



ISSN: 2146-2631
eISSN: 2587-053X

KAFKAS TIP BİLİMLERİ DERGİSİ

Kafkas Journal of Medical Sciences

Kafkas J Med Sci

Bu dergi Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin akademik yayın organıdır.
This journal is an official academic publication of Kafkas University Faculty of Medicine.

Endekslenme (Indexed in)

TÜBİTAK-ULAKBİM

Türkiye Atıf Dizini

Türk Medline

EBSCO

Google Scholar

DergiPark Akademik

DOAJ

Yönetim (Administration)

Prof. Dr. Hüsnü KAPU, İmtiyaz Sahibi / Rektör (*Owner / President*)

Editöryal Kurul (Editorial Board)

Baş Editör (*Editor-In-Chief*)

Prof. Dr. Sinan KOCATÜRK

Editör Yardımcıları (*Associate Editors*)

Doç. Dr. Seyit Ali BİNGÖL

Doç. Dr. Turgut ANUK

Dr. Öğr. Üyesi Emine BARAN DENİZ

Dr. Öğr. Üyesi Hatice Esra DURAN

Dr. Öğr. Üyesi Ramazan SABIRLI

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Mert BAŞARAN

Dr. Öğr. Üyesi Tahir ATAÖZDEN

Yabancı Dil Editörü (*English Editor*)

Doç. Dr. Hamit Serdar BAŞBUĞ

Doç. Dr. Serhat TUNÇ

İstatistik Editörü (*Statistical Editor*)

Doç. Dr. Halil İbrahim ERDOĞDU

İletişim (Correspondence)

Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi
Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi
36300 KARS - TÜRKİYE

Tel: 474 225 11 96

Fax: 474 225 11 93

E-mail: meddergi@kafkas.edu.tr

Web: <http://meddergi.kafkas.edu.tr>

Yayın Hizmetleri (Publication Service)

Tasarım ve Uygulama (*Graphic Design*)
BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.
Ziya Gökalp Cad. 30/31, Kızılay - Ankara
Tel: (312) 431 30 62
www.bayt.com.tr

Baskı (*Printing*)
Miki Matbaacılık Ltd. Şti.
Matbaacılar Sitesi, 560 Sk. No:27, İvedik - Ankara
Tel: (312) 395 21 28

Baskı Tarihi (*Printing Date*): 15 Nisan 2021

Danışma Kurulu (Advisory Board)

- Prof. Dr. Ahmet Taha ALPER**, Siyami Ersek Eğitim Araştırma Hastanesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. Ebubekir BAKAN, Atatürk Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. Okay BAŞAK, Adnan Menderes Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. Duran CANATAN, Akdeniz Kan Hastalıkları Vakfı, TÜRKİYE
Prof. Dr. Ali KOLUSARI, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. Kürşad TÜRKDOĞAN, Sabahattin Zaim Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. Ayla ÖZCAN, Gazi Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. Hilal ÖZCEBE, Hacettepe Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. Dilek ÖZCENGİZ, Çukurova Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç. Dr. Barış Doğu YILDIZ, Ankara Şehir Hastanesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. İrina ZARNADZE, Javakhishvili Tiflis Devlet Üniversitesi, GÜRCİSTAN

Hakem Listesi (Referees List)

- | | |
|-------------------------------|----------------------------|
| Abdullah OĞUZ | Gülçin GÜNGÖR OLÇUM |
| Adem YAVUZ | Hasan ÇILGIN |
| Adem YOKUŞ | Hayati AYGÜN |
| Ali Cihat YILDIRIM | Hıdır ESME |
| Ali DELİBAŞ | Hüsamettin VATANSEV |
| Aliseydi BOZKURT | Işıl Işık ANDSOY |
| Atakan YILMAZ | İrfan ÇINAR |
| Ayşe COŞKUN BEYAN | Kadri YILDIZ |
| Ayşe ENDER YUMRU | Kahraman ÜLKER |
| Ayşe Ferdane OĞUZÖNCÜL | Nazan ARDIÇ |
| Ayşe ÖZDEMİR | Nazlı BATAR |
| Başol CANBAKAN | Onur ÖZTÜRK |
| Bekir ŞANAL | Sema CANBAKAN |
| Boran URFALI | Sevda ELİŞ YILDIZ |
| Burhan YARAR | Simge Zeyneloğlu |
| Cuma MERTOĞLU | Şükrü TAŞ |
| Deniz AVCI | Tuğba MORALI GÜLER |
| Devlet BUDAK | Turan AKDAĞ |
| Dilek ASLAN | Yasemen ADALI |
| Ercan OLCAY | Yelda DERE |
| Fatma İlknur ULUGÜN | Yeliz AKKUŞ |
| Ferhan SOYUER | Yusuf İNANÇ |
| Filiz ÖZYİĞİT | |

İçindekiler / Contents

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE

- Kadınların Genital Hijyene İlişkin Davranışlarının Belirlenmesi**..... 1
Determination of Genital Hygiene Behaviors of Women
Duygu Akca, Rukiye Türk
doi: 10.5505/kjms.2021.30633
- Can Total Antioxidant Capacity Predict Clomiphene Citrate Resistance in Polycystic Ovary Syndrome Patients?** 10
Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Total Antioksidan Düzeyi Klomifen Sitrat Direncini Öngörebilir mi?
Hasan Cılgın
doi: 10.5505/kjms.2021.25991
- Pasif Sigara İçici Bebeklerde Serum Antioksidan Vitamin Düzeyleri ve Beslenme Tipiyle İlişkisi** 16
The Relationship Between Serum Antioxidant Vitamin Levels and Type of Nutrition in Passive Smoker Infants
Döndü Ülker Üstebay, Handan Alp, Sefer Üstebay
doi: 10.5505/kjms.2021.90692
- Yaşlılarda Obezite Cerrahisi**..... 23
Bariatric Surgery in Elderly Patients
Fatih Çiftçi, Turgut Anuk
doi: 10.5505/kjms.2021.24540
- Doğu Anadolu Bölgesi Gelişimsel Kalça Displazisi Rastlantısal İnsidans Çalışması** 27
Incidental Incidence Study of Developmental Dysplasia of Hip in Eastern Anatolia Region
Sultan Tuna Akgöl Gür, Mehmet Cenk Turgut, Ahmet Köse, Serdar Toy
doi: 10.5505/kjms.2021.37132
- Evde Bakım Biriminden Hizmet Alan Hastaların Yakınlarında Ruhsal Sağlık Durumunun ve Bakım Yükünün İncelenmesi**..... 31
Investigation of the General Mental Health Status and Caregiver Burden of Relatives of Patients Using Home Care Services
Rıdvan Doğan, Nevin Onan
doi: 10.5505/kjms.2021.07992
- Retroaortik Sol Renal Ven Basit Renal Kist Oluşumunda Predispozan Bir Faktör mü?**..... 40
Is Retroaortic Left Renal Vein a Predisposing Factor in Simple Renal Cyst Formation?
Hasan Erdoğan
doi: 10.5505/kjms.2021.28003
- Prenatal Dönemdeki Gebe Kadınların Gebeliğe ve Anneliğe Uyumu ile İlişkili Faktörler** 45
Factors Associated with Pregnancy and Maternity Adjustment of Pregnant Women in the Prenatal Period
Pınar Döner Güner, Hande Bölükbaşı, Elif Tezcan, İlay Gözükara, Ali Ulvi Hakverdi, Cahit Özer
doi: 10.5505/kjms.2021.76768
- Gebe Okulları Doğum Korkusunu Azaltmada Etkili Bir Uygulama mıdır?**..... 52
Is Pregnant Schools an Effective Application in Reducing Fear of Birth?
Abdullah Tok, Hilal Sakaliloğlu
doi: 10.5505/kjms.2021.79989
- Olivetol'ün SHSY-5Y Nöroblastoma Hücrelerinin Proliferasyonu ve İnvazyonu Üzerindeki İnhibe Edici Etkileri**..... 57
The Inhibitory Effects of Olivetol on Cell Proliferation and Invasion of SHSY-5Y Neuroblastoma Cells
Harun Ün, Rüstem Anıl Ugan
doi: 10.5505/kjms.2021.56688

Evaluation of Patients with Iron Toxicity in Emergency Department..... 63
Acil Servise Demir İntoksikasyonu Olan Hastaların Değerlendirilmesi
Emine Emektar, Ozge Oztekin, Seda Dagar, Huseyin Uzunosmanoglu, Yunsur Cevik
doi: 10.5505/kjms.2021.75875

In Patients with Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis, Effects of Hand Physical Features on Hand Function 68
Osteoartrit ve Romatoid Artritli Hastalarda Elin Fiziksel Özelliklerinin El Fonksiyonu Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi
Gulnihal Deniz, Ahmet Kavakli, Ozen Kan Sikoglu, Ahmet Zafer Perilioglu, Yıldız Ece, Murat Ogeturk, Furkan Bilek
doi: 10.5505/kjms.2021.05935

Nefroloji Polikliniğinde Hiperpotasemi Saptanan Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri 76
Clinical and Laboratory Features of Patients with Hyperpotasemia in Nephrology Outpatient Clinic
Didem Eroğlu Divriklioğlu, Erkan Şengül
doi: 10.5505/kjms.2021.35556

What Has Changed in the Indications and Outcomes of Cervical Mediastinoscopy for Mediastinal Staging in Non-small Cell Lung Cancer Over the Years? 82
Yıllar İçerisinde Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinin Mediastinal Evrelemesinde, Servikal Mediastinoskopi Endikasyonu ve Sonuçlarında Neler Değişti?
Volkan Erdogan, Yunus Aksoy, Atilla Pekcolaklar, Muzaffer Metin
doi: 10.5505/kjms.2021.87513

Opere Edilen Lomber Disk Hernili Hastalarda Sagittal Denge Parametreleri ile Herniasyon Seviyesi Arasındaki İlişki..... 89
Correlation Between Sagittal Balance Parameters and Herniation Levels in Patients Operated for Lumbar Disc Herniation
Safiye Kafadar, İnan Gezgin, Seyho Cem Yücetaş
doi: 10.5505/kjms.2021.88786

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

Aynı Kitle İçerisinde Dermatofibrosarkom Protuberans ve Miksofibrosarkom, Çok Nadir Olgu Sunumu 94
Dermatofibrosarcoma Protuberans and Myxofibrosarcoma in the Same Mass, Very Rare Case Report
Elif Gökçe Devecioğlu, Nazlı Sena Şeker
doi: 10.5505/kjms.2021.03708

DERLEME / REVIEW

Beslenme Durumunun ve Beslenme ile İlişkili Bazı Hastalıkların Saptanmasında Boyun Çevresi Ölçümü 100
Neck Circumference Measurement in Determination of Nutritional Status and Some Nutrition Related Diseases
Hatice Merve Bayram, Zehra Margot Çelik, Fatma Esra Güneş
doi: 10.5505/kjms.2021.60476

Karaciğer Fibrozisinde Sitokinlerin Rolü..... 111
Role of Cytokines in Liver Fibrosis
Merve Anapalı, Eda Balkan
doi: 10.5505/kjms.2021.75537

EDİTÖRYAL / EDITORIAL

How Does the COVID-19 Pandemic Affect School-Age Children?..... 123
COVID-19 Pandemisi Okul Çağı Çocuklarını Nasıl Etkiliyor?
Gul Yucel, Elcin Balci
doi: 10.5505/kjms.2021.39297



Kadınların Genital Hijyene İlişkin Davranışlarının Belirlenmesi

Determination of Genital Hygiene Behaviors of Women

Duygu Akca¹, Rukiye Türk²

¹Kafkas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Hemşirelik Esasları Ana Bilim Dalı; ²Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği, Kars, Türkiye

ABSTRACT

Aim: This study was conducted to determine the behaviors of women on genital hygiene.

Material and Method: The sample of the study consisted of 375 women aged between 15-49 years who applied to the gynaecology clinic. The data of the research were collected through a questionnaire form created by the researchers by scanning the literature. In order to conduct the research, necessary permissions were obtained from the ethics committee approval and the relevant institution. Data were analyzed with SPSS for Windows 20 package program. Numbers, percentage calculation and Pearson's ChiSquare values were used to assess the data.

Results: In the study, it was determined that 36.8% of the women were between 18-25 years of age. It was determined that 56.3% of the women had a standing bath, 55.7% performed genital cleansing from front to back and 36.6% of those experiencing such problem were suffering from genital infection. It was determined that 27.5% of women with vaginal discharge use materials such as cream and perfume in genital cleansing and the difference between them is significant. It was found that women who experience pain and itching while urinating, 55.8% use diapers, 25% cotton and 37.9% ready-made pads during the menstrual period and the difference between them is statistically significant. In addition, 48.6% of women who experienced problems such as pain and itching while urinating were found to have a vaginal douche.

Conclusion: It was determined that women had some wrong practices and health problems related to genital cleansing.

Key words: genitalia; hygiene; behavior; women's health

ÖZET

Amaç: Bu çalışma, kadınların genital hijyene ilişkin davranışlarının belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

Materyal ve Metot: Araştırmanın örneklemini, jinekoloji polikliniğine başvuran 15-49 yaş üreme çağındaki olan 375 kadın oluşturmuştur. Araştırmanın verileri, araştırmacılar tarafından literatür taranarak oluşturulan anket formu aracılığı ile toplanmıştır. Araştırmanın

yapılabilmesi için etik kurul onayı ve ilgili kurumdan gerekli izinler alınmıştır. Veriler, SPSS for Windows 20 paket programı ile analiz edilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde, sayılar, yüzdelik hesaplaması ve Pearson ChiSquare kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmada kadınların %36,8'inin 18-25 yaş aralığında olduğu belirlenmiştir. Kadınların %56,3'ünün ayakta banyo yaptığını, %55,7'sinin genital bölge temizliğini önden arkaya doğru silme şeklinde gerçekleştirdiği ve %36,6'sının genital enfeksiyon yaşadığı belirlenmiştir. Vajinal akıntısı olan kadınların %27,5'i genital bölge temizliğinde krem ve parfüm gibi malzemeleri kullandığı ve aralarındaki farkın önemli olduğu saptanmıştır. İdrar yaparken ağrı ve kaşıntı yaşayan kadınların adet döneminde %55,8'inin bez, %25'inin pamuk ve %37,9'unun hazır ped gibi ürünleri kullandığı ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Bunun yanı sıra, idrar yaparken ağrı ve kaşıntı gibi sorunları yaşayan kadınların %48,6'sının vajinal duş aldığı saptanmıştır.

Sonuç: Kadınların, genital bölge temizliğine ilişkin bir takım yanlış uygulamalarının ve sağlık sorunlarının olduğu belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: genital; hijyen; davranış; kadın sağlığı

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sağlığı; "yalnızca hastalık ve sakatlığın olmaması değil, beden, zihinsel ve sosyal yönden tam bir iyilik halinin olması" şeklinde tanımlamıştır¹. Üreme sağlığı ise, bireylerin; "üreme sistemi, onun fonksiyonları ve işleyişine ilişkin bütün alanlarda sadece hastalık ve sakatlığın olmaması değil, zihinsel ve sosyal yönden bütünüyle iyi olma hali" olarak tanımlanmaktadır. Aynı zamanda bireylerin doyuru ve güvenli bir cinsel yaşamlarının olmasına üreme yeteneğinin ve bu yeteneği özgürce kullanma hakkına sahip olmalarını ifade etmektedir².

İletişim/Contact: Rukiye Türk, Kafkas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği, Kars, Türkiye • **Tel:** 0531 374 05 28 • **E-mail:** rahsantur@gmail.com • **Geliş/Received:** 12.11.2019 • **Kabul/Accepted:** 05.06.2020

ORCID: Duygu Akca, 0000-0003-3952-6328 • Rukiye Türk, 0000-0002-1424-1564

Kadınların cinsel olgunluğa eriştiği, üreme fonksiyonlarının gerçekleştiği ve üreme sağlığı sorunlarının artış gösterdiği 15-49 yaş dönemi riskli bir dönemdir³. Dünyada her yıl ortalama bir milyon kadında cinsel yolla bulaşmayan üriner sistem enfeksiyonu gelişmekte %75'inde ise genital sistem enfeksiyonlarına rastlanmaktadır⁴. Ülkemizde yapılan bir çalışmada kadınların %65'inde genital enfeksiyon saptanmıştır⁵. Yapılan çalışmalarda, kadınların %53,2'sinin, %36,7'sinin genital enfeksiyon tanısı aldığı belirlenmiştir^{6,7}. Genital bölge dış ortamla ilişkisi çok az olan ısı yüksek, nemli bir bölge olduğundan hastalık yapan mikroorganizmaların kolaylıkla yerleşebileceği ve üreyebileceği bir ortam olmaktadır⁸. Biyolojik olarak kadınlar, erkeklere oranla genital, üriner sistem enfeksiyonlarına daha yatkındır. Bunun en önde gelen nedenlerinden birisi kadınların küçük yaşta evlenip erken cinsel ilişkiye başlamaları, vajinal mukoza alanının geniş olması, erkeklerin genital bölge enfeksiyonlarında asemptomatik olmaları sağlıklı kadınlara enfeksiyonları bulaştırmalarına neden olmaktadır⁹. Ayrıca kadınlarda genital yol enfeksiyonlarının oluşmasında, üretral meatüs, vajina ve anüsün birbirine yakın olması, kadınlarda üretranın erkeklere göre daha kısa olması nedeniyle mikroorganizmaların meatüse ve vajinaya rahatlıkla ulaşmalarına neden olmaktadır. Bundan dolayı kadınlarda genital enfeksiyonların önlenmesinde perine hijyeni son derece önemlidir¹⁰. Genital hijyenin bozulmasında etkili olan çevresel koşullar ise, altyapı olanaklarının ve sağlıklı suların yetersiz olması, insanların toplu olarak yaşadıkları yerlerde hijyen koşullarının yetersiz olması şeklinde sıralanabilir¹¹.

Genital bölgenin sağlıklı olabilmesi için kişisel ve genital hijyen uygulamalarının doğru, eksiksiz yapılması gerekmektedir. Genital hijyen eksik yapıldığı takdirde kadının genital sistemi olumsuz etkilenmektedir. Buda genital bölgede enfeksiyon varlığını artıran bir etmen olarak karşımıza çıkmaktadır¹². Yapılan bir çalışmada, yanlış ve yetersiz genital hijyen davranışlarının genital enfeksiyon riskini artırdığı belirtilmiştir¹². Vajina normalde kendine ait savunma sistemi ile zararlı mikroorganizmalara karşı kendini korumaktadır. Ancak kadınların yaptığı yanlış ve yetersiz genital hijyen uygulamalarının vajinal hijyeni bozduğu ve bir çok genital enfeksiyon sorununa neden olduğu bilinmektedir¹³.

Genital sisteme ilişkin enfeksiyonlar, kadınlar arasında sıklıkla görülmektedir. Bu enfeksiyonlar, çoğu zaman

kadının hayatını tehlikeye sokmaz ama önemli rahatsızlıklara yol açmaktadır². Bu nedenle de, bu çalışma, "Kadınların Genital Hijyene İlişkin Davranışlarının Belirlenmesi" amacıyla tanımlayıcı olarak yapılmıştır. Kadınların genital hijyene ilişkin davranışlarının belirlenmesi, verilecek olan sağlık hizmetlerinin planlanması, yürütülmesi ve etkinliği açısından önem arz etmektedir.

Materyal ve Metot

Tanımlayıcı tipte yapılan bu çalışmanın yapılabilmesi için Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığından 27 Eylül 2017 tarih ve 08 numaralı oturumda alınan kararla etik onay alınmıştır. Daha sonra Kars ili Kafkas Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Başhekimliğinden araştırmayı yapabilmek için 13 Ekim 2017 tarihinde yazılı izin alınmıştır. Kadınlara araştırmanın amacı açıklanarak onların yazılı izinleri alınmıştır. Bu çalışma Helsinki Bildirgesi prensiplerine uygun olarak yürütülmüştür. Çalışmanın evrenini, Kars ili Kafkas Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezinde Jinekoloji polikliniğine bir yılda başvuran 14400 15-49 yaş grubu kadın oluşturmuştur. Örneklem alınacak kadınların sayısı evreni bilinen örneklem yöntemi ile yapılan hesaplama ile 371 kadın olarak bulunmuştur¹⁴. Ancak veri kaybı olacağı düşünülerek 375 kadın araştırmanın örneklemi oluşturmuştur.

Veriler, araştırmacı tarafından literatür taranarak oluşturulan anket formu aracılığı ile toplanmıştır¹⁵⁻¹⁷. Araştırmacı tarafından geliştirilen anket formunun örneklem grubu tarafından anlaşılabilirliği ve kullanılabilirliğini değerlendirmek amacıyla araştırmanın yapılacağı yerde 16-25 Ekim 2017 tarihleri arasında örneklem %10'unu oluşturan 34 kadına ön uygulama yapılmıştır. Ön uygulamadan sonra veri toplama formuna son şekli verilmiştir. Ön uygulamada toplanan veriler çalışmaya dâhil edilmemiştir. Jinekoloji polikliniğine başvuran 15-49 yaş grubu kadınlara veri toplama formu verilerek araştırmanın amacı açıklanmış ve formu doldurmaları sağlanmıştır. Her bir anket 35 dakikalık bir zaman sürecinde doldurulmuştur. Araştırmanın örneklem sayısına, 30 Ekim 2017-30 Ocak 2018 tarihleri arasında ulaşılmıştır. Kadınların, çalışmaya alınma kriterleri; okur yazar olması, 15-49 yaş üreme çağında olması, jinekoloji polikliniğine herhangi bir nedenle başvurusu, cinsel yönden aktif olması veya olmaması, evli ya da bekar olması olarak belirlenmiştir.

Veriler IBM SPSS Statistics 20 paket programına aktarılarak analiz edilmiştir. Verilerin analizinde sayılar, yüzdelikler, minimum ve maksimum değerler ile ortalama ve standart sapmalardan yararlanılmıştır. Ayrıca veriler Pearson ChiSquare önemlilik testiyle karşılaştırılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

Bulgular

Bu çalışma ile kadınların genital hijyen davranışları incelenmiştir. Çalışmada kadınların %36,8' inin 18-25 yaş grubunda, %64,0'ı evli %60,5'i ev hanımı, %33,3'ünün eğitim durumu üniversite ve üstü, %51,5'nin geliri giderine eşit, %70,5'nin 18 yaş ve üstü evlendiği, %55,4'nün evlilik yılının 10 yıl ve üzeri olduğu, %59,5'nin apartman dairesinde ikamet ettiği belirlenmiştir (Tablo 1).

Çalışmada kadınların %76,5'i genital hijyeni tanımlamayı bilmekte, %58,9'u daha önce genital hijyen hakkında eğitim almamış, eğitim alanların %61,7'si eğitimi sağlık personelinden aldığını ve %85,6'sı genital hijyen hakkında eğitimi sağlık personelinden almak istediğini belirtmiştir. Kadınların %61,6'sı taharetlenme hakkında bilgi almış, bilgi alan bu kadınların %61,5'i bu bilgiyi ailelerinden aldığını %75,5'i taharetlenme hakkındaki bilgiyi sağlık personelinden almak istediğini belirtmiştir. Kadınların %53,6'sı daha önce vajinal akıntı hakkında eğitim almış ve eğitim alanların %66,7'si eğitimi sağlık personelinden aldığını ve %88,8'i vajinal akıntı hakkında eğitimi sağlık personelinden almak istediğini belirtmiştir (Tablo 2).

Ayrıca çalışmamızda kadınların %67,7'si 2-3 günde bir banyo yapmakta ve %56,3'ü ayakta banyo yapmaktadırlar. Kadınların %56,5'nin tuvaletten önce ve sonra ellerini yıkadığı, %92,3'nün tuvaletten sonra genital bölgelerini temizlediği, %55,7'sinin genital bölgelerini önden arkaya doğru temizlediği, %63,2'sinin taharetlenirken su kullandığını ve %78,1'nin taharetlendikten sonra genital bölgelerini kuruladığı belirlenmiştir. Kadınların %51,7'si genital bölgelerindeki tüyleri jilette temizlemekte, %81,9'u düzenli adet gördüğü ve %85,1'i adet dönemlerinde hazır ped kullandığı bulunmuştur. Kadınların %65,9'nun adet dönemlerinde banyo yaptığı, %55,1'inin adet dönemlerinde bazen banyo yaptığı, %48,4'nün adet dönemlerinde kanamanın artacağı düşüncesi ile banyo yapmadığı ve %62,8'nin adet dönemlerinde ayakta banyo yaptığı belirlenmiştir. Kadınların %41,6'sı iç çamaşırı olarak renkli pamuklu ürünleri tercih ettiğini, %86,4'ü

genital bölgelerine krem, parfüm gibi malzemeleri kullanmadığı ve %44,5'nin iç çamaşırlarını her gün değiştirdiğini ifade etmiştir. Kadınların %51,2'sinin vajinal duş yapmadığını ve %41,5'nin ise her banyoda vajinal duş aldığını belirtmiştir. Kadınların %63,2'sinin daha önce kokulu akıntılarının olmadığı ve %63,0'nın kokulu akıntı olduğunda doktora gittiğini belirtmiştir. Kadınların %14,4'ü şu anda kokulu akıntılarının

Tablo 1. Kadınların sosyo-demografik özelliklerinin dağılımı

| Özellikler | n | % |
|-------------------------------|-----|------|
| Yaş Grubu | | |
| 18 yaş altı | 24 | 6,4 |
| 18-25 | 138 | 36,8 |
| 26-32 | 82 | 21,9 |
| 33-41 | 83 | 22,1 |
| 42 ve üstü | 48 | 12,8 |
| Medeni Durum | | |
| Evli | 240 | 64,0 |
| Bekâr | 135 | 36,0 |
| Meslek | | |
| Ev hanımı | 227 | 60,5 |
| Memur | 95 | 25,3 |
| Öğrenci | 53 | 14,2 |
| Eğitim Durumu | | |
| İlkokul | 89 | 23,7 |
| Ortaokul | 43 | 11,5 |
| Lise | 118 | 31,5 |
| Üniversite ve üstü | 125 | 33,3 |
| Gelir Durumu | | |
| Gelir giderden az | 135 | 36,0 |
| Gelir gidere eşit | 193 | 51,5 |
| Gelir giderden çok | 47 | 12,5 |
| Evlilik Yaşı (n=240) | | |
| 18 yaş altı | 71 | 29,5 |
| 18 yaş ve üstü | 169 | 70,5 |
| Evlilik Yılı (n=240) | | |
| 1-3 yıl | 60 | 25,0 |
| 4-6 yıl | 34 | 14,2 |
| 7-9 yıl | 13 | 5,4 |
| 10 ve üzeri yıl | 133 | 55,4 |
| Oturulan Evin Özelliği | | |
| Apartman | 223 | 59,5 |
| Müstakil | 139 | 37,0 |
| Gecekondu | 13 | 3,5 |

Tablo 2. Kadınların genital hijyene ilişkin bilgilerinin dağılımı

| Bilgiler | n | % |
|--|-----|------|
| Genital Hijyeni Tanımlayabilme | | |
| Evet | 287 | 76,5 |
| Hayır | 88 | 23,5 |
| Daha Önce Genital Hijyen Eğitimi Alma | | |
| Evet | 154 | 41,1 |
| Hayır | 221 | 58,9 |
| Genital Hijyenin Eğitimi Alındığı Yer (n=154) | | |
| Arkadaş | 4 | 2,6 |
| Televizyon | 8 | 5,2 |
| İnternet | 25 | 16,2 |
| Sağlık personeli | 95 | 61,7 |
| Aile | 22 | 14,3 |
| Genital Hijyen Eğitimi Alınmak İstenen Yer | | |
| Arkadaş | 4 | 1,1 |
| Televizyon | 5 | 1,3 |
| İnternet | 21 | 5,6 |
| Sağlık personeli | 321 | 85,6 |
| Aile | 24 | 6,4 |
| Taharetlenme Hakkında Bilgi Alma | | |
| Evet | 231 | 61,6 |
| Hayır | 144 | 38,4 |
| Taharetlenme Bilgisinin Alındığı Yer (n=231) | | |
| Arkadaş | 7 | 3,0 |
| Televizyon | 5 | 2,1 |
| İnternet | 9 | 3,9 |
| Sağlık personeli | 63 | 27,4 |
| Aile | 142 | 61,5 |
| Diğer* | 5 | 2,1 |
| Taharetlenme Bilgisinin Alınmak İstendiği Yer | | |
| Arkadaş | 2 | 0,5 |
| Televizyon | 2 | 0,5 |
| İnternet | 12 | 3,3 |
| Sağlık personeli | 283 | 75,5 |
| Aile | 71 | 18,9 |
| Diğer** | 5 | 1,3 |
| Vajinal Akıntı Hakkında Bilgi Alma | | |
| Evet | 201 | 53,6 |
| Hayır | 174 | 46,4 |
| Vajinal Akıntı Hakkında Bilgi Alınan Yer (n=201) | | |
| Arkadaş | 12 | 6,0 |
| Televizyon | 2 | 1,0 |
| İnternet | 23 | 11,4 |
| Sağlık personeli | 134 | 66,7 |
| Aile | 28 | 13,9 |
| Diğer*** | 2 | 1,0 |
| Vajinal Akıntı Hakkında Bilgi Alınmak İstenen Yer | | |
| Arkadaş | 3 | 0,8 |
| Televizyon | 1 | 0,3 |
| İnternet | 14 | 3,7 |
| Sağlık personeli | 333 | 88,8 |
| Aile | 24 | 6,4 |

*Kuran kursu *Kendi kendime *Okuldaki öğretmenlerden *Kitaplardan

**Sohbet ortamında **Kitaplardan öğrenmek **Kuran kursundan öğrenmek (2)

Utandırılmıyorsa hiç kimseden **Öğretmenlerden * Öğretmenlerden ***Kitaplardan

olduğunu ve %50,0'nın bu nedenle doktora gittiğini, %40,3'ü idrar yaparken ağrı veya kaşıntısının olduğunu ve %74,2'si bu nedenle doktora gittiğini belirtmiştir (Tablo 3).

Kadınların %32,5'inin daha önce üreme organlarında kaşıntı veya yanma olduğunu ve %61,5'i kaşıntı veya yanma olduğunda doktora gittiğini belirtmiştir. Kadınların %71,2'sinin düzenli olarak kadın doğum muayenesi yaptırmadığı, %26,9'unun şu ana kadar kadın sağlığı sorunu yaşamadığı ve yaşayanların %36,6'sının enfeksiyon sorununun olduğu belirlenmiştir (Tablo 3).

Çalışmamızda kokulu vajinal akıntısı olan kadınların %18,6'sının vajinal duş aldığı tespit edilmiştir. Kadınların kokulu vajinal akıntısı olma durumu ile vajinal duş alma durumları arasındaki farkın önemli olduğu saptanmıştır ($p<0,024$; Tablo 4).

Kokulu vajinal akıntısı olan kadınların %12,2'sinin hazır ped, %28,8'inin bez vb. ürünleri kullandığı saptanmıştır. Kadınların şuanda kokulu vajinal akıntısının olma durumu ile adet döneminde kullandıkları ürünler arasındaki farkın önemli olduğu bulunmuştur ($p<0,005$) (Tablo 4).

Çalışmada kokulu vajinal akıntısı olan kadınların %27,5'inin krem parfüm gibi malzemeleri kullandığı bulunmuştur. Kadınların kokulu vajinal akıntı yaşama durumu ile genital bölge temizliğinde krem, parfüm gibi malzemeleri kullanması arasındaki farkın önemli olduğu saptanmıştır ($p<0,004$; Tablo 4).

Kadınların kokulu vajinal akıntısının olması ile banyo, taharetlenme ve adetli iken banyo yapma şekli, iç çamaşırı tercihi, iç çamaşırı değiştirme sıklığı, vajinal tüylerin temizlenme şekli arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır (Tablo 4).

Çalışmada idrar yaparken ağrı ve kaşıntı yaşayan kadınların, %45,7'sinin adetli dönemde banyo yaptığı, %29,7'sinin ise banyo yapmadığı ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu saptanmıştır ($p<0,003$; Tablo 5).

Çalışmamızda idrar yaparken ağrı ve kaşıntı yaşayan kadınların, %47,3'ünün iç çamaşırını her gün, %39,7'sinin 2-3 günde bir, %21,7'sinin banyodan sonra, %40,6'sının iç çamaşırı kirlendiğinde değiştirdiği tespit edilmiştir. Kadınların idrar yaparken ağrı ve kaşıntı yaşama durumları ile iç çamaşırını değiştirme sıklıkları arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu bulunmuştur ($p<0,005$; Tablo 5).

