması olan hastada etiyojinin osteopoikilozis gibi nadir bir sendrom olabileceğini göstermeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler Artralji; Osteopikilozis; Osteosklerozis

INTRODUCTION

Osteopoikilosis (OPK) is a rare, autosomal dominant, benign and osteosclerotic bone disease. It can be seen in any age group and there is no gender discrimination. Patients are generally asymptomatic and detected by incidental radiographs. Although many patients are asymptomatic; some patients may have joint pain. Symmetrical, numerous, small, well-defined, homogeneous, circular or oval sclerotic lesions clustered in the epiphysis and metaphysis of long bones are seen in the periarticular areas on the graph.¹ Osteopoikilosis can be confused with osteoblastic metastases, tuberous sclerosis and bone mastocytosis because of the similarity of radiological images.² If the patient has pain Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs (NSAID) are often used as an option, analgesics such as acetaminophen and opioids can also be used. Rare active lesions have been treated with bisphosphonate therapy; but the results are controversial.³

Osteopoikilosis is histologically defined as bone islands that form dense core structure and are not associated with bone marrow in trabecular or cancellous bone. Some hypotheses have been made to explain the mechanisms of pain in OPK. Increased bone metabolism at the location of the lesion, irritation of joint capsule attachment by sclerotic areas and increased intraosseous pressure due to venous stasis at the areas of lesion could produce joint pain.⁴ In this case; a case of OPK, which may rarely occur with polyarthralgia, will be presented.

CASE REPORT

50-year-old woman with polyarthralgia, especially in the ankles, for about 2 years; she applied to our physical medicine and rehabilitation clinic of xxxxxx University Training and Research Hospital. The patient had diabetes mellitus disease and was using 1000 mg of metformin daily. The patient, who had a cesarean operation once before, had no other operation or history of trauma. The patient's symptom at presentation was polyarthralgia. There was no redness or warmth in the any joint. The patient had no we-

ight loss, fever, and night sweats. On physical examination, the range of motion in all joints was complete; and her muscle strength examination was normal. There was minimal swelling and tenderness lateral side of the right ankle, there was no warmth and color change. There was tenderness in both hands 2., 3., 4. and the 5. metacarpophalangeal joint. The Neer, Hawkins and Speed's test of the patient, which said that the pain in her right shoulder increased for the past month, were negative. Her systemic examination was normal. There was no skin sign called dermatofibrosis lenticularis disseminata or Buschke Ollendorff syndrome.

The patient, who has no symptom in her rheumatological questioning, has been to the physical therapy clinic several times before, she has not received any diagnosis, and she has been using non-steroidal anti-inflammatory drugs and vitamin D due to her polyarthralgia; she also stated that she benefited from them partially. Routine medical workups and bilateral ankle radiographs of the patient were requested. Rheumatoid Factor, Anti Nuclear Antigen, Cyclic Citrulline Peptide values, which were previously investigated for rheumatological disease suspicion, were normal. The patient's vitamin D level, electrolyte values, thyroid function tests, whole blood test, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level were normal. She had no complaints of inflammatory pain. She had no chronic widespread pain at multiple tender points, joint stiffness, and systemic symptoms (e.g., mood disorders, fatigue, cognitive dysfunction, and insomnia). The patient who has no feature in routine medical workups; but multiple, well-circumscribed, round, sclerotic lesions were determined on the ankle radiographs. Afterwards, x-ray radiographs were requested to the other joints of the patient and existing lesions were observed in almost all joints (Figure 1, 2, 3).

Scintigraphy was requested for osteoblastic bone metastasis exclusion due to diffuse lesions and polyarthralgia. The scintigraphy result was reported as normal. The patient, who was also consulted to the Orthopedics and Trauma-

tology clinic, was diagnosed with OPK. It was planned to follow up with NSAID and to continue their regular follow-up without any aggressive or invasive intervention. Informed consent was obtained from the patient and permission was obtained from the patient for the presentation of the case.



Figure 1: Anteroposterior and lateral radiograph of ankles. Numerous sclerotic lesions in both ankles and metatarsophalangeal joints

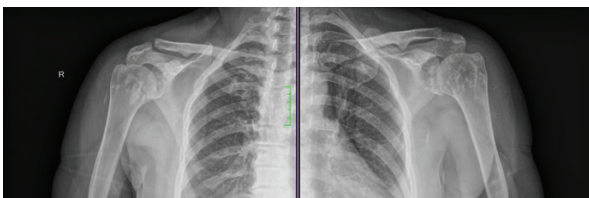


Figure 2: Anteroposterior radiograph of the shoulders. The humeral head and widely distributed, small, well-circumscribed and circular sclerotic bone lesions around the glenoid cavity.

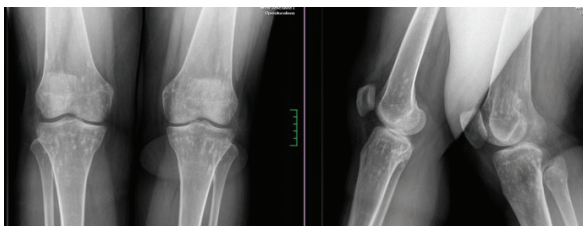


Figure 3: Anteroposterior and lateral radiograph of knees. There are multiple well-defined sclerotic lesions around both knee joints

DISCUSSION

Osteopoikilosis is an asymptomatic osteosclerotic bone disease in which sporadic and familial cases have been repor-

ted in the literature, whose pathogenesis has not been fully elucidated. The cases are mostly diagnosed incidentally on typical radiographic findings on direct radiographs.

However, it rarely causes polyarthralgia and joint swelling. Pain is not a dominant feature of OPK but in 15%–20% of patients, slight joint pain and effusion have been reported.⁵ Patients with OPK should be monitored since—although the clinical course is benign—occasional complications or coexisting pathological conditions have been reported including premyelopathic syndrome due to spinal canal stenosis, hip fracture, malignant degeneration, and other disorders requiring medical surveillance.⁶ It is common to consider diseases that affect the musculoskeletal system such as rheumatoid arthritis, vitamin deficiencies, fibromyalgia, etc. in pre-diagnoses in patients admitted to physical therapy clinics due to polyarthralgia. However, while these frequent diseases are considered at the forefront, rare diseases should also be taken into consideration and current diagnosis methods should be used effectively, especially imaging.

Bone scintigraphy is largely normal in OPK and this feature is important in distinction it from osteoblastic bone tumors. In addition; asymmetry, variation in size, axial skeleton involvement, osseous destruction and periosteal reaction differentiates osteoblastic metastases from OPK.⁷ In the study of Carpintero et al. which included ten OPK patients, four patients complained of abdominal and/or urological symptoms and had undergone abdominal radiography, three had injuries, two complained of joint pain (accompanied in one case by effusion in the knee), and the tenth patient was referred because her brother had been diagnosed elsewhere as having OPK. In same study three patients had associated bone disorders (two displayed osteopathia striata and the other exostosis of the anterior aspect of the ankle, together with bone condensation consistent with melorheostosis).⁸ In our case, there was no family history and no associated bone disorders was detected. Serdaroglu et al. showed in their case reports that lesions

may be metabolically active and their size may change and become denser over time.⁹ Inci et al. showed in their case report that lesions may be disappear with time.¹⁰ The scintigraphy and bone formation biomarkers examined in our case revealed that the lesions were not active. In addition, disappear of lesions was not observed during follow-up.

In conclusion when a rare disease such as OPK affecting multiple joints is encountered, differential diagnosis should be made with metastatic bone tumors, and differential diagnosis methods such as bone scintigraphy should be used for this purpose. Knowing the typical radiological appearance and involvement sites of this rare situation is important for the diagnosis of the disease. Informing the patients about the diagnosis on this subject also prevents unnecessary examination when they apply to other centers. Radiological recognition of OPK is important in order to eliminate diagnostic difficulties, avoid invasive diagnostic procedures and prevent unnecessary further examination. We also aimed to emphasize the importance of thinking about rare causes such as OPK, in addition to rheumatological diseases, in patients suffering from polyarthralgia.

Conflict of interest

No conflict of interest was declared by the authors

Funding

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

Kaynaklar

1. Kotwal A, Clarke BL. Melorheostosis: a rare sclerosing bone dysplasia. *Current osteoporosis reports*, 2017;15(4):335-342.
2. Wordsworth P, Chan M. Melorheostosis and osteopoikilosis: a review of clinical features and pathogenesis. *Calcified Tissue International*, 2019;104(5):530-543.
3. Woyciechowsky TG, Monticelo MR, Keiserman B, Monticelo OA. Osteopoikilosis: what does the rheumatologist must know about it?. *Clinical Rheumatology* 2012;31(4):745-748
4. Ravikanth R, Kamalasekar K. Osteopoikilosis of the axial skeleton and pelvis: A rare cause of back pain. *BLDE University Journal of Health Sciences*, 2019;4(2):104.
5. Zhang Q, Mo ZH, Dong CS, Yang F, Xie YH, Jin P. Identification of a novel LEMD3 Y871X mutation in a three-generation family with osteopoikilosis and review of the literature. *Journal of Endocrinological Investigation* 2016;39(6):679-685.
6. Wallace S, Towbin RB, Towbin AJ. Osteopoikilosis. *Applied Radiology*, 2019;48(2):40-42.
7. Silov G, Erdoğan Z, Erdoğan M, Özdal A, Gençer H, Akalm T et al. Tc-99m MDP Bone SPECT/CT Findings of a Patient Detected with a New Mutation in LEMD3 Gene: A Case of Osteopoikilosis. *Molecular imaging and radionuclide therapy*, 2018;27(1):48.
8. Carpintero P, Abad JA, Serrano P, Serrano JA, Rodriguez P, Castro L. Clinical features of ten cases of osteopoikilosis. *Clinical Rheumatology* 2012;23(6):505-508.
9. Serdaroglu M, Capkin E, Ucuncu F, Tosun M. Case report of a patient with osteopoikilosis. *Rheumatol Int* 2007;27(7):683.
10. Inci MF, Vurdem UE, Gumus H, Inci R. Case report of a patient with osteopoikilosis. *Rheumatology international*, 2012;32(9):2829-2832.