Tablo 3. Kadınların genital hijyen uygulamalarına ilişkin özelliklerinin dağılımı

| Özellikler | n | % | Özellikler | n | % |
|---|-----|------|--|-----|------|
| Banyo Yapma Sıklığı | | | Genital Bölgede Krem Parfüm Gibi Malzemeleri Kullanma | | |
| Her gün | 72 | 19,2 | Evet | 51 | 13,6 |
| 2-3 günde bir | 254 | 67,7 | Hayır | 324 | 86,4 |
| Haftada bir | 49 | 13,1 | İç Çamaşır Değiştirme Sıklığı | | |
| Banyo Yapma Şekli | | | Her gün | 167 | 44,5 |
| Oturarak | 133 | 35,4 | 2-3 günde bir | 116 | 30,9 |
| Ayakta | 211 | 56,3 | Banyodan sonra | 60 | 16,0 |
| Küvet tarzı | 31 | 8,3 | Kirlendiğinde | 32 | 8,6 |
| Ellerin Yıkama Zamanı | | | Vajinal Duş Alma | | |
| Tuvaletten sonra | 163 | 43,5 | Evet | 183 | 48,8 |
| Tuvaletten önce ve sonra | 212 | 56,5 | Hayır | 192 | 51,2 |
| Tuvaletten Sonra Düzenli Genital Bölge Temizliği | | | Vajinal Duş Alma Sıklığı | | |
| Evet | 346 | 92,3 | Her banyoda | 76 | 41,5 |
| Hayır | 9 | 2,4 | Her cinsel ilişki sonrası | 34 | 18,6 |
| Bazen | 20 | 5,3 | Her tuvaletten sonra | 73 | 33,9 |
| Genital Bölgeyi Temizleme Şekli | | | Daha Önce Kokulu Akıntı Olma Durumu | | |
| Arkadan öne doğru | 114 | 30,4 | Evet | 138 | 36,8 |
| Önden arkaya doğru | 209 | 55,7 | Hayır | 237 | 63,2 |
| Rastgele | 52 | 13,9 | Kokulu Akıntıda Yapılan | | |
| Taharetlenme Malzemesi | | | Doktora gitme | 87 | 63,0 |
| Su | 237 | 63,2 | Temizliğe önem verme | 14 | 10,1 |
| Bez | 12 | 3,2 | Hiçbir şey yapmama | 29 | 21 |
| Tuvalet kâğıdı | 126 | 33,6 | Günlük Ped Kullanmak | 5 | 36 |
| Genital Bölgenin Kurulanması | | | Bitkisel ilaç kullanma | 1 | 0,7 |
| Evet | 293 | 78,1 | Bol su içmek | 2 | 1,4 |
| Hayır | 54 | 14,4 | Şu Anda Kokulu Akıntının Olma Durumu | | |
| Bazen | 28 | 7,5 | Evet | 54 | 14,4 |
| Vajinal Tüylerin Temizliği | | | Hayır | 321 | 85,6 |
| Eldiven | 87 | 23,2 | Şu Anda Olan Kokulu Akıntıya Yapılan (n=54) | | |
| Jilet | 194 | 51,7 | Doktora gitme | 27 | 50,0 |
| Ağda | 94 | 25,1 | Temizliğe dikkat etme | 9 | 16,7 |
| Düzenli Adet Görme | | | Hiçbir Şey yapmama | 16 | 29,6 |
| Evet | 307 | 81,9 | Günlük ped kullanma | 2 | 3,7 |
| Hayır | 68 | 18,1 | İdrar Yaparken Ağrı veya Kaşıntı | | |
| Adet Döneminde Kullanılan Ürün | | | Evet | 151 | 40,3 |
| Hazır ped | 319 | 85,1 | Hayır | 224 | 59,7 |
| Bez vb ürünleri | 52 | 13,8 | İdrar Yaparken Ağrı ve Kaşıntıda Yapılan (n=151) | | |
| Pamuk | 4 | 1,1 | Doktora gitme | 112 | 74,2 |
| Adet Döneminde Banyo Yapma | | | Temizliğe önem verme | 16 | 10,6 |
| Evet | 247 | 65,9 | Hiçbir Şey yapmama | 21 | 13,9 |
| Hayır | 128 | 34,1 | Bol su içme | 2 | 1,3 |
| Adet Döneminde Banyo Yapma Sıklığı (n=247) | | | Daha Önce Üreme Organlarında Kaşıntı veya Yanma | | |
| İlk gün | 64 | 25,9 | Evet | 122 | 32,5 |
| Her gün | 47 | 19,0 | Hayır | 253 | 67,5 |
| Bazen | 136 | 55,1 | Kaşıntı veya Yanmada Yapılan (n=122) | | |
| Adet Döneminde Banyo Yapmama Nedeni (n=128) | | | Doktora gitme | 75 | 61,5 |
| Enfeksiyon gelişebileceğinden | 16 | 12,5 | Temizliğe önem verme | 15 | 12,3 |
| Kanamamanın azalacağından | 19 | 14,8 | Hiçbir şey yapmama | 28 | 23,0 |
| Kanamamanın artacağından | 62 | 48,4 | Bol su içme | 3 | 2,5 |
| Sancı olacağından | 29 | 22,7 | Bez koyma | 1 | 0,7 |
| Uygun bulmama | 2 | 1,6 | Düzenli Kadın Doğum Muayenelerine Gitme | | |
| Adet Döneminde Banyo Şekli (n=247) | | | Evet | 108 | 28,8 |
| Oturarak | 84 | 34,0 | Hayır | 267 | 71,2 |
| Ayakta | 155 | 62,8 | Şu Ana Kadar Kadın Sağlığı Sorunu Yaşama | | |
| Küvet | 8 | 3,2 | Evet | 101 | 26,9 |
| İç Çamaşırı Tercih | | | Hayır | 274 | 73,1 |
| Pamuklu beyaz | 131 | 34,9 | Yaşanan Kadın Sağlığı Sorunu (n=101) | | |
| Pamuklu renkli | 156 | 41,6 | Adet sorunları | 12 | 11,8 |
| Sentetik naylon | 88 | 23,5 | Kist-myom problemleri | 32 | 31,7 |
| | | | İnfertilite sorunları | 3 | 3,0 |
| | | | Gebelik ve doğum sonu problemler | 13 | 12,9 |
| | | | Cerrahi işlemler | 4 | 4,0 |
| | | | Enfeksiyon | 37 | 36,6 |

Tablo 4. Kadınların genital hijyen davranışlarına göre kokulu vajinal akıntı olma durumlarının dağılımı

| Genital Hijyen Davranışları | Vajinal Akıntı Olma Durumu | | Test |
|---|----------------------------|----------------|------------------------------|
| | Olan, n (%) | Olmayan, n (%) | |
| Banyo Şekli | | | |
| Oturarak | 60 (45,1) | 73 (54,9) | $\chi^2=0,880$ $p=0,644$ |
| Ayakta | 82 (38,9) | 129 (61,1) | |
| Küvette | 9 (29,0) | 22 (71,0) | |
| Taharetlenme Şekli | | | |
| Önden arkaya doğru | 30 (14,4) | 179 (85,6) | $\chi^2=1,441$ $p=0,486$ |
| Arakadan öne doğru | 19 (16,7) | 95 (83,3) | |
| Rastgele | 5 (9,6) | 47 (90,4) | |
| Adetli İken Banyo Yapma Durumu | | | |
| Evet | 35 (14,2) | 212 (85,8) | $\chi^2=45,255$ $p=0,860$ |
| Hayır | 19 (14,8) | 109 (85,2) | |
| İç Çamaşırı Tercihi | | | |
| Pamuklu beyaz | 15 (11,5) | 116 (88,5) | $\chi^2=1,422$ $p=0,491$ |
| Pamuklu renkli | 25 (16,0) | 131 (84,0) | |
| Sentetik-naylon | 14 (15,9) | 74 (84,1) | |
| İç Çamaşırı Değişirme Sıklığı | | | |
| Hergün | 25 (15,0) | 142 (85,0) | $\chi^2=0,591$ $p=0,899$ |
| 2-3 günde bir | 15 (12,9) | 101 (87,1) | |
| Banyodan sonra | 10 (16,7) | 50 (83,3) | |
| Kirlendiğinde | 4 (12,5) | 28 (87,5) | |
| Vajinal Duş Alma Durumu | | | |
| Evet | 34 (18,6) | 149 (81,4) | $\chi^2=5,065$ $p=0,024$ |
| Hayır | 20 (10,4) | 172 (89,6) | |
| Vajinal Tüyleri Temizleme Durumu | | | |
| Eldiven | 11 (12,6) | 76 (87,4) | $\chi^2=1,463$ $p=0,481$ |
| Jilet | 32 (16,5) | 162 (83,5) | |
| Ağda | 11 (11,7) | 83 (88,3) | |
| Adet Döneminde Kullanılan Ürün | | | |
| Hazır ped | 39 (12,2) | 280 (87,8) | $\chi^2=10,700$ $p=0,005$ |
| Bez vb. ürünleri | 15 (28,8) | 37 (71,2) | |
| Pamuk | 0 (0,0) | 4 (100,0) | |
| Genital Bölgede Krem, Parfüm Gibi Ürünler Kullanma | | | |
| Evet | 14 (27,5) | 37 (72,5) | $\chi^2=8,157$ $p=0,004$ |
| Hayır | 40 (12,3) | 284 (87,7) | |

Tablo 5. Kadınların genital hijyen davranışlarına göre idrar yaparken ağrı – kaşıntı yaşama durumlarına ilişkin özelliklerin dağılımı

| Genital Hijyen Davranışları | İdrar Yaparken Ağrı – Kaşıntı Yaşama | | Test |
|---|--------------------------------------|------------------|------------------------------|
| | Yaşayan, n (%) | Yaşamayan, n (%) | |
| Banyo Şekli | | | |
| Oturarak | 60 (45,1) | 73 (54,9) | $\chi^2=3,098$ $p=0,212$ |
| Ayakta | 82 (38,9) | 129 (61,1) | |
| Küvette | 9 (29,0) | 22 (71,0) | |
| Taharetlenme Şekli | | | |
| Arakadan öne doğru | 39 (34,2) | 75 (65,8) | $\chi^2=3,594$ $p=0,166$ |
| Önden arkaya doğru | 93 (44,5) | 116 (55,5) | |
| Rastgele | 19 (36,5) | 33 (63,5) | |
| Adetli İken Banyo Yapma Durumu | | | |
| Evet | 113 (45,7) | 134 (54,3) | $\chi^2=9,042$ $p=0,003$ |
| Hayır | 38 (29,7) | 90 (70,3) | |
| İç Çamaşırı Tercihi | | | |
| Pamuklu beyaz | 48 (36,6) | 83 (63,4) | $\chi^2=4,875$ $p=0,087$ |
| Pamuklu renkli | 73 (46,8) | 83 (53,2) | |
| Sentetik-naylon | 30 (34,1) | 58 (65,9) | |
| İç Çamaşırı Değişirme Sıklığı | | | |
| Hergün | 79 (47,3) | 88 (52,7) | $\chi^2=12,090$ $p=0,007$ |
| 2-3 günde bir | 46 (39,7) | 70 (60,3) | |
| Banyodan sonra | 13 (21,7) | 47 (78,3) | |
| Kirlendiğinde | 13 (40,6) | 19 (59,4) | |
| Vajinal Duş Alma Durumu | | | |
| Evet | 89 (48,6) | 94 (51,4) | $\chi^2=10,404$ $p=0,001$ |
| Hayır | 62 (32,3) | 130 (67,7) | |
| Vajinal Tüyleri Temizleme Durumu | | | |
| Eldiven | 27 (31,0) | 60 (69,0) | $\chi^2=4,033$ $p=0,133$ |
| Jilet | 83 (42,8) | 111 (57,2) | |
| Ağda | 41 (43,6) | 53 (56,4) | |
| Adet Döneminde Kullanılan Ürün | | | |
| Hazır ped | 121 (37,9) | 198 (62,1) | $\chi^2=6,307$ $p=0,043$ |
| Bez vb ürünleri | 29 (55,8) | 23 (44,2) | |
| Pamuk | 1 (25,0) | 3 (75,0) | |
| Genital Bölgede Krem, Parfüm Gibi Ürünler Kullanma | | | |
| Evet | 28 (54,9) | 23 (45,1) | $\chi^2=5,257$ $p=0,022$ |
| Hayır | 123 (38,0) | 201 (62,0) | |

İdrar yaparken ağrı ve kaşıntı yaşayan kadınların %48,6'sının vajinal duş aldığı tespit edilmiştir. Kadınların idrar yaparken ağrı ve kaşıntı yaşama durumları ile vajinal duş almaları arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu saptanmıştır ($p<0,001$; Tablo 5).

Çalışmada, idrar yaparken ağrı ve kaşıntı yaşayan kadınların %37,9'unun, hazır ped, %55,8'inin bez vb. ürünleri %25'inin pamuk kullandığı saptanmıştır. Kadınların idrar yaparken ağrı ve kaşıntı yaşaması ile adet döneminde kullandıkları ürünler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,043$; Tablo 5).

İdrar yaparken ağrı ve kaşıntı yaşayan kadınların %54,9'unun krem, parfüm gibi ürünleri kullandığı bulunmuştur. Kadınların idrar yaparken ağrı ve kaşıntı yaşama durumları ile genital bölge temizliğinde krem, parfüm gibi ürünler kullanması arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu saptanmıştır ($p < 0,022$; Tablo 5).

Kadınların idrar yaparken ağrı ve kaşıntı yaşama durumları ile banyo yapma ve taharetlenme şeklinin, iç çamaşırını tercihinin, vajinal tüyleri temizleme ürünleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır (Tablo 5).

Tartışma

Kadınlardaki üreme sağlığı hastalık yükü erkeklerin hastalık yükünün üç katı kadardır². Bu nedenle kadın sağlığını korumaya ve geliştirmeye yönelik girişimlerde üreme sağlığı sorunlarının öncelikli olarak ele alınması gerekmektedir. Genital enfeksiyonlar, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sık karşılaşılan sorunlar olması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir¹⁸⁻²⁰. Bu çalışmada ise, 15-49 yaş doğurganlık dönemi gebelik ve doğumla ilgili olay ve komplikasyonların en fazla yaşandığı dönem olması nedeniyle 15-49 yaş arasında bulunan kadınların genital hijyen davranışları incelenmiştir⁹.

Kadınlar genital hijyen davranışlarını bilmediği ya da yanlış yaptığı zaman onların yaşam kalitesinde düşme, beden imajında değişmeler ve infertilite gibi sorunlara neden olmaktadır¹⁰. Çalışmamızda kadınların %76,5'inin genital hijyeni tanımlayabildiği, %41,1'nin daha önce genital hijyen hakkında bilgi aldığı, %58,9'unun genital hijyenle ilgili hiç bilgi almadığı, bilgi alanların %61,7'sinin ise, bilgiyi sağlık personelinde aldığı ve kadınların %85,6'sının genital hijyen hakkında bilgiyi sağlık personelinde almak istedikleri saptanmıştır (Tablo 2). Vaka ve kontrol gruplu yapılan bir çalışmada, vaka grubunda bulunan kadınların %66,0'ının, kontrol grubunda bulunan kadınların ise %58,0'ının genital hijyen ile ilgili bilgi almadıkları belirlenmiştir¹². Yapılan farklı bir çalışmada, kadınların %14,6'sının genital hijyen ile ilgili bilgi aldığı, %85,4'ünün bilgi almadığı, %60,7'sinin ise genital hijyen ile ilgili bilgi almak istediğini belirlenmiştir⁷. Yapılan çalışmalarda kadınların genital hijyene ilişkin bilgi almama oranlarının çalışmamızdan yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu farklılığın nedeninin çalışmamızın yapıldığı bölgede sağlık personeline ulaşmanın daha kolay olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Banyo yapmak hijyen uygulamalarının bir parçasıdır. Banyo yapmak deriden ter, ölü hücre, yağ ve mikroorganizmaların uzaklaştırılmasını sağlamaktadır. Temizleme sıklığı bireyin ihtiyacına ve tercihinin göre değişmektedir¹⁰. Çalışmamızda kadınların %67,7'sinin 2-3 günde bir banyo yaptığı bulunmuştur (Tablo 3). Yapılan çalışmalarda kadınların, %37,0'ının, %57,7'sinin 2-3 günde bir banyo yaptığı bulunmuştur^{15,16}. Bu çalışmaların bulgusu çalışma bulgumuz ile benzerlik göstermektedir.

Yapılan bu çalışmada kadınların % 92,3'ü tuvaletten sonra genital bölgelerini temizlemektedir. Fakat %30,4'ünün genital bölge temizliğini arkadan öne doğru yaptıkları saptanmıştır (Tablo 3). Yapılan çalışmalarda kadınların %39,9'unun, %45,6'sının, %62,4'ünün, %51,7'sinin tuvalet sonrası genital bölge temizliğini arkadan önden doğru yaptığı belirlenmiştir^{16,21-23}. Bu oranların ülkemizde bu denli yüksek olmasının nedeninin genital hijyen davranışlarındaki bilgi eksikliğine bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda adet döneminde hazır ped kullanma oranının %90'a yakın olduğu ve yıllar geçtikçe kadınların hazır ped kullanma alışkanlığının arttığı saptanmıştır^{15,23,24}. Çalışmamızda kadınların %85,1'inin adet döneminde hazır ped kullandığı, %13,8'nin bez vb. ürünleri kullandığı tespit edilmiştir (Tablo 3). Çalışmamızda hazır ped kullanım oranının diğer çalışmalardan düşük olmasının nedeni, çalışmamızda kadınların çoğunun mesleğinin gelir getirmeyen bir meslek olan ev hanımı olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda kadınların %41,6'sının iç çamaşırını olarak renkli pamuklu ürünleri tercih ettiği %34,9'unun ise pamuklu beyaz iç çamaşır tercih ettikleri bulunmuştur (Tablo 3). Buda kadınların toplamda %76,5'inin pamuklu iç çamaşırını tercih ettiğini göstermektedir. Yapılan diğer çalışmalarda tercih edilen pamuklu iç çamaşırının rengi belirtilmemiştir. Ancak, kadınların %52,9'nun, %63,9'unun %85,5'inin, pamuklu iç çamaşırını tercih ettikleri yapılan çalışmalarda belirlenmiştir^{6,15,23}. Bu farklılıkların nedeninin çalışmanın yapıldığı bölgelerin farklı olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda kadınlarda genital enfeksiyon görülme sıklığının %36,6 olduğu bulunmuştur (Tablo 3). Yapılan çalışmalarda, genital enfeksiyon görülme sıklığının %65,6, %60, %37,1, %35,4 ve %71 olduğu bulunmuştur^{5,21,23,25,26}. Diğer çalışmalarda genital enfeksiyon oranların çalışmamızdan yüksek olmasının nedeninin çalışmamıza katılan

kadınların daha önceden genital hijyene ilişkin bilgi düzeylerinin yüksek olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Kadınlar, genital enfeksiyonun kendisi için ciddi sonuçlar doğuracağına farkına varması ve doktora başvurması sağlanmalıdır. Böylece kadınların erken dönemde tedavi olmaları sağlanmış olacaktır^{9,27}. Bu çalışmada, kokulu akıntısı olan kadınların %37,0'ının doktora başvurmadığı saptanmıştır (Tablo 3). Yapılan çalışmalarda kadınların %35'inin akıntı sorunu yaşamamasına, %50'sinin genital enfeksiyonu olmasına rağmen doktora gitmediği ve tedavi almadığı saptanmıştır²⁷⁻⁸. Bu durum bize kadınların genital akıntı ve enfeksiyonu olduğunda doktora başvurmada dirençli olduklarını düşündürmektedir.

İdrar yaparken ağrı ve kaşıntı yaşayan kadınların %27,5'inin genital bölge temizliğinde krem parfüm gibi malzemeleri kullandığı ve aralarındaki farkın önemli olduğu saptanmıştır (Tablo 4). Bu da, krem parfüm gibi kimyasal malzemelerin genital bölgede irritasyona ve enfeksiyona neden olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmada kadınların idrar yaparken ağrı ve kaşıntı yaşaması ile vajinal duş alma durumu arasındaki farkın anlamlı olduğu bulunmuştur (Tablo 5). Yapılan bir çalışmada, haftada birden çok vajinal duş yapan kadınlarda vajinozis görülme sıklığı 1,80 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir²⁹. Farklı bir çalışmada ise, vajinal duş yapanlarda genital enfeksiyon sıklığı yüksek bulunmuştur¹⁸. Çalışmamızda, kadınların kokulu vajinal akıntılarının olması durumu ile vajinal duş alması arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu saptanmıştır (Tablo 4). Aynı zamanda, idrar yaparken ağrı ve kaşıntı yaşayan kadınların %48,6'sının vajinal duş yaptığı ve aralarındaki farkın önemli olduğu belirlenmiştir (Tablo 5). Yapılan bir çalışmada, vajinal duş yapan kadınlarda yapmayanlara göre vajinal akıntı görülme riskinin 3,9 kat daha fazla olduğu bulunmuştur³⁰. Buda kadınların yaptığı vajinal duş uygulamasının genital sağlığı bozan olumsuz bir davranış olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak; çalışmamızda kadınların genital bölge hijyenine ilişkin bir takım yanlış uygulamalarının ve sağlık sorunlarının olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle de, sağlık personelleri özellikle ebe ve hemşireler tarafından doğru genital hijyen davranışlarının kazandırılmasına yönelik eğitim programlarının planlanması, uygulanması ve ilgili eğitime ilişkin bilgileri içeren broşürler verilmesi önerilmektedir.

Teşekkür ve Anma

Çalışmamıza gönüllü olarak katılan kadın hastalara içtenlikle teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Robinson J, Elkan R. Health needs assessment. pearson professional, limited. New York, 1996:98-7.
2. Taşkın L. Cinsel sağlık ve üreme sağlığı. Doğum ve kadın sağlığı hemşireliği, XIII. Baskı Ankara, Reaksiyon matbaacılık, 2016:17-34.
3. World health organization: reproductive tract infections. Http://Www. Who. İnt/Reproductivehealth/ Publications 2012, Erişim Tarihi:11 04 2018.
4. Centers for disease control and prevention, CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2010. http://www. cdc. gov/std/treatment/2010/vaginaldischarge. htm, Erişim Tarihi:11 05 2018.
5. Öner S, Demirhindi H, Sütuluk Z, Akbaba M. Doğu kent sağlık ocağı bölgesinde genital enfeksiyon prevalansı. Mersin Üniv Tıp Fak. Derg 2004;5(2):138-44.
6. Süt KH 18-49 yaş arası kadınlarda genital hijyen davranışları ile genital enfeksiyon arasındaki ilişkinin incelenmesi. DÜ Sağlık Bil Enst Derg 2016;6(1):8-13.
7. Usta R. mardin ili ömerli ilçe devlet hastanesi toplum sağlığı merkezine başvuran kadınların genital hijyen davranışları ve etkileyen faktörler. Okan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Yayınlanmamış Tez, Kerime Derya Beydağ İstanbul 2017.
8. Özdemir S, Ortabağ T, Tosun B, Özdemir Ö, Bebiş H. Hemşirelik yüksek okulu öğrencilerinin genital hijyen hakkındaki bilgi düzeylerinin ve davranışlarının değerlendirilmesi. Gülhane Tıp Derg 2012;54(2):120-8.
9. Şirin A, Kavlak O. Üreme sistemi enfeksiyonları ve cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar. Kadın Sağlığı. I. Baskı, İstanbul, Bedray Basın ve Yayıncılık Ltd. Şti, 2008:347-99.
10. Ünsal A. Hijyen uygulamaları. Atabek Aştı T, Karadağ A (Eds): Hemşirelik esasları, İstanbul, Akademi Basın ve Yayıncılık, 2012:445-87.
11. Palas P, Karaçam Z. Kadınların tutukevinde bulunmalarının genital hijyen uygulamalarına etkisi. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi 2013;16(1):27-35.
12. Dalbudak, S, Bilgili, N. GATA kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran kadınların genital hijyen davranışları ve bu davranışların vajinal enfeksiyona etkisi. Gülhane Tıp Derg 2013;55(4):281-87.
13. Hadımlı A, Can HÖ, Soğukpınar N, Bozkurt ÖD, Akmeşe ZB, Sarıcan ES et al. Do Women make vaginal lavage with the aim of genital hygiene. Medical Sciences 2012;7(3):16-27.
14. Erefe İ, Hemşirelikte Araştırma İlke Süreç Ve Yöntemleri 1. Baskı, İstanbul, Odak Ofset, 2012:125-136.
15. Temel M, Metinoğlu M. Tekirdağ iline bağlı I ve IV nolu sağlık ocaklarına başvuran 15-49 yaş kadınlarda genital hijyen uygulamalarının incelenmesi. FNJN 2007;15(59):91-9.

16. Ünsal A, Özyazıcıoğlu N, Sezgin S. Doğu karadenizdeki bir belde ve ona bağlı dokuz köyde yaşayan bireylerin genital hijyen davranışları. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi* 2010;13(2):12–9.
17. Çankaya S, Ege E. Evli kadınların genital hijyen davranışlarının ürogenital semptomlar ile ilişkisi. *Türkiye Klinikleri J Nurs Sci* 2014;6(2):94–101.
18. Çoban A, Demirci H, Özbaşaran F. Jinekolojik muayeneye gelen kadınlarda vajinal enfeksiyonlar ve hijyen alışkanlıklarının değerlendirilmesi. *MN Klinik Bilimler Doktor Dergisi* 2005;11(6):763–68.
19. Beydağ Taşçı KD. Jinekoloji polikliniğine başvuran kadınların genital hijyen davranışları. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi* 2009;12(2):105–10.
20. Yılmaz N, Saracoğlu F, Eğilmez P. Kadınlarda hijyen uygulamaları. *Kadın Doğum Derg*, 2003;2(2):10–5.
21. Timur, S. Bir üniversite öğrenci yurdunda kalan kız öğrencilerin genital hijyen davranışları. *NWSA* 2010;5(4):39–48.
22. Daşkıran Z, Kılıç B, Baytok C, Kocairi H, Kuzu S. Genital akıntı şikayetiyle polikliniğe başvuran kadınların genital hijyen uygulamaları. *GÜSBD* 2015;113–24.
23. Cangöl E, Tokuş B. Jinekoloji polikliniğine başvuran kadınlarda genital enfeksiyon sıklığı ve genital hijyen davranışları. *FNHD* 2013;21(2):85–91.
24. Ilgaz A, Sevinç Ö, Uzun SU. İki farklı aile sağlığı merkezine kayıtlı doğurgan çağıdaki evli kadınların genital hijyen davranışları. *TAF Prev Med Bull* 2015;14(2):153–59.
25. Yıldırım F, Kırsal ve kentsel bölgede yaşayan kadınlarda genital hijyen davranışları ve ilişkili faktörler. Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Yüksek Lisans Tezi, Emel Ege Konya 2009.
26. Hacıoğlu N, Nazik E, Kılıç MA. Descriptive study of douching practices in Turkish women. *Int J Nurs Pract* 2009;15(2):57–64.
27. Ozan H, Özerkan K. Vajinal akıntıya hastaların yaklaşımı, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2008;34(2):53–4.
28. Orak ŞN, Canuygur A. Jinekoloji kliniğinde yatan hastaların genital hijyen davranışlarının incelenmesi. *Balikesir Sağlık Bil Derg* 2014;3(3):131–34.
29. Nansel TR, Riggs MA, Kai-Fun YA. The association of psychosocial stress and bacterial vaginosis in a longitudinal cohort. *AJOG* 2006;194(2):381–6.
30. Sunay D, Kaya E, Ergün Y. Kadınların vajinal duş davranışları ve vajinal duşun vajinal akıntı ve demografik faktörlerle ilişkisi. *J Turk Soc Obstet Gynecol* 2011;8(4):264–71.



Can Total Antioxidant Capacity Predict Clomiphene Citrate Resistance in Polycystic Ovary Syndrome Patients?

Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Total Antioksidan Düzeyi Klomifen Sitrat Direncini Öngörebilir mi?

Hasan Cılgın¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Kafkas University Faculty of Medicine, Kars, Turkey

ABSTRACT

Aim: Previous studies have shown that oxidative stress may be associated with polycystic ovary syndrome (PCOS) as well as infertility and that antioxidant treatments can increase fertility rates. Therefore, it was aimed to investigate whether total antioxidant levels were useful in predicting clomiphene citrate (CC) resistance in infertile polycystic ovary syndrome patients.

Material and Method: Seventy-seven (77) participants (45 sensitive and 32 resistant) with polycystic ovary syndrome who met study criteria were between 20 and 35 years of age and their partners had normal spermograms. Clomiphene citrate was given to all patients up to three cycles between three and seven days of their menstrual cycle, starting with a 50 mg/daily dose. If ovulation did not provided dose was raised to 100 and 150 mg in subsequent cycles. Plasma Total antioxidant status (TAS) was determined using an automated measurement method. The CC sensitive group was compared with the CC resistant group in terms of total antioxidant levels.

Results: Mean plasma total antioxidant levels were 1.21 ± 0.42 and 2.4 ± 0.49 mmolTroIEq/L in the CC resistant and sensitive groups, respectively ($p=0.001$). In the receiver operating characteristic (ROC) curve analysis while total antioxidant status value was ≤ 1.66 mmol Trolox equivalent/L had predictability on resistance development with 93.75% sensitivity and 86.67% specificity.

Conclusion: Total antioxidant level was lower in infertile polycystic ovary syndrome patients who were resistant to CC treatment. Therefore, total antioxidant levels could be a useful marker in establishing CC resistance.

Key words: clomiphene resistance; ovulation induction; polycystic ovary syndrome; reactive oxygen species; total antioxidant status

ÖZET

Amaç: Önceki çalışmalar oksidatif stresin polikistik over sendromu (PKOS) yanı sıra infertilite ile ilişkili olabileceğini ve antioksidan tedavilerin fertilitite oranlarını artırabileceğini göstermiştir. Bu nedenle, infertil polikistik over sendromlu hastalarda total antioksidan seviyelerinin klomifen sitrat (KS) direncini öngörmeye faydalı olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metot: Çalışma kriterlerini karşılayan ve polikistik over sendromu olan yetmiş yedi (77) katılımcının (45 duyarlı ve 32 dirençli), yaşları 20–35 arasındaydı ve partnerlerinin spermogramları normaldi. Klomifen sitrat, menstrüel sikluslarının 3–7. günleri arasında, 50 mg/günlük dozla başlanarak, üç siklusa kadar tüm hastalara verildi. Eğer ovulasyon sağlanmadıysa, verilen doz sonraki siklularda 100 ve 150 mg'a kadar yükseltildi. Plazma Total antioksidan durumu (TAD) otomatik bir ölçüm yöntemi kullanılarak belirlendi. KS'ye duyarlı grup ile KS'ye dirençli grup, total antioksidan düzeyleri açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Ortalama plazma total antioksidan seviyeleri KS dirençli ve duyarlı gruplarda sırasıyla $1,21 \pm 0,42$ ve $2,4 \pm 0,49$ mmolTroIEq/L idi ($p=0,001$). ROC eğrisi analizinde, total antioksidan durum değeri $\leq 1,66$ mmolTroIEq/L iken direnç gelişimi için %93,75 duyarlılık ve %86,6 özgüllük ile öngörülebilirlik elde edildi.

Sonuç: KS tedavisine dirençli olan infertil polikistik over sendromu hastalarında total antioksidan düzeyi daha düşüktü. Bu nedenle, total antioksidan düzeyleri KS direncinin saptanmasında yararlı bir belirteç olabilir.

Anahtar kelimeler: klomifene direnç; ovulasyon induksiyonu; polikistik over sendromu; reaktif oksijen türleri; total antioksidan durumu

Introduction

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine and metabolic disorders, affecting 6–14% of reproductive age women¹. This endocrinopathy is characterised by oligomenorrhea, ovarian cystic follicles, insulin resistance (IR), hyperinsulinemia, hyperandrogenism, increased luteinizing hormone (LH), obesity, diabetes and chronic anovulation with infertility². In spite of not being well defined, IR has a main role in the pathogenesis of PCOS, according to

İletişim/Contact: Hasan Cılgın, Kafkas University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology • **Tel:** 0533 227 99 80 • **E-mail:** munzurluhasan@yahoo.com • **Geliş/Received:** 22.11.2019 • **Kabul/Accepted:** 11.05.2020

ORCID: Hasan Cılgın, 0000-0002-7279-5995

previous studies; in addition hyperinsulinemia appears because of IR, and oxidative stress emerges in diabetic patients because of a reduction in antioxidant status^{3,4}. Accumulating arguments have shown that oxidative stress induced by reactive oxygen species (ROS) may contribute to the development of the main characteristics of PCOS, such as IR and hyperandrogenism⁵. Many studies conducted on obese patients have shown that levels of reactive oxygen species or oxidant products have increased. In addition, in PCOS visceral adiposity increases, this is associated with co-morbidities of this syndrome such as dyslipidemia, hyperglycemia and IR⁶⁻⁸.

The various features and relationships of PCOS, such as androgen excess, abdominal adiposity, insulin resistance and obesity may contribute to the development of local and systemic oxidative stress that can mutually worsen those metabolic abnormalities^{9,10}. A systematic review and meta-analysis showed that oxidative stress markers in several circulations were abnormal, regardless of excess weight in women with PCOS. Although modest in magnitude, these abnormalities suggest that oxidative stress may be involved in the pathophysiology of this common disease¹¹. As shown by several preceding works, however, women with PCOS demonstrate reduction in antioxidant status. As a few previous studies have shown, women with PCOS show reduced antioxidant status and increased oxidative stress status. The physiological levels of ROS in the reproductive system of women play a fundamental role in folliculogenesis and oocyte maturation and may also affect the results of assisted reproductive techniques^{12,13}. In addition, excessive production of ROS in ovarian follicular fluid may have adverse effects on the above mentioned procedures¹⁴.

In the presence of limited antioxidant defence, the imbalance resulting from excessive oxidant formation is defined as oxidative stress¹⁵. High reactive oxygen species levels in granulosa cells correlate with low oocyte fertilization ability, low embryo quality and reduced implantation rates. Oxidative stress is considered related to the pathology of reproduction and development¹⁶.

One of the first step pharmacological agents in the induction of ovulation in anovulatory PCOS cases is clomiphene citrate (CC). In PCOS patients with the CC treatment ovulation is obtained in 80% of the cases, half of which result in pregnancy. Factors that play a role in the etiology of CC resistance are still unclear,

however, despite the maximum treatment dose of 150 mg/day; those who do not ovulate are defined as CC resistant patients¹⁷.

The role of oxidative stress in infertility has been demonstrated and fertility rates can be increased with antioxidant treatments. In light of these data, I aimed to investigate whether the total antioxidant capacity in infertile patients with polycystic ovary syndrome was useful in predicting clomiphene citrate resistance in ovulation induction.

Material and Method

Study Design

Seventy seven infertile women with PCOS (32 resistant to CC and 45 sensitive to CC) aged 20–35 years, nonobese, with normal insulin sensitivity based on of clinical and laboratory criteria were recruited and registered. PCOS diagnosis was based on the 2003 ESHRE/ASRM diagnostic criteria; patients who had at least two of the following conditions were accepted as having polycystic ovary syndrome: oligo or anovulation, clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenism or polycystic ovarian morphology. Other anovulation cases were excluded; thyroid dysfunction, hyperprolactinemia, pregnancy, past ovarian surgical history, hypothalamic amenorrhea, premature ovarian failure, type 1 diabetes, androgen-secreting tumours or ovarian tumour, Cushing syndrome and congenital adrenal hyperplasia were taken into consideration. Before initiating ovulation induction with CC clinical, sonographic, and endocrine screening were performed. Age, infertility and cycle history, body mass index, previous medications and/or surgeries were considered for clinical screening.

Unless pregnancy was not achieved clomiphene citrate (Klomen 50 mg, Kocak Farma, Istanbul, Turkey) was administered at a daily dose of 50 mg (when ovulation was not provided dose was raised to 100 and 150 mg in subsequent cycles) for three cycles, three to seven day after initiation of spontaneous or progestin-induced withdrawal bleeding. Patients diagnosed with dominant follicle under ultrasound evaluation (when ≥ 1 follicle reached ≥ 18 –20 mm) were subjected to 10.000 IU human chorionic gonadotropin (hCG) (Choriomon, IBSA, Lugano, Switzerland) and ovulation was assessed by midluteal (21 days) serum progesterone measurement (> 10 ng/ml), combined with visualization of the preovulatory follicle on transvaginal

ultrasonography ≥ 18 mm mean diameter and subsequent rupture. If ovulation was observed, the dose was not increased in subsequent cycles. The follow-up period for all patients included in the study was at least three treatment cycles unless pregnancy was provided. The first ovulation after CC was determined as the last point. Good responders were defined as patients who ovulated after CC, independent of the dose administered. Treatment cycles number and the first ovulation at which CC dose was observed were noted. Despite the maximum treatment dose of 150 mg/day, those who did not ovulate were defined as CC-resistant anovulatory patients.

While creating exclusion criteria; negative postcoital test, any tubal or peritoneal factor, previous CC or gonadotropin treatment, history of ovarian surgery were considered. Women who were under 20 years of age and over 35 years of age were excluded from the study, as well as those using drugs affecting ovarian function until 6 months. Patients with an infertile partner who did not meet the criteria of World Health Organization in terms of concentration, mobility and/or morphology were also excluded from the study. Patients with a diet, smoking, systemic disease and without oligo or amenorrhea were also excluded.

Concentration of estradiol (E_2), follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), progesterone, testosterone, androstenedione (AS), dehydroepiandrosterone sulphate (DHEA-S) and the total antioxidant status (TAS) were evaluated and compared in the CC sensitive and resistant groups.

Blood samples were collected from both groups before the treatment on day three of their menstrual cycle between 9.00 and 10.00 a. m., after an overnight fast. The samples were centrifuged two hours after withdrawal and assessed the same day. FSH, LH, E_2 , AS, DHEA-S, progesterone and testosterone were measured in Immulite 2006 (IEMA; Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA). The plasma TAS was determined using an automated measurement method, developed by Erel¹⁸. This method is based on the loss of blue and green colour according to antioxidant concentration and antioxidant capacity level of 2,2'-azino-di-(3-ethylbenzthiazoline sulfonate) (TAS-liquid stable kit; Fortress Diagnostics Limited, UK) which is a more stable radical cation. This colour change was assessed by measuring the absorbance value at 660 nm. The results were expressed in mmol troloxequivalent/L.

Statistical Analysis

Statistical analysis was carried out using the SPSS version 20 (SPSS IBM, New York, U. S. A). Demographic and biological measures were summarised as means (\pm standard deviation) and categorical data were summarised as percentages. Differences among groups were evaluated using Student's t test. For serum total antioxidant levels, a receiver operating characteristic curve analysis was used to establish the cut-off values for optimising the CC resistance prediction. Sensitivity and specificity were then calculated. In addition, areas under the curves (AUC) were evaluated for total antioxidant levels. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Ethical Approval

This study was conducted with the approval of the Scientific Ethics Committee of Kafkas University Faculty of Medicine in the Department of Obstetrics and Gynecology between 01.03.2017 and 01.03.2018. (Approval No: 80576354-050-99/56, 01/03/2017). Informed consent was obtained from all women and approval was obtained from the Human Ethics Committee of Kafkas University. The principles of the Declaration of Helsinki were followed.

Results

A total of 77 primer infertile women with PCOS aged between the 20–35 years with a BMI between 20–30 kg/m² (non obese) were enrolled in this prospective case controlled clinical trial.

Age and body mass index (BMI) were similar in both groups ($p=0.84$, $p=0.845$). There were no differences in terms of duration of infertility and marriage, serum levels of LH, FSH, E_2 , P, PRL, TSH, AS, TT, and DHEAS between the groups. Total number of trials and number of antral follicles were significantly higher in the clomiphene citrate resistant group. While we compare the clomiphene citrate sensitive group with clomiphene citrate resistant group in resistant group plasma total antioxidant levels were significant low ($p=0.001$). Mean plasma total antioxidant levels were 1.21 ± 0.42 and 2.4 ± 0.49 mmol Trolox/L in clomiphene citrate resistant and sensitive group respectively (Table 1).

In the ROC curve analysis total antioxidant status value ≤ 1.66 mmol Trolox/L were have predictability on resistance development with 93.75% sensitivity and 86.67% specificity (Figure 1).

Table 1. Comparison of characteristics, and the concentration of TAS (mmolTroIEq/L) between cases regard to response to CC therapy

| Variables | Group 1: (CC sensitive) (N=45) | Group 2: (CC resistant) (N=32) | P value |
|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------|
| Female age (years) | 27.78±7.31 | 28.13±7.72 | 0.84 |
| Male age (years) | 34.24±8.15 | 34.59±8.11 | 0.85 |
| Duration of infertility (years) | 2.11±1.8 | 3.12±2.77 | 0.074 |
| Marriage duration (years) | 6.22±1.78 | 7.62±1.89 | 0.062 |
| BMI (kg/m ²) | 26.80±2.23 | 27.11±2.45 | 0.845 |
| Total number of trials | 1.53±0.69 | 3.75±0.43 | 0.024* |
| FSH (mIU/ml) | 5.53±0.99 | 5.68±0.96 | 0.499 |
| AF number | 15.3±2.59 | 18.3±3.37 | 0.043* |
| AS (ng/mL) | 5.66±1.04 | 5.50±0.88 | 0.464 |
| LH (mIU/mL) | 8.13±1.12 | 8.53±0.56 | 0.064 |
| TAS (mmolTroIEq/L) | 2.40±0.49 | 1.21±0.42 | 0.001* |
| TT (ng/dL) | 81.62±5.12 | 83.24±5.56 | 0.198 |
| E ₂ (pg/mL) | 47.02±19.54 | 58.84±21.61 | 0.462 |
| Progesterone (ng/mL) | 1.84±0.47 | 1.93±0.24 | 0.313 |
| DHEA-S (µg/dL) | 436.13±13.02 | 438.22±17.21 | 0.563 |

AF, number of antral follicles; TAS, total antioxidant status; TT, total testosterone; BMI, body mass index; E₂, estradiol; LH, luteinizing hormone; FSH, follicle stimulating hormone; AS, androstenedione. Values are given as mean ± SD.

* Values expressing significance in the table are indicated as shift characters.

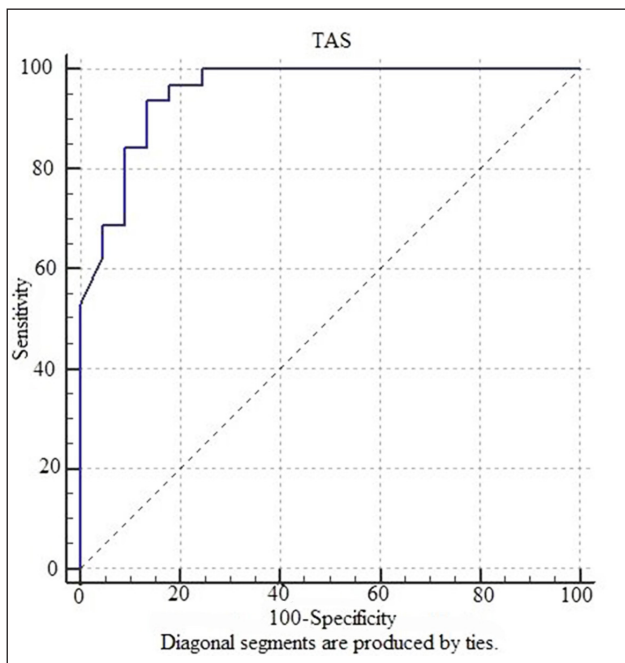


Figure 1. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. To determine the critical values that could predict clomiphene citrate resistant, ROC curves were generated for total antioxidant levels. Receiver operating characteristic curves for serum total antioxidant levels (area under the curve [AUC], 0.956; standard error [SE], 0.0198; $P < 0.001$) for predicting clomiphene citrate resistant in PCO women.

Discussion

PCOS, a devastating diagnosis for women of reproductive age, is quite common. The causes of PCOS may vary, including genetic susceptibility, autoimmune and enzymatic disorders. Although PCOS diagnosis is relatively easy, management should be initiated immediately, especially in infertile patients. At the moment, clomiphene citrate is the one of first step treatment of anovulatory infertility. However, 20% to 25% of patients remain anovulatory after CC treatment¹⁹. The selection of patients with polycystic ovary disease who can benefit from CC therapy reduces the rate of failure and unnecessary costs.

The results of present study demonstrated that in CC sensitive group a marked correlation of elevated plasma total antioxidant levels when compared with the resistant group. For the prediction of CC resistance, the primary finding of the study demonstrated that when total antioxidant status cut-off value was taken ≤ 1.66 mmol Troloxequivalent/L the best sensitivity of 93.75% and specificity of 86.67%, were achieved respectively.

Although, many studies have shown the relationship between oxidative stress and PCOS, an exact opinion has not been drawn regarding their probable association²⁰. High ROS levels in granulosa cells correlate with low oocyte fertilisation ability, low embryo quality and reduced implantation rates²¹. Oyawoye et al. have suggested that high levels of total antioxidant capacity could be used to predict fertilization potential²². Attaran et al. reported that the follicular fluid reactive oxygen species level at the physiological level might be indicative of the predicting in vitro fertilisation success²³. It is anticipated that oxidative parameters will be improved by giving antioxidant agents due to the negative effects of free radicals on female fertility. As a result, oxidative stress seems to relate to reproduction and development pathology. The importance of reactive oxygen species and antioxidants should be considered in the regulation of reproduction and fertilisation. The role of oxidative stress in fertility has demonstrated that fertility rates can be increased with antioxidant treatments²⁴.

In a study conducted by Lai et al, which compared the in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) results of PCOS patients with tubal factor infertility by ROS levels, the PCOS group had slightly lower fertilisation, cleavage, grade I/II embryo, clinical pregnancy, and implantation rates, as well as a higher miscarriage rate than the tubal factor group ($P>0.05$). They also found a significantly higher ROS level of granulosa cells in the PCOS group than in the tubal factor group ($P<0.05$)²⁵.

Verit et al demonstrated that levels of TAC could predict which patients could not ovulate after CC administration. In their study, total antioxidant capacity had the AUC value of (0.91) in CC-resistant anovulation²⁶. In this study, I found an AUC value of 0.956, so my results are consistent with the results of this study.

Although studies indicate that the factors determining ovarian response to clomiphene citrate are age, obesity and hyperandrogenemia, we did not find a significant difference between these variables in our study because obese cases were already excluded²⁷. We found that in the clomiphene citrate resistance group, the number of antral follicles was significantly higher ($P<0.05$). Ovarian volume and menstrual regularity were among the factors that determined ovarian response to CC in a study conducted by Eijkemans et al.²⁸. However we could not assess the relationship between menstrual pattern and CC resistance because

all the patients in our study were oligo or amenorrheic. We also did not evaluate the ovarian volume in our study, but we found that the antral follicle number was significantly higher in the CC resistant group which can be accepted as an indirect finding of ovarian volume.

When we look at the literature, we observed that PCOS patients were compared with women who had no evidence of androgen excess and, in some cases, other metabolic disorders as a control group. One advantage of the present study was that both groups were selected from PCOS patients; this means that the current study was partially homogeneous. ROS production as a result of ovarian stimulation has been shown to cause oxidative stress and disrupt oxidant-antioxidant balance but in our study for ovulation induction we used CC in both groups, which was another advantage²⁹. This study is also the only study in the literature that evaluates the relationship between PCOS, and ovulation induction with CC and TAS leading to wider studies to perform thereafter.

The small sample size is a limitation of the present study. An other one is that CC dose didn't rise up to 250 mg as recommended in literature. So, it is necessary to put forward a new optimizing method for diminishing the impact of various stimulation protocols thoroughly and then assess the changes.

Conclusion

Current study found that total antioxidant levels were significantly lower in the clomiphene resistant group so I believe that the measurement of total antioxidant level before clomiphene citrate treatment can help to select the appropriate ovulation induction protocol in polycystic ovary syndrome patients. This study demonstrates the rationale for continuing with a prospective study to determine the positive and negative predictive values of these measures in clinical practice. Ability to diagnose the patient by measuring total antioxidant capacity (TAC) at the time of admission to the hospital whether they will be clomiphene citrate sensitive or not make a significant contribution to current clinical care.

Acknowledgements

Thanks to the participants for their interest. This study was not funded by any organisation. The author thanks to Associate Professor Doctor Binali Çatak for his statistical analysis help.

References

- March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum. Reprod* 2010;25:544–551.
- Pandey V, Singh A, Krishna A, Pandey U, Tripathi YB. Role of oxidative stress and lowgrade inflammation in letrozole-induced polycystic ovary syndrome in the rat. *Reprod Biol* 2016;16(1):70–7.
- Rojas J, Chavez M, Olivar L, Rojas M, Morillo J, Mejias J, et al. Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and obesity: navigating the pathophysiologic labyrinth. *Int J Reprod Med* 2014;2014:719050.
- Fenki V, Fenki S, Yilmazer M, Serteser M. Decreased total antioxidant status and increased oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome may contribute to the risk of cardiovascular disease. *Fertil Steril* 2003;80(1):123–127.
- Deepika ML, Nalini S, Maruthi G, Ramchander V, Ranjith K, Latha KP, et al. Analysis of oxidative stress status through MN test and serum MDA levels in PCOS women. *Pakistan J Biol Sci* 2014;17:574.
- Olusi SO. Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:1159–1164.
- Urakawa H, Katsuki A, Sumida Y. Oxidative stress is associated with adiposity and insulin resistance in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4673–4676.
- Duleba AJ, Dokras A. Is PCOS an inflammatory process? *Fertil Steril* 2012;97:7–12.
- Vincent HK, Taylor AG. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int J Obes* 2005;30:400–418.
- Liu S, Navarro G, Mauvais-Jarvis F. Androgen excess produces systemic oxidative stress and predisposes to beta-cell failure in female mice. *PLoS One* 2010;5: e11302.
- Murri M, Luque-Ramirez M, Insenser M, Ojeda-Ojeda M, Escobar-Morreale HF. Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update* 2013;19:268–288.
- Moti M, Amini L, Ardakani SSM, Kamalzadeh S, Masoomikarimi M. Oxidative stress and anti-oxidant defense system in Iranian women with polycystic ovary syndrome. *Iran J Reprod Med* 2015;13:373–378.
- Nunez-Calonge R, Cortes S, Gutierrez Gonzalez LM. Oxidative stress in follicular fluid of young women with low response compared with fertile oocyte donors. *Reprod Biomed Online* 2016;32:446–456.
- Yilmaz N, Inal HA, Gorkem U, Sargin Oruc A, Yilmaz S, Turkkani A. Follicular fluid total antioxidant capacity levels in PCOS. *J Obstet Gynaecol* 2016;6:654–657.
- Turrens JF. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *J Physiol* 2003;552:335–344.
- Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol* 2005;3:28.
- Homburg R. Clomiphene citrate- end of era? A mini review. *Hum Reprod* 2005;20:2043–2051.
- Erel O. A Novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem* 2004;37:112–119.
- Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertility and sterility*, 2001;75(2):305–309.
- Yeon Lee J, Baw CK, Gupta S, Aziz N, Agarwal A. Role of oxidative stress in polycystic ovary syndrome. *Curr Women's Health Rev* 2010;6:96–107.
- Jancar N, Kopitar AN, Ihan A, Klun IV, Bokal EV. Effect of apoptosis and reactive oxygen species production in human granulosa cells on oocyte fertilization and blastocyst development. *J Assist Reprod Genet* 2007;24:91–7.
- Oyawoye O, Abdel Gadir A, Garner A, Constantinovici N, Perrett C, Hardiman P. Antioxidants and reactive oxygen species in follicular fluid of women undergoing IVF. relationship to outcome. *Hum Reprod* 2003;18:2270–2274.
- Attaran M, Pasqualotto E, Falcone T. The effect of follicular fluid reactive oxygen species on the outcome of in vitro fertilization. *Int J Fertil Womens Med* 2000;45:314–20.
- Bedaiwy MA, Falcone T, Mohamed MS. Differential growth of human embryos in vitro: role of reactive oxygen species. *Fertil Steril* 2004;82:593–600.
- Lai Q, Xiang W, Li Q. Oxidative stress in granulosa cells contributes to poor oocyte quality and IVF-ET outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Frontiers of medicine* 2017;1–7.
- Verit FF, Erel O, Kocyigit A. Association of increased total antioxidant capacity and anovulation in nonobese infertile patients with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility* 2007;88(2):418–424.
- Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JDF, Fauser B. CA nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhic infertility. *Fertility and sterility* 2002;77:91–97.
- Eijkemans MJ, Habbema JD, Fauser BC. Characteristics of the best prognostic evidence: an example on prediction of outcome after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhic infertility. *Semin Reprod Med* 2003;21:39–47.
- Palini S, Benedetti S, Tagliamonte MC. Influence of ovarian stimulation for IVF/ICSI on the antioxidant defence system and relationship to outcome. *Reprod Biomed Online* 2014;29:65–71.



Pasif Sigara İçici Bebeklerde Serum Antioksidan Vitamin Düzeyleri ve Beslenme Tipiyle İlişkisi

The Relationship Between Serum Antioxidant Vitamin Levels and Type of Nutrition in Passive Smoker Infants

Döndü Ülker Üstebay¹, Handan Alp², Sefer Üstebay³

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İzmir;

²Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Erzurum; ³Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kars, Türkiye

ABSTRACT

Aim: There are many toxic substances in cigarette smoke and cigarette. These toxic substances affect the health of smokers and people around. Smoking and passive smoking exposure adverse effects on the health of many children. One of the adverse effects of smoking on health directly influences children in the growing period and especially on infants. The free radicals found in cigarette smoke can damage all the tissues in our body and cellular structures. Oxidative stress due to the increased free radicals cause a decrease in the levels of A, C, E vitamins which are part of antioxidant system. In this study, we aimed to evaluate serum antioxidant vitamin (A, C, E) levels of passive smokers.

Material and Method: The study includes 78 babies at 3 months. The same infants were re-evaluated in the at 6 months. Feeding of babies' exposure to the cigarette were asked to the mothers. Serum vitamin A, C and E levels and urinary cotinine/creatinine ratios were measured at third and sixth months. Breastmilk vitamin A, C, E levels were measured at third and sixth months.

Results: Infants with smoking mothers at 3 and 6 months, serum vitamin A, C, E levels were lower than other babies with active-passive non-smoking mothers. Infants with smoking mothers have urinary cotinine/creatinine ratios are higher than that of active-passive non-smoking mothers. There was no difference in terms of nutrition with respect to smoke exposure at 3 and 6 months. Infants with smoking mothers have vitamins A, C, E levels lower than that of active-passive non-smoking mothers.

Conclusion: Smoke exposure of infants affects antioxidant vitamin levels of the babies. Urinary cotinine/creatinine ratio, an indicator of exposure to smoke, are higher in infants of passive smokers. In addition, mothers' exposure to smoke affects the vitamins A, C, E levels of mother's milk.

Key words: breastmilk; vitamin A; vitamin C; vitamin E; passive smoking

ÖZET

Amaç: Sigara ve sigara dumanında birçok toksik madde bulunmaktadır. Bu toksik maddeler sigara içen kişilerin ve çevresindeki kişilerin sağlığını etkilemektedir. Sigara ve pasif sigara içiciliğinin çocuk sağlığı üzerinde birçok olumsuz etkileri bulunmaktadır. Sigaranın, sağlık üzerine olan olumsuz etkilerinden büyüme sürecinde olan çocuklar ve özellikle infantlar etkilenmektedir. Sigara dumanında bulunan serbest radikaller vücudumuzdaki tüm dokulara ve hücre yapılara zarar verebilir. Serbest radikallerin artmasıyla oluşan oksidatif stres, antioksidan sistemin bir parçası olan vitamin A, C, E düzeylerinde azalmaya neden olmaktadır. Bu çalışmada, pasif sigara içici bebeklerin serum antioksidan vitamin (A, C, E) düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metot: Çalışmaya üç aylık olan 78 bebek çalışmaya dâhil edilmiştir. Aynı bebekler altı ayda yeniden değerlendirilmiştir. Annelere bebeklerin beslenmeleri ve evde sigaraya maruziyetleri soruldu. Bebeklerin 3.-6. aydaki serum vitamin A, C, E düzeyleri ve idrarda kotinin/kreatinin oranları ölçüldü. 3. ve 6. aylarda anne sütünde vitamin A, C, E düzeyleri bakıldı.

Bulgular: Annesi sigara içen bebeklerin 3. ve 6. aydaki serum vitamin A, C, E düzeyleri annesi aktif-pasif sigara içmeyen bebeklere göre daha düşüktü. Annesi sigara içen bebeklerin idrar kotinin/kreatinin oranları, annesi aktif-pasif sigara içmeyen bebeklerin idrar kotinin/kreatinin oranlarına göre daha yüksekti. Bebeklerin sigaraya maruziyetlerine göre 3. ve 6. aydaki beslenmelerinde farklılık yoktu. Annesi sigara içenlerin anne sütündeki vitamin A, C, E düzeyleri, annesi aktif-pasif sigara içmeyenlere göre belirgin düşüktü.

Sonuç: Bebeklerin sigaraya maruziyetleri; antioksidan vitamin düzeylerini etkilemektedir. Sigaraya maruziyetin bir göstergesi olan idrar kotinin/kreatinin oranları pasif sigara içici bebeklerde daha yüksektir. Ayrıca annelerin sigaraya maruziyetleri; anne sütündeki vitamin A, C, E düzeylerini etkilemektedir.

Anahtar kelimeler: anne sütü; vitamin A; vitamin C; vitamin E; pasif sigara içiciliği

İletişim/Contact: Döndü Ülker Üstebay, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye • Tel: 0505 745 96 02 • E-mail: dr.ulker@hotmail.com • Geliş/Received: 15.12.2019 • Kabul/Accepted: 03.07.2020

ORCID: Döndü Ülker Üstebay, 0000-0003-3270-8305 • Handan Alp, 0000-0003-4047-0472 • Sefer Üstebay, 0000-0003-1507-5921

Giriş

Gelişmekte olan ülkelerde giderek yaygınlaşan sigara içimi ve pasif sigara içiciliği, tüm dünyada önlenemez bir halk sağlığı sorunudur¹. Pasif sigara içiciliği; tütün ürünlerinin yanmasından oluşan duman ile sigara içen kişinin dışarı üflediği karışımının solunması sonucu kişinin sigara içmediği halde sigaranın etkilerine maruz kalmasıdır².

Pasif sigara içiciliği her dönemde ve her birey için zararlı olmasına rağmen çocuklar için özellikle yaşamın ilk yıllarında daha da zararlıdır. Pasif sigara içiciliğiyle tüm dünyada 700 milyon çocuk sigaranın zararlı etkilerine maruz kalmaktadır³. Sigara dumanında bulunan serbest radikaller vücudumuzdaki tüm dokulara ve hücre yapılara zarar verir. Sigaranın yanmasıyla birkaç dakikada maksimum konsantrasyona ulaşan serbest radikaller vücutta bulunan vitamin A, vitamin C, vitamin E gibi bazı antioksidan maddeleri tüketmektedir^{4,5}.

Pasif sigara içiciliğinde ise artan oksidatif strese bağlı serum vitamin A, C, E düzeyleri azalmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre dünyada yaklaşık 250 milyon kadın sigara içmektedir. Sigara içen annelerin gebelik dönemlerinde kotinin amniyotik sıvıya, plasentaya ve fetal seruma geçerken, doğum sonrasında da anne sütüne geçmektedir⁶.

Sigara, annenin serum ve sütündeki antioksidan vitamin düzeylerinde azalmaya neden olarak bebeğin büyüme ve gelişmesini etkilerken, enfeksiyonlara duyarlılığını da arttırmaktadır. Erişkinlerde aktif ve pasif sigara içiciliğinin antioksidan vitamin düzeylerine etkisini gösteren çok çalışma olmasına rağmen çocuklarda pasif içiciliğin antioksidan vitamin düzeylerine etkisini gösteren az sayıda çalışma vardır^{7,8}. İlk bir yaşta bu etkiyi gösteren çalışmalar ise çok daha az sayıdadır^{9,10}.

Bu çalışmada, pasif sigara içici bebeklerin serum antioksidan vitamin (A, C, E) düzeyleri ve beslenme ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metot

Bu çalışma 2010–2011 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yakutiye Araştırma Hastanesinde yapıldı. Gerekli etik kurul onayı Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 12.06.2009 tarihli 5 sayılı oturumun 185 karar numarası ile alındı. Çalışmaya çocuk hastalıkları polikliniğine rutin kontrol amaçlı getirilen anneleri aktif sigara içicisi olan, pasif sigara içicisi olan ve anneleri aktif ya da pasif olarak

sigara içicisi olmayan miadında doğum öyküsü olan 3 aylık bebekler dâhil edildi. Kontrol grubu aynı yaşta olan ve sigara dumanına maruz kalmayan (annesi aktif-pasif sigara içicisi olmayan) sağlıklı bebeklerden oluşturuldu. Herhangi bir enfeksiyon bulgusu olan, malnütrisyonu olan ve polivitamin preparatı kullanan bebekler çalışmaya dahil edilmedi.

Bebeklerin annelerine çalışma hakkında bilgi verildi. Bu hususta annelerden süt örneği, bebekten idrar ve kan örneği alınacağı bilgisi verildi. Çalışmayı kabul eden annelerden yazılı onam alındı.

Çalışmaya dâhil edilen bebeklerin fizik muayenele-ri yapıldı. Beslenme şekilleri 3. ve 6. ayda sorgulandı. Annelerden; vitamin A, C, E düzeyleri için anne sütü, bebeklerden; vitamin A, C, E düzeylerinin ölçümü için kan ve idrar kotinin/kreatinin düzeyi için spot idrar örneği alındı. Bebeklerden vitamin düzeylerinin çalışılması için biyokimya tüpüne 2 cc serum örneği, annelerden 5 cc anne sütü alınarak çalışıldı. Serum ve anne sütü vitamin düzeyleri hastanemiz biyokimya laboratuvarında HPCL yöntemiyle çalışıldı. İdrar örnekleri bebekler beslendikten sonra idrar toplama torbaları ile alındı ve çalışıldı.

Çalışmaya dâhil edilen bebekler; annelerinin sigara içme durumuna göre üç gruba ayrıldı:

- 1- **Annesi aktif sigara içici grup:** Annesi günde en az bir adet sigara içen
- 2- **Annesi pasif sigara içici grup:** Annesi sigara içmeyen ancak evde yaşayanlardan en az biri sigara içen
- 3- **Annesi aktif-pasif sigara içici olmayan (kontrol) grup:** Anne-baba ve evdeki diğer yaşayanlardan sigara içmeyen.

Çalışmaya kabul edilen üç aylık bebekler altı aylık olduklarında ikinci kez kontrole çağrıldı. Kontrolde bebeklerden serum vitamin A, C, E düzeyleri ve idrarda kotinin/kreatinin oranları, annelerinden anne sütü vitamin A, C, E düzeylerine bakıldı.

Çalışmada elde edilen sonuçların analizi için SPSS for Windows 15.0 paket programı kullanıldı. Tüm verilerin ortalama ve standart sapmaları hesaplandı ve istatistiksel analiz için gerekli testler uygulandı. İkidenden fazla grup arasında bağımsız değişkenin ortalamalarının karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi, iki grubun olduğu bağımsız değişkenin ortalamalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılığı P değeri gösterdi. Sonuçlarda P<0,05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya annesi sigara içen 17 (%21,8), annesi pasif sigara içen 30 (%38,5), annesi aktif-pasif sigara içici olmayan 31 (%38,5) bebek olmak üzere 78 olgu alındı. Gruplar arasında cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 1).

Annesi aktif sigara içen gruptaki bebeklerin idrar kotinin/kreatinin düzeyi, annesi pasif sigara içici ve annesi aktif-pasif sigara içici olmayan gruba göre yüksekti. Bebeklerin 3. aydaki serum vitamin A, vitamin C, vitamin E düzeyine bakıldığında; annesi aktif sigara içici grupta vitamin düzeyleri, annesi pasif sigara içici ve annesi aktif-pasif sigara içici olmayan gruba göre belirgin düşüktü. Annenin sigara içme durumu 3. aydaki bebeklerde idrar kotinin/kreatinin oranını ve antioksidan serum vitamin (A, C, E) düzeylerini istatistiksel olarak etkilemektedir (Tablo 2).

Altı aylıkken kontrole çağrılan bebeklerde; annesi aktif sigara içen gruptaki bebeklerin idrar kotinin/kreatinin düzeyi, annesi pasif sigara içici ve annesi aktif-pasif sigara içici olmayan gruba göre yüksekti. Bebeklerin 6. ayındaki serum vitamin A, vitamin C, vitamin E düzeyine bakıldığında; annesi aktif sigara içici grupta vitamin düzeyleri, annesi pasif sigara içici ve annesi aktif-pasif sigara içici olmayan gruba göre belirgin düşüktü. Annenin sigara içme durumu 6. aydaki bebeklerde idrar kotinin/kreatinin oranını ve antioksidan serum vitamin (A, C, E) düzeylerini istatistiksel olarak etkilemektedir (Tablo 3).

Üçüncü ayda anne sütündeki vitamin düzeyleri incelendiğinde; aktif sigara içici ve pasif sigara içici gruptaki annelerin anne sütündeki vitamin A düzeyleri arasında belirgin farklılık olmamakla birlikte, aktif-pasif sigara içici olmayan gruptaki anne sütündekine kıyasla daha düşük değerdeydi. Annelerin aktif-pasif sigara içiciliği anne sütündeki vitamin C ve vitamin E düzeylerinde azalmaya neden olmaktadır. İstatistiksel olarak sigara içimi ve pasif sigara içiciliği anne sütündeki vitamin A düzeyini etkilememektedirken, anne sütündeki vitamin C ve vitamin E düzeylerini etkilemektedir (Tablo 4).

Altıncı ayda annesi aktif sigara içici ve pasif sigara içici grupta anne sütündeki vitamin A, vitamin C ve vitamin E düzeyleri düşükken, annesi aktif-pasif sigara içici olmayan gruba göre daha yüksek değerdeydi. İstatistiksel olarak sigara içimi ve pasif sigara içiciliği anne sütündeki vitamin A, vitamin C ve vitamin E düzeylerini anlamlı olarak etkilemektedir (Tablo 5).

Annenin sigara içiciliği bebeklerin serum vitamin düzeylerini etkilerken, beslenme şekli bebeklerin 3. ve 6. aylardaki serum vitamin düzeylerini etkilememekteydi (Tablo 6).

Tartışma

Pasif sigara içici olan bebeklerde idrar kotinin düzeyleri artmaktadır. Sigara içen annelerin bebeklerinde nikotin oranları emzirme, inhalasyon ve dermal yol nedeniyle nikotin-kotinin oranının daha yüksek konsantrasyonlarda olmasına neden olabilir. Luck-Nau anne sütünde nikotin ve kotinin konsantrasyonunun plazmaya göre ortalama 3 kat daha fazla bulunduğunu öne sürmüştür^{11,12}.

Yapılan bir çalışmada ise; sigara içen anne bebeklerinin kotinin düzeyleri sigara içmeyen bebeklerin kotinin düzeylerine göre yüksek bulunmuştur. Yine bu çalışmada annesi sigara içmeyen bebeklerin, beslenme tipiyle idrarda kotinin düzeyleri açısından anlamlı farklılık yoktur. Çalışmada ayrıca; annesi sigara içen ve anne sütüyle beslenen bebeklerin ortalama kotinin düzeyleri 4207 ng/mg iken, annesi sigara içen mamayla beslenen bebeklerin ortalama kotinin değeri 361 ng/mg bulunmuştur. Annesi sigara içen 22 bebeğin incelendiği diğer bir çalışmada; anne sütü/plazma nikotin oranının 2,9 olduğu bulunmuş ve sigara içen annelerin bebeklerini emzirmeleri sonrası bebeğe geçen nikotin konsantrasyonunun 0,09 mcg/kg'dan 1,03 mcg/kg'a çıktığı tespit edilmiştir. Çalışmada, bebeğe anne sütüyle geçen nikotin oranının 6 mcg/kg/gün olduğu da saptanmıştır¹³.

Bizim çalışmamız da yapılan çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde; annesi sigara içen bebeklerin idrar kotinin düzeyleri (111,6±48,4 ng/mg), annesi pasif sigara içici bebeklerin kotinin düzeyine (31,8±37,8 ng/mg) göre belirgin düzeyde yüksek bulundu. Çalışmamızda; annesi aktif-pasif sigara içici olmayan gruptaki bebeklerin kotinin düzeyi (7,4±9,1ng/mg) ise diğer gruplara göre en düşüktü (Tablo 2). İdrar kotinin değerleri arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu sonuçların ışığında, annesi aktif sigara içici gruptaki bebeklerin hem gastrointestinal ve inhalasyon yoluyla nikotine maruz kalarak sigaranın zararlı etkilerine daha fazla maruz kalabileceğini düşünmekteyiz. Buna rağmen sigaranın kognitif ve bilişsel fonksiyonlar üzerindeki olumsuz etkilerinin emzirmeyle azaltılabilmesi, sigara içen annelerde anne sütünün solunum yolu enfeksiyonlarına karşı mamayla beslenenlere göre koruyucu etkisinin fazla olması ve daha birçok

Tablo 1. Olguların annelerinin sigara içme durumları ve cinsiyete göre dağılımı

| Cinsiyet | Annesi aktif sigara içici (n: 17) | | Annesi pasif sigara içici (n: 30) | | Annesi aktif+ pasif sigara içici olmayan (n: 31) | | Toplam Sayı % |
|----------|-----------------------------------|-------|-----------------------------------|-------|--|-------|---------------|
| | Sayı | % | Sayı | % | Sayı | % | |
| Erkek | 11 | 64,7 | 19 | 63,3 | 21 | 67,7 | 51 65,4 |
| Kız | 6 | 35,3 | 11 | 36,7 | 10 | 32,3 | 27 34,6 |
| Toplam | 17 | 100,0 | 30 | 100,0 | 31 | 100,0 | 78 100,0 |

p: 0,93 (p>0,05)

Tablo 2. Annelerin sigara içme durumuna göre, bebeklerin 3. aydaki serum vitamin A, vitamin C, vitamin E ile idrarda kotinin/kreatinin ortalamalarının karşılaştırılması (Ortalama ± Standart Sapma)

| | Annesi aktif sigara içici (n: 17) | Annesi pasif sigara içici (n: 30) | Annesi aktif-pasif sigara içici olmayan (n: 31) | p |
|---------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---|--------------|
| 3. ay'da | | | | |
| Vitamin A (µmol/L) | 0,17±0,07 | 0,23±0,14 | 0,82±0,36 | 0,001 |
| Vitamin C (µmol/L) | 13,3±2,76 | 14,5±6,3 | 23,1±3,35 | 0,001 |
| Vitamin E (µmol/L) | 8,78±2,17 | 9,33±2,44 | 17,1±2,9 | 0,001 |
| Kotinin/kreatinin (ng/mg) | 111,6±48,4 | 31,8±37,8 | 7,4±9,1 | 0,001 |

Tablo 3. Annelerin sigara içme durumuna göre, bebeklerin 6. aydaki serum Vitamin A, vitamin C, vitamin E ile idrar kotinin/kreatinin ortalamalarının karşılaştırılması (Ortalama ± Standart Sapma)

| | Annesi aktif sigara içici (n: 12) | Annesi pasif sigara içici (n: 22) | Annesi aktif-pasif sigara içici olmayan (n: 18) | p |
|---------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---|--------------|
| 6. ay'da | | | | |
| Vitamin A (µmol/L) | 0,20±0,06 | 0,23±0,07 | 0,32±0,18 | 0,015 |
| Vitamin C (µmol/L) | 10,8±5 | 13,1±4,5 | 17,8±10 | 0,047 |
| Vitamin E (µmol/L) | 5,9±1,6 | 9,16±3 | 10,4±5,1 | 0,01 |
| Kotinin/kreatinin (ng/mg) | 122±43,5 | 34,5±40,1 | 4,6±2,8 | 0,001 |

Tablo 4. Annelerin sigara içme durumunun bebeklerin vitamin (A, C, E) düzeyleri ve beslenme şekli ile ilişkisi

| | Annesi aktif-pasif sigara içici | | Annesi aktif-pasif sigara içici olmayan | | p |
|--------------------|---------------------------------|----------------|---|----------------|--------------|
| | Anne sütü | Anne sütü-mama | Anne sütü | Anne sütü-mama | |
| 3. ay'da | | | | | |
| Vitamin A (µmol/L) | 0,21±0,12 | 0,22±0,13 | 0,82±0,4 | 0,81±0,28 | 0,001 |
| Vitamin C (µmol/L) | 14,2±5,7 | 14±4,3 | 23,2±3,2 | 23±3,8 | 0,001 |
| Vitamin E (µmol/L) | 9,3±2,2 | 8,1±2,1 | 17,3±2,9 | 16,6±3 | 0,001 |
| 6. ay'da | | | | | |
| Vitamin A (µmol/L) | 0,21±0,06 | 0,23±0,07 | 0,3±0,1 | 0,33±0,21 | 0,15 |
| Vitamin C (µmol/L) | 12±4,4 | 12,3±4,9 | 25±16,5 | 15±5,6 | 0,047 |
| Vitamin E (µmol/L) | 8,1±2,6 | 7,9±3,2 | 10,7±1,5 | 10,2±6 | 0,01 |

Tablo 5. Annelerin sigara içme durumuna göre, bebeklerin 3. aydaki anne sütündeki vitamin A, vitamin C, vitamin E düzeyleri (Ortalama ± Standart Sapma)

| | Annesi aktif sigara içici (n: 17) | Annesi pasif sigara içici (n: 30) | Annesi aktif-pasif sigara içici olmayan (n: 31) | p |
|--------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---|--------------|
| 3. ay'da | | | | |
| Vitamin A (µmol/L) | 0,67±0,37 | 0,71±0,23 | 0,85±0,4 | 0,312 |
| Vitamin C (µmol/L) | 10±1,6 | 11,8±4,9 | 22,9±5,22 | 0,001 |
| Vitamin E (µmol/L) | 7,96±2,65 | 9,85±3,1 | 15,1±2,95 | 0,001 |

Tablo 6. Annelerin sigara içme durumuna göre, bebeklerin 6. aydaki anne sütündeki Vitamin A, vitamin C, vitamin E düzeylerinin karşılaştırılması (Ortalama ± Standart Sapma)

| | Annesi aktif sigara içici (n: 12) | Annesi pasif sigara içici (n: 22) | Annesi aktif-pasif sigara içici olmayan (n: 18) | p |
|--------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---|--------------|
| 6. ay'da | | | | |
| Vitamin A (µmol/L) | 0,26±0,09 | 0,22±0,14 | 0,38±0,21 | 0,011 |
| Vitamin C (µmol/L) | 13,1±3,7 | 15,5±5 | 21,1±10 | 0,004 |
| Vitamin E (µmol/L) | 7,4±3,7 | 8,8±3,7 | 10,5±3,2 | 0,040 |

yararının olması nedeniyle; anneleri sigara içen bebeklerin fazla oranda nikotine maruz kalmalarına rağmen, bu bebeklerin emzirilmeleri yönünde anneleri teşvik edilmelidir^{14,15}.