Türkiye’de COVID-19 Tedavisinde Kullanılan Ajanlar

The Agents Used in the Treatment in Turkey COVID-19

Ebru Yeşil¹ Nureddin Cengiz² Şencan Acar³

¹ Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji, Sakarya

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Sakarya

³ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ebru Yeşil

Sakarya Üniversitesi Korucuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Bölümü, Korucuk, Sakarya

T: +90 542 577 13 88 E-mail: Ebruyesil96@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 22.09.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 30.03.2021

Orcid:

Ebru Yeşil <https://orcid.org/0000-0003-3685-3489>

Nureddin Cengiz <https://orcid.org/0000-0002-2486-5901>

Şencan Acar <https://orcid.org/0000-0001-8086-0956>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(2):452-457) DOI: 10.31832/smj.798697

Öz

COVID-19 (koronavirüs hastalığı 2019), insandan insana yüksek oranda bulaşma potansiyeli mevcut olan virüs kaynaklı bir enfeksiyondür. Asemptomatik kişilerin solunum yolu örneklerinde virüs tespit edilebilmekte, ancak esas bulaşmanın hasta bireylerden olduğu kabul edilmektedir. Ateş, öksürük, solunum güçlüğü hastalığın en yaygın görülen belirtilerini oluşturmaktadır. Yetişkin bireylerde klinik tablo soğuk algınlığından bronşit, pnömoni, ağır akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve ölümlü sonuçlanan çoklu-organ yetmezliğine kadar değişimle birlikte hastalık özellikle ileri yaş ve komorbid hastalığı olan kişilerde daha şiddetli ve mortal seyredebilmektedir. COVID-19’un şu ana kadar bilinen kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Esas olarak destekleyici ve ampirik tedavi uygulanmakta olup geliştirme çalışmaları devam etmektedir. Semptomatik hastaların tedavisinde oseltamivir ve hidroksiklorokin kullanılmaktadır. Pnömonili olgularda antiviral tedaviye azitromisin de eklenebilmektedir. Oseltamivir ve hidroksiklorokine yanıt vermeyen hastalarda, ikinci seçenek tedavi olarak lopinavir/ritonavir kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler

COVID-19; Türkiye’de tedavi; plazma uygulaması

Abstract

COVID-19 (coronavirus disease 2019) is a viral infection with a high potential for human-to-human transmission. Virus can be detected in respiratory tract samples of asymptomatic people, but it is accepted that the main contamination is from sick individuals. Fever, cough, and respiratory distress are the most common symptoms of the disease. Although the clinical picture in adult individuals ranges from the common cold to bronchitis, pneumonia, severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) and multi-organ failure resulting in death, the disease may be more severe and mortal, especially in elderly people and those with comorbid diseases. There is no known cure for COVID-19 so far. Supportive and empirical therapy is mainly applied and development work continues. Oseltamivir and hydroxychloroquine are used in the treatment of symptomatic patients. Azithromycin can also be added to antiviral therapy in cases with pneumonia. In patients who do not respond to oseltamivir and hydroxychloroquine, lopinavir / ritonavir can be used as second-line therapy.

Keywords

COVID-19; treatment in Turkey; plasma application

GİRİŞ

COVID-19, Çin'in Wuhan Eyaleti'nde 2019 yılı Ocak ayında tanımlanan bir virüstür. Bu virüs ilk olarak Wuhan'da yerel bir deniz ürünleri satan markette çalışan ve orayı ziyaret eden kişilerde görülmüştür. Daha sonra kişiden kişiye temasın ana yayılım yolu olduğu gözlenmiştir.¹ Ülkemizde de 11 Mart 2020'de ilk pozitif vakanın tanımlanmasıyla başlamış olan salgın süreci etkisini arttırarak devam etmekte iken alınan önlemler neticesinde ciddi bir azalma olmuştur. Virüse bağlı hastalık COVID 19, virüs ise SARS-CoV'e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak da adlandırılmaktadır. Enfeksiyonun ortalama kuluçka süresi, 5-6 gün (2- 14 gün)'dür.² Hasta bireylerin öksürmeleri ile ortama saçılan damlacıkların solunması ile bulaşmaktadır. Damlacıkla yaklaşık iki metreden fazla uzaklıkta bulaşamamakta ve havada çok asılı kalamamaktadır.

Uygun hava koşullarında SARS-CoV-2 yüzeylerde yaşayabilir ancak sodyum hidroklorür, hidrojen peroksit gibi dezenfektanlarla temizlenebilir.³ COVID-19 ile enfekte insan ve hayvanlarda çeşitli derecelerde solunum sistemi, gastrointestinal sistem, karaciğer, böbrek hasarı ve nörolojik tutulumlarla seyreden klinik tablolar görülmektedir.⁴ Bağışıklık ve kardiyopulmoner sistemlerdeki fizyolojik değişikliklere bağlı olarak gebe kadınların solunum yolu virüsleri ile enfekte olmaları, daha şiddetli hastalık geliştirme riskini beraberinde getirir. Ancak bugüne kadar gebe kadınların COVID-19 enfeksiyonuna daha duyarlı oldukları veya COVID-19 enfeksiyonu olanların daha şiddetli pnömoni geliştirmeye yatkın olduğuna dair bir kanıt yoktur.⁵ COVID-19 bulaşan kişilerin yaklaşık yarısında ciddi olmayan veya gözden kaçabilecek semptomlar oluşurken, diğer yarısında başlıca semptomlar ateş, yorgunluk, kuru öksürük, miyalji ve dispnedir.^{6,7} Hastaların yaklaşık yarısında hipertansiyon, diyabet ve kardiyovasküler hastalık gibi yandaş hastalıklar bulunmaktadır.⁷ En sık laboratuvar bulgusu lökopeni ve lenfopenidir. Laktat dehidrogenaz ve kreatinin kinaz yüksekliği de görülebilir. Hastaların yarısında alanin aminotransferaz (ALT) ya da aspartat

aminotransferaz (AST) yüksekliği gibi anormal karaciğer fonksiyon testleri bulunabilir. Hastaların çoğunda normal serum prokalsitonin seviyeleri görülmesine karşılık C-reaktif protein (CRP) düzeyleri normal aralığın üzerinde saptanmıştır. Hastaların üçte birinde D-Dimer yüksektir.^{8,9} Dünyada ve ülkemizde COVID-19 yayıldıkça, bu hastalığın tedavisi için kullanılan hastaneler aynı zamanda bulaş açısından da riskli bölgeler haline gelmiştir. Sağlık çalışanları, bu hastalığın tedavisinde rol aldıkça hastalığa maruz kalma ve hastalanma riskleri artmakta, aynı zamanda bu durum, COVID-19 salgını ile mücadelede azalan sağlık insan gücü riskini de gündeme taşımaktadır.¹⁰

Türkiye'de COVID-19 Tedavisinde Kullanılan Ajanlar
COVID-19 tedavisinde önerilen ilaçlar olan hidroklorokin, oseltamivir, azitromisin, lopinavir-ritonavir, favipiravir ve tosilizumab ülkemizde ruhsatlı beşerî tıbbi ürünler olup hepsi kısa ürün bilgilerinde (KÜB) tanımlanmış olan onaylı endikasyonlarında kullanılan ilaçlardır.

Rehberde yer alan ilaçlardan favipiravirin durumu ise farklıdır. Favipiravir, daha önceleri Yurt Dışından İlaç Temini ve Kullanımı Kılavuzu kapsamında işlem görmekte, Sağlık Bakanlığı tarafından "Yurt Dışı İlaç Kullanımı" çerçevesinde acil durumlarda toplu temin yoluyla tedarik edilmekte ve tedavideki yerini almakta idi.¹¹

Klorokin (K) / Hidroksiklorokin (HK)

Klorokin (K) ve Hidroksiklorokin (HK) sıtma tedavisinde kullanılan ilaçlardır. SARS CoV ile yapılan çalışmalarda Keyaerts ve ark.¹² yeni doğan farelerde klorokinin hücre içi SARS-CoV replikasyonunu inhibe ederek SARS-CoV enfeksiyonunda oldukça etkili olduğunu göstermişlerdir. Ancak Barnard ve ark.¹³ tam tersine farelerde klorokinin virüs replikasyonunu inhibe etmediğini bildirmişlerdir. Vincent ve ark.¹⁴ tarafından ise klorokinin, virüsün ACE reseptörüne bağlanmasını azaltarak, viral yayılımı azalttığı bildirilmiştir. Nazofarengal sürüntü PCR (+) olan COVID-19 hastalarında 5 gün süre ile 400 mg/gün hidroklorokin kullanımının sürüntü negatifleşme süresine

etkisi gösterilememişken, hafif olgularda yapılan başka bir çalışmada 10 gün süre ile günde üç kez 200 mg (600 mg/gün) hidroklorokin tedavisi kullanan COVID-19 hastalarında 7. günde kontrol grubuna göre sürüntü negatifleşme oranı belirgin olarak yüksek saptanmıştır (%70 vs. %12,5)^{15,16} Ancak hastanede yatarak takip edilen PCR (+) COVID-19 pnömonisinde hidroklorokin tedavisinin mortalite, lenfosit sayısı ve nötrofil/lenfosit oranında düzelmeye üzerine bir etkisi gösterilmemiştir. Ayrıca bu çalışmada hidroklorokin kullananlarda solunum desteği ihtiyacının arttığı gösterilmiştir. Bazı in vivo çalışmalarda ki antiviral etkinliğe rağmen insanda klorokin ve hidroklorokin tedavisi ile başarılı şekilde tedavi edilmiş akut SARS-CoV-2 enfeksiyonu yoktur.¹⁷ SARS-CoV-2 tedavisinde klorokin mi yoksa hidroklorokin mi daha etkili konusu tartışmalıdır. Hidroklorokin yan etkilerinin daha az olması tedavide daha öncelikli tercih sebebidir.^{18,19}

Oseltamivir

Oseltamivir influenza tedavisinde kullanılan ve viral partiküllerin hücreden salınımını bloklayarak yayılımını engelleyen bir nörominidaz inhibitörüdür.²⁰ Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) salgını esnasında %30'lara varan eşlik eden influenza enfeksiyonları nedeniyle tedavide oseltamivir kullanılmıştır.²¹ Ancak COVID-19 hastalarının yaklaşık %4,3'ünde eş zamanlı influenza enfeksiyonu saptanmıştır.²² Bu nedenle oseltamivirin COVID-19 tedavisinde kullanımı tartışmalıdır. Literatürde lopinavir, oseltamivir ve ritonavir kombine tedavisinin COVID-19 hastalarında 48 saat içinde virülansı kontrol altına aldığını gösteren çalışma dışında, oseltamivirin COVID-19 hastalarında etkinliğini gösteren bir çalışma yoktur.²³ Dünya Sağlık Örgütü ve ülke kılavuzlarında oseltamivirin influenza şüphesi olmadan rutin kullanımı önerilmemektedir. Sağlık Bakanlığı ilk COVID-19 rehberlerinde oseltamiviri semptomatik olan tüm hastalara 5 gün süre ile 2x75 mg kullanım şeklinde önermekteydi. Son rehberde ise oseltamiviri yalnızca influenza şüphesi olan hastalarda önermektedir ayrıca favipiravir ile birlikte kullanımını uygun görmemektedir.²⁴

Azitromisin

Makrolidlerin antibakteriyal özellikleri yanında proinflatuvar sitokinlerin down regülasyonu, adhezyon moleküllerinin inhibisyonu gibi antiinflatuvar özellikleri bilinmektedir.²⁵ Azitromisinin influenza enfeksiyonlarında erken dönemde virüsün konak hücre içine girişini ve sonrasında virüsün endositik aktivasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir ve bu etkilerinden dolayı COVID-19 tedavisinde kullanılabilir olduğu düşünülmüştür.²⁶ Azitromisinin SARS-CoV-2 üzerine etki mekanizması bilinmemektedir. COVID-19 hastalarında 10 gün boyunca günde üç kez 200 mg HK ve 5 gün boyunca ilk gün 500 mg/gün takip eden 4 gün 250 mg/gün azitromisin kullanan hastalarda, tek başına HK kullanan hastalara göre daha fazla virüs eliminasyonu olduğu gösterilmiştir (sırasıyla %57,1 vs. %12,5).²⁷ Avrupa rehberlerinde de azitromisin ile ilgili bir öneri yoktur.²⁸ Sağlık Bakanlığının rehberinde yatış endikasyonu olan hastalarda azitromisinin HK ile birlikte kullanımı tercihe bırakılarak 5 gün boyunca ilk gün 500 mg/gün, takip eden 4 gün 250 mg/gün olacak şekilde önerilmektedir.²⁹

Lopinavir ve Ribavirin (LPV/r)

Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS) ve MERS salgınlarında proteinaz inhibitörleri tedavide kullanılmıştır. LPV/r, lopinavir ve ribavirin kombinasyonundan oluşan proteinaz inhibitörleridir. LPV/r'nin antiviral aktivitesi, tek başına LPV'nin aktivitesine benzer, bu da etkinin büyük ölçüde LPV tarafından yönlendirildiğini göstermektedir. Bu nedenle ribavirin SARS tedavisinde lopinavir ve interferon ile birlikte kullanılmakta olup tek başına kullanılmamaktadır.^{30,31} COVID-19 hastalarında LPV/r kullanımı ile ilgili yayınlar sınırlıdır. COVID-19'lu dört hastada lopinavir/ritonavir/arbidozol kombinasyonunun hastaların semptomlarında iyileşmeye sağladığı gösterilmiştir.³² Uluslararası Göğüs Hastalıkları Uzmanları COVID-19 Konsensusu sadece hastanede orta seviyeli hastalarda progresyon bulgusu olması durumunda LPV/r kullanımını önerirken, Avrupa rehberleri ise orta ve ağır vakalarda kullanımını önermektedir. Sağlık Bakanlığı rehberinde ise gebe has-

talarda 10-14 gün süre ile günde iki kez, her seferinde 2 kapsül şeklinde kullanımı önerilmektedir.^{33,34}

Tosilizumab

COVID-19 hastalarında Akut Respiratuvar Distres Sendromu (ARDS)'na gidiş ve ölümden aşırı proinflatuvar sitokinlerin tetiklediği hemofagositik lenfositosisi, bir başka ifade ile "sitokin fırtınası" sorumlu tutulmaktadır. Sitokin fırtınası için sürekli ateş, sitopeni, ferritin yüksekliği ve akciğer tutulumu temel özelliklerdir. Kesin bir tanımı yoktur ancak tanı açısından bazı skorlamalar tanımlanmıştır. IL-6'nın COVID-19 ile indüklenen sitokin fırtınalarında yer alan en önemli sitokinlerden biri olduğu gösterilmiştir.³⁵ Tosilizumab IL-6 reseptörüne özgü monoklonal antikordur.

SARS-CoV-2'ye bağlı sitokin fırtınası tedavisinde tosilizumabın akut faz reaktanlarını düşürerek hastaları stabil hale getirdiği ve COVID-19 hastalarında sitokin fırtınasının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir.³⁶ Ağır ve kritik (solunum sayısı ≥ 30 /dk, oda havasında $SpO_2 \leq \%93$, $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ olan hastalar veya herhangi bir mekanik ventilasyon desteği gerektiren solunum yetmezliği, çoklu organ yetmezliği, şok tablosu olan hastalar) COVID-19 hastalarında yapılan başka bir çalışmada ise tosilizumab kullanımının hızlı bir şekilde semptomları azalttığı hipoksiyi düzelttiği ve radyolojik iyileşmeye yol açtığı gösterilmiştir.³⁷ Sağlık Bakanlığı rehberinde hastalık şiddetine bağlı olarak tosilizumabın tek seferde maksimum 800 mg da verilebileceği, ilk doz 400 mg olarak uygulanan hastalarda tedaviye yanıt alınamaması durumunda ikinci dozun 12-24 saat arasında yapılabileceği belirtilmektedir.³³ Uluslararası Göğüs Hastalıkları Uzmanları COVID-19 Konsensusu yaygın tutulumları olan mekanik ventilatördeki kritik hastalara sitokin fırtınası bulguları olması durumunda tosilizumab kullanımını önermektedir.¹⁹ American Thoracic Society (ATS) ve diğer rehberlerde tosilizumab ile ilgili bir öneri bulunmamaktadır.^{38,39}

Favipiravir

Favipiravir Japonya'da influenzaya karşı kullanılan ancak Ebola, Nörovirüs, Enterovirüs gibi birçok RNA virüsüne de etkili olduğu gösterilen, RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörü (RBRİ) olan bir pürin analogudur. Bir RNA virüsü olan ve SARS ve MERS ile benzer yapıda RBRİ içerdiği bilinen SARS-CoV-2 virüsünde de etkin olabileceği düşünülerek tedavide kullanılmaya başlanmıştır.⁴⁰ Favipiravirin arbidol ile karşılaştırıldığı başka bir çalışmada 7. günde klinik olarak iyileşme açısından her iki grup arasında fark saptanmasa da favipiravir grubunda öksürük ve yüksek ateşteki azalmanın daha kısa sürede olduğu gösterilmiştir.

Favipiravir grubunda en sık yan etkiler karaciğer enzim ve ürik asit yüksekliği, davranış bozuklukları ve gastrointestinal yakınmalar olarak raporlanmıştır.⁴¹ COVID-19 tedavisinde kullanımı Çin'de onaylanmasına rağmen tedavi rehberinde favipiravir kullanımından bahsedilmemiştir.⁴² Avrupa ve ATS rehberlerinde de tedavide favipiravir kullanımı yoktur. Sağlık Bakanlığı rehberinde ağır pnömonisi olan veya hidrosiklorokin tedavisi altında progresse olan hastalara, 1. günde 3200 mg/gün (2x1600 mg/gün) yükleme dozu, 2. günden itibaren 1200 mg/gün (2x600 mg/gün) olarak önerilmektedir.^{34,39,43}

İmmun Plazma Tedavisi

Pasif Antikor Tedavisi (PAT-immun plazma tedavisi), söz konusu patojene karşı immün sistemi aktive olmuş bireylerden patojene karşı duyarlı bireylere tedavi veya profilaksi amacıyla antikorların aktarılması olarak tanımlanmaktadır.⁴⁴ İmmün plazma tedavisinin etkinliği için olası bir açıklama, immün plazmadan alınan antikorların viremiyi baskılayabilmesidir. Schoofs ve arkadaşları, HIV-1'e karşı geniş bir nötralize edici antikor olan 3BNC117 aracılı immünoterapinin, konakçı humoral bağışıklığını arttırdığını bildirmiştir. Bir in vivo çalışma ayrıca bu antikorun etkilerinin sadece viral klirens ve yeni enfeksiyonu engelleme ile sınırlı olmadığını, aynı zamanda enfekte olmuş hücre klirensinin hızlanmasını da sağladığını göstermiştir.

Viremi, çoğu viral hastalıkta enfeksiyonun ilk haftasında zirve yapmaktadır. Hasta genellikle 10-14. günlerde birincil bağışıklık yanıtı geliştirir ve bunu virüs klirensi izler. Bu nedenle, teorik olarak, iyileşme plazmasının hastalığın erken evresinde uygulanması daha etkili olmalıdır.⁴⁵ SARS-CoV-2'yi hedefleyebilecek en hızlı tedavi seçeneklerinden biri ve en kolay görüleni bu hastalığı atlatan insanların bu virüse karşı antikor içerdiği kabul edilen serum veya plazmalarının gerek koruyucu ve gerekse de tedavi amaçlı olarak kullanılmasını içermektedir. Bu kullanım aşından farklı olarak pasif antikor tedavisi sınıfına girmekte olup fayda ve riskleri de bünyesinde bulundurmaktadır.⁴⁴ PAT tedavisi doğrudan virüsü hedefleyen başka bir tedavinin olmadığı koşullarda, örneğin günümüz koşullarında COVID-19 tedavisi için kullanılabilir görülürken iyileşme süreci sonrası hastalığın tekrar bulaşmasını etkilemeyecektir. Bununla birlikte COVID-19 pozitif ağır ve kritik ileri evre hastalarda da immün plazma uygulaması ile klinik ve laboratuvar iyileşme gerçekleştiği de gösterilmiştir.

SONUÇ

Çin'in Vuhan Eyaleti'nde 2019 yılı Aralık ayının sonlarında bir grup insanda COVID-19 tanılı enfeksiyon tespit edilmiştir. Hızla yayılan ve küresel bir sorun haline gelen COVID-19'un kesin tedavisi olmamakla birlikte uygulamada olan ilaçların hastalarda dikkatli değerlendirilmesi ve hastanın bu konuda bilgilendirilmesi gereklidir. Alınan tüm önlemlere rağmen onaylanmış vaka ve yoğun bakım tedavi ihtiyacı oluşan hasta sayısı ülkemizde ve dünyada artmaktadır. Bu artıştan sağlık personelleri de etkilenmektedir.

Sağlık personelinde saptanan COVID-19 vaka sayısının artmaması, erken teşhisi ve böylece sağlık hizmetlerinde yaşanacak aksaklıkların önüne geçilebilmesi için sağlık personelinin kişisel koruyucu ekipmanlarını etkin ve doğru bir şekilde kullanımı sağlanmalıdır. Şüpheli/kesin COVID-19 vakaları ile çalışan personellerde tarama yapılmaktadır. Ayrıca COVID-19 pandemisinin ülkemizde seyri ve etkilerini anlayabilmek için daha geniş araştırmalar plan-

lanmalıdır. Güncel verilere göre kesin tanı RT-PCR tekniği ile konulmakta olup tedavi ajanları üzerine çalışmalar devam etmektedir.

Sağlık çalışanlarının sıklıkla değişen güncel bilgilere ulaşmak için Sağlık Bakanlığının "[https:// covid19.saglik.gov.tr/](https://covid19.saglik.gov.tr/)" adresinden yayınlanan rehberi takip etmelerinde fayda vardır.