Sigara ve sigara dumanı içerdiği reaktif oksijen radikalleriyle vücutta oksidatif strese ve antioksidan vitaminlerin azalmasına neden olmaktadır. Sigara içenlerde artmış oksidatif strese bağlı alfa-tokoferol, ve plazma askorbik asit düzeyleri düşüktür. Sigara dumanına bağlı artmış oksidatif strese karşı aktif-pasif sigara içicilerin diyetlerindeki askorbik asit gereksinimleri daha da artmaktadır. İnsanlarda plazma alfa-tokoferolkonsantrasyonlarında sigara içenler ve içmeyenler arasında anlamlı farklılık olduğu çalışmalarda gösterilmiştir^{16,17}.

2–12 yaşlarında 512 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada çocukların ebeveynleri tarafından sigara içmelerine bağlı olarak pasif sigara içicilikleri, idrar kotinin düzeyleri, serum askorbik asit düzeyleri ve diyetle C vitamini alımları değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınanlar arasında diyetle C vitamini alımı açısından fark bulunmamıştır. Yapılan değerlendirmelerde pasif sigara içici sayılan çocuklar 2–4 yaş ve 5–12 yaş olmak üzere iki gruba ayrılmış ve küçük çocukların içilen sigaraya daha fazla maruz kaldığı tespit edilmiştir. Sigara dumanına maruz kalanlarda serum askorbik asit düzeyleri sigara dumanına maruz kalmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Çalışmada 2–4 yaş arası gruptaki çocuklarda idrar kotinin/kreatinin oranları diğer gruptaki çocukların idrar kotinin/kreatinin oranına göre yüksek bulunmuş fakat bu istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir¹⁸.

6–28 hafta arası 84 infant üzerinde yapılan çalışmada pasif sigara içenlerde C vitamini, oksidatif strese bağlı olarak içmeyenlere göre daha düşük bulunmuştur⁴. Çevresel sigara dumanının serum askorbik asit düzeyine etkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada 2968 çocuk çalışmaya dâhil edilmiş. Çalışmada çocukların diyetle aldıkları C vitamini düzeyi aynıyken, ÇSD (çevresel sigara dumanı) maruz kalan çocuklarda C vitamini düzeyinin düştüğü görülmüş. Bu çalışmada doza bağlı olarak (içilen sigara sayısı arttıkça) C vitamini düzeyinde düşüklüğün arttığı belirtilmiştir¹⁹. Çocuklar üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise ebeveynleri sigara içmeyen 28 çocuk ile ebeveyni sigara içen 25 çocuğun plazma askorbik asit, DHEAA (dehidroaskorbik asit), ve plazma-eritrosit içi vitamin E düzeyleri karşılaştırılmış. Çalışmada pasif sigara içimine uğrayan çocuklarda DHEAA yüksek bulunurken; plazma-eritrosit içi vitamin E ve askorbik asit

düzeyi de düşük bulunmuştur⁹. Yılmaz ve arkadaşlarının 6 aylık bebeklerde yaptığı başka bir çalışmada ise annesi sigara içen 124 bebek ve annesi sigara içmeyen 130 bebeğin serum vitamin A, C, E düzeyleri karşılaştırılmıştır. Çalışmada annesi sigara içen bebeklerin serum vitamin A, C, E düzeyleri, annesi sigara içmeyen bebeklerin serum vitamin A, C, E düzeylerine göre istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada bebeklerin idrarda kotinin/kreatinin oranına bebeklerin serum vitamin A, C, E düzeylerine bakıldığında idrarda kotinin/kreatinin oranı yüksek olan grupta serum vitamin düzeyi en düşük iken, idrarda kotininkreatinin oranı düşük olan grupta ise vitamin A, C, E düzeyleri en yüksek değerlerde bulunmuştur. Bebeklerin idrarda kotinin/kreatinin oranı artıkça serum vitamin A, C, E düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir⁸.

Çocuk ve erişkinlerde yapılan çalışmalarda C vitamini ÇSD'na maruziyet sonrası serumda azaldığı tespit edilmiş olup diyetle alınan C vitamini bunu önlediği yapılan çalışmalarda görülmüştür. Pasif sigara içicilerde C vitaminindeki azalma sigara dumanına maruz kalma süresinden etkilenmektedir. Ortamda sigara dumanı konsantrasyonu ne kadar fazlaysa C vitamini düzeyinde daha fazla düşüklük olacaktır. Sigaranın C vitamini üzerindeki bu olumsuz etkilerinden dolayı sigara içenlere içmeyenlere ek olarak 35 mg/gün ilave C vitamini alımı (ihtiyaç duyulan miktar üzerinden) önerilmektedir¹⁸.

Çalışmamızın sonuçları yapılan çalışmaların sonuçlarıyla örtüşmektedir. Annelerin sigara içme durumuna göre bebeklerin 3. aydaki serum antioksidan vitamin düzeylerine bakıldığında vitamin A, C, E'nin serum düzeylerinin annesi aktif sigara içici olanlarda en düşük, annesi aktif-pasif sigara içici olmayan grupta ise en yüksek olduğu gözlemlendi (Tablo 2).

Annenin sigara içme durumu antioksidan vitamin düzeylerini istatistiksel olarak ta anlamlı etkilemişti. 6. ayda bakılan serum A, C, E vitamin düzeylerinde de 3. ayla benzer sonuçlar elde edildi. 6. ayda da annesi aktif-pasif sigara içici olmayan grupta vitamin düzeyleri daha yüksekti ve istatistiksel olarak da anlamlı farklılık vardı (Tablo 3).

Bu sonuçlar annenin aktif-pasif sigara içiciliğinin 3. ve 6. ayda bebeklerin antioksidan vitamin düzeylerini olumsuz etkilediğini gösterdi. Annelerin sigara içme durumuna göre bebeklerin 3. ve 6. aydaki vitamin düzeyleri karşılaştırıldığında ise annesi aktif ve pasif sigara içici grupta vitamin A, C, E düzeylerinde

belirgin değişiklik yoktu. Ancak 6. ayda aktif-pasif sigara içici olmayan grupta bebeklerin vitamin düzeyleri azalmaktaydı.

Çalışmamızın kısıtlılığı olarak annelerin diyetlerini sorgulamadığımızdan annenin aldığı vitamin durumunu bilmiyoruz. Bu belirgin düşüklükte alım eksikliğinin de katkı sağlayıp sağlamadığına yorum yapamıyoruz. 3. ayda çoğunlukla anne sütüyle beslenen bebeklerin vitamin düzeylerindeki bu belirgin düşüklükte sadece sigaranın antioksidan vitamin düzeylerini azaltması üzerine olan etkisine mi yoksa alım eksikliğinin de buna katkı sağlayıp sağlamadığını net olarak bilememekteyiz. İlk 3 ay da bebeklerin %69,2'si sadece anne sütü alırken, %25,6'sı da anne sütü ve mamayla beslenmekteydi. 6. ayda ise bebeklerin %59,7'si anne sütü ve karışık beslenmekteydi. 6. ayda bebeklerin diyetleri ve günlük aldıkları vitamin içeriklerini bilmediğimizden 6. aydaki annesi aktif-pasif sigara içici olmayan gruptaki vitamin düzeylerinin bu kadar belirgin düşük olmasını net olarak açıklayamamaktayız. Ayrıca bebeklerin 3. ayda çalışmaya alınırken sigara ve sigaranın zararlı etkilerini konuştuğumuz ailelerde pasif sigara içimine uğrayan bebeklerinin beslenmelerine daha çok dikkat etmiş ve 6. ayda vitamin desteği içeren ek gıdalar veriyor olabilirler. 3. aydaki belirgin düşüklük üzerinde bebeğin küçükken sigaranın, bebek üzerinde daha fazla etkilediğini de düşünebiliriz. Çalışmamızda 3. ve 6. aylarda bebeklerin serum vitamin A, C, E düzeylerini annelerin sigara içme durumu etkilerken, beslenme şeklinin etkilemediği görüldü (Tablo 4).

Pasif sigara dumanına maruz kalma oksidatif stres kaynağı olduğundan, pasif içicilerde de sigara içmeyenlere göre antioksidan vitamin düzeyi düşük olabilir²⁰. Çalışmamızda pasif sigara içici çocukların 3. ve 6. aylarda bakılan serum vitamin A, C, E düzeyleri pasif içici olmayan gruba göre düşük bulundu (Tablo 2 ve Tablo 3).

Yılmaz ve arkadaşlarının 6. aylık bebeklerde yaptığı bir çalışmada idrar kotinin/kreatinin oranı arttıkça antioksidan vitamin A, C, E düzeylerinin azaldığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada idrarda kotinin/kreatinin oranı ile vitamin A, C, E düzeyleri arasındaki korelasyona bakıldığında; idrarda kotinin/kreatinin oranı arttıkça vitamin düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir⁸. Bizim çalışmamızda da çevresel sigara dumanının bir göstergesi olarak bebeklerde bakılan idrarda kotinin/kreatinin oranına göre; 3. ayda serum vitamin A, C, E düzeylerine bakıldığında idrarda

kotinin/kreatinin oranı arttıkça vitamin düzeyleri azalmaktaydı.

Yapılan çalışmalar anne sütündeki vitamin A, C, E düzeyinin laktasyonla azaldığını göstermiştir²¹⁻²³. Annesi sigara içen bebeklerde annesi sigara içmeyen bebeklere göre anne sütünde geçen vitamin C, E azalmakta bu da bebeğe geçen vitamin düzeyini etkilemektedir^{21,22}.

Üçüncü trimesterde ve doğum sonrası dönemde İspanyol kökenli kadınlarla yapılan bir çalışmada; doğum sonrası dönemde geçiş ve olgun dönem anne sütlerinde vitamin E düzeyleri incelenmiştir. Sigara içen ve içmeyen annelerin aldıkları E vitamini düzeyi ve serumda bakılan E vitaminleri düzeyleri arasında fark olmadığı görülmüştür. Olgun sütte vitamin E düzeyi sigara içenlerde, sigara içmeyenlere göre daha düşük, sigara içen ve sigara içmeyenlerde geçiş sütünden olgun süte geçişle vitamin E düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir²².

Bizim çalışmamızda da annesi aktif sigara içenlerde 3. ayda anne sütündeki vitamin A, C, E düzeyleri en düşükken, annesi aktif-pasif sigara içici olmayan gruptaysa en yüksekti. 3. aydaki anne sütündeki vitamin düzeylerindeki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 5). 6. ayda da annesi aktif-pasif sigara içici olmayan grupta vitamin A, C, E düzeyleri en yüksekti. 6. ayda vitamin düzeylerindeki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 6). Annesi sigara içenlerde hem bebeğin beslenmesiyle hem de pasif içiciliğın antioksidan vitamin düzeylerine olan etkileri sonucunda bebekteki vitamin A, C, E düzeyleri, bebeğin sadece solunum yoluyla pasif içici olduğu gruplara göre daha düşük olmasına neden olabilir.

Sonuçta; annelerin sigara içme durumları ve bebeklerin pasif sigara dumanına maruz kalmaları bebeklerin antioksidan vitamin düzeylerini etkilemektedir. Annelerin sigaraya maruziyetlerine göre bebeğin ilk 6 ayda temel besin maddesi olan anne sütündeki vitamin düzeylerini de olumsuz yönde etkilemektedir. Pasif sigara içiciliğının göstergesi olan kotininin, bebeklerdeki düzeyini annelerin sigara içme durumu, emzirmeleri ve evde içilen sigara sayısı etkilemektedir. Bebeklerin sağlıklı olarak büyümeleri, yaşamlarının ileriki dönemlerinde de sigaranın zararlı etkilerinden korunabilmeleri için doğumdan itibaren evde sigara içilmesi engellenmelidir. Aileler ve özellikle anneler sigara ve sigaranın insan sağlığı üzerine olan olumsuz etkileri açısından eğitilmeli ve bilinçlendirilmelidirler.

Kaynaklar

1. Erguder, T. Tobacco use and prevention programs (Tütün Kullanımı ve Önleme Programları). Halk Sağlığı İle İlgili Güncel Sorunlar ve Yaklaşımlar, 2009;22-25.
2. Örsel O. Tütün içeriği, farmako-kinetiği ve tütün ürünleri. Ed (Karadağ M, Bilgiç H) Tütün Kontrolü. İstanbul Türk Toraks Derneği, 2010;131-40.
3. Bartal M. Health effects of tobacco use and exposure. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001;56(6):545-54.
4. Ayçiçek A, Koçyiğit A. Increased oxidative stress in infants exposed to passive smoking. *Eur J. Pediatr* 2005;164:777-8.
5. Kaleli S. Sigaranın sağlık üzerine zararlı etkileri. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi* 2010;5(14):39-56.
6. Lim R, Sobey CG. Maternal nicotine exposure and fetal programming of vascular oxidative stress in adult offspring. *British Journal of Pharmacology* 2011;164:1397-99.
7. Bolisetty S, Naidoo D, Lui K, Koh TH, Watson D, Montgomery R et al. Postnatal changes in maternal and neonatal plasma antioxidant vitamins and the influence of smoking. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;86:36-40.
8. Yılmaz G, Isık Agrass P, Hızlı S, Karacan C, Besler HT, Yurdakok K et al. The effect of passive smoking and breast-feeding on serum antioxidant vitamin (A, C, E) levels in infants. *Acta Paediatr* 2009;98(3):531-6.
9. Jendryczko A, Szpyrka G, Gruszczynski J, Kozowicz M. Cigarette smoke exposure of school children: effect of passive smoking and vitamin E supplementation on blood antioxidant status. *Neoplasma* 1993;40:199-203.
10. Harlap S, Davies AM. Infant admissions to the hospital and maternal smoking. *Lancet* 1974;1:529-32.
11. Becker AB, Manfreda J, Ferguson AC, Dimich-ward H, Watson WT, Chanyueung M. Breast-feeding and environmental tobacco smoke exposure. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153:689-691.
12. Luck W, Nau H. Exposure of the fetus, neonate, and nursed infant to nicotine and cotinine from maternal smoking. *New Eng J Med* 1984;311:672.
13. Dahlström A, Lundell B, Curvall M, Thapper L. Nicotine and cotinine concentrations in the nursing mother and her infant. *Acta Paediatr Scand* 1990;79(2):142-7.
14. Batstra L, Neeleman J, Hadders-Algra M. Can breast feeding modify the adverse effects of smoking during pregnancy on the child's cognitive development?. *Journal of Epidemiology & Community Health* 2003;57(6):403-4.
15. Mennella JA, Yourshaw LM, Morgan LK. Breastfeeding and smoking short-term effects on infant feeding and sleep. *American Academy of Pediatrics* 2007;120(3):497-502.
16. Bruno RS, Ramakrishnan R, Montine TJ, Bray TM, Traber MG. Alpha-Tocopherol disappearance is faster in cigarette smokers and is inversely related to their ascorbic acid status. *Am J Clin Nutr* 2005;81:95-103.
17. Tribble DL, Giuliano LJ, Fortmann SP. Reduced plasma ascorbic acid concentrations in non-smokers regularly exposed to environmental tobacco smoke. *Am J Clin Nutr* 1993;58:88-90.
18. Preston AM, Rodriguez C, Rivera CE, Sahai H. Influence of environmental tobacco smoke on vitamin C status in children. *Am J Clin Nutr* 2003;77:167-72.
19. Strauss RS. Environmental tobacco smoke and serum vitamin C levels in children. *Pediatrics* 2001;107:540-42.
20. Alberg AJ, Chen JC, Zhao H, Hoffman SC, Comstock GW, Helzlsouer KJ. Household exposure to passive cigarette smoking and serum micronutrient concentrations. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1576-82.
21. Ortega RM, López-Sobaler AM, Quintas ME, Martínez RM, Andrés P. The influence of smoking on vitamin C status during the third trimester of pregnancy and vitamin C levels in maternal milk. *Journal of The American College of Nutrition* 1998;17(4):379-84.
22. Ortega RM, López-Sobaler AM, Martínez RM, Andrés P, Quintas ME. Influence of smoking on vitamin E status during the third trimester of pregnancy and on breast-milk tocopherol concentrations in Spanish women. *Am J Clin Nutr* 1998;68:662-67.
23. Boersma ER, Offringa PJ, Muskiet FA, Chase WM, Simmons IJ. Vitamin E, lipid fractions, and fatty acid composition of colostrum, transitional milk, and mature milk: an international comparative study. *Am J Clin Nutr* 1991;53(5):1197-204.



Yaşlılarda Obezite Cerrahisi

Bariatric Surgery in Elderly Patients

Fatih Çiftçi¹, Turgut Anuk²

¹*İstanbul Gelişim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, Hemşirelik Bölümü, İstanbul;* ²*Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Kars, Türkiye*

ABSTRACT

Aim: Although bariatric surgery for elderly obese patients is having high complication risks and with indefinite results, can be still beneficial. The aim of this study is to evaluate the results of sleeve gastrectomy in elderly patients.

Material and Method: All 65 years or older patients underwent laparoscopic sleeve gastrectomy operation between April 2013-September 2017 included in this retrospective study. Demographic data, comorbidities due to obesity, body mass index, pre and post operative weight, recovery from comorbidities, follow-up time, postoperative complications, and duration of hospital stay were recorded. Elderly patients and patients under 65 years underwent sleeve gastrectomy were compared according to results.

Results: Fourteen patients (mean age 66.9±1.9 years) operated on for laparoscopic sleeve gastrectomy. Mean 52.9% BMI loss obtained in the patients after 19-month follow-up. In the elderly patients, significant improvements were obtained for the comorbidities due to obesity. Complication rates were similar among the two groups.

Conclusion: Laparoscopic sleeve gastrectomy is an effective and safe operation in elderly obese patients, but weight loss is more tolerable compared to younger patients. A selective group of elderly patients may benefit from bariatric surgery.

Key words: obesity surgery; sleeve gastrectomy; elderly patients; bariatric surgery; obesity

ÖZET

Amaç: Bariatrik cerrahi ileri yaş obez hastalar için riskli ve uzun dönem sonuçları müphem olsa da, fayda görmektedirler. Bu çalışmamız da ileri yaştaki hastalarımıza da sleeve gastrektomi sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metot: Bu retrospektif çalışmada Nisan 2013-Eylül 2017 tarihleri arasında Laparoskopik sleeve gastrektomi geçirmiş 65 yaş ve üstü tüm hastaları çalışmaya dahil ettik. Hastaların demografik verileri, obezite ile ilgili komorbidite, beden kitle indeksi (BKİ), ameliyat öncesi ve sonrasında kilo durumları, komorbiditenin iyileşmesi,

takip süresi, ameliyat sonrası komplikasyonlar ve hastanede kalış süresi kaydedildi. İleri yaştaki hastaları 65 yaş altı sleeve gastrektomi hastalarıyla karşılaştırdık.

Bulgular: On dört hastaya (ortalama yaş 66,9±1,9 yıl) laparoskopik sleeve gastrektomi uygulandı. Hastalar 19 aylık takipten sonra ortalama %52,9 BKİ kaybına ulaştı. Yaşlı hastalar obeziteye bağlı tüm komorbiditelerde belirgin iyileşme gösterdi. Komplikasyon oranları iki grup arasında benzerdi.

Sonuç: Yaşlı obezler de laparoskopik sleeve gastrektomi güvenli ve etkilidir ancak kilo kaybı genç obez kişilere göre nispeten daha azdır. Uygun seçilmiş yaşlı hastalar bariatrik cerrahiden yararlanabilir.

Anahtar kelimeler: obezite cerrahisi; tüp mide; yaşlı hastalar; bariatrik cerrahi; obezite

Giriş

Dünya genelinde obezite pandemik boyuta ulaşmış olup ciddi tedbirler alınmasını gerektirmektedir. Erişkin popülasyonun %69'u fazla kilolu olup (BKİ >25 kg/m²) ve %35,6'sinin ise obez (BMI >30 kg/m²) olduğu bildirilmiştir ve obezite prevalansı artmıştır^{1,2}. Yaşam beklentisi arttıkça, yaşlı nüfus dünyada en hızlı artan popülasyondur ve obezite ortamdan etkilenmektedir³. Yaşlanma birçok hastalık için predispozan faktördür. Yaşlıların obezite kaynaklı komorbiditelere karşı meyli daha fazladır⁴. Bariatrik cerrahinin, sürdürülebilir kilo kaybını sağlamada ve obezite ile ilişkili komorbiditeleri iyileştirme açısından etkili olduğu gösterilmiştir⁵⁻⁸. Son dekatta Laparoskopik sleeve gastrektomi (LSG) yüksek etkinliği ve düşük komplikasyon oranları ile dünya çapında yapılmaya başlanmıştır ve roux-n-y gastrik bypasstan sonra ikinci sıklıktadır⁹.

İletişim/Contact: Fatih Çiftçi, İstanbul Gelişim Üniversitesi, İstanbul, Türkiye • **Tel:** 0505 616 42 48 • **E-mail:** oprdrfatihciftci@gmail.com • **Geliş/Received:** 22.12.2019 • **Kabul/Accepted:** 15.05.2020

ORCID: Fatih Çiftçi, 0000-0001-9125-8696 • Turgut Anuk, 0000-0002-8903-9993

Cerrahi teknik ve perioperatif bakımda sağlanan gelişmelerle bariatrik cerrahide yaş sınırları sorgulanır hale gelmiştir. Geçen yıllara kadar bariatrik cerrahide yaş morbidite ve komplikasyonlar nedeniyle göreceli kontrendikasyon olarak değerlendirilmiştir¹⁰. İleri yaş grubunda hastaları seçerken daha titiz olmak gerekir, çünkü olası komplikasyonları kaldıramayabilirler. Bu grup hastalarda yaşam beklentisi azaldığından bariatrik cerrahinin yararını değerlendirmek zordur. Yaşlı hastalarda diyabet ve yüksek tansiyon gibi süregelen yandaş hastalıkların geri dönüşümsüz hedef organ hasarıyla sonuçlanıp sonuçlanmadığı ve remisyona hastaya gerçek fayda sağlayıp sağlamadığı göz önünde tutulmalıdır¹¹.

Yaşlı hastaların perioperatif morbidite ve mortalite riski altında olduğunu gösteren literatür çalışmaları mevcuttur. Yaşlılıkta, fizyolojik kapasitede azalma, komorbidite ihtimalinde artış nedeniyle yaşlılarda ameliyat toleransı azalabilir. Yaşı 65 ve üstü olanlarda genç hastalara göre üç kat perioperatif mortalite riski olduğu gösterilmiştir¹²⁻¹⁴. Seçilmiş bariatrik hastalarda ameliyat öncesi hazırlık iyi yapıp deneyimli bariatrik cerrahlarca uygulandığında daha düşük risk olduğu görülmüştür¹⁸⁻²⁰.

Bu çalışmamızın amacı, ileri yaş obezlerde sleeve gastrektomi uygulanabilirliği, endikasyonlarının geçerliliği, ilişkili komplikasyonlar, morbidite ve ameliyat sonuçlarını değerlendirmektir.

Materyal ve Metot

Bu retrospektif çalışmada Nisan 2013 – Eylül 2017 tarihleri arasında Laparoskopik sleeve gastrektomi yapılan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya 65 yaş ve üzerindeki hastalar dâhil edildi. Bu hastaları 65 yaş altı sleeve gastrektomili kontrol grubuyla karşılaştırdık. Tüm hastalar ameliyat öncesi multidisipliner bir ekip tarafından değerlendirildi ve LSG için kriterleri belirlenmiş Metabolik ve Bariatrik cerrahi kılavuzuna (beden kitle indeksi (VKİ) 40 kg/m² veya BKİ >35 kg m²+yandaş hastalık) göre hazırlandı. Hastalarla ilgili demografik özellikler, komorbiditeler, preoperatif BKİ, obezite ile ilgili komorbiditeler, reoperasyon durumu, vücut ağırlığı ile ilgili orta dönem sonuçları değerlendirildi. Kilo kaybı BKİ >35 veya aşırı kilo kaybı <%50 olarak tanımlandı. Takip süresi altı aydan az olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

İstatistik Değerlendirme

İstatistik değişkenlerin normal ve/veya anormal dağılımlarını tanımlamak için Kolmogorov-Smirnov testi

kullanıldı. İki grubun karşılaştırılmasında nitel verilere uygun olduğunda Fisher kesin testi ve analiz 2 analizi, kantitatif veriler için normal değişkenler için Student t testi, normal olmayan değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenlerde varyansların eşitliği Levene testiyle incelendi. Grup çiftlerinin karşılaştırılmasında çiftli t testi, çok değişkenli analiz için Lojistik regresyon tekniği uygulandı. 0,05 veya daha düşük bir olasılık istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Nisan 2013-Eylül 2017 tarihleri arasında 65 yaş üstü 14 hastaya morbid obezite için sleeve gastrektomi uygulandı. Her iki çalışma grubunun demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Klinik veya metabolik endikasyonu olan birçok durumda yandaş rahatsızlıklar, diabetes mellitus, dislipidemi ve pulmoner patolojiler Tablo 2'de verilmiştir. İntraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 1. Hasta demografisi

| | Çalışma grubu (n) | Kontrol grubu (n) | P değeri |
|------------------------|-------------------|-------------------|---------------|
| Hasta | 14 | 15 | |
| Ağırlık, kg | 117,1 | 120,1 | Anlamlı değil |
| Yaş, yıl | 65,9±1,7 | 39,3±9,3 | <0,0001 |
| VKİ, kg/m ² | 43,9±5 | 44,3±3,7 | Anlamlı değil |
| Erkek/kadın | 6/8 | 6/9 | Anlamlı değil |

VKİ, Vücut kitle indeksi.

Tablo 2. Komorbid hastalıklar

| | Çalışma grubu (n / %) | Kontrol grubu (n / %) | P değeri |
|--------------------|-----------------------|-----------------------|----------|
| Diyabet | 9 (64,2) | 3 (20,0) | <0,0001 |
| Uyku apne sendromu | 4 (28,5) | 2 (13,3) | <0,0001 |
| Hiperlipidemi | 7 (50,0) | 3 (20,0) | <0,0001 |
| Ortopedi | 5 (35,7) | 3 (20,0) | 0,043 |
| Hipertansiyon | 11 (78,5) | 3 (20,0) | <0,0001 |

Tablo 3. Postoperatif komplikasyonlar geç komplikasyon: 30 günden sonrası

| | Çalışma grubu (14) | Kontrol grubu (15) | P değeri (0,898) |
|------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| Erken | | | |
| Abse, kaçak | 0 | 1 | 0,321 |
| Kanama | 1 | 0 | 0,321 |
| Pnömoni | 1 | 1 | 1 |
| İkinci operasyon | 1 | 0 | 0,321 |
| Geç | | | |
| Disfaji | 1 | 0 | 0,321 |
| Reflü ösefajit | 1 | 0 | 0,321 |
| Ventral herni | 0 | 1 | 0,321 |

Ortalama hastanede kalış süresi çalışma grubunda dört gündü. Ameliyat sonrası takip süresi ortalama 21 aydı ve 6 ile 37 ay arasında değişmekteydi. Takipteki ortalama BKİ %53,5 fazla BKİ kaybı (EMBIL) ve %32,8'lik objektif başarısızlık oranı (BKİ >35 veya aşırı kilo kaybı <%50) olarak tanımlandı (%5,8), 5/9 hastada (%55,5) diyabet, 5/11 hastada (%45,4) hipertansiyon, 4/7 hastada (%57,1) hiperlipidemi ve 2/5 (%40) hastada ortopedik şikâyetler düzeldi.

Kontrol grubu için ameliyat sonrası ortalama hastanede kalış süresi üç gündü (2–13 gün). 7 hastada ameliyat sonrası komplikasyon gelişti (%10,7). Bir olguda intraoperatif kanama nedeniyle splenektomi, bir olguda pnömoni, bir olguda intraabdominal apse, bir olguda kan transfüzyonu gerekti.

Ameliyat sonrası ortalama takip süresi 17 aydı. Takip süresince ortalama BKİ 29,3, EMBIL 77,3 ve objektif başarısızlık oranı %10,8 idi. 2/3 hastada (%66,6) tip 2 diyabet, 2/3 hastada (%66,6) hipertansiyon, 2/3 hastada (%66,6) hiperlipidemi, 2/3 hastada (%66,6) ortopedik şikâyetler düzeldi. Yaşlı gruptaki hastalar, kontrol grubundaki hastalarla karşılaştırıldığında aradaki fark daha baskındı (Tablo 1). Ortalama BKİ değerleri 42,7'ye kıyasla 44,2 idi, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,17$). Hipertansiyon ve diyabet gibi eşlik eden komorbiditeler, ileri yaş grubunda daha sıkı (Tablo 2). (Sırasıyla %78,5 ve %20,0 ve %64,2 ve %20,0) ($p<0,0001$). Genç yaş grubunun BKİ sleeve gastrektomi sonrası ortalama 42,7'den 29,3'e ($p<0,0001$) düşerken, yaşlı grupta aynı işlemten sonra ortalama 44,2±7,0'dan ortalama 34,2±5,4'e düştü ($p<0,0001$). EMBIL, yaşlı grupta 53,5'e kıyasla 77,3 idi ($p<0,0001$) ve genç grupta objektif başarısızlık %10,8, çalışma grubumuzda %32,8 idi ($p<0,0001$).

Tartışma

Bariatrik cerrahinin gelişmesinde ve daha spesifik olarak yaşlı obezlerde uygulanmasının benimsenmesinde birçok neden vardır²¹. Laparoskopik cerrahinin doğuşu ve laparoskopik teknolojinin gelişimi bariatrik cerrahiye de sinerji sağlayıp hızlı ve erken iyileşmeyi kolaylaştırdı^{22–24}.

Son dekatta sağlanan deneyim güvenilirlik kaygılarını azalttı ve cerrahlar bu teknikleri yaşlı hastalara teklifte daha rahat davranmaya başladılar. LSG, yüksek etkinliği ve düşük morbidite ve mortalitesiyle bu grup hastalar için bariatrik cerrahlar tarafından tercih edilen yaklaşımdır. Kılavuzlar yaşlılarda ameliyat için benzer endikasyonları destekler, çok

fazla komorbiditelerden dolayı bariatrik cerrahi talebi artmıştır.

Yaşlı obezlerde ameliyat sonrası hastanede kalış süresinin, komplikasyon oranlarının ve reoperasyon oranlarının benzerliği bu cerrahinin yaşlı obezlerde de güvenli olduğunu göstermektedir. Komplikasyon oranlarının karşılaştırılması birçok metanalitik çalışmada bildirilmiştir^{21,24–26}. LSG sonrası bir yıl içindeki kilo kaybı oranının benzer olduğu farklı yayınlarda da gösterilmiştir^{24,25}.

Çalışmamızda postoperatif kilo kaybı ve BKİ'de düşüş genç yaş grubunda, yaşlı gruba göre kısmen belirgindir. Bu sonuçlar literatürdeki çalışmalarla benzerdir. Yaşlılardaki daha az kilo kaybını açıklamak için çeşitli tezler belirtilmiştir. Bu durum yaşlı popülasyondaki metabolik aktivite düşüklüğü, yaşa bağlı yağ oksidasyonundaki azalma, yaş grubundaki fiziksel aktivite azlığı, kadınlardaki zayıflamış lipolitik aktiviteyle açıklanabilir^{27–30}.

Komorbiditeler diğer iki çalışmaya göre yaşlı grupta daha sık ve anlamlıydı (Tablo 2). Bu sonuç ameliyatların bu yaş grubunda da yapılmasını desteklemektedir. Meta-analize göre büyük ve önemli komorbiditeler genç ve yaşlı gruplarda benzerdi. Postoperatif komorbiditeler bakımından iyileşme ve düzelmeye göz önüne alındığında ameliyat endikasyonu ileri yaşta da tam olarak mevcuttur. Tüm yönlerden bakıldığında preoperatif, intra-operatif ve post-operatif açıdan yaşlılarda bariatrik cerrahi tanımlanmıştır. Çalışmamızın kısıtlılık yönü örneklemedeki sayı azlığı ve retrospektif olması gösterilebilir.

Çalışmamız, daha önceki çalışmaları destekler. Yaşlı hastalar da komplikasyonlar, mortalite ve morbidite bakımından cerrahi riske katlanmaya değer olduğunu göstermektedir.

Kaynaklar

1. Pechman DM, Muñoz Flores F, Kinkhabwala CM, Salas R, Berk RH, Weithorn D, et al. Bariatric surgery in the elderly: outcomes analysis of patients over 70 using the ACS-NSQIP database. *Surg Obes Relat Dis* 2019;15(11):1923–1932.
2. Nevo N, Eldar SM, Lessing Y, Sabo E, Nachmany I, Hazzan D. Sleeve Gastrectomy in the Elderly. *Obes Facts* 2019;12(5):502–508.
3. Nickel F, de la Garza JR, Werthmann FS, Benner L, Tapking C, Karadza E, et al. Predictors of Risk and Success of Obesity Surgery. *Obes Facts* 2019;12(4):427–439.

4. Dietrich A, Aberle J, Wirth A, Müller-Stich B, Schütz T, Tigges H. Obesity Surgery and the Treatment of Metabolic Diseases. *Dtsch Arztebl Int* 2018;115(42):705–711.
5. Cho EJ, Kim SM. Revisional surgery after removal of eroded adjustable gastric bands. *Asian J Surg* 2019;42(6):688–695.
6. Viscido G, Gorodner V, Signorini FJ, BIASONI AC, Navarro L, Rubin G, et al. Obese Patients with Type 2 Diabetes: Outcomes After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2019;29(5):655–662.
7. Almerie MQ, Rao VSR, Peter MB, Sedman P, Jain P. The Impact of Laparoscopic Gastric Bypass on Comorbidities and Quality of Life in the Older Obese Patients (Age > 60): Our UK Experience. *Obes Surg* 2018;28(12):3890–3894.
8. Minhem MA, Safadi BY, Habib RH, Raad EPB, Alami RS. Increased adverse outcomes after laparoscopic sleeve gastrectomy in older super-obese patients: analysis of American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program Database. *Surg Obes Relat Dis* 2018;14(10):1463–1470.
9. Pontiroli AE, Ceriani V, Sarro G, Micheletto G, Giovanelli A, Zakaria AS, Fanchini M, Osio C, Nosari I, Veronelli AM, Folli F; LAGB10 working group. Incidence of Diabetes Mellitus, Cardiovascular Diseases, and Cancer in Patients Undergoing Malabsorptive Surgery (Biliopancreatic Diversion and Biliointestinal Bypass) vs Medical Treatment. *Obes Surg* 2019;29(3):935–942.
10. Golubic R, Laur C, Kelsey M, Livesy A, Hoensch J, Park A, et al. The Cambridge Intensive Weight Management Programme Appears to Promote Weight Loss and Reduce the Need for Bariatric Surgery in Obese Adults. *Front Nutr* 2018;12;5:54.
11. Susmallian S, Barnea R, Weiss Y, Raziel A. Outcome of bariatric surgery in older patients. *Surg Obes Relat Dis* 2018;14(11):1705–1713.
12. Uno K, Seki Y, Kasama K, Wakamatsu K, Umezawa A, Yanaga K, et al. A Comparison of the Bariatric Procedures that Are Performed in the Treatment of Super Morbid Obesity. *Obes Surg* 2017;27(10):2537–2545.
13. Coblijn UK, Lagarde SM, de Raaff CAL, van Wagenveld BA, Smets EMA. Patients' preferences for information in bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2018;14(5):665–673.
14. Kaplan U, Penner S, Farrokhyar F, Andruszkiewicz N, Breau R, Gmora S, et al. Bariatric Surgery in the Elderly Is Associated with Similar Surgical Risks and Significant Long-Term Health Benefits. *Obes Surg* 2018;28(8):2165–2170.
15. Abdel-Rahim MM, Magdy MM, Mohamad AA. Comparative study between effect of sleeve gastrectomy and mini-gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr* 2018;12(6):949–954.
16. Janik MR, Mustafa RR, Rogula TG, Alhaj Saleh A, Abbas M, Khaitan L. Safety of laparoscopic sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass in elderly patients - analysis of the MBSAQIP. *Surg Obes Relat Dis* 2018;14(9):1276–1282.
17. Gray KD, Moore MD, Bellorin O, Abelson JS, Dakin G, Zarnegar R, Pomp A, Afaneh C. Increased Metabolic Benefit for Obese, Elderly Patients Undergoing Roux-en-Y Gastric Bypass vs Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg* 2018;28(3):636–642.
18. Susmallian S, Barnea R, Weiss Y, Raziel A. Outcome of bariatric surgery in older patients. *Surg Obes Relat Dis* 2018;14(11):1705–1713.
19. Musella M, Milone M, Maietta P, Bianco P, Coretti G, Pisapia A, et al. Bariatric surgery in elderly patients. A comparison between gastric banding and sleeve gastrectomy with five years of follow up. *Int J Surg* 2014;12(2): S69-S72.
20. Leonetti F, Capoccia D, Coccia F, Casella G, Baglio G, Paradiso F, et al. Obesity, type 2 diabetes mellitus, and other comorbidities: a prospective cohort study of laparoscopic sleeve gastrectomy vs medical treatment. *Arch Surg* 2012;147(8):694–700.
21. Aslaner A, Öngen A, Koşar M, Çakır T, Mayir B, Doğan U, et al. Relation between weight loss and age after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19(8):1398–402.
22. Ramirez A, Roy M, Hidalgo JE, Szomstein S, Rosenthal RJ. Outcomes of bariatric surgery in patients >70 years old. *Surg Obes Relat Dis* 2012;8(4):458–62.
23. Yang X, Yang G, Wang W, Chen G, Yang H. A meta-analysis: to compare the clinical results between gastric bypass and sleeve gastrectomy for the obese patients. *Obes Surg* 2013;23(7):1001–10.
24. Burchett MA, McKenna DT, Selzer DJ, Choi JH, Mattar SG. Laparoscopic sleeve gastrectomy is safe and effective in elderly patients: a comparative analysis. *Obes Surg* 2015;25(2):222–8.
25. Guo X, Yin K, Chen DL, Chang XS, Zeng P, Zheng CZ. [Impacts of laparoscopic bariatric surgery on GLP-1 and Ghrelin level in patients with type 2 diabetes mellitus]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2013;51(4):323–7.
26. Alqahtani AR, Antonisamy B, Alamri H, Elahmedi M, Zimmerman VA. Laparoscopic sleeve gastrectomy in 108 obese children and adolescents aged 5 to 21 years. *Ann Surg* 2012;256(2):266–73.
27. Fischer L, Hildebrandt C, Bruckner T, Kenngott H, Linke GR, Gehrig T, et al. Excessive weight loss after sleeve gastrectomy: a systematic review. *Obes Surg* 2012;22(5):721–31.
28. Eisenberg D, Bellatorre A, Bellatorre N. Sleeve gastrectomy as a stand-alone bariatric operation for severe, morbid, and super obesity. *JLS* 2013;17(1):63–7.
29. Cutolo PP, Nosso G, Vitolo G, Brancato V, Capaldo B, Angrisani L. Clinical efficacy of laparoscopic sleeve gastrectomy vs laparoscopic gastric bypass in obese type 2 diabetic patients: a retrospective comparison. *Obes Surg* 2012;22(10):1535–9.
30. Luppi CR, Balagué C, Targarona EM, Mocanu S, Bollo J, Martínez C, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy in patients over 60 years: impact of age on weight loss and co-morbidity improvement. *Surg Obes Relat Dis* 2015;11(2):296–301.