Kaynaklar

1. World Health Organization. Novel coronavirus situation report -2, January 22, 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200122-sitrep-22019-ncov.pdf> (Accessed on January 23, 2020).
2. COVID-19 (SARS-CoV2) Enfeksiyonu Rehberi (Bilim Kurulu Çalışması). T.C. Sağlık Bakanlığı. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. T.C. Sağlık Bakanlığı. (https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf) Erişim Tarihi: 12 Nisan 2020.
3. McIntosh K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), UpToDate, retrieved from "https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19.pdf" (Accessed on March 27, 2020).
4. COVID-19 Erişkin Hasta Yönetimi ve Tedavisi, 2020. https://covid19.saglik.gov.tr/depo/tedavi/COVID19_Hasta_Yonetimi_ve_Tedavisi.pdf (Erişim Tarihi: 27.03.2020)
5. AYLAZ, R., & YILDIZ, E. (2020). Yeni Koronavirüs Hastalığının Toplum Üzerine Etkileri ve Hemşirelik Yaklaşımları. İnönü Üniversitesi Yayınevi, 38.
6. Maintaining Trauma Center Access & Care during the COVID-19 Pandemic: Guidance Document for Trauma Medical Directors. American College of Surgeons Committee on Trauma. Available online at: <https://www.facs.org/quality-programs/trauma/maintaining-access>
7. About the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Updated March 21, 2020 FACS Bulletin: COVID-19 Surgery Information and Resources. Available online at: <https://www.facs.org/aboutacs/covid-19>
8. Guidance for surgeons working during the COVID-19 pandemic. Royal College of Surgeons. Published: 12pm, 20 March 2020. Available at: <https://www.rcseng.ac.uk/coronavirus/joint-guidance-for-surgeons/>
9. SAGES Recommendations Regarding Surgical Response to COVID-19 Crisis March 19, 2020 by Julie Miller. Available at: <https://www.sages.org/recommendations-surgical-response-covid-19/>
10. TI LK, Ang LS, Foong TW, et al. What we do when a COVID-19 patient needs an operation: operating room preparation and guidance. *Can J Anesth/Can Anesth Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie* volume 67, pages756,758(2020)
11. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Yurt Dışından İlaç Temini ve Kullanımı Kılavuzu (2020) <https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/legislation/7136bf82-e9d1-4e4d-ac43-01f6c1b3d885.pdf>
12. KEYAERTS, E., LI, S., LEEN, V., RYSMAN, E., VERBEECK, J., MAES, P., et al. (2009). Antiviral Activity of Chloroquine against Human Coronavirus OC43 Infection in Newborn Mice. *American Society For Microbiology*, 1-6.
13. L. BARNARD, D., W. DAY, C., BAILEY, K., HEINE, M., MONTGOMERY, R., Lauridsen, L., et al. (2006). Evaluation of immunomodulators, interferons and known in vitro SARS-CoV inhibitors for inhibition of SARS-CoV replication in BALB/c mice. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 1-10.
14. J VINCENT, M., BERGERON, E., BENJANNET, S., R ERICKSON, B., E ROLLIN, P., G KSIAZEK, T., et al. (2005). Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Viroloji Dergisi* Ses 2, 1-10.
15. Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, et al. (2020). A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci)*, volume 49, number 2 : 215-219 DOI: 10.3785 / j.issn.1008-9292.2020.03.03
16. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020 Temmuz 105949
17. Touret F, De Lamballerie X. Of Chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res* 2020;177:104762
18. YAO, X., YE, F., ZHANG, M., CUI, C., HUANG, B., NIU, P., et al. (2020). In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical Infectious Diseases*, 1-8.
19. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30:269– 271.
20. Uyeki TM. Oseltamivir treatment of influenza in children. *Clin Infect Dis* 2018;66:1501– 1503.
21. Bleibtreu A, Jaureguiberry S, Houhou N, Boutolleau D, Guillot H, Vallois D, et al. Clinical management of respiratory syndrome in patients hospitalized for suspected Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in the Paris area from 2013 to 2016. *BMC Infect Dis* 2018;18:331.
22. Ding Q, Lu P, Fan Y, Xia Y, Liu M. The clinical characteristics of pneumonia patients coinfecting with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China. *J Med Virol* 2020; <https://doi.org/10.1002/jmv.25781>
23. Muralidharan N, Sakthivel R, Velmurugan D, Gromiha MM. Computational studies of drug repurposing and synergism of lopinavir, oseltamivir and ritonavir binding with SARS-CoV-2 Protease against COVID-19. *J Biomed Struct Dyn* 2020; Received 17 Mar 2020, Accepted 30 Mar 2020, Accepted author version posted online: 06 Apr 2020, Published online: 16 Apr 2020; <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1752802>
24. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Covid -19 Rehberi. 14.04.2020. <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/>
25. Kanoh S, Rubin BK. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:590-615.
26. Tran DH, Sugamata R, Hirose T, Suzuki S, Noguchi Y, Sugawara A, et al. Azithromycin, a 15-membered macrolide antibiotics, inhibits influenza A(H1N1) pdm09 virus infection by interfering with virus internalization process. *J Antibiop* 2019;72:759-768.
27. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020 Temmuz 105949
28. Kamps BS and Hoffmann C. *The new mini-textbook by Kamps & Hoffmann*. Steinhauser Verlag, Second Edition (6 April 2020) Volume : 22, Issue 4, Page : 35-44
29. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Covid -19 Rehberi. 14.04.2020. <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/>
30. S. MORSE, J., LALONDE, T., XU, S., & RAY LIU, W. (2020). Learning from the Past: Possible Urgent Prevention and Treatment Options for Severe Acute Respiratory Infections Caused by 2019-nCoV. *CHEMBIO-CHEM*, 1-9.
31. TIAN YAO, T., DAN QIAN, J., YAN ZHU, W., WANG, Y., & QIANG WANG, G. (2020). A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus—A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *Journal Of Medical Virology*, 1-8.
32. WANG, Z., CHEN, X., LU, Y., CHEN, F., & ZHANG, W. (2020). Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. *BioScience Trends Advance Publication*, 1-5.
33. Joseph T, Moslehi MA. International pulmonologist's consensus group on COVID-19. 2020. s 21.
34. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Covid -19 Rehberi. 14.04.2020. <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/>
35. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033-1034
36. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J Med Virol* 2020;10.1002/jmv.25801.
37. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. <http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/5486705/files/ae61004f930d4758711a0d4c-bf874a9.pdf>.
38. Wilson KC, Chotirmall SH, Bai C, Rello J. COVID-19: Interim Guidance on Management Pending Empirical Evidence. Last updated April 3, 2020. Available at 74 www.thoracic.org/professionals/clinicalresources/disease-related-resources/covid-19-guidance.pdf.
39. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discoveries & Therapeutics* 2020;14:58-60.
40. De Clercq E. New nucleoside analogues for the treatment of hemorrhagic fever virus infections. *Chem Asian J* 2019;14:3962–3968.
41. Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID 19: a trial. *bioRxiv* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
42. Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Novel Coronavirus-induced Pneumonia, The 7th ed. (Released by National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine on March 3, 2020) <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326d>
43. Kamps BS and Hoffmann C. *The new mini-textbook by Kamps & Hoffmann*. Steinhauser Verlag, Second Edition (6 April 2020). s115.
44. Casadevall, Arturo; Scharff, Matthew D. Serum therapy revisited: animal models of infection and development of passive antibody therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC284624/#> 1994 Aug; 38(8): 1695–1702 doi: <https://dx.doi.org/10.1128/AAC.38.8.1695>
45. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):398-400. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30141-9.

Beslenme ve Başışıklık Sistemi

Nutrition and Immun System

Ali Tamer, Ahmet Nalbant

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Sakarya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ali Tamer

Şirinevler, Adnan Menderes Cad.Sağlık Sok No:195, 54100 Adapazarı / Sakarya

T: +90 533 540 03 68 E-mail: atamer2002@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 14.03.2021 Kabul Tarihi / Accepted : 16.6.2021

Orcid:

Ali Tamer <https://orcid.org/0000-0003-2005-0737>

Ahmet Nalbant <https://orcid.org/0000-0003-4756-3575>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(2):458-466) DOI: 10.31832/smj.896467

Öz

İmmün sistem ve beslenme öğeleri olan karbonhidrat, protein, lipitler, vitaminler, eser elementler arasında ki ilişki önemlidir. Beslenme öğelerinin immün sistem fonksiyonlarının düzgün çalışması için gerekli olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda immün fonksiyonun varlığı da düzgün beslenme için gereklidir. Bu derleme de besin öğeleri ve beslenme paternleri ile başışıklık sistemi ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler Makronütrient; Mikronütrient; İmmün sistem; Nütrisyon

Abstract

The relationship between the immune system and nutritional elements such as carbohydrates, proteins, lipids, vitamins and trace elements is important. It is known that nutritional elements are necessary for the proper functioning of the immune system. At the same time, the presence of immune function is necessary for proper nutrition. In this review, it is aimed to evaluate the relationship between nutrients and nutrition patterns and the immune system.

Keywords Macronutrient; Micronutrient; Immun system; Nutrition

GİRİŞ

Besin alımı doğumdan yaşlılığa kadar insan vücudunun gelişimi, hastalıklara yol açması ve hastalıkların tedavisinde önemli rol oynayan fizyolojik bir durumdur.

Besin alımı; makronütrientler olarak karbonhidrat, protein ve yağlardan oluşmakta iken mikronütrientler olarak vitaminler, elektrolitler, eser elementler ve esansiyel aminoasit ve esansiyel yağ asitlerini içeren kompleks bir durumdur. Besin alımının yanı sıra besinin emilmesi ve metabolizması da insan vücudunda önemli rol oynamaktadır. Son yıllarda literatüre immün modülasyonda rol oynayan arginin, omega 3 ve glutamin içeren gıdaların birlikte kullanımı ile immünonütrisyon kavramı da girmiştir.¹

İmmünoloji hastalıklara özellikle enfeksiyon hastalıklarına karşı direnç olarak tanımlanır. Enfeksiyonlara karşı savunmayı sağlayan hücreler, dokular ve moleküllerin toplamına immün sistem adı verilir. Bu hücrelerin ve moleküllerin enfeksiyona yol açan mikroorganizmalara karşı eşzamanlı ve düzenli olarak verdikleri tepkiye de immün yanıt denir.

Konak savunma mekanizması, enfeksiyonlara karşı ilk koruyucu engeli oluşturan doğal bağışıklık ve sonrasında işleme daha yavaş katılan ancak enfeksiyonlara karşı daha özgür ve etkin savunma sağlayan edinsel bağışıklıktan oluşmaktadır.

İmmün sistem; cilt, gastrointestinal sistem, solunum sistemi epitelyel dokular, salgılar, yüzeysel immunglobulinler, dendritik hücreler lenfoid sistem (tonsil ve peyer plakları), lökositler venatural killer (NK) hücrelerini içeren doğal bağışıklık ve B lenfositler, T lenfositler ve sitokinleri içeren edinsel bağışıklık olarak 2 kategoriden oluşmaktadır.²

İmmün sistem; enfeksiyonları engellemek ve yerleşen enfeksiyonları ortadan kaldırmak, bazı tümörlerin büyümesini önlemek, yeni oluşan molekülleri tanıma ve yanıt vermek, hücreleri zedeleme ve patolojik inflamasyonu

tetiklemek ve ölü hücrelerden arınma ve doku onarımını başlatmak, gibi fonksiyonları vardır.