Doğu Anadolu Bölgesi Gelişimsel Kalça Displazisi Rastlantısal İnsidans Çalışması

Incidental Incidence Study of Developmental Dysplasia of Hip in Eastern Anatolia Region

Sultan Tuna Akgöl Gür¹, Mehmet Cenk Turgut², Ahmet Köse³, Serdar Toy⁴

¹Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı; ²Palandöken Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği;

³Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Erzurum; ⁴Ağrı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ağrı, Türkiye

ABSTRACT

Aim: Developmental dysplasia of hip (DDH) is a common disease that can be treated successfully if early diagnosis and treatment are possible. In our study, we aimed to determine the incidence of DDH by examining the pelvic radiographs of 12–24 months old children who were admitted to the pediatric emergency department for reasons other than suspicion of DDH.

Material and Method: Between May 1, 2016 and March 9, 2017, 12–24 months old children who were admitted to our pediatric emergency department for various reasons were included in the study. The abdominal radiographs of these patients were obtained from the digital recording system and the radiographs were examined. For measurement; hip quadrants, Shenton-Menard line and acetabular index angle were examined and used for diagnosis. The incidence of DDH was calculated with the data obtained.

Results: A total of 2044 patients were included in this study and 152 of them were diagnosed with DDH. Of the 152 patients with DDH, 98 were female and 54 were male. 73 of these patients had pathology in bilateral hips. Of the 152 patients with pathology, 23 had no information about this pathology. It was found that 15.1% of the patients diagnosed with DDH were not diagnosed with DDH. When hip dislocation was compared according to gender, Pearson chi-square test was found to be $p < 0.001$ and it was found to be significantly higher in girls.

Conclusion: The early diagnosis of patients with DDH will prevent the irreversible hip problems and surgeries in older ages. Emergency physicians should keep in mind the diagnosis of DDH, especially when examining the abdominal radiographs of children under 2 years of age, regardless of their complaints.

Key words: developmental dysplasia of the hip; congenital hip dislocation; residual acetabular dysplasia

ÖZET

Amaç: Gelişimsel kalça displazisi (GKD) sık görülen ve erken tanı konulup tedavi edilirse başarılı sonuçlar alınabilen bir hastalıktır. Çalışmamızda GKD şüphesi dışında ki nedenlerle çocuk acil servisine başvuran 12–24 aylık çocuk hastaların çekilen pelvis grafileri incelenerek GKD rastlantısal insidansının tespit edilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metot: Çalışmamıza 1 Mayıs 2016 – 9 Mart 2017 tarihleri arasında hastanemiz çocuk acil servisine çeşitli nedenlerle başvuran 12–24 ay arası çocuk hastalar dâhil edildi. Bu hastaların çekilen batin grafilerine dijital kayıt sisteminden ulaşıp, grafiler incelendi. Ölçüm için kalça kadrantları, Shenton-Menard hattı ve asetabular indeks açısı incelenerek tanı konuldu. Elde edilen verilerle GKD rastlantısal insidansı hesaplandı.

Bulgular: Toplamda 2044 değerlendirmeye alınan hastanın 152'sinde GKD varlığı tespit edildi. GKD saptanan 152 hastanın 98'i kız, 54'ü erkek idi. Bu hastaların 73'ünde bilateral kalçada patoloji görüldü. Patoloji saptanan 152 hastadan 23 hastanın patolojiden haberi yoktu. GKD tanısı alan hastaların %15,1 oranının GKD tanısı almadığı tespit edildi. Kalça çıkığı olan hastalar cinsiyete göre göre karşılaştırıldığında Pearson ki-kare testine göre $p < 0,001$ olup kız çocuklarında anlamlı olarak yüksek tespit edildi.

Sonuç: GKD'li hastaların erken tanı alması ileri yaşlarda yaşayacakları geri dönüşümü olmayan kalça problemlerini ve ameliyatlarını önleyecektir. Acil hekimleri her ne şikâyetle gelirse gelsin özellikle iki yaş altı çocukların batin grafilerini incelerken GKD tanısı akıllarında bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: gelişimsel kalça dispazisi; doğumsal kalça çıkığı; kalıcı asetabular displazi

İletişim/Contact: Mehmet Cenk Turgut, Palandöken Devlet Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Erzurum • Tel: 0507 231 18 52 • E-mail: m.cenkurtugut@hotmail.com • Geliş/Received: 11.01.2020 • Kabul/Accepted: 23.11.2020

ORCID: Sultan Tuna Akgöl Gür, 0000-0002-4490-7267 • Mehmet Cenk Turgut, 0000-0002-8642-6824 • Ahmet Köse, 0000-0002-7744-1029 • Serdar Toy, 0000-0001-8074-4672

Giriş

Gelişimsel kalça displazisi (GKD), kalçayı oluşturan yapılarda doğum öncesi, doğum esnasında ya da doğum sonrası oluşan yapısal bozuklukların oluştuğu dinamik bir hastalıktır. Geçmişte doğumsal kalça çıkığı terimi femur başı çekirdeğinin doğumsal olarak asetabulumun merkezinde olmaması olarak tanımlanmaktaydı. Fakat bu durumun her zaman doğuştan ortaya çıkması nedeniyle “doğumsal kalça çıkığı” terimi yerine günümüzde artık “gelişimsel kalça displazisi (GKD)” terimi yaygın olarak kullanılmaktadır^{1,2}.

GKD görülme sıklığı ırklara, coğrafi bölgelere, bebek büyütme alışkanlıklarına, geleneklere ve pek çok etkene göre değişiklik göstermektedir. Bu nedenle literatürde bildirilen insidans çalışmaları bölgelere göre çok farklı sonuçlar göstermektedir. Yapılan çalışmalarda dünyada bu oranın %1–5 arasında değiştiği, Avrupa’da ise %1,5–2 arasında görüldüğü bildirilmiştir. Türkiye genelinde GKD insidansı %1–1,5 arasında bildirilmekle beraber, Türkiye’nin çeşitli bölgelerinden yapılan çalışmalar incelendiğinde %0,1–17 arasında bir sıklıktan bahsedilmektedir³. Bu yapılan çalışmalar bölgesel olarak GKD insidansının ne denli değiştiğini gözler önüne sermektedir^{4–6}.

GKD için pek çok risk faktörü tanımlanmıştır. Pozitif aile öyküsü, beyaz ırk, ilk doğan kız çocuğu, makadi duruş, çoklu gebelik, oligohidroamniyoz, tortikolis, pes ekinovarus, metatarsus adduktus ve kundaklama risk faktörleri arasındadır⁷. Yeni doğmuş bir bebeğin kalçalarının normal fizyolojik pozisyonu fleksiyon ve abduksiyondur. Bebeğin kalçalarının ekstansiyon ve adduksiyona zorlandığı durumlar GKD oluşumu için risk oluşturacaktır⁸.

Bu çalışmada, GKD şüphesi dışında ki nedenlerle çocuk acil servisine başvuran 12–24 aylık çocuk hastaların çekilen pelvis grafileri incelenerek rastlantısal GKD insidansının tespit edilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metot

Retrospektif olarak planlanan çalışmamıza 1 Mayıs 2016–9 Mart 2017 tarihleri arasında hastanemiz çocuk acil servisine çeşitli nedenlerle başvuran 12–24 ay arası çocuk hastalar dâhil edildi. Araştırma için, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 27 Aralık 2018 tarih ve 08/13 sayılı kararı ile onay alındı. Bu hastaların çekilen batın grafilerine dijital kayıt sisteminden ulaşıp, grafiler retrospektif olarak incelendi. İncelemede üç ortopedist ve bir

radyolog birbirlerinden bağımsız olarak kalça grafilerini değerlendirdi.

Ölçüm için kalça kadranları (Şekil 1), Shenton-Menard hattı (Şekil 2) ve asetabular indeks açısı (Şekil 3) incelenerek tanı konuldu. Hekimler tarafından ayrı ayrı incelenerek grafilere konulan tanılar karşılaştırılarak doğrulandı. GKD tanısı konulan hastalara ulaşılarak muayene ve bilgilendirme için hastaneye çağırıldı. İncelenen grafilerde daha önce GKD tanısı konulmamış fakat geriye dönük bu incelemede GKD tanısı konulan hastaların bu rastlantısal insidansı kayıt altına alındı. Herhangi bir sınıflama sistemi kullanmadığımız çalışmamızda hastaların yalnızca yaş ve cinsiyetleri göz önünde bulundurularak GKD var ya da yok olarak değerlendirildi. İstatistiksel analizlerde, frekans analizi için SPSS 23.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanıldı.

Bulgular

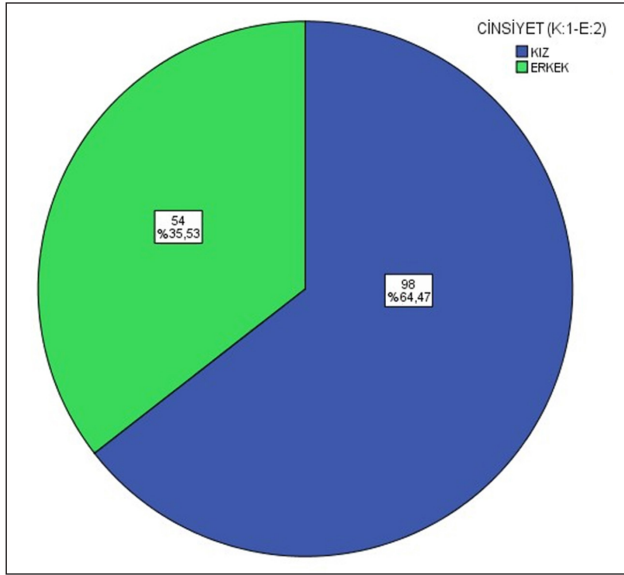
Hastaların demografik verileri incelendiğinde GKD tespit edilen kızların yaş ortalaması 14 ay iken erkeklerde ise 15 ay olarak saptandı.

Çalışma süresi içinde GKD dışı nedenlerle acile başvurmuş ve batın grafisi çekilmiş 12–24 aylık 1120 kız ve 947 erkek toplam 2067 hastanın retrospektif grafi incelenmesi yapıldı. İncelenen batın grafilerinden 17 hastanın kalçaları kaset alanında yer almadığı için ve altı hastanın da batın grafilerinde kötü çekim nedeniyle toplamda 23 hasta değerlendirme dışı bırakıldı. Toplamda 2044 değerlendirmeye alınan hastanın 152’sinde GKD varlığı saptandı. GKD saptanan 152 hastanın 98’i kız, 54’ü erkek idi. Bu hastaların 73’ünde bilateral kalçada (44 kız, 29 erkek) patoloji görüldü. Patoloji saptanan bu 152 hastadan 23 (15 kız 8 erkek) hastanın patolojiden haberi yoktu. Yapmış olduğumuz taramada, %15,1 oranından hastaya yeni GKD tanısı konuldu ve ailelerine haber verildi (Tablo 1). Daha önceden tanı almamış bu 23 hasta, toplam hastaların %1,1’ini oluşturmaktadır.

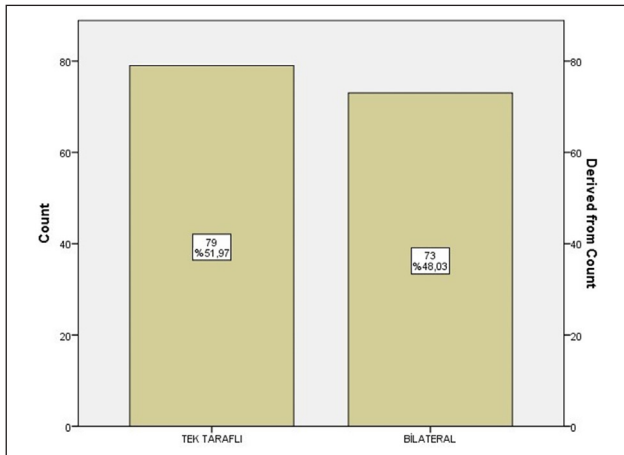
Kalça çıkığı tanısı konulan hastaların cinsiyete göre karşılaştırıldığında pearson ki-kare testi $p < 0,001$ olup kız çocuklarında anlamlı olarak yüksek tespit edildi.

Tartışma

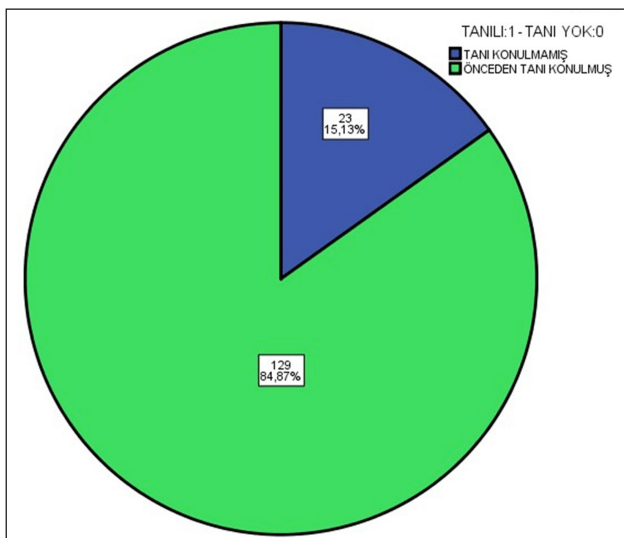
GKD, asetabulum ile femur başı arasındaki normal ilişkinin bozulmasıdır⁹. GKD tanısı femur başı kemikleşme merkezinin asetabulumun merkezinde yer aldığı, fakat asetabulumun örtümünün yetersiz olduğu



Şekil 1. Cinsiyetler arasındaki ilişki.



Şekil 2. Tek ve bilateral GKD tanısı almış olan hastaların ilişkisi.



Şekil 3. Daha önceden GKD tanısı olan ve olmayan hastaların ilişkisi.

hipoplazik vakalardan kalçanın muayene ile çıkartılabildiği vakalara; femur başı ve asetabulum arasındaki normal ilişkinin tamamen bozulduğu, femur başının asetabulumun tamamen dışında yer aldığı tam kalça çıkıklarına kadar varan geniş bir yelpazeyi içermektedir^{2,3}. Hilgenreiner hattı, Perkin hattı, Shenton-Menard hattı ve asetabular indeks açısı tanıda kullanılan direk grafi-deki ölçüm metotlarıdır⁸.

Erken tanı ve tedavinin GKD prognozunda çok önemli bir rolü olduğu aşikârdır. GKD insidansı dünyada ve ülkemizde azımsanmayacak kadar yüksektir. Erken tedavi edilmediğinde GKD'nin tedavi maliyeti, başarısı ve komplikasyon oranları çok artar hatta sakatlığa kadar neden olur^{2,10}.

Mulpuri ve ark.¹¹, yayımlamış oldukları makalede, geç GKD tanısı alan hastalarda nedenleri ortaya koymaya çalışmışlardır. Baş geliş ve kundaklamanın en sık nedenler arasında olduğunu göstermişlerdir.

Lindberg ve ark.¹², yapmış oldukları bir çalışmada hastaya bağlı olarak geç GKD tanısı alma nedenlerini araştırmışlardır. Ailenin sağlık sigortasının olmaması ve alt gelir grubunda olması geç tanı konmasında etkili olan faktörler olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, baş geliş, sağ kalçada GKD ve aile öyküsünün olmaması ile geç tanı arasında bağlantı olduğunu ortaya koymuşlardır.

Yenidoğan fizik muayenenin, GKD'nin tanısında birincil yaklaşım olmasına rağmen yalnız başına fizik muayenenin duyarlılığı sınırlıdır. Günümüzde ultrasonografi (US) kullanımı fizik muayeneye yardımcı olarak sıklıkla kullanılan bir yöntemdir¹³. GKD risk faktörü taşıyan ya da pozitif fizik muayenesi olan yeni doğanları US ile tarama gerekliliği konusunda fikir birliği oluşmuş ülkemizde de bu konuda tarama ve kayıt sistemi mevcuttur. Fakat bizim yaptığımız bu

Tablo 1. Hastaların demografik verileri

| Demografik değişkenler | | p değeri |
|------------------------|--|----------|
| Hasta sayısı | 152 | |
| Yaş (ortalama) | Kız 14 ay Erkek 15 ay | |
| Cinsiyet | Kız 98 (%64,5) Erkek 54 (%35,5) | p<0,001* |
| Taraf | Tek taraflı 79 (%52) Bilateral 73 (%48) | 0,685 |
| GKD tanısı | Var 129 (%84,9) Yok 23 (%15,1) | p<0,001* |

*p<0,001

rastlantısal insidans çalışması gösteriyor ki iki yaşına kadar tanı almamış azımsanmayacak kadar çok hasta bulunmaktadır. Bunun nedeni olarak ise ailelerin konu ile ilgili yeterli bilgiye sahip olmaması ve detaylı yeni-doğan muayenesi yapılmadığını düşünmekteyiz.

Alfonso ve ark.¹⁴, 2019 yılında yayınlamış oldukları makalede US taramasının pozitif fizik muayene bulgusu olan çocuklara ve pozitif aile öyküsü olan veya makat geliş doğum öyküsü olanlara uygulanmasını önermektedirler. Ortoloni testi pozitif olan çocuklara tedavi başlanmasını önermektedirler. İlk altı aylık tedavide pavlik bandajı¹⁵ kullanımını belirtilmiştir. Tedavi de kapalı veya açık cerrahi kararının kalça artrogramı ile karşılaştırılması gerektiğini belirtmişlerdir. Avasküler nekrozun en sık görülen komplikasyon olduğunu ve bunun da en sık nedeninin kalçaların aşırı abduksiyona alınması sonucunda gerçekleştiğini belirtmişlerdir.

Bu çalışmayla bildirdiğimiz yüksek oran gösteriyor ki acil hekimine ortopedi dışı şikâyetlerle başvuran hastaların batın grafileri incelenirken hekimlerin grafide yer alan kalça eklemlerini de değerlendirmeleri ile rastlantısal bir GKD tanısı koyabilmeleri mümkündür¹³. Bu hastalara rastlantısal olarak konulan GKD tanısıyla ortopedi doktoruna yönlendirilmeleri ileride yaşanacak ciddi sakatlıkları veya kalça problemlerini önleyebilecektir. GKD tanısı erken dönemde konulduğunda konservatif yöntemlerle çok yüksek başarı şansı ile tedavi edilirken, geç dönemde daha karmaşık, cerrahi gerektirebilecek ve uzun süren tedavi yöntemleri ile ancak tedavi edilebilmektedir. Erken tanı hastaların ileri yaşlarda yaşayacakları geri dönüşümü olmayan kalça problemlerini ve ameliyatlarını önleyecektir.

Sonuç olarak, acil serviste görevli hekimlerin her ne şikâyetle gelirse gelsin özellikle iki yaş altı çocukların batın grafilerini incelerken GKD tanısı akıllarında bulundurmalarıdır. GKD tanısı her zaman önemli bir sağlık sorunu olarak akılda tutulmalı, bu hastaların kalça grafilerinin de dikkatlice değerlendirilmesi, gerektiğinde konunun uzmanı olan hekimlere yönlendirilmesi oldukça önemlidir. Özellikle kız çocuklarında GKD insidansının daha fazla görüldüğü unutulmamalıdır. Hekimlerin pelvis grafileri incelerken rastlantısal olarak GKD şüphesi bile ileride bu çocukların ciddi problemler ile karşılaşmaması açısından önemli bir role sahiptir.

Kaynaklar

1. Hennrikus WL. Developmental dysplasia of the hip: Diagnosis and treatment in children younger than 6 months. *Pediatric annals* 1999;28(12):740–746.
2. Herring J. Elsevier Health Sciences; 2013. Tachdjian's Pediatric Orthopaedics E-Book: From the Texas Scottish Rite Hospital for Children [Google Scholar].
3. Doğruel H, Atalar H, Yavuz OY, Uraş İ, Günay C, Şayli U. Türkiye'de Gelişimsel Kalça Displazisi Sıklığının ve Tarama Programlarının Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 2008;28(3):357–360.
4. Mahan ST, Kasser JR. Does swaddling influence developmental dysplasia of the hip? *Pediatrics* 2008;121(1):177–178.
5. Bilgen S, Sarısözen B. Gelişimsel kalça displazisi Güncel Pediatri 2005;2:18–21.
6. Gent E, Clarke N. Joint replacement for sequelae of childhood hip disorders. *Journal of Pediatric Orthopaedics* 2004;24(2):235–240.
7. Noordin S, Umer M, Hafeez K, Nawaz H. Developmental dysplasia of the hip. *Orthopedic Reviews* 2010;2(2).
8. Rosen A, Gamble JG, Vallier H, Bloch D, Smith L, Rinsky LA. Analysis of radiographic measurements as prognostic indicators of treatment success in patients with developmental dysplasia of the hip. *Journal of pediatric orthopedics Part B* 1999;8(2):118–121.
9. Yılar S, Toy S, Kose M, Tuncer K, Ezirmik N, Aydın A, et al. Comparison of Open Reduction Alone and Open Reduction Plus Pemberton Osteotomy Techniques in the Treatment of Developmental Hip Dysplasia at Walking Age. *The Eurasian Journal of Medicine* 2019;51(3):228.
10. Kotlarsky P, Haber R, Bialik V, Eidelman M. Developmental dysplasia of the hip: What has changed in the last 20 years? *World journal of orthopedics* 2015;6(11):886.
11. Mulpuri K, Schaeffer EK, Andrade J, Sankar WN, Williams N, Matheney TH, et al. What risk factors and characteristics are associated with late-presenting dislocations of the hip in infants? *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2016;474(5):1131–1137.
12. Lindberg A, Bompadre V, Satchell E, Larson A, White K. Patient factors associated with delayed diagnosis of developmental dysplasia of the hip. *Journal of Children's Orthopaedics* 2017;11(3):223–228.
13. Duramaz A, Peker G, Arslan L, Bilgili MG, Erçin E, Kural C. Gelişimsel Kalça Displazisi Tanısında Kalça Ultrasonografisi: Bakırköy Tecrübesi. *Haseki Tıp Bülteni* 2014;52:262–267.
14. Vaquero-Picado A, González-Morán G, Garay EG, Moraleta L. Developmental dysplasia of the hip: update of management. *EFORT open reviews* 2019;4(9):548–556.
15. Pavlik A, Peltier LF. The functional method of treatment using a harness with stirrups as the primary method of conservative therapy for infants with congenital dislocation of the hip. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1992;281:4–10.



Evde Bakım Biriminden Hizmet Alan Hastaların Yakınlarında Ruhsal Sağlık Durumunun ve Bakım Yükünün İncelenmesi

Investigation of the General Mental Health Status and Caregiver Burden of Relatives of Patients Using Home Care Services

Rıdvan Doğan¹, Nevin Onan²

¹Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ortez Protez Bölümü, İstanbul; ²Karabük Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Psikiyatri Hemşireliği Ana Bilim Dalı Karabük, Türkiye

ABSTRACT

Aim: This study was carried out to examine the mental health status and care burden of relatives of patients receiving care from the home care unit.

Material and Method: This descriptive study was performed with the relatives of 102 patients who were served from the Home Care Unit of Karabük Training and Research Hospital between September and December 2018. The data were collected with a Participant Information Form, General Health Questionnaire-28 (GHQ-28) and the Burden Interview (BI). Data analyzed using descriptive statistics, Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis test, Spearman correlation analysis.

Results: 58.8% of the caregivers were female, 69.6% were married and the mean age was 42.96±13.69. The mean total score of GHQ-28 was 5.76±4.07. The mean total score of BI was 51.11±19.86. A weak positive correlation was found between the GHQ-28 total score and the BI score ($r=0.233$; $p=0.018$). It was found that 54.9% of caregivers were at risk for mental health, and 65.5% were over/overly burden of caring. According to age, gender, marital status and occupation, in GHQ-28 scores; a significant difference was found in the scores of caregiving burden according to financial problems, degree of closeness and gender of the patient.

Conclusion: Taking measures to reduce the burden of care is thought to be effective in protecting and improving mental health.

Key words: care giving burden; home care; mental health

ÖZET

Amaç: Bu çalışma evde bakım biriminden hizmet alan hastaların yakınlarının ruhsal sağlık durumları ve bakım verme yükünün incelenmesi amacıyla gerçekleştirildi.

Materyal ve Metot: Tanımlayıcı olan bu çalışma, Eylül-Aralık 2018 tarihleri arasında Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi Evde Bakım Biriminden hizmet alan 102 hastanın yakını ile gerçekleştirildi. Veriler Katılımcı Bilgi Formu, Genel Sağlık Anketi-28 (GSA-28) ve Bakım

Verme Yükü Ölçeği (BVYÖ) ile toplandı. Veriler tanımlayıcı istatistikler, Mann-Whitney U testi, Kruskal-Wallis testi, Spearman korelasyon analizi kullanılarak analiz edildi.

Bulgular: Katılımcıların %58,8'i kadın, %69,6'sı evli olup, yaş ortalaması 42,96±13,69'du. GSA-28 toplam puan ortalaması 5,76±4,07 ve bakım verme yükü puan ortalaması 51,11±19,86 olarak belirlendi. GSA-28 puanı ile bakım verme yükü puanı arasında pozitif yönde zayıf ilişki bulundu ($r=0,233$ $p=0,018$). Hasta yakınlarının %54,9'unda ruh sağlığı açısından risk saptanmış olup, %65,5'inde ileri/aşırı derecede bakım verme yükü olduğu saptandı. Yaş, cinsiyet, medeni durum ve mesleğe göre GSA-28 puanlarında; finansal sorun yaşama durumu, yakınlık derecesi ve hastanın cinsiyetine göre bakım verme yükü puanlarında anlamlı farklılık bulundu.

Sonuç: Bakım yükünü azaltacak önlemlerin alınmasının ruh sağlığının korunması ve geliştirilmesinde etkili olacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: bakım verme yükü; evde bakım; ruhsal sağlık

Giriş

Gün geçtikçe artan yaşlı nüfus ile birlikte toplumda kronik hastalıkların görülme oranının artmasıyla birlikte bakım gereksinimleri ortaya çıkmaktadır^{1,2}. Bu gereksinimlerin karşılanmasında yaşanan sorunlar sağlık hizmetlerine olan talebin de artmasına neden olmakla birlikte evde bakım hizmetlerine olan gereksinimi ortaya çıkarmıştır^{3,4}. Kamu kaynaklarının verimli kullanılması, sağlık harcamalarının kontrol altına alınması, yataklı tedavi hizmetlerinde giderlerin azaltılması açısından evde bakım hizmetleri önemli görülmektedir⁵⁻⁷. Yaşlı, engelli, kronik hastalığı olan veya iyileşme sürecindeki bireylerin kendi ortamlarında desteklenmesi,

İletişim/Contact: Nevin Onan, Karabük Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Psikiyatri Hemşireliği Ana Bilim Dalı, Karabük, Türkiye • **Tel:** 0532 737 65 18 • **E-mail:** nevinonan@karabuk.edu.tr • **Geliş/Received:** 20.02.2020 • **Kabul/Accepted:** 02.10.2020

ORCID: Rıdvan Doğan, 0000-0002-0879-1893 • Nevin Onan, 0000-0002-3688-507X

sosyal yaşama ayak uydurabilmelerinin sağlanması, yaşam kalitelerinin artırılarak toplumsal uyumun gerçekleştirilmesi evde bakım hizmetlerinin amaçları olarak belirtilmektedir^{3,5}. Evde bakım hizmetleri, bakıma gereksinim duyan bireyin aile üyeleri üzerindeki yükü hafifletmek için birey ve aileye sunulan psiko-sosyal, fizyolojik ve tıbbi destek hizmetleri ile sosyal hizmetleri içermektedir⁴.

Evde sağlık hizmetleri, ülkemizde ilk olarak Sağlık Bakanlığı'nın Resmi Gazete'de yayımladığı 10 Mart 2005 tarihli 25751 sayılı "Evde Bakım Hizmetleri Sunumu Hakkında Yönetmelik" ile uygulamaya girmiştir. Böylelikle evde sağlık hizmetleri Sağlık Bakanlığı'na bağlı özel sağlık kuruluşları aracılığıyla hizmet vermeye başlanmıştır. 1 Şubat 2010 tarihi itibarı ile de "Sağlık Bakanlığınca Sunulan Evde Sağlık Hizmetlerinin Uygulama Usul ve Esasları Hakkında Yönerge" kapsamında Sağlık Bakanlığı'na bağlı tüm sağlık kurum ve kuruluşları tarafından hizmet verilmeye başlanmıştır^{3,8}. 27 Şubat 2015 tarihinde ise "Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşları Tarafından Evde Sağlık Hizmetlerinin Sunulmasına Dair Yönetmelik" ile daha önce yayımlanan yönetmeliklerdeki eksikler ve sorunlar göz önüne alınarak evde sağlık hizmetlerinin sunumu yeniden düzenlenmiştir^{7,9}. Evde sağlık biriminden hizmet alan hastalar incelendiğinde; çoğunluğunun hareket, beslenme ve boşaltım aktivitelerini bağımsız olarak yapamadıkları; yatağa bağımlılık süresi arttıkça başı ülserinin oluşmasında artış olduğu; psikolojik, çevresel, egzersiz, enfeksiyon, hijyen ve sosyal iletişim alanlarında sorunlar yaşadıkları belirlenmiştir^{4,10,11,12}. Yaşanan bu sorunlar bakım gereksinimlerini arttırarak aile üyelerine ek sorumluluklar ve güçlükler getirmiştir. Evde sağlık birimlerinden destek almak bu süreçte başa çıkmada yardımcı olabilmekte ancak yine de hasta yakınlarının birçok sorun yaşayabilecekleri düşünülmektedir^{12,13}. Bakım verenlerin sorunlarını saptamak, bakım yükünü azaltmak, yaşam kalitesini arttırmak, iyilik halinin sürdürülmesine katkı sağlamak aile merkezli bakım açısından hemşirelerin sorumlulukları arasında yer almakla birlikte hasta ve hastaya bakım veren kişiye fiziksel, sosyal ve ruhsal katkı sağlaması açısından büyük önem taşımaktadır^{2,14-16}. Bakım veren hasta yakınlarının bakım yüküne ilişkin çalışmalar literatürde yer almaktadır^{4,13,15,17-20}. Ancak bakım verenlerin ruhsal sağlık durumlarıyla bakım yükünü birlikte inceleyen çalışmalar sınırlı sayıdadır²¹⁻²³. Hasta yakınlarının ruhsal sağlık durumları ile bakım yükü arasındaki ilişkinin belirlenmesinin evde bakım hizmetlerinin planlanması ve yürütülmesine katkı sağlayacağı

düşünülmektedir. Bu çalışmada evde bakım hizmeti alan hasta yakınlarının ruhsal sağlık durumlarını ve bakım verme yükünü belirlemek ve aralarındaki ilişkiyi incelemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Tanımlayıcı ve ilişki arayıcı tipte olan bu araştırma Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin Evde Bakım Birimi'ne kayıtlı hastaların evinde hasta yakınları ile görüşülerek yapıldı. Eylül – Aralık 2018 tarihleri arasında gerçekleştirilen araştırmanın evrenini planlanan zaman kesiti için bir önceki yıl aynı zaman diliminde Karabük İli Kamu Hastaneler Birliğine bağlı Evde Bakım Birimi tarafından aktif olarak hizmet verilen ve kronik hastalığı olan 170 hastanın yakını oluşturdu. Evreni bilinen araştırmalarda örneklem büyüklüğü hesaplama formülü ile %95 güven aralığında ve %5 hata payı ile araştırmanın örneklemini en az 101 kişi olarak belirlendi.

Araştırmanın örneklemini, araştırmaya dâhil edilme kriterleri doğrultusunda 102 hastanın yakınları oluşturdu. Hasta yakınının aktif olarak evde bakım biriminden hasta için hizmet alıyor ve hastaya en az iki ay süre ile bakım veriyor olması, hasta ile akrabalık ilişkisinin olması, okur-yazar olması, iletişim engeli bulunmaması, çalışmaya katılmayı kabul etmesi araştırmaya dâhil edilme kriterlerini oluşturdu.

Veri Toplama Araçları

Araştırmanın verileri, "Katılımcı Bilgi Formu", "Bakım Verme Yükü Ölçeği" ve "Genel Sağlık Anketi-28 (GSA-28)" kullanılarak toplandı.

Katılımcı Bilgi Formu; evde bakım hizmetlerinden yararlanan hastaların yakınlarının kişisel, mesleki, aile yapısını ve bakım verme ile ilgili durumlarını belirlemek amacıyla, literatür doğrultusunda hazırlanmış 14 sorudan oluşan bir formdur^{14,15,17}.