İmmün sistem ve besin alımı arasındaki ilişki komplekstir. Bireylerin nütrisyonel durumu, beslenme paterni, immün sistemin fonksiyonunu etkilemektedir.³ Bu etki intestinal mukoza gibi fiziksel bariyerler, mikrobiom, doğal bağışıklık sistem ve edinsel bağışıklık sistem düzeylerinde oluşur. Ayrıca immün sistem besinlerin metabolizması ve besinlere fizyolojik cevap üzerinde de etkilidir.⁴

Besin alım paternleri, izole nütrientler ve bioaktif bileşiklerin sitokinler, CRP, antikorlar, gibi immün fonksiyonlara etkisi çalışılmıştır. Çeşitli besin alım paternleri, mikrobiom, izole nütrientler ve immünoloji çalışmalarında sağlıklı grup, hastalık gelişme riski açısından riskli hastalıklarda ki düzeyleri ve tedaviye etkisi değerlendirilmiştir.

Bu derleme de besin öğeleri ve beslenme paternleri ile bağışıklık sistemi ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

A-Besinler ve Bağışıklık Sistemi İlişkisi

Besin Alım Paternleri

Nütrientlerin ve nütrisyonel faktörlerin beslenme metabolizması, barsak mikrobiotası, ve immün sistem üzerine etkileri yolu ile insan sağlığı üzerine etkileri bilinmektedir.

1-Akdeniz Tipi Diyet

Meyve, sebze, salata, ekmekek, tam tahıl, patates, fasulye, fındık ve tohumların yüksek tüketimini içermektedir. Peynir, yoğurt gibi süt ürünleri, balık ve kabuklu deniz ürünlerinin hafif – orta miktarda tüketimi kırmızı ve işlenmiş kırmızı et ve yumurta haftada 4 kez minimal tüketimini içermektedir. Tuz ve aromatik amaçlı kullanılan yağlar azaltılmalıdır. Şarap ve diğer fermente içecekler azaltılmalıdır. Yağ ana kaynağı olarak zeytinyağı kullanılmalıdır. Zeytinyağı fenolik içerikler, fitosterol, tokoferol ve pigment içeriği zenginliği açısından yağ tüketiminin ana kaynağı olmalıdır.⁵ Hayvansal yağlar azaltılmalıdır. En az

30 gr fibre içeriği bulunmalıdır.

Akdeniz tipi diyet diyabet ve metabolik sendrom, kardiyovasküler, kanser, parkinson, alzheimer hastalıkları kaynaklı tüm mortaliteyi azaltmaktadır.⁶

Karbonhidrat kaynağı, antioksidan kaynağı olarak sebze ve meyveler kullanılırken yağ kaynağı olarak özellikle tekli doymamış yağ asidi kaynağı olarak balık, fındık zeytinyağı kullanılmaktadır. Protein kaynağı olarak süt ürünleri ağırlıklı olarak kullanılmaktadır.

Arginin, glutamin ve omega 3 yağ asitleri beslenme paternine eklenmesi özellikle kanserli hastalarda immün modülasyonda rol almaktadır.⁷

2-Batı Tipi Diyet

Yüksek hayvansal protein, doymuş yağ asitleri, düşük fibrelili ürün, rafine şeker, düşük sebze ve meyve tüketimi ile karakterizedir. Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, psikiyatrik hastalıklar ve kanser riski yüksekliği ile birliktedir.⁸

3-Vegeteryan Diyet

Kırmızı ve beyaz et dahil et tüketiminin olmadığı diyet tipidir. Ancak antikanser özelliği saptanmamıştır. Hayvansal ürünleride kullanmayan daha sıkı vegeteryanlarda B12 vitamini, çinko, demir ve omega 3 yağ asidi eksiklikleri nedeniyle zararlı olarak değerlendirilmiştir.⁹

4-Japon Diyeti

Yüksek sebze tüketimi, yüksek deniz ürünleri tüketimi, düşük kalori ve kolesterol içeriği ve yüksek antioksidan içeriği olan fitokimyasallar içeren yeşil çay gibi ürünler tercih edilmektedir.¹⁰

5-Çok Düşük Kalorili Diyet

Kısa süreli kalori kısıtlamasının yanı sıra düşük protein alımı tümör genesis ve inflamasyon, glukoz ve insülin direnci üzerinde olumlu etkileri vardır.¹¹

6-Mikrobiota Etkisi

Diyetler barsak mikrobiyotası üzerine etkileri yolu ile immün sistemi de etkileyebilmektedir. Akdeniz tipi diyet pozitif etkili iken batı tipi diyet negatif etkilidir.¹²

B-Özel Besinler ve Bağışıklık Sistemi İlişkisi

1-Vitaminler

a-A Vitamini

A vitamininin görme fonksiyonu, hücreler arası etkileşim ve iletişim, üreme ve bağışıklık yanıtı olmak üzere birçok fizyolojik süreçte önemli görevleri vardır. Önerilen A vitamini alım düzeyi 19 yaş ve üstü erkek bireyler için 900 µg/gün, kadın bireyler için 700 µg/gündür.

A vitamininden zengin kaynaklar; karaciğer, yumurta, zenginleştirilmiş süt ve tahıl ürünleridir. A vitamini karotenoidleri sebze ve meyvelerde bulunur ve havuç, tatlı patates, kabak ve benzeri sarı-turuncu sebze ve meyvelerde, lahana, ıspanak gibi koyu yeşil yapraklı sebze ve meyvelerde de bulunmaktadır.

A vitamini vücuttaki bağışıklık yanıtı arttırabilme rolü nedeniyle anti-inflamasyon vitamini olarak da bilinmektedir. Epitel doku, organizmaların tüm dış ve çoğu iç yüzeyini örten ve patojen istilasına karşı mücadele eden ilk sınır olarak görev almaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, A vitamininin epitelyumun morfolojik oluşumunda, tabakalaşmasında, farklılaşmasında ve olgunlaşmasında önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Bu sebeple A vitamini hem solunum yolları hem de bağırsak mukus tabakasının vazgeçilmez bir parçasıdır.

A vitamini musin salgısını destekleyerek bu dokuların bağışıklık fonksiyonunu geliştirmektedir. A vitaminin antiinflamatuvar etkilerini makrofajlar üzerin etki ederek göstermektedir.¹³

b-C Vitamini

Askorbik asit olarak da bilinen C vitamini vücut fonksiyonlarının korunmasında ve vücuttaki birçok işlevde rol oynan antioksidan bir vitamindir. C vitamini vücutta

kendi başına üretilmediği için vücuda besinler yoluyla alınmaktadır. Günlük olarak alınması gereken C vitamini miktarı cinsiyet, gebelik, emzirme dönemi ve yaşa göre farklılık göstermektedir. Sağlıklı bir beslenme ile 100-200 mg/gün C vitamini alan insanlarda, doymuş plazma konsantrasyonlarının yeterli olduğu ve hastalıkların riskinin azaldığı ve genel ihtiyacın karşılandığı bilinmektedir. Kuşburnu, turuncgiller, kivi, çilek, kızılçik, ananas, taze yeşil ve kırmızı biber, kara lahana, maydanoz, karnabahar, ıspanak gibi meyve ve sebzeler zengin kaynaklarıdır.

Epidermiste yüksek seviyelerde bulunan C vitamini konsantrasyonu cilt üzerindeki patojenlere karşı epitel bariyer fonksiyonunu destekleyerek oksidan temizleme aktivitesini artırır oksidatif strese karşı koruma sağlar. Fagositik hücrelerde biriken C vitamini ise, hasarlanmış dokular için kemotaksisi ve reaktif oksijen türlerinin oluşumunu sağlar ve böylece mikrobiyal ölümü yükseltebilir. C vitamini makrofajların enfeksiyon bölgelerinde apoptozu sağlaması için de gereklidir. C vitamininin takviyesinden sonra CRP ve IL-6 düzeyleri önemli ölçüde azalmıştır.

c-Tiamin (B1 Vitamini)

Tiamin; özellikle karbonhidrat ve protein metabolizmasında (tiamin pirofosfat olarak) anahtar rol oynamaktadır. Tiamin, ayrıca nöronal iletişim, bağışıklık sisteminin aktivasyonu, hücre ve dokularda sinyal iletişimi ve hücre zarı dinamiğinin sağlanmasında rol almaktadır. Tiamin, enerji metabolizmasıyla bağlantılı olan bağırsak IgA tepkilerini düzenleyerek B lenfosit hücre metabolizmasına etki etmekte ve makrofajların aktivasyonu ile antiinflamatuvar etki göstermektedir. Tiamin nötrofil aktivasyonuna da etki etmektedir.¹⁴

d-Riboflavin (B2 Vitamini)

Başlıca et, süt ve tahıllarda bulunan Riboflavin, ayrıca barsak bakterileri tarafından da sentezlenebilmektedir. Riboflavin'in yararlı etkileri, antiinflamatuvar yeteneğine dayanmaktadır.

e-Niasin (Nikotinik Asit) (B3 Vitamini)

Niasin vücutta nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADP) şeklinde koenzim olarak fonksiyon göstermektedir. Oksido reduksiyon olaylarında elektron ve hidrojen taşıyıcı olarak görev almaktadır. İnsan organizmasında bulunan bir çok enzim niasin koenzimleri olan NAD ve NADP' ye ihtiyaç duymaktadır. Bu enzimler apoptoz, DNA onarımı, stres direnci, metabolizma ve endokrin sinyallerini düzenleyerek terapötik etki göstermektedir.

f-Pridoksin (B6 vitamini)

Vitamin B6; timus da timülün üzerinden etkilidir. Eksikliğinde T hücrelerinin olgunlaşması bozulmaktadır. İnflamatuvar markerlar ile B 6 düzeyleri arasında negatif ilişki bulunmuştur.¹⁵

g-Folat / Folik Asit (B9 Vitamini)

Folat eksikliği CD8+ T hücrelerinin aktivitesini inhibe etmekte, lenfositlerin ve NK hücre aktivitesinin fonksiyonunu bozmakta ve enfeksiyonlara karşı azalmış konakçı direnci ile ilişkili bulunmaktadır.

h-Kobalamin (B12 Vitamini)

B12 vitamini; hücresel bağışıklıkta T-lenfositlerinin üretimini kolaylaştırarak, artmış CD+4/CD+8 oranını iyileştirerek, virüslere ve bakterilere karşı immün aktivasyonu ve NK hücre sayısını artırarak insan immünesinin modülatörü olarak işlev görmektedir. B12 vitamini eksikliği sonucu meydana gelen pernisiyöz anemi, mitojenlere karşı lenfosit cevabın bozulması ve nötrofilik fonksiyonel (fagositik ve bakterisidal) kapasite azalması ile immün fonksiyonu bozabilmektedir.

I-Vitamin E

İnsanlarda vitamin E eksikliği nadirdir. Vitamin E; lökosit fagositik kapasitesini artırır ve antioksidan özelliğe sahiptir. Membran yapısı ve sinyalizasyonu etkileri ve prostaglandin E2 yolu inflamatuvar sitokinlerin modülasyonunda rol oynar. Bazı solunum yolu enfeksiyonları ve alerjik has-

talıkları gelişimi riskini azaltmaktadır.¹⁶

i-Vitamin D

Vitamin D eksikliği; kardiyovasküler hastalıklar, çeşitli kanser ve otoimmün hastalıklar, tip 1 diyabet, multiple skleroz ve inflamatuvar barsak hastalıkları ile birlikte. Makrofajlardan antimikrobiyal peptidlerin salınımını artırır. Doğal ve Edinsel bağışıklık immün modülasyonunda rol oynar.^{17,18}

2-Eser Elementler

a-Çinko

Çinko en fazla istiridye de bulunurken kümes hayvanları, kırmızı et, baklagiller, süt ve süt ürünleri, yumurta ve deniz ürünleri de çinkodan zengindir. Çinko, immün sistem üzerinde daha çok T lenfositleri üzerine etkilidir. Timüste-ki epitel hücreler tarafından sentezlenen ve T lenfositlerinde önemli bir role sahip olan serum timulin çinkoya gereksinim duyar ve olası bir çinko eksikliğinde serum timulin düzeyi azalır ve T lenfositlerinin olgunlaşması baskılır. T lenfositlerinin olgunlaşmaması sonucunda antikor yanıt azalarak interlökin (IL)-1, IL-2, IL-6 gibi sitokinlerin üretimi azalır. Ayrıca çinko, nötrofiller ve NK hücrelerin çalışması ve gelişmesi için gerekli bir element olup bu yolla doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin gelişimi ve işlevlerini devam ettirebilmesi için de gereklidir. Eksikliğinde alerjiler, enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıklar ortaya çıkabilir.¹⁹

b-Selenyum

Selenyumun vücutta yeterli seviyede bulunması endokrin sistem, tiroid hormon mekanizması, merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistem ve immün sistemdeki görevleri nedeniyle çok önemlidir. Önerilen selenyum alım düzeyi 19-65 yaş arası erkek bireyler için 70 µg/gün, kadın bireyler için 60 µg/gündür. Selenyumun selenometiyonin ve selenosistein olarak iki formu vardır. Hayvansal kaynaklı besinlerde selenosistein, bitkisel kaynaklı besinlerde selenometiyonin olarak bulunur ve beslenmeyle selenyumun %50'sini selenometiyoninin oluşturmaktadır. Beslenme yoluyla alınan selenyum kaynakları Brezilya fıncığı, yu-

murta, tavuk, hindi, balık ve deniz ürünleri, tahıllar ve kuruyemişlerdir.

Selenyum, doğuştan gelen bağışıklık hücre fonksiyonları, immün cevabı düzenleyen T hücrelerinde çoğalma, virüs ve enfeksiyonlu hücreleri öldüren NK hücrelerinin aktivitesi için gereklidir.²⁰

c-Demir

Oksijeni akciğerlerden insan vücudunun tüm hücrelerine taşımaktadır. Eritrosit, lökosit ve çeşitli enzimlerin üretiminde ve immün sistemde rol alan bir mineraldir. İnsan vücudu tarafından istilacı patojenlere karşı bağışıklık tepkimesi oluşturmak için demir gereklidir ve demir eksikliğinde bağışıklık sisteminin tepkileri bozulur. Yeterli demir seviyesinin bulunması, T lenfositlerinin farklılaşması ve çoğalması ve patojenleri öldüren reaktif oksijen türlerinin üretimi de dahil olmak üzere bağışıklık fonksiyonları için önemlidir. Karaciğer, kırmızı et, fasulye, fındık, yeşil yapraklı sebzeler ve zenginleştirilmiş kahvaltılık tahıllar demirden zengin kaynaklardır ancak demirin emiliminin değişken olduğu unutulmamalıdır.

d-Bakır

Bakırın bakteriyel enfeksiyonlara cevapta doğal bağışıklık sisteminde rol oynadığı gösterilmiştir. Ayrıca edinsel immünite de de rol oynamaktadır.²¹

3-Diğer

a-Omega 3 ve Omega 6

Omega 3' ün araşidonik asit metabolizması üzerinden inflamasyonu baskıladığı ve immün hastalıklar ve otoimmün hastalıklarda katkı sağladığı bilinmektedir.

Omega 3 yağ asitleri makrofajlar üzerinden sitokinlerin ve kemokinlerin üretilmesinde rol oynayarak bağışıklık sistemine katkıda bulunmaktadır. Omega-3 yağ asitlerinin nötrofiller üzerine de etkisi bulunmaktadır. Nötrofil hücreleri inflamasyon bölgesine ilk alınan hücreler olup patojenleri ortadan kaldırmakla sorumludurlar. Her gün

yaklaşık 500 mg Eikozapentaenoik Asit (EPA) ve Dokozahekzaenoik Asit (DHA) alınması ve haftada 2-3 porsiyon yağlı balıkların tüketilmesi önerilmektedir.²²

b-Fibreler

Meyve, sebze ve tahılların sindirilmeyen parçaları olan fiberler bakterilerin önemli enerji kaynağı olarak rol alırlar. İnsanlar için esansiyel olan kısa zincirli yağ asidi sentezi, intestinal hemostaz, epitelyal bariyer fonksiyonlarının devamı ve patojenik bakterilerin kolonizasyonunu önleme ve öldürülmesi işlemlerine katkıda bulunurlar. Günde 25-31 gr fibre alınmalıdır. Akciğer fonksiyonlarını iyileştirme, anksiyeteyi iyileştirme, kolorektal kanser gelişimi, crohn hastalığı aktivasyonu önlenmesi gibi rolleri vardır.

c-Probiyotikler

Hem antiinflamatuvar hem de antimikrobiyal bir etki gösterirler. Probiyotik bakteriler olan Laktobasiller, Bifidobakteriler, Streptokoklar ve Enterokoklar kullanılarak peynir, fermente yoğurtlar, fermente süt, ayran kefir, turşu, ekmek, bira, şarap gibi besinsel probiyotik kaynaklar elde edilebilir. Doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemini sinyal iletimi yoluyla hareketle geçirmektedirler.²³

d- Biyoaktif Komponentler

Polifenoller

Polifenoller, bitkilerde bulunan doğal kimyasallardır. Antioksidanların bir parçasıdır. Aynı zamanda fenolikler olarak anılırlar. Bitkilerde tanımlanmış 8.000'den fazla polifenol vardır. Moleküler yapılarına göre Fenolik asitler, flavonoidler, stilbenler ve lignanlar olarak sınıflandırılmışlardır. Bitkilerde en yaygın olarak bulunan polifenoller; flavonoidler, fenolik asit, kateşinler, antosiyaninler, isoflavonlar, quercetin ve resveratrol'dür.²⁴

Fitokimyasallar

Meyve ve sebze tüketimi koruyucu fitokimyasallardan zengin bir diyet sunar. Flavonoid den zengin diyet gibi durumlar anti-inflamatuvar, antiviral, endotelyal fonksiyon düzeltici etkileri, lipid profil düzeltici etkileri gösterilmiş-

tir.

Flavonoidler

Kuersetin, Kuersetin sebze ve meyvelerde bulunan mental, fiziksel performansı artıran ve enfeksiyon riskini azaltan flavonoiddir. Bu özelliklerine antikanser, anti viral, anti-inflamatuvar, lipid peroksidasyonu inhibisyonu, trombosit agregasyonu inhibisyonu, kapiller permeabilite inhibisyonu ve psikostimülan etkileri vardır. Akciğer, karaciğer, barsak epiteli vemikroglial hücrelerde anti alerjik ve anti atherosklerotik etkileri bulunmaktadır.

Elma, üzüm, soğan, domates, çay, çilek, ayrıca birçok tohum, fındık, yaprak ve kabukta bulunmaktadır. Kırmızı soğan ve domateste yüksek orandadır. Çeşitli ballarda da bulunur. Gingoblobada da bulunmuştur.

Besinler ile bağışıklık sistemi etkileşiminde sağlıklı bireylerde hastalığın önlenmesinde, hastalıklı bireylerde hastalığın tedavisinde ve beslenmenin bağışıklık sistemi üzerine kompleks etkisinin incelenmesine immünoütrisyondendir. Beslenme ile bağışıklık sistemi, enfeksiyon, inflamasyon, hasarlanma arasında ki ilişkiyi tanımlar. Kanserli hastalarda immünoütrisyondendir bağışıklık sistem hücrelerinde gen ekspresyonu ve fonksiyonları üzerinde rol oynamaktadır. Kemoterapi ve radyoterapinin neden olduğu oksidatif stres ve inflamasyona adaptasyonu sağlar.²⁵

Karetenoidler Vitamin A prekürsörü olan ve bitki pigmenti olan karotenoidler anti-inflamatuvar, antikanser, antiviral özelliklere sahiptir. Diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişimini azaltmaktadır. Ancak fazla alımı özellikle sigara içenlerde akciğer kanseri riskini artırmıştır.¹⁹

Beta Glukan

Beta-glukanlar polisakkaritlerdir. Sık tükettiğimiz arpa, yulaf, buğday gibi tahıllarda ve mantarda bulunur. Beta-glukanlar, fagositleri, NK hücreleri ve makrofajları aktif hale getirmektedir. İmmün sistem üzerine olan uyarıcı etkileri, moleküler yapıların farklılığı nedeniyle farklılık

gösterir.

Ginseng

Ginseng; ginsenosidler, gintonin, polisakkaritler, polipeptitler, glikojugat bileşikleri ve çeşitli bileşenlere sahiptir. Antiinflamatuvar etkiye sahiptir. Yapılan klinik bir çalışmada Kuzey Amerika ginsengi ile Panax ginsengten üretilen ginsengin T ve B lenfositlerinin çoğalmasını uyardığını ve makrofajları aktif hale getirdiği görülmüştür.

Zerdeçal

Zerdeçal; kurkumin, dimetoksikürümin, bisdimetoksikürümin ve esansiyel yağların yer aldığı çeşitli biyoaktif maddelerden oluşan, genelde Hindistan ve Güney Asya'da bulunan curcuma longa bitkisinin özünden üretilen bir bitkidir. Besin takviyesi olarak kullanılan zerdeçal, %80-95 oranında kurkuminoid içermektedir. Kurkuminin beyaz yağ dokularında inflamasyonu inhibe edebileceği ve benzeri makrofajları arttırabileceği ve antiinflamatuvar sitokinlerin üretimine katkı sağlayacağı bildirilmektedir. Kurkumin antiinflamatuvar ve antioksidan fitokimyasaldır. Antikanser ilaç olarak da çalışılmıştır.⁴

Yeşil çay (polyphenolic catechins) antioksidan özellikleri ile kalp hastalıkları, nörodegeneratif hastalıklar, tümör formasyonu ve angiogenesisine karşı koruyucu etkilerinin yanı sıra strese dirençte artışa katkıda bulunmaktadır. Çay katehin isimli polifenolik bileşikten zengindir ve anti-inflamatuvar özelliklere sahiptir.²⁶

Yaban mersinindeki fitokimyasalların doğal bağışıklık artışında rol oynayan antioksidatif ve antimikrobiyal etkileri vardır.

Bal apopitotik, antiproliferatif, antitümör, antioksidan, antiinflamatuvar ve immün modülatör etkilere sahiptir.

Nar; antioksidan, antiobezite, antiinflamatuvar, antitümoral etkileri bulunmaktadır. Bakteryel ve viral enfeksiyon, obezite, insülin rezistansı, intestinal inflamasyon ve kanser

tedavisinde kullanılmaktadır.