Bakım Verme Yükü Ölçeği (BVYÖ); bakım vermenin kişinin üzerine etkisi ve hastaya bakım verenlerin yaşadığı güçlükleri tespit etmek amacıyla geliştirilmiş ve 22 maddeden oluşmaktadır. Ölçek "hiçbir zaman", "nadiren", "bazen", "oldukça sık", "hemen her zaman" aralığında beş basamaktan oluşmakta ve Likert tipi değerlendirilmektedir. Ölçekten en az 0, en fazla 88 puan alınabilmektedir. Ölçekte yer alan maddeler genellikle sosyal ve duygusal alana yöneliktir. Ölçek puanının yüksek olması, yaşanan sıkıntının yüksek olduğu anlamına gelmektedir. Ölçek puanının 0 ile 20 arasında

olması az/hiç yük olmaması, 21 ile 40 arasında olması hafif/orta derecede yük, 41 ile 60 arasında olması orta/ileri derecede yük ve 61 ile 88 arasında olması aşırı yük olduğunu ifade etmektedir. İnci ve Erdem (2006)²⁴ tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılmış olup Cronbach alfa değeri 0,95 olarak bulunmuştur. Bu araştırma için de güvenilirlik kat sayısı 0,95 olarak hesaplandı.

Genel Sağlık Anketi-28 (GSA-28); 1972 yılında geliştirilmiş olup Kılıç (1996)²⁵ tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır. Ölçek daha çok psikiyatri dışı ortamlarda, toplum taramalarında psikiyatrik sorunları ve ruh sağlığını tespit etmek amacıyla geliştirilmiş ve 28 maddeden oluşmaktadır. Anket sorularının cevaplanması “Her zamankinden çok” ile “Çok daha kötü” aralığında dört basamaklı olarak değerlendirilir. İlk iki basamak sıfır, son iki basamak bir puan olarak değerlendirilir. Ölçekten 5’in altında puan alanlar “normal” olarak kabul edilir. 5 ve üzeri puan alanlar ise “riskli grup” olarak değerlendirilir. Puan arttıkça ruhsal sağlığın bozulma riski artmaktadır. Ölçekten en az 0 en çok 28 puan alınabilmektedir. GSA-28’de 4 alt boyut vardır. Her biri 7 maddeden oluşan alt boyutları sırasıyla; somatik semptomlar (A1-A7), anksiyete ve uykusuzluk (B1-B7), sosyal fonksiyonlarda bozulma (C1-C7) ve ağır depresyondur (D1-D7). Kılıç’ın (1996) yaptığı geçerlilik güvenilirlik çalışmasında GSA-28 için Cronbach alfa güvenilirlik kat sayısı 0,94’tür. Bu çalışmada ise güvenilirlik kat sayısı 0,73 olarak hesaplandı.

Veriler araştırmacı tarafından evde bakım hizmetlerinden yararlanan hastaların yakınlarından hasta evlerinde görüşülerek toplanmıştır. Hasta yakınlarından telefon ile randevu alınmış ve hasta yakınları evlerinde ziyaret edilerek veri toplama araçları uygulanmıştır. Birden fazla bakım veren varsa ve bakım verenler bakım yüklerini eşit ölçüde paylaşıyorsa bu kişilerden de veri toplanmış ancak belirli bir ücret karşılığında hizmet vererek bakım verenler ve hasta ile aynı evde yaşayıp bakım yükünü üstlenmeyenlerden veri toplanmamıştır. Beş hastanın yakını iletişim bilgileri alındıktan sonra hastaları vefat ettiği için, iki bakım veren veri toplama araçlarına eksik cevap verdiği için, bir bakım veren hasta yakını olmadığı ve 27 kişi telefonla randevuyu kabul etmediği için çalışmaya dâhil edilmemiştir.

Verilerin Değerlendirilmesi

Araştırmada elde edilen veriler, bilgisayar ortamında değerlendirilmiştir. Verilerin karşılaştırılmasında

uygun testlerin seçimi için Kolmogorov-Smirnov normallik testi yapılarak dağılımın normal olmadığı görüldü ($p < 0,05$) ve bu nedenle yapılan karşılaştırmalarda parametrik olmayan testler kullanıldı. İki kategoriye sahip değişkenlerle yapılan karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi, ikinden fazla kategoriye sahip değişkenlerde yapılan karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis testi, ikiden fazla kategoriye sahip değişkenlerde yapılan karşılaştırmalarda farkın hangi kategoriler arasında olduğunu tespit etmek amacı ile Bonferroni düzeltmesi uygulandı ve ikili karşılaştırma yapılarak Mann-Whitney U testi kullanıldı. İlişkiyi değerlendirmek için Spearman korelasyon analizi testi kullanıldı. Elde edilen bulgular %95 güven aralığında ve %5 anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

..... Olmayan Etik Kurul Komisyonu’ndan etik onay (28.03.2018 tarih ve 4/12 no.lu karar), Karabük İli Kamu Hastaneler Birliği’nden kurum izni alındı. Veri toplamaya başlamadan önce evde bakım hizmetlerinden yararlanan hastaların yakınlarına çalışma hakkında bilgi verilerek yazılı onam alındı. Araştırma kapsamında kullanılan GSA-28 ve BVYÖ için Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapan kişilerden mail aracılığı ile kullanım izni alındı ve araştırma sonunda bulgular evde bakım birimi ile paylaşıldı.

Bulgular

Çalışma kapsamına alınan hasta yakınlarının yaş ortalaması $42,96 \pm 13,69$ ve %58,8’inin kadın, hastaların yaş ortalamasının ise $68,93 \pm 12,90$ ve %67,6’sının kadın olduğu belirlenmiştir. Hasta yakınları ve hastalara ait diğer değişkenler Tablo 1 ve Tablo 2’de sunulmuştur.

Hasta yakınlarının GSA-28 toplam puan ortalaması $5,76 \pm 4,07$, BVYÖ puan ortalaması $51,11 \pm 19,86$ olup alt boyut puan ortalamaları Tablo 3’te verilmiştir. Hasta yakınlarının %54,9’unun ruh sağlığı açısından riskli grupta olduğu, %36,3’ünün ileri derecede ve %39,2’sinin ise aşırı derecede bakım verme yükü yaşadıkları belirlendi (Tablo 3).

GSA-28 ve BVYÖ arasında pozitif yönde zayıf derecede anlamlı bir ilişki bulundu ($r=0,233$ $p=0,018$). GSA-28 alt boyutları ile bakım verme yükünün ilişkisine bakıldığında somatik semptomlar ($r=0,203$ $p=0,040$) ve sosyal fonksiyonda bozulma ($r=0,321$ $p=0,001$) alt boyutları ile bakım verme yükü arasında pozitif yönde zayıf derecede anlamlı bir ilişki saptandı (Tablo 4).

Tablo 1. Hasta yakınlarının sosyodemografik özelliklerinin dağılımı

| Özellikler | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|---------------|--|-----------|
| Yaş | Ortalama \pm SS=42,96 \pm 13,69 Min-Max=21-78 | |
| Cinsiyet | Erkek | 42 41,2 |
| | Kadın | 60 58,8 |
| Medeni durum | Evli | 71 69,6 |
| | Bekâr | 22 21,6 |
| | Dul | 4 3,9 |
| | Boşanmış | 5 4,9 |
| Çocuk sayısı | Çocuk yok | 17 16,7 |
| | Bir veya iki | 52 51,0 |
| | Üç veya dört | 27 26,5 |
| | Beş veya altı | 3 2,9 |
| | Yedi ve üzeri | 3 2,9 |
| Eğitim durumu | Okuryazar | 7 6,9 |
| | İlköğretim | 27 26,5 |
| | Ortaöğretim | 40 39,2 |
| | Yükseköğrenim | 28 27,5 |
| Meslek | Ev hanımı | 29 28,4 |
| | Emekli | 12 11,8 |
| | Serbest meslek | 31 30,4 |
| | Memur | 13 12,7 |
| | Özel sektör | 17 16,7 |
| Gelir düzeyi | Asgari ücret altı | 33 32,4 |
| | Asgari ücret | 31 30,4 |
| | Asgari ücret üstü | 38 37,3 |

SS, standart sapma; Min-Max, minimum-maksimum.

Hasta yakınlarının yaşı ile GSA-28 toplam puan ($r=0,258$ $p=0,009$) ve sosyal fonksiyonda bozulma alt boyutu ($r=0,260$ $p=0,008$) arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmışken BVYÖ arasında bir ilişki bulunmadı. Bakım verme süresi ile bakım verme yükü, GSA-28 toplam puanı ve alt boyutları arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Bakım verilen hastaların yaşı ile GSA-28 toplam puan ve alt boyutlarında anlamlı bir ilişki bulunmamışken ($p>0,05$) BVYÖ toplam puan arasında negatif bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($r=-0,232$ $p=0,019$) (Tablo 4).

GSA-28 toplam puanında medeni duruma göre anlamlı fark bulunduğu ($c^2=7,561$ $p=0,001$), evlilerin ruh sağlığı ölçeği ortanca puanının (6,0) bekârlara (2,5) göre anlamlı olarak yüksek olduğu belirlendi. GSA-28 alt boyutlarından anksiyete ve uykusuzluk ($c^2=9,609$ $p=0,022$) ile sosyal fonksiyonda bozulma alt boyutlarında ($c^2=13,640$ $p=0,003$) medeni duruma göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. Farklılığa neden olan grubun bekârlar olduğu, bu grubun ortancasının hem boşanmışlar hem de evliler grubundan düşük olduğu belirlendi (Tablo 5).

Tablo 2. Evde bakım hizmeti alan hasta ve yakınlarının bakım verme ile ilgili özelliklerin dağılımı

| | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|--|--|-----------|
| Bakım süresi | Ortalama \pm SS=3,09 \pm 3,15 Min-Max=0,2-20 | |
| Hastanın yaşı | Ortalama \pm SS=68,93 \pm 12,90 Min-Max=38-98 | |
| Yakınlık derecesi | Oğlu | 27 26,5 |
| | Kızı | 23 22,5 |
| | Gelini | 16 15,7 |
| | Torunu | 14 13,7 |
| | Kardeşi | 5 4,9 |
| | Eşi | 17 16,7 |
| Finansal sorun yaşama durumu | Evet | 62 60,8 |
| | Hayır | 40 39,2 |
| Daha önce bakım verme durumu | Evet | 29 28,4 |
| | Hayır | 73 71,6 |
| Aynı anda başkasına bakım verme durumu | Evet | 12 11,8 |
| | Hayır | 90 88,2 |
| Bakım verende hastalık | Yok | 55 53,9 |
| | Bir tane | 31 30,4 |
| | İki tane | 13 12,7 |
| | Üç tane | 3 2,9 |
| Hastanın cinsiyeti | Erkek | 33 32,4 |
| | Kadın | 69 67,6 |
| Hastanın hastalık sayısı | Bir hastalık | 48 47,1 |
| | İki hastalık | 33 32,4 |
| | Üç ve üzeri hastalık | 21 20,6 |
| Hastada görülen hastalıklar* | SVO ^a | 20 19,6 |
| | Kanser | 13 12,7 |
| | KBY ^b | 7 6,9 |
| | Hipertansiyon | 25 24,5 |
| | Diyabet | 17 16,7 |
| | Alzheimer | 22 21,6 |

SS, standart sapma; Min-Max, minimum-maksimum.

* birden fazla cevap verilmiştir.

^a serebro vasküler olay.

^b kronik böbrek yetmezliği.

Tablo 3. GSA-28 ve BVYÖ toplam puan ve alt boyut puan ortalamalarının dağılımı

| Ölçekler | Ortalama \pm SS (Medyan) | Min-Max |
|---------------------------------|----------------------------|-------------|
| GSA-28 | | |
| Toplam puan | 5,76 \pm 4,07 (5,6) | 0-28 |
| Somatik semptomlar | 1,64 \pm 1,66 (1,0) | 0-7 |
| Anksiyete ve uykusuzluk | 1,97 \pm 1,95 (2,0) | 0-7 |
| Sosyal fonksiyonlarda bozulma | 1,62 \pm 1,66 (1,0) | 0-7 |
| Ağır depresyon | 0,51 \pm 1,05 (0,0) | 0-7 |
| BVYÖ | | |
| Toplam puan | 51,11 \pm 19,86 (55,0) | 0-88 |
| | Sayı | Yüzde |
| GSA-28 Ruh Sağlığı Riski | | |
| Risk yok (5 puan altı) | 46 | 45,1 |
| Riskli grup (5 puan üstü) | 56 | 54,9 |
| BVYÖ düzeyleri | | |
| Hiç yük yok | 10 | 9,8 |
| Orta derece yük | 15 | 14,7 |
| İleri derece yük | 37 | 36,3 |
| Aşırı derece yük | 40 | 39,2 |

GSA-28, Genel Sağlık Anketi-28; BVYÖ, bakım verme yükü ölçeği; SS, standart sapma; Min-Max, minimum-maksimum.

Tablo 4. GSA-28 toplam puan ve alt boyutları ile BVYÖ, hasta/hasta yakınının yaşı ve bakım süresi arasındaki ilişkiler

| | | BVYÖ | Hasta yakınının yaşı | Bakım verme süresi | Hastanın yaşı |
|-------------------------------|----|--------------|----------------------|--------------------|---------------|
| BVYÖ | r* | -- | -0,113 | -0,136 | -0,232 |
| | p | | 0,256 | 0,171 | 0,019 |
| GSA-28 toplam puan | r* | 0,233 | 0,258 | 0,117 | 0,143 |
| | p | 0,018 | 0,009 | 0,241 | 0,152 |
| Somatik semptomlar | r* | 0,203 | 0,102 | 0,030 | 0,092 |
| | p | 0,040 | 0,310 | 0,765 | 0,357 |
| Anksiyete ve uykusuzluk | r* | 0,045 | 0,182 | 0,085 | 0,021 |
| | p | 0,652 | 0,068 | 0,397 | 0,832 |
| Sosyal fonksiyonlarda bozulma | r* | 0,321 | 0,260 | 0,104 | 0,034 |
| | p | 0,001 | 0,008 | 0,298 | 0,733 |
| Ağır depresyon | r* | 0,069 | 0,034 | -0,018 | 0,203 |
| | p | 0,490 | 0,737 | 0,857 | 0,400 |

*Spearman korelasyon analizi; GSA-28, Genel Sağlık Anketi-28; BVYÖ, bakım verme yükü ölçeği.

Tablo 5. Hasta yakınlarının sosyodemografik özelliklerine göre GSA-28 ve BVYÖ toplam ve alt boyut puanlarının karşılaştırılması

| Bağımsız değişkenler | GSA-28 ve Alt Boyutlar | | | | | BVYÖ | |
|----------------------|---------------------------|--------------------|----------------------|----------------------------|--------------|-------------|--------|
| | Toplam puan | Somatik semptomlar | Anksiyete uykusuzluk | Sosyal fonksiyonda bozulma | Depresyon | Toplam puan | |
| | Medyan | Medyan | Medyan | Medyan | Medyan | Medyan | |
| Cinsiyet | Erkek (n: 42) | 6,0 | 1,0 | 2,0 | 1,0 | 0,0 | 55,0 |
| | Kadın (n: 60) | 5,0 | 1,0 | 2,0 | 1,0 | 0,0 | 56,5 |
| | Z | -0,662 | -2,422 | -0,703 | -0,876 | 0,446 | -1,350 |
| | p | 0,508 | 0,015 | 0,482 | 0,381 | 0,656 | 0,177 |
| Medeni durum | Evli (n: 71) | 6,0 | 1,0 | 2,0 | 1,0 | 0,0 | 56,0 |
| | Bekâr (n: 22) | 2,5 | 1,0 | 0,0 | 1,0 | 0,0 | 62,0 |
| | Dul (n: 4) | 6,0 | 1,0 | 1,5 | 2,0 | 0,0 | 41,0 |
| | Boşanmış (n: 5) | 8,0 | 2,0 | 2,0 | 3,0 | 0,0 | 70,0 |
| | χ^2 | 7,561 | 4,138 | 9,609 | 13,640 | 0,840 | 7,561 |
| | p | 0,001 | 0,247 | 0,022 | 0,003 | 0,840 | 0,056 |
| Çocuk sayısı | Çocuk yok (n: 17) | 5,0 | 1,0 | 2,0 | 1,0 | 0,0 | 59,0 |
| | Bir ve iki (n: 52) | 5,0 | 1,0 | 2,0 | 1,0 | 0,0 | 54,0 |
| | Üç ve dört (n: 27) | 6,0 | 1,0 | 2,0 | 1,0 | 0,0 | 54,0 |
| | Beş ve altı (n: 3) | 6,0 | 2,0 | 1,0 | 2,0 | 0,0 | 45,0 |
| | Yedi ve üzeri (n: 3) | 7,0 | 0,0 | 1,0 | 1,0 | 0,0 | 64,0 |
| | χ^2 | 2,406 | 1,640 | 0,746 | 2,635 | 2,183 | 4,946 |
| p | 0,662 | 0,802 | 0,946 | 0,621 | 0,702 | 0,293 | |
| Eğitim durumu | Okuryazar (n: 7) | 7,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 0,0 | 62,0 |
| | İlköğretim (n: 27) | 5,0 | 1,0 | 2,0 | 2,0 | 0,0 | 48,0 |
| | Ortaöğretim (n: 40) | 6,0 | 1,0 | 2,0 | 2,0 | 0,0 | 55,0 |
| | Yükseköğretim (n: 28) | 4,5 | 1,0 | 2,0 | 2,0 | 0,0 | 58,5 |
| | χ^2 | 0,301 | 0,458 | 0,628 | 0,412 | 0,027 | 1,584 |
| | p | 0,860 | 0,795 | 0,731 | 0,814 | 0,987 | 0,453 |
| Meslek | Ev hanımı (n: 29) | 6,0 | 2,0 | 1,0 | 1,0 | 0,0 | 62,0 |
| | Emekli (n: 12) | 4,6 | 0,5 | 2,5 | 1,5 | 0,0 | 52,0 |
| | Serbest meslek (n: 31) | 4,0 | 1,0 | 2,0 | 1,0 | 0,0 | 55,0 |
| | Memur (n: 13) | 4,0 | 1,0 | 2,0 | 1,0 | 0,0 | 56,7 |
| | Özel sektör (n: 17) | 6,0 | 1,0 | 2,0 | 1,0 | 0,0 | 54,0 |
| | χ^2 | 3,351 | 15,074 | 2,904 | 6,653 | 2,424 | 3,858 |
| p | 0,501 | 0,005 | 0,574 | 0,155 | 0,658 | 0,426 | |
| Gelir durumu | Asgari ücret altı (n: 33) | 5,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 0,0 | 54,0 |
| | Asgari ücret (n: 31) | 6,0 | 1,0 | 2,0 | 1,0 | 0,0 | 55,0 |
| | Asgari ücret üstü (n: 38) | 5,0 | 1,0 | 2,0 | 1,0 | 0,0 | 55,0 |
| | χ^2 | 0,065 | 0,968 | 1,992 | 0,589 | 0,014 | 0,096 |
| | p | 0,968 | 0,616 | 0,369 | 0,745 | 0,993 | 0,953 |

Z, Mann-Whitney U; χ^2 , Kruskal-Wallis; GSA-28, Genel Ruh Sağlığı Anketi; BVYÖ, bakım verme yükü ölçeği.

Tablo 6. Hasta yakınlarının bakım verme ile ilgili özelliklerine göre GSA-28 ve BVYÖ toplam ve alt boyut puanlarının karşılaştırılması

| Bağımsız değişkenler | | GSA-28 ve Alt Boyutlar | | | | | BVYÖ |
|--|----------------|------------------------|--------------------|----------------------|----------------------------|--------------|--------------|
| | | Toplam puan | Somatik semptomlar | Anksiyete uykusuzluk | Sosyal fonksiyonda bozulma | Depresyon | Toplam puan |
| | | Medyan | Medyan | Medyan | Medyan | Medyan | Medyan |
| Hasta ile yakınlık derecesi | Oğlu (n: 27) | 6,0 | 1,0 | 2,0 | 1,0 | 0,0 | 55,0 |
| | Kızı (n: 23) | 4,0 | 1,0 | 2,0 | 1,0 | 0,0 | 64,0 |
| | Gelini (n: 16) | 6,0 | 2,0 | 1,0 | 1,5 | 0,0 | 54,0 |
| | Torunu (n: 14) | 4,5 | 1,0 | 1,5 | 0,0 | 0,0 | 39,5 |
| | Kardeşi (n: 5) | 3,0 | 1,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 61,0 |
| | Eşi (n: 17) | 5,2 | 1,0 | 2,0 | 1,0 | 0,0 | 52,0 |
| | χ^2 | 17,335 | 8,962 | 1,868 | 7,203 | 1,890 | 11,764 |
| p | 0,466 | 0,111 | 0,867 | 0,206 | 0,864 | 0,038 | |
| Finansal sorun yaşama durumu | Evet (n: 62) | 6,0 | 1,0 | 2,0 | 1,0 | 0,0 | 61,5 |
| | Hayır (n: 40) | 4,05 | 1,0 | 2,0 | 1,0 | 0,0 | 42,0 |
| | Z | -1,455 | -2,353 | -0,769 | -2,232 | -0,393 | -4,306 |
| | p | 0,146 | 0,019 | 0,442 | 0,026 | 0,694 | 0,000 |
| Daha önce bakım verme durumu | Evet (n: 29) | 5,2 | 1,0 | 2,0 | 1,0 | 0,0 | 55,0 |
| | Hayır (n: 73) | 6,0 | 1,0 | 2,0 | 1,0 | 0,0 | 58,0 |
| | Z | -0,197 | -0,469 | -0,656 | -0,130 | -0,094 | -0,664 |
| | p | 0,844 | 0,639 | 0,512 | 0,897 | 0,925 | 0,507 |
| Aynı anda başkasına bakım verme durumu | Evet (n: 12) | 3,0 | 1,0 | 1,5 | 1,0 | 0,0 | 56,0 |
| | Hayır (n: 90) | 6,0 | 1,0 | 2,0 | 1,0 | 0,0 | 55,0 |
| | Z | -0,985 | -0,299 | -0,891 | -0,385 | -0,386 | -0,670 |
| | p | 0,324 | 0,765 | 0,373 | 0,700 | 0,699 | 0,503 |
| Bakım verilen hastanın cinsiyeti | Erkek (n: 33) | 6,0 | 1,0 | 2,0 | 1,0 | 0,0 | 62,0 |
| | Kadın (n: 69) | 5,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 0,0 | 54,0 |
| | Z | -1,677 | -0,805 | -2,078 | -0,866 | -0,153 | -2,222 |
| | p | 0,094 | 0,421 | 0,038 | 0,387 | 0,878 | 0,026 |

Z, Mann-Whitney U; χ^2 , Kruskal-Wallis; GSA-28, Genel Ruh Sağlığı Anketi; BVYÖ, bakım verme yükü ölçeği.

GSA-28'in sadece somatik semptomlar alt boyutunda ortanca puanı erkeklere göre kadınlarda anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($Z=-2,422$ $p=0,015$). Cinsiyete göre bakım yükünde anlamlı bir fark olmasına rağmen kadınların bakım verme yükü ortanca puanı (56,5) erkeklerinkine göre (55,0) daha yüksek bulundu (Tablo 5).

Hasta ile yakınlık derecesi, finansal sorun yaşama durumu, daha önce bakım verme durumu, şu an başkasına bakım verme durumu, hastanın cinsiyetine göre genel ruh sağlığı puanları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı (her biri için $p>0,05$) (Tablo 6).

Hastanın cinsiyeti ile bakım verenlerin GSA-28 alt gruplarına bakıldığında erkek hastalara bakım verenlerin anksiyete ve uykusuzluk ortanca puanları anlamlı derecede yüksekti ($Z=-2,078$ $p=0,038$). Bakım verme yüküne bakıldığında ise erkeklerin bakım verme yükü ortanca puanları (62,0) kadınlara göre

(54,0) anlamlı derecede yüksek bulundu ($Z=2,222$ $p=0,026$) (Tablo 6).

Finansal sorun yaşama durumunun GSA-28 alt boyutları açısından farkına bakıldığında somatik semptomlar ($Z=-2,353$ $p=0,019$) ve sosyal fonksiyonda bozulma ($Z=-2,232$ $p=0,026$) alt boyutlarında anlamlı fark tespit edildi ve finansal sorun yaşayanların puan ortancaları daha yüksek bulundu. Benzer olarak finansal sorun yaşayanların bakım yükü ortanca puanları (61,5) yaşamayanlarinkine (42,0) göre daha yüksekti ve bu fark ileri derecede anlamlıydı ($Z=-4,306$ $p=0,000$) (Tablo 6).

Evde bakım hizmeti alan hasta yakınlarının bakım yükü farkı yakınlık derecesi açısından anlamlı bulundu ($\chi^2=11,764$ $p=0,038$). Buna göre hastanın kardeşi olan hasta yakını ortanca puanının (61,0) torunu olan hasta yakını ortanca puanından (39,5) daha yüksek olduğu belirlendi (Tablo 6).

Tartışma

Bakım vermenin bireyler açısından oldukça stresli bir iş olduğu ve bakım verende fiziksel ve psikiyatrik hastalıklara neden olabilecek zahmetli ve yorucu bir süreç olduğu bildirilmiştir^{22,26}. Uzun süreli evde bakım veren hasta yakınlarının ruhsal sağlıklarında görülebilen bozulma ile birlikte bakım verenlerde oluşan duygusal ve fiziksel yük, anksiyete ve depresyon gibi psikolojik sorunlara neden olmakla birlikte hem hastada hem bakım verende gerginliğe yol açabilmektedir^{21,22,27}. Evde bakım hizmetinden yararlanan hasta yakınlarının genel ruhsal sağlık durumları ve bakım yüklerinin incelenmesi amacı ile yapılan bu çalışmada bakım verenlerin GSA-28 puan ortalamasının $5,76 \pm 4,07$ ve %54,9'unun da ruh sağlığı açısından riskli grupta olduğu; alt boyutlar açısından değerlendirildiğinde ise en fazla anksiyete ve uykusuzluk ile birlikte somatik semptomlar yaşadıkları belirlenmiştir. Bu sonuçlara göre evde bakım hizmeti alan hastalara bakım vermenin ruh sağlığı için bir risk oluşturduğu ve özellikle anksiyete ve somatik semptomlar deneyimlenmesine neden olabileceği söylenebilir. Farklı örneklem gruplarında yapılan çoğu çalışmada özellikle yaşlı ve kronik hastalığa sahip hastalara bakım verenlerde ruh sağlığının olumsuz olarak etkilendiği, depresyon ve anksiyete düzeylerinin yüksek olduğu, sosyal etkileşimlerde engellenmeler ve sorunlar yaşadıkları, somatik semptomlar ve sosyalleşme alt boyutlarındaki riskin yüksek olduğu ve duygusal güçlükler yaşadıklarının belirlenmiş olması çalışma sonuçları ile benzerlik göstermektedir^{21-2,28-33}.

Bakım Verme Yükü Ölçeği'nden alınabilecek puan seviyelerine göre değerlendirildiğinde hasta yakınlarının ölçekten aldıkları puan ortalaması orta/ileri derecede bakım yükü yaşadıklarını göstermektedir. Bu sonuca göre; bakım verdikleri hastaları için evde bakım biriminden hizmet alsalar da hasta yakınlarında bakım yükünün yüksek seviyelerde olduğu söylenebilir. Benzer olarak hasta yakınlarının bakım yükünü değerlendiren birçok çalışmada orta ve ileri derece bakım yükü belirlenmiştir^{14,17-20,34}.

Genel ruh sağlığı ile bakım verme yükü arasında pozitif yönde zayıf derecede anlamlı bir ilişki olduğu ve buna göre bakım yüküyle ruh sağlığında bozulma riskinin birlikte arttığı söylenebilir. Ayrıca somatik semptomlar ve sosyal fonksiyonlarda bozulma alt boyutu ile bakım verme yükü arasında anlamlı pozitif ilişki saptandı. Bu sonuca göre bakım verme yükünün bireyler üzerinde somatik yakınmalar oluşturduğu ve bireylerin sosyal hayatlarını önemli derecede etkilediği söylenebilir.

Bu bulgular ayrıca alt boyut alanlarında yaşanan sorunların da bakım yükünü arttırabileceği olarak yorumlanabilir. Yapılan bir çalışmada bakım verenlerin özgürlük eksikliği yaşadıkları, sosyal yaşamlarının zayıf olduğu, giderek toplumsal yaşamdan çekildikleri ve izole oldukları, özellikle ailelerin yarıya yakınının (%49,8) sosyal yaşamlarının etkilendiği bildirilmiştir³⁴. Japonya'da bakım verenler üzerinde yapılan bir çalışmada da bakım yükü ile depresif belirtiler arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur³³.

Hasta bireylere bakım verenlerde bakım yükü ciddi bir ekonomik ve sosyal yük getirmektedir. Bu nedenle bakım veren aile üyelerinde ciddi bir zorlanma ve bakım verme tükenmişliği yaşanmaktadır³⁵. Evde bakım hizmeti alan hasta yakınlarının yarısından fazlasının (%60,8) finansal sorun yaşadıkları ve ortalama bakım süresinin üç yıl sekiz ay olduğu belirlendi. Ayrıca finansal sorun yaşayanların daha fazla somatik semptom gösterdikleri ve sosyal fonksiyonlarda bozulma yaşadıkları aynı zamanda bakım verme yüklerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, finansal sorunların ruh sağlığını olumsuz etkileyebileceği, bakım yükü oluşturabileceği ve bakım verme süresinin uzunluğuna bağlı olarak finansal sorunların daha da artabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda bakım verme sürecinde birikimlerinden harcayanların oranı %68 olarak bulunmuştur^{36,37}. Bakım veren hasta yakınlarında hastane ve bakım masraflarının olması, bakım verme sonucu iş gücü kaybı nedeniyle finansal yük yaşamaktadırlar³⁸. Ayrıca bakım verenlerin iş verimliliği kaybı ile finansal sorun yaşama durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur³⁹. Bu çalışmaların sonuçları çalışma bulgularını ve düşüncemizi destekler niteliktedir.

Katılımcıların sosyodemografik özelliklerinin ruh sağlığını farklı derecelerde etkilediği; evlilerin ruh sağlığının daha olumsuz olduğu, kadınların daha fazla somatik semptom yaşadığı, yaş ilerledikçe sosyal fonksiyonlarda bozulma riskinin arttığı belirlenmiştir. Genel ruh sağlığı ile ilgili literatüre bakıldığında medeni durumun ruh sağlığını etkileyen bir etmen olduğu, genel anlamda kadınların kendilerini sözel ifade etmek yerine somatik yakınmaları daha fazla yaşadıkları görülmektedir^{40,41}. Bu açıdan bakıldığında bakım verenlerdeki bu sonucun beklendiği bir sonuç olduğu düşünülmektedir. Yaşın ilerlemesi ile birlikte fiziksel harekette azalma görülmekte ve yaşlılar sosyalleşmeden uzaklaşmaktadır. Özellikle bakım veren yaşlılarda sosyal fonksiyonda bozulma görülmesinin beklenen bir durum olduğu düşünülebilir.

Bakım verenin bakım yükünü etkileyen faktörler de değişkenlik göstermektedir. Bu çalışmada bakım verenin cinsiyeti, medeni durumu, yaşı, hastanın yaşı bakım yükünü etkilemezken bakım verme süresi arttıkça ve bakım verenin hastanın eşi ve torunu olması durumunda bakım yükünün azaldığı, erkek hastalara bakım verenlerin bakım yükünün daha fazla olduğu belirlenmiştir. Selçuk ve ark.¹⁴, kronik hastalığı olan hastalara bakım verenlerde yaptıkları araştırmada, hastanın yaşı ve bakılan sürenin artması ile bakım verme yükünde artışın olduğunu fakat bakım verenin yaşının bakım verme yükünü etkilemediğini, Chang⁴² yaş arttıkça bakım yükünün azaldığını belirtmişlerdir. Evli bakım verenlerin, ileri yaş grubundaki bakım verenlerin ve erkek hastaya bakım verenlerin bakım yükünün daha fazla olduğu saptanmıştır^{14,17,34,43-45}. Mevcut çalışma bulguları literatürle kısmen benzerlik göstermektedir. Hasta ve hasta yakınının gereksinimlerindeki farklılıkların ve evde bakım biriminden alınan hizmetin bu sonucu yaratmış olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak evde bakım biriminden hizmet alan hastaların yakınlarının bakım yükü yaşadıkları, ruh sağlığı açısından riskli bir grubu oluşturdukları, bakım yükü ile ruh sağlığının bozulma riski arasında pozitif bir ilişkinin olduğu belirlenmiştir. Hasta yakınlarında bakım yükünü azaltacak önlemlerin alınmasının ruh sağlığının korunması ve geliştirilmesinde etkili olacağı düşünülmektedir. Sonuçlar doğrultusunda psikiyatrik bakımın evde bakıma entegre edilmesi, hastalara aileyle birlikte holistik bakımın verilmesi, bakım verenlerin psikososyal açıdan desteklenmesine yönelik bireysel ve kurumsal girişimlerin geliştirilmesi önerilebilir.

Kaynaklar

1. Tekin Ç, Kara F. Dünyada ve Türkiye'de yaşlılık. Uluslararası Bilimsel Araştırmalar Dergisi 2018;3(1):219-29.
2. Işıl Ö, Onan N. Yaşlı ve demanslı bireye bakım verenlerde bakım yükü ve yaklaşımlar, T3. rkiye Klinikleri Dergisi 2016;2(1):74-80.
3. Yılmaz M, Sametoğlu F, Ahmeşe G, Tak A, Yağbasan B, Gökçay S ve ark. Sağlık hizmetinin alternatif bir sunum şekli olarak evde hasta bakımı. İstanbul Tıp Dergisi 2010;11(3):125-32.
4. Taşdelen P, Ateş M. Evde bakım gerektiren hastaların bakım gereksinimleri ile bakım verenlerin yükünün değerlendirilmesi. Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi 2012;9(3):22-9.
5. Özer Ö, Şantaş F. Kamunun sunduğu evde bakım hizmetleri ve finansmanı. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2012;3(2):96-103.
6. Bilge U, Elçioğlu Ö, Ünalacak M, Ünlüoğlu İ. Türkiye'de yaşlı evde bakım hizmetleri. Euras J Fam Med 2014;3(1):1-8.
7. Bahar Z, Beşer A. Evde Bakım, İstanbul: Akademi Basın ve Yayıncılık, 2017.
8. Altuntaş M, Yılmaz T, Güçlü Y, Öngel K. Evde sağlık hizmeti ve günümüzdeki uygulama şekilleri. Tepecik Eğitim Hastanesi Dergisi 2010;20(3):153-8.
9. T. C. Resmî Gazete. Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşları Tarafından Evde Sağlık Hizmetlerinin Sunulmasına Dair Yönetmelik 27 Şubat 2015 Cuma Resmî Gazete Sayı:29280, Ankara.
10. Çayır Y, Avşar ÜZ, Avşar Ü, Cansever Z, Khan AS. Evde sağlık hizmetleri alan hastaların özellikleri ve bakım verenlerin beklentileri. Konuralp Tıp Dergisi 2013;5(3):9-12.
11. Çatak B, Kılınç AS, Badıllıoğlu O, Sütlü S, Erkan Sofuoğlu A, Aslan D. Burdur'da evde sağlık hizmeti alan yaşlı hastaların profili ve evde verilen sağlık hizmetleri. Turkish Journal of Public Health 2012;10(1):13-21.
12. Akdemir N, Bostanoğlu H, Yurtsever S, Kutlutürkan S, Kapucu S, Canlı Özer Z. Yatağa bağımlı hastaların evde yaşadıkları sağlık sorunlarına yönelik evde bakım hizmet gereksinimleri. Dicle Tıp Dergisi 2011;38(1):57-65.
13. Raju RS, Kaur P, Pandian JD. Psychosocial problems, quality of life, and caregiver burden among stroke caregivers in India. Int J Stroke 2012;7(1):100-1.
14. Selçuk KT, Avcı D. Kronik hastalığa sahip yaşlılara bakım verenlerde bakım yükü ve etkileyen etmenler. SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2016;7(1):1-9.
15. Eğilli CS, Sunal N. Demanslı hastaya bakım verenlerin bakım yükü ve etkileyen etmenlerin belirlenmesi. Hemşirelik Akademik Araştırma Dergisi 2017;3(2):83-91.
16. İnan ŞF, Duman ÇZ. Şizofreni hastasına bakım verenlerin ruh sağlığını etkileyen faktörler: sosyodemografik değişkenler ve stresle başa çıkma tarzları. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi 2013;16(3):205-11.
17. Özgünay ŞE, Akça F, Karasu D, Kılıç İ. Yoğun bakım sonrası evde bakım gerektiren hastaların özellikleri ile bakım verenlerdeki hasta bakım yükü ve empati arasındaki ilişki. JARSS Anestezi Dergisi 2019;27(1):15-21.
18. Söğüt Ç, Erbay Dünder P. Evaluation of caregivers' burden of the patients receiving home health service in Manisa. Turk J Public Health 2017;15(1):37-46.
19. Yıldırım S, Engin E, Başkaya V. The burden of caregivers of stroke patients and the factors affecting the burden. Archives of Neuropsychiatry 2013;50(1):69-74.
20. Köse B, Akı E. Bakım veren bireylere yönelik geliştirilen bireysel ergoterapi eğitim programının yaşam kalitesine ve bakım veren yüküne yönelik etkinliğinin incelenmesi. Ergoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi 2019;7(2):71-8.
21. Ay S, Ünübol H, Ezer S, Omay O, Hızlı Sayar G. Yaşlı hastalara bakım verenlerin bakım verme yükleri ve başa çıkma biçimleri ile depresyon ve anksiyete düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. Family Practice & Palliative Care 2017;2(3):38-44.

22. Özyeşil Z, Oluk A, Çakmak D. Yaşlı hastalara bakım verme yükünün durumluk-sürekli kaygıyı yordama düzeyi. *Anatolian Journal of Psychiatry* 2014;15(1):39–44.
23. Harmancı P, Çetinkaya Duman Z. Şizofreni hastalarına bakım verenlerin yükleri ve ruhsal sağlık durumları arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Journal of Psychiatric Nursing* 2016;7(2):82–6.
24. İnci FH, Erdem M. Bakım verme yükü ölçeğinin Türkçe'ye uyarlanması, geçerlilik ve güvenilirliği. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 2008;11(4):85–95.
25. Kılıç C. Genel sağlık anketi: geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1996;7(1):3–9.
26. Zaybak A, Güneş Ü, İsmailoğlu EG Ülker E. Yatağa bağımlı hastalara bakım veren bireylerin bakım yüklerinin belirlenmesi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi* 2012;15(1):48–54.
27. Zhu W, Jiang Y. A Meta-analytic study of predictors for informal caregiver burden in patients with stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2018;27(12):3636–46.
28. Çatak B, Öner C, Kılınç AS, Sütü S, Şenbayram S. Yaşlılara evde bakım verenlerde ruhsal hastalık belirtisi sıklığı ve etkileyen faktörler. *Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi* 2012;2(3):105–8.
29. Kim H, Chang M, Rose K, Kim S. Predictors of caregiver burden in caregivers of individuals with dementia. *J Adv Nurs* 2012;68(4):846–55.
30. Liu J, Wang L, Tan J, Ji P, Gauthier S, Zhang YL et al. Burden, anxiety and depression in caregivers of veterans with dementia in Beijing. *Arch Gerontol Geriatr* 2012;55(3):560–3.
31. Sanyal J, Das S, Ghosh E, Banerjee TK, Bhaskar LS, Rao VR. Burden among Parkinson's disease care givers for a community based study from India. *Journal of the Neurological Sciences* 2015;358(1–2):276–81.
32. Sahadevan S, Namboodiri V. Depression in caregivers of patients with breast cancer: A cross-sectional study from a cancer research center in South India. *Indian Journal of Psychiatry* 2019;61(3):277–82.
33. Morimoto T. Caregiver burden and health-related quality of life among Japanese stroke caregivers. *Age and Ageing* 2003;32(2):218–23.
34. Kalıncara V, Kalaycı I. Yaşlıya evde bakım hizmeti veren bireylerde yaşam doyumu, bakım yükü ve tükenmişlik. *Yaşlı Sorunları Araştırma Dergisi* 2017;10(2):19–39.
35. Tuna HM, Olgun N. İnmeli hastalara bakım veren hasta yakınlarında görülen tükenmişlik durumunda algılanan sosyal desteğin rolü. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi* 2010;17(1):41–52.
36. Lee K, Martin P, Poon LW. Predictors of caregiving burden: impact of subjective health, negative affect, and loneliness of octogenarians and centenarians. *Aging & Mental Health* 2016;21(11):1214–21.
37. Yun YH, Rhee YS, Kang IO, Lee JS, Bang SM, Lee WS et al. Economic burdens and quality of life of family caregivers of cancer patients. *Oncology* 2005;68(2–3):107–14.
38. Yakar HK, Pınar R. Kanserli hastalara bakım veren aile üyelerinin yaşam kalitesi ve yaşam kalitesini etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi. *Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi* 2013;15(2):1–16.
39. Angioli R, Capriglione S, Aloisi A, Miranda A, de Cicco Nardone C, Terranova C et al. Economic impact among family caregivers of patients with advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25(8):1541–6.
40. Orak O. Ruhsal sağlık ve ruhsal hastalık. Gürhan N, ed. *Ruh sağlığı ve psikiyatri hemşireliği*. Ankara: Nobel, 2016;4–13.
41. Bal U, Çakmak S, Uğuz Ş. Anksiyete bozukluklarında cinsiyete göre semptom farklılıkları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 2013;22(4):441–59.
42. Chang HY, Chiou CJ, Chen NS. Impact of mental health and caregiver burden on family caregivers' physical health. *Arch Gerontol Geriatr* 2010;50(3):267–71.
43. Okoye UO, Asa SS. Caregiving and stress: Experience of people taking care of elderly relations in South-eastern Nigeria. *Arts and Social Sciences Journal* 2011;2(1):29–31.
44. Vaingankar JA, Chong SA, Abidin E, Picco L, Jeyagurunathan A, Zhang Y et al. Care participation and burden among informal caregivers of older adults with care needs and associations with dementia. *Int Psychogeriatr* 2016;28(2):221–31.
45. Yaşar EK. Yaşlıya evde bakım veren aile bireylerinin bakım yükü ve etkileyen faktörler. Yüksek Lisans Tezi. Ege Üniversitesi Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, İzmir, 2009.



Retroaortik Sol Renal Ven Basit Renal Kist Oluşumunda Predispozan Bir Faktör mü?

Is Retroaortic Left Renal Vein a Predisposing Factor in Simple Renal Cyst Formation?

Hasan Erdoğan

Aksaray Üniversitesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Aksaray, Türkiye

ABSTRACT

Aim: A retroaortic left renal vein (RLRV) passes between the abdominal aorta and the vertebra, and drains into the inferior vena cava. This causes compression of the left renal vein between the abdominal aorta and the vertebra, and increased pressure in the left renal vein. In this study, we aimed to evaluate whether increased pressure in the left renal vein is associated with simple renal cysts in patients with RSRV in abdominal computed tomography (CT).

Material and Method: This study was performed retrospectively by scanning the abdominal CT images between 2015–2019. A total of 198 patients with RLRV were included in the study. It was statistically evaluated whether there was a significant difference between the right and left kidney in terms of number and size of cysts.

Results: The mean age of the patients was 52.6±16.5 (19–90). There was no significant difference between the two kidneys in terms of number of cysts ($P=0.737$). There was a significant difference between the two kidneys in terms of cyst size ($P=0.012$). Cysts in the left kidney with RLRV were significantly larger.

Conclusion: In our study, while we could not find a significant difference between the two kidneys in terms of cyst numbers, we found that the size of the cysts in the left kidney with RLRV was significantly larger. This suggests that RLRV may not have an effect on formation of renal cyst, but may affect the size of the formed cysts.

Key words: retroaortic left renal vein; kidney; simple cyst; correlation

ÖZET

Amaç: Retroaortik sol renal ven (RSRV) abdominal aorta ile vertebra arasından geçerek vena cava inferiora drene olur. Bu durum, sol renal venin abdominal aorta ile vertebra arasında basıya uğramasına ve sol renal vende basınç artışına neden olur. Biz bu çalışmada, abdomen bilgisayarlı tomografi (BT)'de RSRV olan olgularda sol renal vendeki basınç artışının basit renal kistler ile ilişkili olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metot: Bu çalışma retrospektif olarak, 2015–2019 yılları arasındaki abdomen BT görüntüleri taranarak yapıldı. RSRV saptanan toplam 198 hasta çalışmaya dâhil edildi. Bu hastalarda sağ ve sol böbrek arasında kist sayısı ve boyutu açısından anlamlı fark olup olmadığı istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 52,6±16,5 (19–90) olarak saptandı. Kist sayıları açısından her iki böbrek arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($P=0,737$). Kist boyutu açısından ise her iki böbrek arasında anlamlı bir fark mevcuttu ($P=0,012$). RSRV'yi olan sol böbrekteki kistlerin boyutları anlamlı düzeyde daha büyüktü.

Sonuç: Çalışmamızda her iki böbrek arasında kist sayıları açısından anlamlı bir fark bulamazken, RSRV'ye sahip olan sol böbrekteki kistlerin boyutunun anlamlı olarak daha büyük olduğunu saptadık. Bu durum RSRV'nin renal kist oluşumunda etkisinin olmayabileceğini, fakat oluşan kistlerin boyutuna etki edebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: retroaortik sol renal ven; böbrek; basit kist; korelasyon

Giriş

Sol renal ven abdominal aortanın anteriorundan geçerek vena cava inferior (VCI)'a drene olurken, retroaortik sol renal ven (RSRV) abdominal aorta ile vertebra arasından geçerek VCI'ya drene olur¹. Bu durum, sol renal venin abdominal aorta ile vertebra arasında basıya uğramasına ve sol renal vende basınç artışına neden olur^{2,3}. Bu hastalarda sol renal vendeki basınç artışının, sol yan ağrısı, skrotal ağrı, inguinal ağrı ve mikroskopik hematüri gibi ürolojik semptomlara neden olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur^{2–5}. Ayrıca RSRV, sol böbrek cerrahisi düşünülen hastalarda klinik olarak önemlidir¹.

İletişim/Contact: Hasan Erdoğan, Aksaray Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Aksaray, Türkiye • **Tel:** 0506 473 02 25 • **E-mail:** dr.hasanerdogan@gmail.com • **Geliş/Received:** 25.02.2020 • **Kabul/Accepted:** 23.07.2020

ORCID: Hasan Erdoğan, 0000-0001-8109-8537

Basit renal kistler böbrekteki komplike olmayan ince duvarlı kistlerdir ve Bosniak I lezyonlar olarak da bilinirler⁶. Böbreğin en sık görülen lezyonlarıdır. Basit renal kistlerin çoğu asemptomatik olup, genellikle radyolojik incelemeler sırasında insidental olarak saptanırlar⁷. Basit renal kistler tek veya her iki böbrekte, bir veya birden fazla sayıda görülebilir⁸.

Literatürde daha önce RSRV'deki basınç artışının basit renal kistler ile ilişkili olup olmadığını değerlendiren bir çalışma yapılmamıştır. Biz, RSRV olan olgularda sol renal vendeki basınç artışının basit renal kistler ile ilişkili olabileceğini düşünerek, abdomen bilgisayarlı tomografi (BT)'de RSRV saptanan hastalarda her iki böbrek arasında kist sayısı ve boyutu açısından anlamlı fark olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metot

İnsan katılımcıları içeren bu çalışmanın tüm prosedürleri, kurumun ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına ve 1964 Helsinki Bildirgesi'ne ve daha sonraki değişikliklerine veya karşılaştırılabilir etik standartlara uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışma retrospektif olarak, kliniğimizde 2015–2019 yılları arasında abdomen BT tetkiki elde olunan hastaların görüntüleri taranarak yapıldı. Görüntüleme 64 detektörlü BT tarayıcı (Revolution CT, GE Healthcare, Waukesha, Wisconsin, ABD) kullanıldı. Hem kontrastlı, hem de kontrastsız abdomen BT görüntüleri incelendi. Çalışmaya 18 yaş üzeri hastalar dâhil edildi. Her iki böbrek arasında kist sayıları ve boyutları açısından karşılaştırma yapılabildiğinden dolayı, soliter böbreği olanlar, nefrektomili hastalar ve tek taraflı atrofik böbreği olanlar çalışmaya alınmadı. Bu kriterleri sağlayan ve RSRV saptanan toplam 198 hasta çalışmaya dâhil edildi. Bu hastalardan 123'ünün incelemesi kontrastsız, 75'inin incelemesi kontrastlı idi. Hastaların yaş ve cinsiyet gibi demografik bilgileri kaydedildi. Görüntüler abdomen BT raporlamada sekiz yıllık tecrübesi bulunan bir radyolog tarafından değerlendirildi. İnce kesit aksiyel görüntüler, koronal ve sagittal reformat görüntüler birlikte değerlendirildi. Tüm hastalarda her iki böbrek boyutu uzun aksta ölçüldü. Böbreklerdeki basit kistler taranarak, her iki böbrekte kaç adet kist olduğu saptandı. Renal kist saptanan olgularda her iki böbrekte en büyük kist çapları en geniş yerinden ölçüldü. Kortikal kistler nefronun distal tübülünden orijin alırken, parapelvik kistler lenfatik orijinli olduğundan, parapelvik kistler ölçümlere dâhil edilmedi⁶.

Hastaların BT tetkiki ile aynı veya yakın tarihte bakılmış olan serum kreatinin değerleri kaydedildi ve idrar tahlilinde hematüri olanlar saptandı.

Tüm istatistiksel analizler, SPSS paket programı (v.22) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, minimum-maksimum değerler ve persentil olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğini değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Pearson korelasyon katsayısı testi kullanıldı. RSRV'nin sol böbrekteki kist sayısı ve boyutu üzerindeki etkisini değerlendirmek için bu veriler, kontrol grubu olarak alınan aynı hastaların sağ böbrekleri ile karşılaştırıldı. RSRV'li hastalarda sağ ve sol böbrek arasında kist sayısı ve boyutu açısından anlamlı fark olup olmadığını değerlendirmek için Mann-Whitney U testi kullanıldı. $P < 0,05$ bulunan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

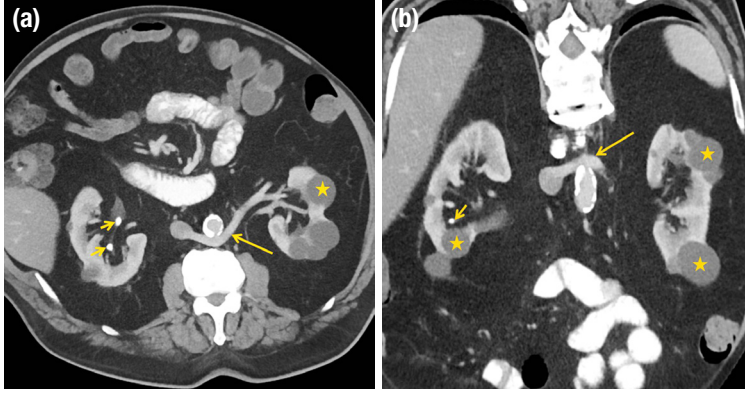
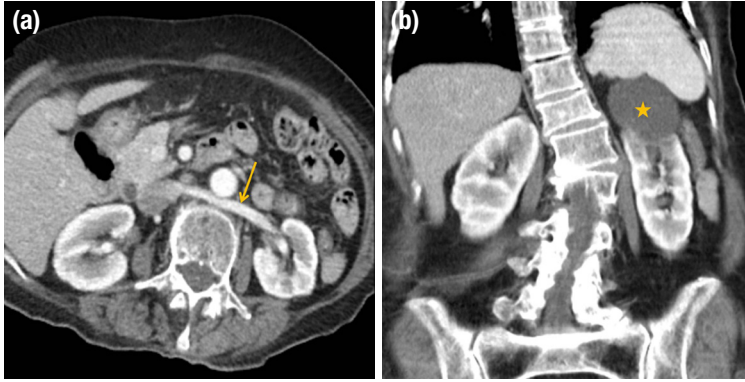
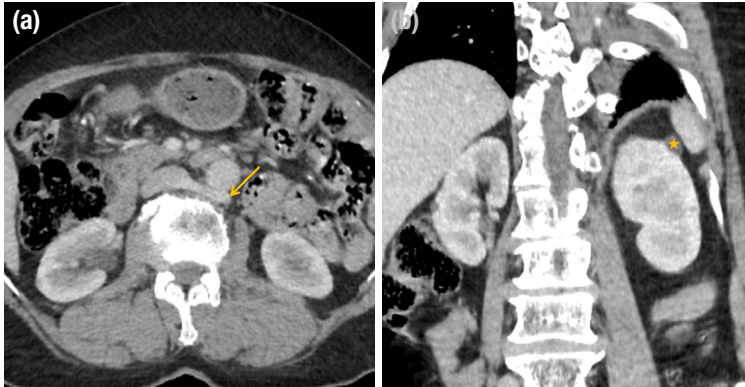
Hastaların 110'u (%55,6) kadın, 88'i (%44,4) erkekti. Hastaların yaş ortalaması $52,6 \pm 16,5$ (19–90) olarak saptandı. Hastaların serum kreatinin değerleri ortalama $0,93 \pm 0,58$ mg/dL olarak bulundu (Tablo 1). 29 (%14,6) hastada hematüri vardı. Hastaların 27'sinde (%13,6) bilateral, 24'ünde (%12,1) sadece sağ böbrekte, 28'inde (%14,1) ise sadece sol böbrekte kist vardı (Şekil 1–3). Hastaların sağ ve sol böbreklerine ait uzun aks boyutları, böbreklerdeki kist sayıları ve kist çapları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Korelasyon analizinde, yaş ile böbrek boyutu arasında anlamlı negatif korelasyon vardı ($P=0,007$; $r=-0,199$). Sağ ve sol böbrekteki kist sayıları birbiri ile korele idi ($P < 0,001$; $r=0,659$). Sağ ve sol böbrekteki en büyük kist boyutları da birbiri ile korele idi ($P < 0,001$; $r=0,713$).

RSRV olan hastaların sol böbrekteki kist sayıları ve boyutları istatistiksel açıdan aynı hastaların sağ böbrekteki kist sayıları ve boyutları ile karşılaştırıldı. Yapılan Kolmogorov-Smirnov testinde, böbreklerdeki kist sayıları ve kist boyutları normal dağılıma uymuyordu ($P < 0,05$). Bu sebeple bağımsız iki grup arasındaki farkı saptamak için non-parametrik bir test olan Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kist sayıları açısından her iki böbrek arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($P=0,737$). Kist boyutu açısından ise her iki böbrek arasında anlamlı bir fark mevcuttu ($P=0,012$). Tablo 2'de de görüldüğü üzere sol böbrekteki kist boyutları daha büyüktü.

Tablo 1. Cinsiyete göre hasta sayıları, yaş ortalamaları ve serum kreatinin değerleri

| Cinsiyet | Hasta sayısı | Yaş (ort. ± st. sapma) | Serum kreatinin değeri (mg/dL) |
|----------|--------------|------------------------|--------------------------------|
| Erkek | 88 (%44,4) | 49,4±17,8 | 1,02±0,56 |
| Kadın | 110 (%55,6) | 55,1±15,46 | 0,85±0,59 |
| Toplam | 198 (%100) | 52,6±16,5 | 0,93±0,58 |

**Şekil 1. a, b.** Elli altı yaşındaki erkek hastaya ait aksiyel (a) ve koronal reformat (b) abdomen BT görüntülerde retroaortik sol renal ven (uzun ok) ve her iki böbrekte çok sayıda basit kist (yıldızlar) görülüyor. Ayrıca sağ böbrekte majör kaliks ve pelvis yerleşimli taşlar (kısa oklar) mevcuttur.**Şekil 2. a, b.** Seksen yaşındaki kadın hastaya ait aksiyel (a) ve koronal reformat (b) abdomen BT görüntülerde retroaortik sol renal ven (ok) ve sol böbrek üst polde basit kist (yıldız) görülüyor.**Şekil 3. a, b.** Altmış iki yaşındaki kadın hastaya ait aksiyel (a) ve koronal reformat (b) abdomen BT görüntülerde retroaortik sol renal ven (ok) ve sol böbrek üst polde küçük boyutlu bir basit kist (yıldız) görülüyor.**Tablo 2.** Hastaların sağ ve sol böbreklerine ait uzun aks boyutları, her iki böbrekteki kist sayıları ve çapları

| | Taraf | Ortalama | Std. Sapma | Minumum | Maksimum |
|-----------------------------|-------|----------|------------|---------|----------|
| Böbrek uzun aks boyutu (mm) | Sağ | 105,5 | 11,6 | 55 | 136 |
| | Sol | 107,0 | 11,8 | 63 | 145 |
| Kist sayısı (adet) | Sağ | 0,53 | 1,21 | 0 | 8 |
| | Sol | 0,56 | 1,24 | 0 | 11 |
| En büyük kist çapı (mm) | Sağ | 17,6 | 7,4 | 5 | 40 |
| | Sol | 19,2 | 14,7 | 3 | 63 |

Tartışma

RSRV, sol böbreğin kanını aortun posteriorundan geçerek VCI'ya drene eden bir renal venin varlığı ile karakterize bir malformasyondur². RSRV, literatürde %0,5–4,3 arası bildirilen insidansı ile nispeten sık görülen bir venöz varyasyondur^{9–12}. Kesitsel görüntülemenin gelişmesinden sonra, asemptomatik hastalarda RSRV daha sık saptanmaya başlanmıştır. Sol renal venin embriyolojik gelişiminin daha kompleks olması, sağ renal vene göre klinik olarak daha fazla ve daha anlamlı varyasyonların ortaya çıkmasına neden olur¹³. Embriyolojik dönemde sol renal venin pre-aortik ve post-aortik dalları vardır. Normalde emriyogenezin ilerleyen dönemlerinde post-aortik dal oblitere olur ve pre-aortik dal açık kalarak sol renal veni oluşturur. RSRV'de ise pre-aortik dal oblitere olur, post-aortik dal açık kalır. Hem pre-aortik, hem de post-aortik dalın açık kalması ile oluşan sirkumaortik sol renal ven varyasyonu ise daha nadir görülür¹³.

Literatürde RSRV'in klinik önemini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. Arslan ve ark.⁴ RSRV olan olgularda, sol renal ven ve gonadal vendeki basınç artışının etkisini araştırmak için, bu hastalarda sol testiste varikosel değerlendirmişler ve insidansını %77 olarak saptamışlardır. Bunun varikoselin %15 olan toplumdaki insidansına göre çok yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Aktaş ve ark.⁵ RSRV çapı ile sol gonadal ven çapı arasında negatif bir korelasyon bulmuşlardır. Ayrıca RSRV saptanan kadın hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artmış pelvik konjesyon sendromu tespit etmişlerdir. Mendizabal ve ark.¹⁴, spesifik bir neden bulunamayan gross ya da rekürren hematurili olgularda artmış sıklıkta RSRV saptamışlar ve RSRV'deki basınçın glomerular basınç arttırarak hematuriyeye sebep olabileceğini düşünmüşlerdir. Takip ettikleri hastalardan RSRV'e stent konulan ve oto-transplantasyon yapılan iki hastada hematurinin tamamen düzeldiğini bildirmişlerdir. Ayrıca RSRV'nin sol renal ven ve gonadal vendeki basınç artışına bağlı olarak sol yan ağrısı, sol skrotal ve inguinal ağrı gibi klinik semptomlara sebep olduğu bildirilmiştir^{2,3}.

Basit renal kistler, böbreğin en sık görülen benign lezyonlarıdır. BT taraması yapılan tüm bireylerin yaklaşık %40'ında bulunur⁷. Bilinen risk faktörleri ilerleyen yaş ve erkek cinsiyettir^{6,7}. Basit renal kistler edinseldir. Kalıtsal olduğu ispatlanmamıştır⁸. Renal kistlerin oluşum patofizyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Nefronun distal tübülü üzerindeki divertikülün, kist oluşumu için başlangıç noktası olabileceği

düşünülmektedir⁶. Yapılan çalışmalarda RSRV ve hematuriyeli olan hastalarda sol renal vendeki basınç artışının retrograd olarak glomerüler basınç arttırdığı düşünülmüştür^{3,14}. Biz buradan yola çıkarak glomerül ve ven basınç artan bu olgularda tübül içi basıncın da artabileceğini varsayarak, tübül üzerinde oluşan divertiküllerden meydana geldiği düşünülen renal kistlerin oluşumunda RSRV'nin etkisi olabileceğini düşündük. Bu açıdan RSRV olan olgularda sağ ve sol böbrekteki kist sayıları ve boyutlarını karşılaştırdık. Çalışmamızda her iki böbrek arasında kist sayıları açısından anlamlı fark bulamazken, RSRV'ye sahip olan sol böbrekteki kistlerin anlamlı olarak daha büyük olduğunu gördük. Bu durum RSRV'nin neden olduğu basınç artışının renal kist oluşumunda etkisinin olmayabileceğini, fakat herhangi bir predispozan faktöre bağlı olarak oluşmuş mevcut kistlerin boyutuna etki edebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar vardı. En önemli kısıtlılık çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle, RSRV olan olgularda klinik semptomların bilinmemesiydi. Diğer bir kısıtlılık ise tüm BT görüntüleri tek radyolog tarafından değerlendirildi. Ayrıca BT incelemelerinin çoğunun taş protokolünde çekilmiş kontrastsız incelemeler olması çalışmamızdaki diğer bir kısıtlılıktı. Fakat radyoloji pratiğinde, RSRV ve basit renal kistler kolay saptanabildikleri için, bu durumun büyük bir kısıtlılık olmadığını düşünüyoruz. Biz kistlerin boyutunu değerlendirirken en geniş çapını ölçtük. Bunun yerine yapılabiliyorsa böbrekteki bütün kistlerin hacmini ölçerek, kistlerin toplam hacmini hesaplamak daha objektif bir yöntem olacaktır. Fakat bazı hastalarda çok fazla sayıda kist olması hacim hesaplamalarını güçleştirmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamız literatürde RSRV'deki basınç artışının basit renal kistler için predispozan bir etkisinin olup olmadığını değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmamızda RSRV olan olgularda sağ ve sol böbrekteki basit renal kist sayıları arasında anlamlı fark yokken, sol böbrekteki kistlerin boyutunun anlamlı olarak daha büyük olduğunu saptadık. Bu durum RSRV'nin renal kist oluşumunda etkisinin olmayabileceğini, fakat oluşan kistlerin boyutuna etki edebileceğini düşündürmektedir.

Araştırma Desteği

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur.

Kaynaklar

1. Karaman B, Koplay M, Ozturk E, Basekim CC, Ogul H, Mutlu H, et al. Retroaortic left renal vein: multidetector computed tomography angiography findings and its clinical importance. *Acta Radiol* 2007;48:355–360.
2. Nam JK, Park SW, Lee SD, Chung MK. The clinical significance of a retroaortic left renal vein. *Korean J Urol* 2010;51(4):276–280.
3. Satyapal KS, Kalideen JM, Haffjee AA, Singh B, Robbs JV. Left renal vein variations. *Surg Radiol Anat* 1999;21(1):77–81.
4. Arslan H, Etlik O, Ceylan K, Temizoz O, Harman M, Kavan M. Incidence of retro-aortic left renal vein and its relationship with varicocele. *Eur Radiol* 2005;15(8):1717–1720.
5. Aktaş F. Retroaortik sol renal venin klinik ve radyolojik önemi. *Anadolu Klin* 2019;24(1):38–41.
6. El-Merhi FM, Bae KT. Cystic renal disease. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2004;12(3):449–467.
7. Tada S, Yamagishi J, Kobayashi H, et al. The incidence of simple renal cyst by computed tomography. *Clin Radiol* 1983;34(4):437–439.
8. Laucks Jr SP, McLachlan MSF. Aging and simple renal cysts of the kidney. *Br J Radiol* 1981;54(637):12–14.
9. Trigaux JP, Vandroogenbroek S, De Wispelaere JF, Lacrosse M, Jamart J. Congenital anomalies of the inferior vena cava and left renal vein: evaluation with spiral CT. *J Vasc Interv Radiol* 1998;9(2):339–345.
10. Batur A, Karaköse S, Yavuz A. Left Renal Vein Anomalies in Routine Abdominal CT Scans. *Van Med J* 2015;22(3):185–7.
11. Reed MD, Friedman AC, Nealey P. Anomalies of the left renal vein: analysis of 433 CT scans. *J Comput Assist Tomogr* 1982;6:1124–1126.
12. Hayashi M, Kume T, Nihira H. Abnormalities of renal venous system and unexplained renal hematuria. *J Urol* 1980;124:12–6.
13. Satheesha Nayak B, Shetty SD, Rao Sirasanagandla S, Swamy Ravindra S, Kumar N, Jetti R, et al. Morphological and vascular variations of the left kidney: A case report. *OA Case Reports* 2013;2(10):98.
14. Mendizábal S, Román E, Serrano A, Berbel O, Simón J. Left renal vein hypertension syndrome. *Nefrologia* 2005;25(2):141–6.



Prenatal Dönemdeki Gebe Kadınların Gebeliğe ve Anneliğe Uyumu ile İlişkili Faktörler

Factors Associated with Pregnancy and Maternity Adjustment of Pregnant Women in the Prenatal Period

Pınar Döner Güner¹, Hande Bölükbaşı¹, Elif Tezcan¹, İlay Gözükara², Ali Ulvi Hakverdi³, Cahit Özer¹

¹Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Hatay; ²Prof. Dr. Turan Çetin Tüp Bebek Merkezi, Adana;

³Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Hatay, Türkiye

ABSTRACT

Aim: Pregnancy is an important period for both the women and their families due to occurring the many physiological and psychological changes. The adaptation levels of the pregnant to the alterations are related with her family and social environment during this period. Moreover, the adaptability of mother to these changes affects the mother-infant bonding positively. The aim of this study is to determine the factors associated with the adaptation to the pregnancy and motherhood of women during the prenatal period.

Material and Method: This descriptive research was conducted based on the data of 183 pregnant women, over 18 years of age. All of the data has been collected from the participants consulting to the outpatient clinics of Family Medicine and Gynecology and Obstetrics at a university hospital during between February and May 2018 through both the demographic questionnaire and the Lederman Prenatal Self Evaluation Scale (LPSES). The mean of the two groups were compared with t test and Mann-Whitney U test statistically, and also the averages of more than two groups were analyzed with the Kruskal-Wallis test.

Results: The educational statuses of the pregnant women were highest in primary school graduates (53.5%). The minimum total score of the LPSES was 107 and the maximum was 257 (mean=174). The comparison of LPSES mean scores for desiring and having information about pregnancy was statistically significant ($p=0.013$), ($p=0.029$).

Conclusion: The adaptation to the pregnancy and motherhood is related with desiring and having information about pregnancy, and the extending pre-pregnancy education to couples can lead to the improvements in the level of adaptation to the motherhood for the pregnant women.

Key words: maternal health; pregnant women; pregnancy; self-evaluation; adaptation, psychological

ÖZET

Amaç: Gebelik, pek çok fizyolojik ve psikolojik değişikliğin yaşandığı bir dönem olması nedeniyle hem kadınlar hem de aileleri için önemlidir. Gebenin değişimlere uyumunun düzeyi, ailesi ve sosyal çevresinin tutumları ile ilişkilidir. Ayrıca gebelikte yaşanan bu değişimlere annenin

uyum sağlayabilmesi, anne ve bebek bağlanmasını da olumlu yönde etkilemektedir. Bu çalışmanın amacı prenatal dönemdeki kadınların gebeliğe ve annelik rolüne uyumu ile ilişkili faktörleri belirlemektir.

Materyal ve Metot: Tanımlayıcı araştırma tipinde olan bu çalışma, üniversite hastanesinde Aile Hekimliği Polikliniği ile Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniklerine başvuran 18 yaş üzeri 183 gebe ile yürütülmüştür. Veriler Şubat 2018-Mayıs 2018 tarihleri arasında toplanmıştır. Veriler demografik soru formu ve Lederman'ın Prenatal Kendini Değerlendirme Ölçeği (LPKDÖ) ile elde edilmiştir. İki grubun ortalaması karşılaştırılırken t testi ve Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grubun ortalamaları karşılaştırılırken ise Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır.

Bulgular: Gebelerin öğrenim durumlarına bakıldığında en yüksek yüzde ile ilköğretim mezunu (%53,5) oldukları görülmüştür. LPKDÖ'den alınan toplam puan minimum 107, maksimum 257'dir (ortalama=174). LPKDÖ puan ortalamaları ile gebeliği isteme ve gebelikte ilgili bilgi alma durumları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,013$), ($p=0,029$).

Sonuç: Gebeliğe ve anneliğe uyum, gebelikte ilgili bilgi alma ve gebeliği isteme ile ilişkilidir. Eşlerin birlikte aldığı gebelik öncesi eğitimlerin yaygınlaştırılması gebelerin anneliğe uyum düzeyinde iyileştirme sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: anne sağlığı; gebe; gebelik; öz-değerlendirme; psikolojik adaptasyon

Giriş

Gebelik ve doğum fizyolojik bir olay olmasına rağmen kadınlar için önemli bir stres kaynağı olmaktadır. Fetal gelişim sürecinde anne ve fetus için çeşitli hormonal ve kimyasal değişiklikler ortaya çıkmaktadır ve gebelerin bu değişikliklere verdiği tepkiler değişebilmektedir¹. Gebe, eşi ve diğer aile üyeleri, gebeliğin her döneminde farklılaşan psikolojik ve sosyal değişiklikler

İletişim/Contact: Pınar Döner Güner, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Tayfur Sökmen Kampüsü Alaban, Antakya/Hatay, Türkiye • Tel: 0505 850 85 83 • E-mail: dr.pinar.doner@gmail.com • Geliş/Received: 26.03.2020 • Kabul/Accepted: 12.03.2021

ORCID: Pınar Döner Güner, 0000-0002-5245-5299 • Hande Bölükbaşı, 0000-0003-0052-1669 • Elif Tezcan, 0000-0002-1394-9667 • İlay Gözükara, 0000-0002-5212-0827 • Ali Ulvi Hakverdi, 0000-0002-9828-814X • Cahit Özer, 0000-0001-8828-2281

yaşamaktadırlar. Her bir aile ferdinin gebeliğe ve bebeğe dair üstleneceği yeni görevler ve roller olduğu için uyum süreci yaşanır. Gebenin fiziksel ve psikolojik durumuna uyumunu ise sosyal çevresi büyük ölçüde etkilemektedir. Sosyal çevrenin etkisini ise aile bireylerinin davranışları ile kültürel faktörler ve dini inanışlar belirlemektedir^{2,3}. Bu dönemi gebenin rahat geçirmesi doğacak çocuk açısından komplikasyonları azaltıp gebenin anneliğe uyumunu kolaylaştırabilir⁴. Gebelik ve anneliğin doğal olduğunu algılayan kadınların uyumu, algılayamayanlara göre daha kolay olmaktadır. Gebelik hakkında olumsuz algılar oluşturanlarda fiziksel, psikolojik problemler gözlenebilmektedir⁵⁻⁷. Gebenin kültür seviyesi, bireysel ve kişisel tecrübeleri, yaşam felsefesi, mutluluk derecesi ile gebeliğin istenip istenmemesi, sosyoekonomik durum, ailede başka çocuk olup olmaması, çocuk varsa yaşı, kadının olgunluğu ve doğuma hazır olma durumu kadının gebeliğe tepkisini ve uyumunu etkilemektedir^{8,9}.

Prenatal bakım, gebeliğin başlangıcından doğuma kadar geçen süreçte hem gebenin hem fetusun sağlığının korunması amacıyla belli aralıklarla muayene ve danışmanlık hizmetlerinin sunulması olarak tanımlanır. Doğum öncesi bakım, anne ve bebek sağlığının korunması kapsamında koruyucu sağlık hizmetlerinin en önemli bileşenlerinden birini oluşturmaktadır. Prenatal bakım ile gebenin ve fetüsün sağlığını korumanın yanı sıra gebenin yanlış alışkanlıklarının düzeltilmesi, kapsamlı danışmanlığın sağlanması, yeni bilgilerin kazandırılması, sağlığın geliştirilmesi, ailenin bebeğin getireceği sorumluluklara hazırlanması amaçlanmaktadır¹⁰. Prenatal dönemde gebeye sunulan sağlık hizmetinin verimliliği ve düzenli kontroller bu açıdan yararlı olmaktadır. Düzenli prenatal bakım ile gebenin anneliğe uyumunu ve durumunu kabullenmesini kolaylaştırabilmektedir. Bu çalışmanın amacı prenatal dönemdeki kadınların gebeliğe ve anneliğe uyumu ile ilişkili faktörleri belirlemektir.