Moleküler biyoteknoloji; doğal ürünlerin gen ekspresyonu üzerinde ki etkilerini analiz etmektedir. Mekanizmaları açık olmamakla birlikte bazı bitkisel polifenol türevleri (resveratrol gibi) antiinflamatuvar, antiaging, antioksidan, antikanser, antimikrobiyal, antiviral, özellikleri ortaya çıkabilmiştir. Çilek ve asma üzüm türü bitkilerde doğal olarak bulunan resveratrol edinsel bağışıklık üzerinde pozitif etkileri tespit edilmiştir.

C-Hastalıklarda Beslenme ve Bağışıklık Sistemi İlişkisi a-Psikiyatrik Hastalıklar

Bazı besinlerin (B vitamini, magnezyum, çinko gibi) beyin fonksiyonları için kritik olduğu bilinmektedir. Beslenme alışkanlıkları barsak bakterilerine etkileri yolu ile barsak-beyin aksını etkilemekte ve inflamasyonu tetiklemektedir. Depresyona yol açmaktadır. Batı tipi diyetin şizofreni ile ilişkisi saptanmıştır. Akdeniz tipi diyetin depresyon riskini azalttığı gösterilmiştir.²⁷

b-İnflamatuvar Barsak Hastalıkları (IBH)

İnflamatuvar barsak hastalıklarının patogeneğinde besin antijenlerinin direk etkisi, besinlerin gen ekspresyonuna etkisi, enterik flora kompozisyonunda değişiklik ve gastrointestinal immün sistem ve permeabilite değişiklikleri önemli rol oynamaktadır.²⁸

Bazı diyet komponentleri (süt, tatlandırılmış içecekler) barsak mukozası immün sistemini ve barsak mikrobiotasını etkileyerek IBH patogeneğinde rol oynadığı saptanmıştır. IBH' li hastalarda yüksek karbonhidrat, yüksek yağ, kolalı içeceklerin etyolojide rol oynadığı veya kliniği ağırlaştırdığı gösterilmiştir. Yüksek protein ve fiber içeren diyetler ise pozitif etkilidir. Ayrıca aktif hastalarda B vitamini, A vitamini, D vitamini, demir, kalsiyum, magnezyum, çinko replasmanları gerekebilir. Omega 3 ve probiyotiklerle yapılan çalışmalar çelişkilidir. Batı tipi beslenme de hastalığın aktivitesinde önemli rol oynayabilmektedir. Ayrıca hastalığın aktivitesini tetiklemesi, ya da özellikle crohn

hastalığının remisyona girmesi ve remisyonda kalması açısından beslenme önemli bir faktördür.²⁹

c-Obezite ve Metabolik Sendromun Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkisi

Yağ dokusundaki proinflamatuvar mediatörlerin zenginliği ile obezite ve metabolik sendrom ile ilişkili hiperlipidemi, hiperglisemi ve insülin rezistansı ortaya çıkmaktadır. Ayrıca gram negatif bakterilerin çoğunlukta olduğu mikrobiota değişimi ortaya çıkar ve intestinal permeabilite de bozulur. İnsülin rezistansı patojenlere yetersiz T hücre cevabına yol açar. Fazla glukoz alımı kanser ve otoimmünite ile ilişkili artmış immün cevabı doğurur. Lökosit gelişimi ve yapısı, lökosit alt gruplarının dağılımında bozulma ve total lökosit sayısında bozulma meydana gelir.³⁰

d-Enfeksiyonlar

Makro ve mikronütrientler; fiziksel bariyer, anti mikrobiyal proteinler, nötrofil ve makrofajların fagositik ve öldürücü fonksiyonları, lenfosit differansiyasyonu, antikor ve sitokin üretimi üzerine etkileri yolu ile doğal ve edinsel bağışıklık üzerine etki etmektedirler. Bu etkileri ile enfeksiyonların oluşumu ve tedavisine katkı sağlamaktadır.³¹

e-Yaşlılıkta Kırılabilirlik (Frailty)

Kilo kaybı, tükenmişlik hissi, halsizlik, düşük yürüme hızı ve düşük fiziksel kapasite parametrelerinden 3 tanesinin varlığı yaşlılıkta kırılabilirlik olarak tanımlanır. İnflamatuvar sürecin disregülasyonu, oksidatif stres, mitokondrial disfonksiyon etyolojide rol oynamaktadır. Omega 3 ve vitamin D kırılabilirliği önleme de katkı sağlamaktadır.³²

f-Yaşlanma

Yaşlanma düşük ölçekli kronik inflamasyon olarak tanımlanmaktadır. Proinflamatuvar sitokinlerin artışı ile karakterizedir. Barsak mikrobiyotası, barsak- beyin aksı bozuklukları, inflamatuvar durum ve düşük fiziksel kapasite kronik hastalıklara zemin hazırlamaktadır. Yaşlanma ile immün yetmezlik durumları enfeksiyon ve kansere yatkınlığı artırmaktadır.³³ Akdeniz tipi diyet ve vegetaryen

diyetin faydalı olduğu tespit edilmiştir. Polifenolik komponentler, antioksidanlar, fibreler, omega 3, prebiyotik ve probiyotikler, vitamin D ve E düşük dereceli inflamasyona karşı önemli bir nütrisyonel strateji olarak durmaktadır.

g-Allerji

Spesifik besinler ve beslenme paternleri düşük allerji ve kronik inflamatuvar hastalık gelişimi ile birlikte dir.

SONUÇ

Beslenme öğelerinin immün sisteme olan etkilerinin kliniğe yansımaları konusunda ki çalışmalarda çelişkili sonuçlar olsa da beslenme ile bağışıklık sistemi birbirlerine etkileşim halindedir. Beslenme öğelerinin doğru dozda, doğru endikasyonda ve doğru süre ile immün disfonksiyon gelişen bireylerde faydalı olacaktır.

Kaynaklar

1. Forget P, Echeverria G, Giglioli S, Bertrand B, Nikis S, Lechat JP, De Kock M. Biomarkers in immunonutrition programme, is there still a need for new ones? A brief review. *Ecancermedalscience* 2015;8;9: 546.
2. Camcıoğlu Y. İmmün sisteme giriş. *Abul K. Abbas, Lichtman AH, Pillai S. Editör. Temel İmmünoloji 4. Baskı. Güneş tıp kitabevi*; 2015. 1-23
3. Cohen S, Danzaki K, MacIver NJ. Nutritional effects on T-cell immunometabolism. *Eur J Immunol* 2017;47: 225-235.
4. Cooper EL, Ma MJ. Understanding nutrition and immunity in disease management. *J Tradit Complement Med* 2017;16;7: 386-391.
5. Mazzocchi A, Leone L, Agostoni C, Pali-Schöll I. The Secrets of the Mediterranean Diet. Does [Only] Olive Oil Matter? *Nutrients* 2019;11: 3-14
6. Soldati L, Di Renzo L, Jirillo E, Ascierto PA, Marincola FM, De Lorenzo A. The influence of diet on anti-cancer immune responsiveness. *J Transl Med* 2018; 16: 75.
7. Wu GH, Zhang YW, Wu ZH. Modulation of postoperative immune and inflammatory response by immune-enhancing enteral diet in gastrointestinal cancer patients. *World J Gastroenterol* 2001;7: 357-62.
8. Christ A, Lauterbach M, Latz E. Western Diet and the Immune System: An Inflammatory Connection. *Immunity* 2019;51:794-811.
9. Brown DD. Nutritional Considerations for the Vegetarian and Vegan Dancer. *J Dance Med Sci* 2018;22: 44-53.
10. Kurotani K, Akter S, Kashino I, et al. Quality of diet and mortality among Japanese men and women: Japan Public Health Center based prospective study. *Japan Public Health Center based Prospective Study Group. BMJ* 2016;352:i1209.
11. Branco AF, Ferreira A, Simões RF, et al. Ketogenic diets: from cancer to mitochondrial diseases and beyond. *Eur J Clin Invest* 2016;46: 285-98.
12. Biesalski HK. Nutrition meets the microbiome: micronutrients and the microbiota. *Ann N Y Acad Sci* 2016;1372: 53-64.
13. Maggini S, Pierre A, Calder PC. Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course. *Nutrients* 2018;10: 1531.
14. Tek NA, Koçak T. Koronavirüsle (Covid-19) Mücadelede Beslenmenin Bağışıklık Sisteminin Desteklenmesinde Rolü. *Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2020: Özel Sayı: 18-45.
15. Elmadfa I, Meyer AL. The Role of the Status of Selected Micronutrients in Shaping the Immune Function. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2019;19: 1100-1115.
16. Lewis ED, Meydani SN, Wu D. Regulatory role of vitamin E in the immune system and inflammation. *IUBMB Life* 2019;4: 487-494.
17. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients* 2013;7: 2502-21.
18. Brett NR, Lavery P, Agellon S, et al. Vitamin D Status and Immune Health Outcomes in a Cross-Sectional Study and a Randomized Trial of Healthy Young Children. *Nutrients* 2018;6: 680.
19. Onal YH, Demirci Z. İmmün Sistemin Gelişmesinde ve Desteklenmesinde Besin Desteklerinin Rolü *J Health Pro Res* 2020;3: 137-147.
20. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients* 2020;1: 236.
21. Iddir M, Brito A, Dingo G, et al. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis *Nutrients* 2020; 12: 1562.
22. Venter C, Eyerich S, Sarin T, Klatt KC. Nutrition and the Immune System: A Complicated Tango. *Nutrients* 2020;3: 818.
23. Hori T, Matsuda K, Oishi K. Probiotics: A Dietary Factor to Modulate the Gut Microbiome, Host Immune System, and Gut-Brain Interaction. *Microorganisms* 2020;9: 1401.
24. Yahjoui N, Alsadi N, Jambi M, Matar C. The Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Role of Polyphenols. *Nutrients* 2018;11: 1618.
25. Li Y, Yao J, Han C, Yet al. Quercetin, Inflammation and Immunity. *Nutrients* 2016;3: 167.
26. Wu D, Lewis ED, Pae M, Meydani SN. Nutritional Modulation of Immune Function: Analysis of Evidence, Mechanisms, and Clinical Relevance. *Front Immunol* 2019;9: 3160.
27. Mördl S, Wagner-Skacel J, Lahousen T, et al. The Role of Nutrition and the Gut-Brain Axis in Psychiatry: A Review of the Literature. *Neuropsychobiology* 2020;79: 80-88.
28. Durchschein F, Petritsch W, Hammer HF. Diet therapy for inflammatory bowel diseases: The established and the new. *World J Gastroenterol* 2016;7: 2179-94.
29. Owczarek D, Rodacki T, Domagala-Rodacka R, Cibor D, Mach T. Diet and nutritional factors in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2016;3: 895-905.
30. Andersen CJ, Murphy KE, Fernandez ML. Impact of Obesity and Metabolic Syndrome on Immunity. *Review Adv Nutr* 2016;1: 66-75.
31. Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggersdorfer M. Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients* 2020;4: 1181.
32. Panarasa O, Pistono C, Davin A, Bordoni M, Mimmi MC, Guaita A, Cereda C. Altered immune system in frailty: Genetics and diet may influence inflammation. *Ageing Res Rev* 2019;54: 100935.
33. Calder PC, Bosco N, Bourdet-Sicard R, Capuron L, Delzenne N, Doré J, Franceschi C, Lehtinen MJ, Recker T, Salvioli S, Visioli F. Health relevance of the modification of low grade inflammation in ageing (inflammageing) and the role of nutrition. *Ageing Res Rev* 2017;40: 95-119.

Could BCG Vaccination Indeed Have a Key Role for Reducing the Spread and Mortality of COVID-19 Worldwide?

BCG Aşısının Dünya Çapında COVID-19'un Yayılmasını ve Ölümcüllüğünü Azaltmada Gerçekten Kilit Bir Rolü Olabilir mi?

Mustafa Törehan Aslan¹, İlke Özer Aslan², Öner Özdemir³

¹ *Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Istanbul, Turkey*

² *University of Health Sciences, Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Istanbul, Turkey*

³ *Sakarya University Faculty of Medicine, Training and Research Hospital, Department of Pediatrics, Division of Allergy and Immunology, Sakarya, Turkey*

Yazışma Adresi / Correspondence:

Öner Özdemir

Sakarya University, Training and Research Hospital, Department of Pediatrics, Division of Allergy and Immunology, Sakarya/Turkey

T: +90 533 137 12 74 E-mail: ozdemir_oner@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 21.09.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 04.12.2020

Orcid:

Mustafa Törehan Aslan <https://orcid.org/0000-0002-3966-4635>

İlke Özer Aslan <https://orcid.org/0000-0002-3175-8354>

Öner Özdemir <https://orcid.org/0000-0002-5338-9561>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(2):467-469) DOI: 10.31832/smj.798164

Dear Editor,

COVID-19 is a new type of respiratory infection and might lead to serious pneumonia causing acute respiratory distress syndrome (ARDS). Most people infected with SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) manifest as having asymptomatic or mild to moderate upper respiratory tract disease. However, a minority of all can have severe course and even death, especially elderly patients.¹ Here, one of the possible reasons, BCG vaccination and its impact, causing this difference in a population is delineated more.

Can BCG vaccine reprogram natural (innate) immunity and decrease spread of COVID-19?

Since the first use of BCG vaccine in Europe in the 1920s, a serious decrease in infant mortality has been reported. It is not likely to explain this decline only with the decrease in tuberculosis frequency. The reason for this decrease in infant mortality was reported to be associated with decline in neonatal sepsis and respiratory infections. In another study, this hypothesis was supported by showing that the frequency of respiratory syncytial virus (RSV) infection reduced in population after BCG vaccine.² In a South African study, 70 percent of BCG vaccinated adolescents had a decrease in respiratory infections as well. BCG application also reduced influenza A viral load in mice through affecting macrophages. Similarly, BCG vaccine increased the cytokines and peritoneal macrophages against many unrelated pathogens in mice. In the healthy population, BCG vaccination increased the release of proinflammatory cytokines (eg. IL-1 β , TNF- α and IL-6).³

Could BCG vaccine be a weapon in reducing the morbidity and mortality of COVID-19?

The countries such as Italy, Holland and USA applying non-universal BCG vaccination policies, it is noteworthy that COVID-19 progresses more severely, compared to the countries following the universal policy. In epidemiological studies, the rate and death of COVID-19 in countries where BCG vaccination applied was also quite lower than

non-vaccinated countries. Statistical evaluation of the current data of both European countries and countries in the Northern and Southern Hemisphere, the incidence and mortality of COVID-19 per population was also found lower in BCG-vaccinated countries. If same countries were separately assessed, BCG vaccination has not been performed in Italy, England and France where mortality of COVID-19 was higher. Nevertheless the mortality rates were relatively lower in the countries (Qatar, Saudi Arabia and China); whose BCG vaccination rates in 2018 were very high at 99%, 98%, 99%; respectively.^{4,5}

Although there are differences in genetic, demographic, non-pharmacological measures, diagnosis and reporting between nations, possible inverse direct relation between BCG vaccination and COVID-19 looks interesting. Severity of SARS-CoV-2 infection in elderly might be due to long time past after the BCG's positive effect on innate immunity.

Consistently, COVID-19 often manifests as asymptomatic/mildly symptomatic since shorter time passed in younger than in the elderly after BCG vaccination.

- **This article has not been published anywhere else.**
- **There is no financial support for this article.**

Acknowledgment

We would like to thank all our heroes actively working on this subject, both in the field and on the scientific platform, during these challenging days in the world, where the COVID-19 pandemic has been experienced.

Contributors

ÖÖ: conceived the study and critical revision; MTA: manuscript writing and literatures review, İÖA: literatures review. All authors approved the final manuscript.

Funding: None.

Competing interest: None stated.

References

1. Huang, C. et al. *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.* *Lancet* 2020;395:497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
2. Stensballe, L. G. et al. *Acute lower respiratory tract infections and respiratory syncytial virus in infants in Guinea- Bissau: a beneficial effect of BCG vaccination for girls community based case-control study.* *Vaccine* 2005;23:1251-1257. doi:10.1016/j.vaccine.2004.09.006.
3. Nemes, E. et al. *Prevention of M. tuberculosis infection with H4:IC31 vaccine or BCG revaccination.* *N. Engl. J. Med.* 2018;379:138-149. doi:10.1056/NEJMoa1714021.
4. <https://www.worldometers.info/coronavirus/> Accessed Sep 21, 2020.
5. https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/ Accessed Sep 21, 2020.

Intravenous Immunoglobulin Therapy in COVID-19 Disease

COVID-19 Hastalığında İntravenöz İmmunoglobulin Tedavisi

Elif Şeker¹, Öner Özdemir², Ayşegül Pala¹

¹ Sakarya University, Training and Research Hospital, Department of Pediatrics, Sakarya, Turkey

² Sakarya University, Training and Research Hospital, Department of Pediatrics, Division of Allergy and Immunology, Sakarya, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Öner Özdemir

Sakarya University, Training and Research Hospital, Department of Pediatrics, Division of Allergy and Immunology, 54100, Sakarya, Turkey

T: +90 (264) 444 5400 E-mail: ozdemir_oner@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 25.09.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 09.03.2021

Orcid:

Öner Özdemir <https://orcid.org/0000-0002-5338-9561>

Ayşegül Pala <https://orcid.org/0000-0001-9056-144X>

Elif Şeker <https://orcid.org/0000-0002-2975-6616>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(2):470-472) DOI: 10.31832/smj.799820

Dear Editor

High dose IVIG has been an appropriate immunomodulatory treatment option for prophylaxis of severe infections in autoimmune and inflammatory diseases.¹

It is suggested that the plasma levels of pro-inflammatory cytokines are higher in COVID-19 patients with severe clinical course and there is a cytokine storm related to the severity of the disease. Therefore, IVIG is presented as a treatment option in severe COVID-19 patients.^{2,3}

Mechanisms suggesting the benefit of IVIG in SARS-CoV2 therapy can be counted as; neutralizing antibodies binding to the ACE2 receptor to prevent viral entry into the cell, blocking receptors associated with the target cell and preventing pathogens from damaging the cell.^{3,4}

In addition, IVIG has IgG dimers that inhibit FcR activation on natural immune effector cells. This prevents antibody-dependent enhancement (ADE), a paradoxical condition that allows the pathogen to enter the cell.^{5,6}

It has also been observed to improve coagulation abnormalities in septic patients that deteriorate due to inflammatory events in the pathogenesis of COVID-19.⁷

In previous studies of SARS and MERS, the benefit of IVIG treatment has been demonstrated.⁸

Wang et al. reported that 40 patients with SARS were given IVIG, 22 of whom had severe cytopenia, and a significant improvement in leukocyte and platelet counts was noted after IVIG.⁹

In a case series reported by Cao et al., IVIG was given 0.3-0.5 g per kg weight per day for five days to 3 patients with severe COVID-19 pneumonia diagnosed by CT scan. It was reported that patients showed a rapid recovery 2 days after IVIG treatment and their CT scan findings were improved. In addition, no side effects were reported in any of

the 3 patients.¹⁰

Lanza et al. reported an increased need for oxygen in 42-year-old woman diagnosed with COVID-19 on the 6th day and bilateral infiltration and consolidation worsened in the CT findings, and the radiological findings and blood values were rapidly improved after 4 days of high-dose IVIG treatment.³

IVIG can interrupt the storm of inflammatory factors at an early stage, enhance immune function. Ling and colleagues recommended early initiation of IVIG treatment for severe and critical type COVID-19 patients.¹¹

In summary, early use of IVIG therapy in selected cases for COVID-19 pneumonia has been reported to shorten hospital stay, reduce the need for mechanical ventilation, and benefit patients' early recovery. More controlled studies are needed to demonstrate therapeutic benefits of this IVIG therapy.

References

1. Galeotti C, Kaveri SV, Bayry J. IVIG-mediated effector functions in autoimmune and inflammatory diseases. *Int Immunol*. 2017;29(11):491-498. doi:10.1093/intimm/dxx039.
2. Díez JM, Romero C, Gajardo R. Currently available intravenous immunoglobulin contains antibodies reacting against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 antigens. *Immunotherapy*. 2020;12(8):571-576. doi:10.2217/imt-2020-0095.
3. Lanza M, Polistina GE, Imitazione P, et al. Successful intravenous immunoglobulin treatment in severe COVID-19 pneumonia. *IDCases*. 2020;21:e00794. Published 2020 May 16. doi:10.1016/j.idcr.2020.e00794.
4. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934-943. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994.
5. Kulkarni R. Antibody-Dependent Enhancement of Viral Infections. *Dynamics of Immune Activation in Viral Diseases*. 2019;9-41. Published 2019 Nov 5. doi:10.1007/978-981-15-1045-8_2.
6. Nguyen AA, Habiballah SB, Platt CD, Geha RS, Chou JS, McDonald DR. Immunoglobulins in the treatment of COVID-19 infection: Proceed with caution!. *Clin Immunol*. 2020;216:108459. doi:10.1016/j.clim.2020.108459.
7. Zheng C, Wang J, Guo H, et al. Risk-adapted Treatment Strategy For COVID-19 Patients. *Int J Infect Dis*. 2020;94:74-77. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.047.
8. Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann Intern Med*. 2014;160(6):389-397. doi:10.7326/M13-2486.
9. Wang JT, Sheng WH, Fang CT, et al. Clinical manifestations, laboratory findings, and treatment outcomes of SARS patients. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(5):818-824. doi:10.3201/eid1005.030640.
10. Cao W, Liu X, Bai T, et al. High-Dose Intravenous Immunoglobulin as a Therapeutic Option for Deteriorating Patients With Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(3):ofaa102. Published 2020 Mar 21. doi:10.1093/ofid/ofaa102.
11. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):727-732. doi:10.1080/22221751.2020.1746199.