Materyal ve Metot

Tanımlayıcı özellikteki araştırmaya, bir üniversite hastanesinin Aile Hekimliği ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniklerine başvuran, 18 yaş üzerinde Şubat 2018-Mayıs 2018 tarihleri arasında 183 gebe dâhil edilmiştir. Çalışma için Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2018/23 karar nolu onay alındıktan sonra çalışmaya başlanmıştır. Çalışmaya dâhil edilme kriteri olarak iki polikliniğe herhangi bir nedenle başvuran

18 yaş üzeri gebeler alınmıştır. Okuma yazma bilmeyen, Türkçe konuşamayan ve anlamayan, onam veremeyecek durumda psikolojik rahatsızlığı olan gebeler dahil edilmemiştir. Araştırma dönemi boyunca toplam 230 gebeye form doldurması teklif edilmiş olup çalışmaya katılmayı kabul eden ve soruları tamamen yanıtlayan gebe sayısı 183 olmuştur (Katılım oranı= %79,5).

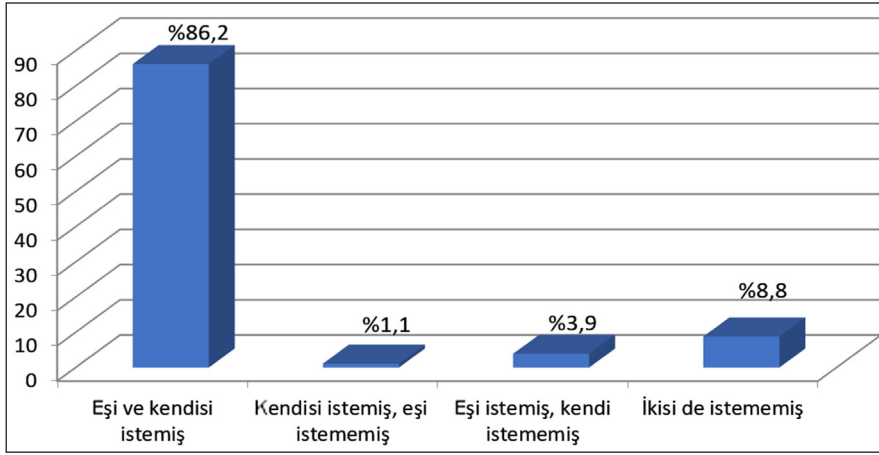
Veri Toplama Araçları

Çalışmada veri toplama formu ve Lederman'ın Prenatal Kendini Değerlendirme Ölçeği kullanılmıştır. Veri toplama formu, araştırmacılar tarafından literatür incelenerek geliştirilmiştir. Veri toplama formunda yer alan soruların anlaşılabilirliğini değerlendirmek ve ölçeğin ortalama doldurma süresinin belirlenmesi için 5 gebeye pilot uygulama yapılmıştır. Anlaşılması zor olan ifadeler yeniden düzenlenerek 5 gebe ile tekrar uygulanarak anlaşılabilirliği teyit edilerek form son haline getirilmiştir. Veri toplama formu ve ölçeğin uygulanması toplamda yaklaşık olarak 35 dakika sürmektedir.

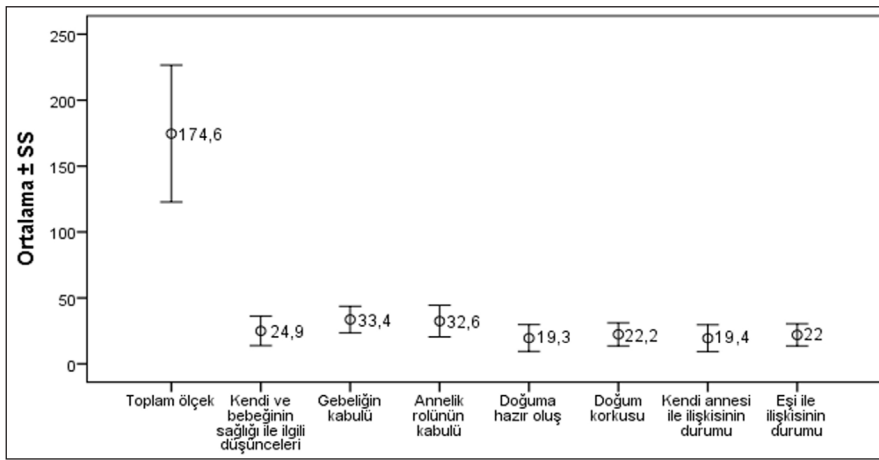
I. Veri toplama formu: Gebe ile ilgili sosyodemografik bilgiler, obstetrik öykü, tıbbi özgeçmiş, gebelik-doğum-emzirme hakkında bilgi, tutum ve davranışlara yönelik sorular yer almaktadır. Sosyodemografik veriler; gebenin yaşı, öğrenim durumu, çalışma durumu, ev halkı toplam geliri, aile tipini içeren sorulardan oluşmaktadır. Obstetrik öyküde; gebeliği anne ve babanın ayrı ayrı isteme durumları, gebelik kaybı, kaçınıcı gebelik olduğu, gebelik haftası, bebeğin cinsiyeti, şu anki gebeliğinde yaşadığı sağlık sorunlarını içeren sorular bulunmaktadır. Gebelik-doğum-emzirme ile ilgili bilgi, tutum ve davranışlara yönelik sorular ise; doğum ve emzirme konusunda bilgi alıp almadığı, bilgi kaynağı, doğum şekliyle ilgili tercihinin olup olmadığı, daha fazla bilgi ihtiyacı olup olmadığı şeklindedir.

II. Lederman'ın Prenatal Kendini Değerlendirme Ölçeği:

Lederman tarafından prenatal dönemde annelik uyumunu değerlendirmek amacı ile geliştirilen bu ölçekte 79 madde yer almaktadır¹¹. Dörtlü Likert özellikte olan ölçeğin geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasını, Beydağ ve Mete 2008 yılında yapmıştır¹². Ölçek 47'si ters yönlü madde ve toplam 7 alt boyut içermektedir: 1. Kendi ve bebeğinin sağlığı ile ilgili düşünceler, 2. Gebeliğin kabulü, 3. Annelik korkusu, 4. Doğuma hazır oluş, 5. Doğum korkusu, 6. Kendi annesi ile olan ilişki durumu, 7. Eşi ile ilişkisinin durumu. Ters yönlü maddelerin değerlendirilmesi ise tam tersi puanlama ile yapılmaktadır. Tüm maddelerden elde edilebilecek minimum puan 79 iken maksimum puan 316 puandır.



Şekil 1. Gebeliğin gebe ve/veya eşi tarafından istenme yüzdesi.



Şekil 2. Katılımcıların PKDÖ ve alt boyutlarına ait ölçeklerden aldıkları puan ortalamaları.

Ölçekten düşük puan alınması gebeliğe uyumun daha yüksek olduğunu ifade etmektedir.

Verinin Toplanması ve Analizi

Katılımcılara araştırmanın amacı sözel olarak anlatıldıktan sonra yazılı onam formları alınmıştır ve çalışma formlarının doldurulmasına başlanmıştır. Veri analizinde SPSS 21,0 paket programı kullanılmıştır. İki grubun ortalamasının karşılaştırmasında t testi ve Mann-Whitney U testleri, ikiden fazla grubun ortalamalarını karşılaştırmasında ise Kruskal-Wallis testi uygulandı.

Bulgular

Çalışmada yer alan katılımcıların %17,5'i 35 yaş ve üzerindedir. Gebelerin öğrenim durumlarına bakıldığında %59,5'i okuryazar, ilköğretim veya ortaokul mezunu, %40,5'i ise lise, üniversite veya üzeri mezundur. Gebelerin %18,6'sı gelir getiren bir işte çalışmaktadır. Gebelerin %88'i çekirdek tipi iken %12'si geniş aile tipine sahiptir. Katılımcıların %27,3'nün ilk gebeliğiyken

%14,6'sının ise beşinci ve üzeri olan gebelikleridir. Gebelerin %33,9'unda obstetrik öyküde düşük veya gebelik sonlandırılması mevcuttur.

Gebeliğin istenme durumu sorulduğunda; gebelerin %85,2'sinin şu an ki gebeliğini hem eşi hem kendisi istemiştir. Bunun yanı sıra gebelerin %13'ünde ise gebeliği her iki ebeveyn de istememektedir (Şekil 1).

Çalışmaya katılan gebelerin Lederman'ın Kendini Değerlendirme Ölçeğinden toplam aldıkları puan minimum 107 puan, maksimum 257 puandır.

Prenatal Kendini Değerlendirme Ölçeğinde yer alan alt boyutlar olan "kendi ve bebeğinin sağlığı ile ilgili düşünceleri", "gebeliğin kabulü", "annelik rolünün kabulü", "doğuma hazır oluş", "doğum korkusu" ve "kendi annesi ile ilişkisinin durumu" alt ölçeklerinden alınabilecek puan ortalamalarının maksimum sayısal değerleri sırasıyla 40,56,60,40,40,40,40 puandır. PKDÖ'den alınabilecek toplam puan ortalaması ise maksimum 316 puandır. Çalışmadaki katılımcıların aldıkları puanlar Şekil 2'de yer almaktadır.

Katılımcıların ölçekten aldıkları toplam puan ile sosyodemografik özellikleri arasındaki ilişki incelendiğinde; gebenin öğrenim durumu, eşinin öğrenim durumu, gebenin çalışma durumu, toplam gelir düzeyi, sosyal güvence varlığı ile ölçekten toplam aldıkları puan arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p=0,665$), ($p=0,994$), ($p=0,123$), ($p=0,788$), ($p=0,766$).

Katılımcıların Prenatal Kendini Değerlendirme Ölçeği puan ortalamaları, bağımsız değişkenlere göre karşılaştırılarak değerlendirilmiştir (Tablo 1). PKDÖ puan

ortalamaları arasında gebelikle ilgili bilgi alma durumu ve gebeliği isteme durumlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,013$), ($p=0,029$). “Gebelikle ilgili bilgi alanların” ve “İsteyerek gebe kalmaların” gebelik ve annelik uyumları diğerlerine göre daha iyidir. Ancak PKDÖ puan ortalamaları arasında öğrenim durumu, yaş, çalışma durumu, aile tipi, gelir durumu, sosyal güvence varlığı, gebelik sayısı ve gebelik haftalarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,527$), ($p=0,064$), ($p=0,908$), ($p=0,401$), ($p=0,106$) ($p=0,694$), ($p=0,621$), ($p=0,749$).

Tablo 1. Katılımcıların prenatal kendini değerlendirme ölçeği puan ortalamalarının bağımsız değişkenlere göre karşılaştırılması

| Bağımsız değişkenler | Kategoriler | Sayı (n) | Ortanca | Min-Max | p değeri |
|------------------------|--------------------------------|----------|---------|---------------|--------------|
| Yaş | 19 ve altı | 7 | 169,00 | 158,00–199,00 | 0,064 |
| | 20–25 yaş | 43 | 170,00 | 117,00–256,00 | |
| | 26–30 yaş | 40 | 170,00 | 107,00–211,00 | |
| | 31–35 yaş | 26 | 173,00 | 126,00–228,00 | |
| | 35 yaş ve üzeri | 30 | 181,50 | 138,00–257,00 | |
| Öğrenim durumu | Okuryazar | 8 | 165,00 | 107,00–228,00 | 0,527 |
| | İlkokul | 42 | 173,50 | 135,00–256,00 | |
| | Ortaokul | 37 | 173,00 | 136,00–230,00 | |
| | Lise | 39 | 170,00 | 117,00–230,00 | |
| | Üniversite ve üzeri | 20 | 172,00 | 122,00–257,00 | |
| Çalışma durumu | Çalışıyor | 26 | 171,50 | 122,00–257,00 | 0,908 |
| | Çalışmıyor | 120 | 172,50 | 107,00–256,00 | |
| Aile tipi | Çekirdek aile | 130 | 172,00 | 117,00–257,00 | 0,401 |
| | Geniş aile | 16 | 176,00 | 107,00–256,00 | |
| Gelir durumu | Kötü | 25 | 172,00 | 117,00–231,00 | 0,106 |
| | Orta | 88 | 173,50 | 107,00–256,00 | |
| | İyi | 29 | 168,00 | 122,00–213,00 | |
| | Çok iyi | 2 | 222,00 | 188,00–257,00 | |
| Sosyal güvence | Sosyal güvence yok | 1 | 181,00 | 181,00–181,00 | 0,694 |
| | Bağkur | 14 | 169,00 | 126,00–222,00 | |
| | Emekli sandığı | 15 | 173,00 | 122,00–230,00 | |
| | SSK | 79 | 173,00 | 107,00–257,00 | |
| | Özel sigorta | 9 | 167,00 | 117,00–211,00 | |
| | Yeşil kart | 28 | 173,00 | 138,00–256,00 | |
| Gebeliği isteme durumu | Eşi ve kendisi istemiş | 121 | 171,00 | 107,00–257,00 | 0,029 |
| | Kendisi istemiş, eşi istememiş | 2 | 130,00 | 122,00–138,00 | |
| | Eşi istemiş, kendi istememiş | 5 | 171,00 | 151,00–237,00 | |
| | İkisi de istememiş | 16 | 180,50 | 142,00–231,00 | |
| Gebelik sayısı | 1 | 40 | 170,50 | 117,00–256,00 | 0,621 |
| | 2 ve üzeri | 106 | 173,00 | 107,00–257,00 | |
| Gebelik haftası | 1. trimester | 18 | 173,00 | 147,00–237,00 | 0,749 |
| | 2. trimester | 41 | 171,00 | 122,00–256,00 | |
| | 3. trimester | 3 | 158,00 | 134,00–230,00 | |
| Bilgi alma durumu | Bilgi almış | 81 | 170,00 | 117,00–257,00 | 0,013 |
| | Bilgi almamış | 64 | 178,50 | 107,00–256,00 | |

Gebelik sayısı ve gebelik haftası ile ölçekten alınan toplam puan arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,744$), ($p=0,320$). Düşük veya gebelik sonlandırma ile ölçekten toplam aldıkları puan arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,832$).

Tartışma

Bu çalışmada gebelerin anneliğe uyumu, Lederman tarafından geliştirilmiş olan Lederman'ın Prenatal Kendini Değerlendirme Ölçeği ve sosyodemografik bilgi formu kullanılarak değerlendirilmiştir. Gebelik süreci, kadınlar için psikolojik ve fizyolojik değişimlerin yaşandığı bir dönemdir ve pek çok kadının gebeliğe uyumunu, doğuma hazır olmasını, eşiyle ilişkisini etkileyen bir dönemdir. Doğum öncesi gebeliğe uyumun iyi olması, doğum sonrası anneliğe uyumu artırması ve bebekle sağlıklı bağlanmayı kolaylaştırması açısından önemlidir. Bu çalışma, sağlık profesyonellerinin, gebelik ve fizyolojik ihtiyaçları konusundaki bilgilerinin yanı sıra gebelerin psikososyal olarak desteklenmeleri konusunda bilgi ve farkındalıklarının artmasına katkı sağlaması açısından önemlidir.

Bu çalışma sonucunda gebelerin gebeliğe uyumlarının aldıkları puanlar doğrultusunda olumlu yönde olduğu görülmektedir. Yıldırım ve ark.'nın yaptığı çalışmada ölçekten alınan toplam skor ortalaması $145,6 \pm 26,5$ olarak bulunmuştur. Her iki çalışmada da katılımcıların aldıkları puanlar gebeliğe adaptasyonlarının olumlu yönde olduğunu göstermektedir¹³. Literatürde yer alan çalışmalarda benzer olarak gebelik uyumun orta düzeyde olduğu görülmektedir¹⁴.

Gebelik ve annelik rolüne uyum çalışmaları sınırlı sayıda olmakla birlikte mevcut çalışmalarda prenatal dönem üzerinde durulmaktadır. Mercer tarafından yapılan çalışmada kadının annelik rolünü basamaklı ve karışık bir süreçle kazandığı, anne-bebek ilişkisinin gelişiminin prenatal dönemde başladığı bildirilmektedir¹⁵. Planlanmış bir gebelik kadınların gebeliğe uyumunda etkili olmaktadır. Literatürde gebeliğin istenen gebelik olması kadının gebeliğe ve anneliğe hazır olmasını sağladığı bildirilmektedir^{16,17}. Özkan tarafından ve Evcili ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda da planlanmış gebeliklerde, kadının annelik rolüne hazırlanmasının daha kolay olduğu görülmektedir^{18,19}. Benzer olarak Tran tarafından yapılan çalışmada istenmeyen gebeliklerin uyumu azalttığı tespit edilmiştir²⁰. Bu çalışmada anneliğe uyumlarının isteyerek gebe kalanların istemeyerek gebe kalanlara göre daha iyi olduğu görülmüştür. Göbel ve ark.'nın sistematik

derlemelerinde anksiyetenin anne-bebek bağlanması üzerine olumsuz etkisi üzerinde durulmaktadır²¹. Gebeliği isteyenlerin gebelikte yaşanan anksiyete gibi değişimlere daha kolay adapte olabildiği, özellikle eşi ile beraber planlanmış gebeliklerde aile ve çevre desteğini de daha çok alarak yaşanan zorlu süreci psikolojik olarak daha kolay geçirebildiği düşünülmektedir.

Tortumluoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada planlayarak gebe kalanların öz-bakım gücü puan ortalamaları planlamayanlardan daha yüksek bulunmuştur. Öz-bakım gücü puan ortalaması yüksek olan kadınların, gebelik uyumunu daha kolay sağladığı görülmektedir²². Lederman tarafından yapılan çalışmada ise gebeliği zor kabullenen kadınların gebelik ve annelik uyumlarının daha zor olduğu ve daha fazla doğum korkusu yaşadıkları bildirilmektedir¹¹.

Bu çalışmada da benzer şekilde öz bakım gücü ile gebelik uyumu ilişkili bulunmuştur. Kadınların öz bakım güçlerinin gebelik öncesi iyi bir seviyede olmasının, gebeliği planlamalarına, gebeliği istemelerine ve gebelik uyumunun da yüksek olmasına etki ettiği düşünülmektedir.

Literatürde kadının gebeliğe uyumunda etkili bir diğer faktörün aile yapısı olduğu görülmektedir. Ailedeki birey sayısının fazla olması birbirlerine yeterince vakit ayıramamaya neden olabilmekte ve eşler arasındaki ilişkiyi olumsuz etkileyebilmektedir¹¹. Demirbaş ve ark. tarafından yapılan çalışmada çekirdek aileye sahip olanların gebeliğe uyum düzeyi daha yüksektir¹⁴. Pirinçci ve ark. tarafından yapılan çalışmada da gebeliğe uyum sağlama ve gebeliği kabullenmenin çekirdek aileye sahip kadınlarda daha iyi olduğu bulunmuştur²³. Bu çalışmada aile tipi ile gebelik uyumu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu farklılığın nedeni katılımcıların büyük çoğunluğunun çekirdek tipi aileye sahip olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Elkin tarafından yapılan çalışmada annenin bağlanma düzeyine, çalışma durumu, gelir durumu ve gebelik haftasının etki ettiği bildirilmektedir. Aynı çalışmada yaş, eğitim durumu, istemli gebelik, gebelik sayısı, yaşayan çocuk sayısı ve aile tipinin etki etmediği gösterilmektedir²⁴. Mutluguş ve ark. tarafından yapılan çalışmada gelir durumunun uyum üzerine etkisi olduğu vurgulanmaktadır²⁵. Bu çalışmada gebelerin öğrenim durumu, yaş, çalışma durumu, gelir durumu, sosyal güvence varlığı, gebelik sayısı ve gebelik haftalarının etkili olmadığı tespit edilmiştir. Bu farklılığın farklı bölgelerde ve sayılarda katılımcılarla çalışılmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada gebelik sayısının ve gebelik haftasının uyum üzerine etkisi olmadığı tespit edilmiştir. Literatürde benzer olarak gebelik haftasının annelik ve gebelik üzerine uyumda etkisi olmadığı bildirilmektedir²⁵. Aba tarafından 70 gebe üzerinde yapılan çalışmada gebelik sayısı ve uyum üzerinde etki saptanmamıştır²⁶. Zimerman ve ark. tarafından yapılan çalışmada da gebelik sayısının annelik ve gebelik üzerine uyum olmadığı tespit edilmiştir²⁷.

Çalışmanın kısıtlılıklarını; katılımcıların tek bir merkezden olması nedeniyle farklı bölgeleri temsil etmemesi ve çoğunluğunu çekirdek tipi aile olması oluşturmaktadır. Daha fazla sayıda katılımcının olduğu, farklı yaş gruplarının, farklı sosyoekonomik grupların ve farklı aile tiplerinin temsil edildiği örneklemeler daha farklı sonuçlar getirebilir.

Sonuç olarak, gebelik hakkında bilgi alma durumu; gebelik ve annelik uyumu üzerine etkili bir faktör olarak saptanmıştır. Bundan dolayı sağlık profesyonellerince kadınlara verilecek gebelik öncesi eğitimlerin yaygınlaştırılması, gebelikle alakalı detaylı bilgilendirilme yapılması, olası komplikasyonların anlatılması gerekmektedir. Danışmanlık hizmetinin kapsamlı sunularak gebe desteklenmelidir. Böylece gebenin bilgi düzeyi ve farkındalığı artarak anneliğe uyum düzeyinde iyileştirme sağlanabilir.

Gebelik ve annelik uyumunda etkili bir faktör olan gebeliği isteme durumu üzerinde durulması önemlidir. Koruyucu sağlık hizmetleri kapsamında eşlerin aile planlamasına birlikte karar vermesi ve uygun doğum kontrol yöntemlerinin anlatılması ile planlı bir gebelik sağlanarak gebelerin anneliğe ve gebeliğe uyum düzeyi artırılabilir. Bu kapsamda aile planlaması ve gebelik eğitimlerinin eşlerle birlikte verilmesi önerilmektedir. Bununla birlikte gebelik sürecinde eş ve aile desteğinin sağlanması ile annenin fizyolojik, psikolojik ve sosyal gereksinimlerinin karşılanacaktır ve annenin sürece uyum düzeyine olumlu etki edecektir.

Kaynaklar

1. Aksay Y, Gülhan YB, Saygın N, Körükcü Ö. Gebelerin Psikososyal Sağlıkları Doğum Tercihini Etkiler mi? Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2017;6(4):138–145.
2. Çalık K, Aktaş S. Gebelikte depresyon: sıklık, risk faktörleri ve tedavisi Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar. Current Approaches In Psychiatry, 2011;3:142–162.
3. Nelson AM. Transition to motherhood. Journal of Obstetric and Gynecologic Nursing 2003;32(4):465–77.

4. Özkan S. Kadın Hastalıkları ve Doğum Psikiyatrisi, Psikiyatrik Tıp Merkezi Yayınları 2010;203–207.
5. Beydağ KD. Doğum Sonu Dönemde Anneliğe Uyum ve Hemşirenin Rolü. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni 2007;479–84.
6. Gozuyesil EY, Sirin A, Cetinkaya S. Gebe kadınlarda depresyon durumu ve bunu etkileyen etmenlerin incelenmesi. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi 2008;3:40–62.
7. Sunal N, Demiryay A. Gebe Kadınların Algıladıkları Fiziksel ve Emosyonel Yakınmalar. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi 2009;4(12):99–110.
8. Taşpınar A. Normal Gebelik. Şirin A, Kavalak O. (Ed.). Kadın Sağlığı. (1. bs.) İstanbul: Bedray Yayıncılık 2008;557–60.
9. Burroughs A, Leifer G. Maternity Nursing an Introductory Text (8. nd Ed), Philadelphia Saunders Company 2001. p.49–71.
10. Sönmez Y. Doğum Öncesi Bakım Hizmetleri. STED 2007;16(1):9–12.
11. Lederman R, Wels K. Psychosocial adaptation to pregnancy: seven dimensions of maternal role development. In: Psychosocial Adaptation to Pregnancy 3rd ed. New York: Springer 2009. p.1–38.
12. Beydağ KDT, Mete S. Prenatal Kendini Değerlendirme Ölçeğinin Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2008;11(1):19–24.
13. Yıldırım H, and Erci B. Correlation between the parenthood self-efficacy of pregnant women and their prenatal adaptations in a middle-income country. Journal of Public Health 2018;26(6):709–716.
14. Demirbaş H, Kadioğlu H. Prenatal Dönemdeki Kadınların Gebeliğe Uyumu ve İlişkili Faktörler. MÜSBED 2014;4(4):200–206.
15. Mercer RT. Nursing support of the process of becoming a mother. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2006;35(5):649–651.
16. Durualp E, Kaytez N, Girgin BA. Evlilik doyumu ve maternal bağlanma arasındaki ilişkinin incelenmesi. Anadolu Psikiyatri Derg 2017;18(2):129–138.
17. Küçükçaya B, Süt HK, Öz S, Sarıkaya NA. Gebelik Döneminde Çiftler Arası Uyum ve Prenatal Bağlanma Arasındaki İlişki. ACU Sağlık Bil Derg 2020;11(1):102–110.
18. Evcili F, Bekar M, Yurtsal B, Abak G, Tali B, Temel S. Doğum Sonu Dönemdeki Kadınların Annelik Rolüne Hazıroluşluk Durumlarının ve Özgüvenlerinin Değerlendirilmesi. Sted 2018;27(1):56–61.
19. Özkan H, Polat S. Annelik davranışını öğrenme süreci ve hemşirelik desteği. Bozok Tıp Dergisi 2011;3:35–39.
20. Tran CN. Defining the role of caregivers in promoting maternal adaptation in unintended pregnancies. Boston College University Libraries, 2012. <http://hdl.handle.net/2345/2642> Erişim tarihi: 08.09.2020.
21. Göbel A, Stuhmann LY, Harder S, Markwort MS, Mudra S. The association between maternal-fetal bonding and prenatal anxiety: an explanatory analysis and systematic review. J Affect Disord 2018;(239):313–327.

22. Tortumluoğlu G, Okanlı A, Erci B. Gebelerin aile ortamını algılamaları ile öz bakım gücü arasındaki ilişki. Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2003;6(1):24–36.
23. Piriñçi E, Polat A, Kumru S, Korođlu A. Bir üniversite hastanesinde doğum yapan kadınların doğum öncesi bakım alma durumu ve etkileyen faktörler. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2010;11(2):1–7.
24. Elkin N. Gebelerin Prenatal Bağlanma Düzeyleri ve Bunları Etkileyen Faktörler. Sted 2015;24(6):230–236.
25. Mutlugüneş E, Mete S. Gebelikte bulantı kusma ile annelik rolü ve gebeliğin kabulü arasındaki ilişki. Cumhuriyet Hemşirelik Dergisi 2013;2(1):8–14.
26. Aba YA, Kömürcü N. Antenatal education on pregnant adolescents in Turkey: prenatal adaptation, postpartum adaptation, and newborn perceptions. Asian Nursing Research 2017;11:42–49.
27. Zimerman A, McK Doan H. Empathy: It's Relationship To Prenatal Attachment and Previous Parenting Experience. Int. J. Prenatal and Perinatal Psychology and Medicine 2008;20(1/2):29–41.



Gebe Okulları Doğum Korkusunu Azaltmada Etkili Bir Uygulama mıdır?

Is Pregnant Schools an Effective Application in Reducing Fear of Birth?

Abdullah Tok¹, Hilal Sakalioğlu²

¹Kabramanmaraş Sütçü İmam Üniversite Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı; ²Sağlık Bakanlığı, Kabramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Kabramanmaraş, Türkiye

ABSTRACT

Aim: In the period when the woman's life passes into the adult period, although the pregnancy period is a physiological change, it is important because it covers psychological and social changes. Pregnancy is also called "developmental crisis" and "situational crisis" and it is a change process that requires the management of these crises in the family. Especially the first pregnancies can be perceived as a fearful process as it contains many unknowns together. In this study, our aim is to determine the level of anxiety and fear related to birth and post-education fears of expectant mothers who applied to pregnant information classes we created in our institution.

Material and Method: It was planned prospectively to evaluate the effectiveness of pregnant school in overcoming birth fears by reaching pregnant women by phone after training and after birth, after obtaining data for 1000 pregnant women face to face question and answer.

Results: 30.4% of our pregnant women who applied to the pregnant information class are high school graduates, 85.5% are not working, 88.4% are health assured, 68.2% are living in the city center, the number of rural residents is low (6.5%), 48% is 1 It was determined that 98.6 had previous birth in hospital. It was determined that the majority of the applicants (69.2%) had concerns about pregnancy and delivery, the worries were more (35.9%), birth fear and less (29.3%) concerns about the health of the baby. It was found that pain at birth was frightening (81.4%), they did not have a planned method to cope with birth pain (85.2%), and the delivery room environment was mostly perceived as frightening.

Conclusion: It has been determined that the reasons for applying to pregnant information classes are to have knowledge about the birth and postpartum period, to learn the methods of comfortable delivery, to learn the exercises and to reduce their anxiety.

Key words: pregnancy fears; fear of birth; pregnant education

ÖZET

Amaç: Kadın hayatının erişkin dönemine geçtiği süreçte gebelik dönemi her ne kadar fizyolojik bir değişim olmasına rağmen, psikolojik ve sosyal değişimleri de kapsadığı için önem taşımaktadır. Gebelik, 'gelişimsel kriz' ve "durumsal kriz" olarak da adlandırılmakta olup, ailece bu krizlerin yönetimini gerektiren bir değişim sürecidir. Özellikle ilk gebelikler birçok bilinmeyi bir arada barındırdığı için korkulu bir süreç olarak da algılanabilmektedir Bu çalışmada amacımız kurumumuzda oluşturduğumuz gebe bilgilendirme sınıflarına başvuran anne adaylarının doğumla ilgili endişe ve korku düzeylerini ve eğitim sonrası korkularını belirlemektir.

Materyal ve Metot: 1000 gebeye yüz yüze soru cevap şekline veriler elde edilmesi arkasından eğitim ve doğum sonrasında telefon ile gebelere ulaşarak gebe okulunun doğum korkularının yenmesinde etkinliğinin değerlendirilmesi prospektif olarak planlandı.

Bulgular: Gebe bilgilendirme sınıfına başvuran gebe kadınlarımızın %30,4'ünün lise mezunu, %85,5'inin çalışmadığı, %88,4'ünün sağlık güvencesinin olduğu, %68,2'sinin il merkezinde oturduğu, kırsal kesimden gelenlerin sayısının düşük (%6,5), %48'inin gebelik sayısının 1 olduğu, %98,6'sının daha önceki doğumunu hastanede yaptırdığı tespit edildi. Başvuranların çoğunluğunun (%69,2) gebelik ve doğumla ilgili endişelere sahip, endişelerin daha çok (%35,9) doğum korkusu ve daha az oranda (%29,3) bebeğin sağlığı ile ilgili endişeler olduğu tespit edildi. Doğumda ağrı çekmenin korkuttuğu (%81,4), doğum ağrısı ile baş etmek için planlanan bir yöntemlerinin olmadığı (%85,2), doğumhane ortamının çoğunlukla korkutucu olarak algılandığı tespit edildi.

Sonuç: Gebe bilgilendirme sınıflarına başvuru nedenlerinin doğum ve doğum sonrası dönem ile ilgili bilgi sahibi olmak, rahat doğum yapmanın yöntemlerini öğrenmek, egzersizleri öğrenmek ve endişelerini azaltmak nedeniyle olduğu tespit edildi. Tüm dünyada ve ülkemizde dikkatleri üzerine çekmeye başlayan, kurulması aşamasında çok fazla ekonomik yük ve çaba gerektirmeyen gebe eğitim sınıflarının yaygınlaştırılarak daha geniş kitlelere ulaşması, bu konu ile farkındalığın artırılmasının önemli olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: gebelik korkuları; doğum korkusu; gebe eğitimi

İletişim/Contact: Abdullah Tok, Kabramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Kabramanmaraş, Türkiye • Tel: 0532 201 11 12 • E-mail: abdullabtok@windowslive.com • Geliş/Received: 27.03.2020 • Kabul/Accepted: 12.10.2020

ORCID: Abdullah Tok, 0000-0003-0998-5531 • Hilal Sakalioğlu, 0000-0003-2148-932X

Giriş

Gebelik dönemi her ne kadar fizyolojik bir değişim olmasına rağmen, psikolojik ve sosyal değişimleri de içerdiği için kadın hayatında büyük bir önem taşımaktadır¹. Gebelik, 'gelişimsel kriz' ve "durumsal kriz" olarak da adlandırılmakta olup, sadece gebe kadının kendisinin değil, aile bireyleriyle birlikte bu krizlerin yönetimini gerektiren bir değişim sürecidir². Özellikle ilk gebelikler birçok bilinmeyi bir arada barındırdığı için korkulu bir süreç olarak da algılanabilmektedir³.

Gebelik süreci fizyolojik bir süreç olmasına rağmen, birçok bilinmeyi ve korkuları da barındırdığı için bu süreçte anne ve baba adayları prenatal bakım ve yardım alma çabasında olurlar. Ulaşabildikleri sağlık kuruluşları, bu konu ile ilgili kitaplar, doğuma hazırlık sınıflarına katılmak gibi aktiviteler bu çabalardan birkaçıdır². Üreme yaşındaki kadınların önde gelen ölüm ve sakatlık nedenlerinin gebelik, doğum eylemi ve sonrası dönemde oluşan komplikasyonlar olduğu bilinmekte olup, bu durumun birçok gelişmekte olan ülke için önemli bir halk sağlığı problemi olduğu bilinmektedir. Anne ölüm oranının çok boyutlu bir kalkınma göstergesi olup üreme sağlığının hizmet sunum kalitesi ile yakından ilişkili olduğu görülmektedir. Her yıl dünyada 400.000 civarında anne ölüm vakaları bildirilmektedir⁴. 'Barselona Anne Hakları Bildirgesi' her kadının üreme sağlığı, gebelik, doğum ve yeni doğan bakımı konusunda eğitim ve bilgi alma hakkının olduğunu belirtmektedir⁵.

Doğum öncesi bakım (DÖB) anne/bebek sağlığını koruma ve geliştirme amacıyla anne ve fetüsün gebelik süresince düzenli aralıklarla izlenerek muayenelerinin yapılması, acil durumlarda gerekli müdahalelerin yapılması, eğitilmiş sağlık personeli tarafından izlenmesi ve gerekli önerilerde bulunulması olarak tanımlanmaktadır⁶. DÖB'nin amacı, hem anne hem de bebeğin sağlığını korumak ve geliştirmek, gebelik öncesi olan veya gebelik döneminde oluşan sağlık sorunlarının erken dönemde tanınarak tedavisinin yapılması, böylece maternal, fetal ve neonetal mortalite ve morbiditenin azaltılmasıdır⁷. Bu amaçla oluşturulan gebe bilgilendirme sınıfları, verdikleri eğitimlerle, anne adaylarına gebelik, doğum ve doğum sonrası dönem hakkında bilgi sahibi olmalarını ve bilinçli doğum yapma, normal doğum eylemi, ağrı yönetimi ve 'anne' rollerini benimsemeleri konularında bilgi ve beceri kazandırma amaçları doğrultusunda oluşturulmuştur⁸.

Bu çalışmada amacımız kurumumuzda oluşturduğumuz gebe bilgilendirme sınıflarına başvuran anne adaylarının doğumla ilgili endişe ve korku düzeylerini belirlemektir.

Materyal ve Metot

Sağlık bakanlığı Necip Fazıl Şehir Hastanesi Kadın hastalıkları ve doğum bölümüne başvuran 2018 Haziran ayından itibaren 1000 gebenin gebelik süreci, doğum ve doğum sonrası dönem hakkındaki bilgilerini değerlendirmek amacıyla ve bu gebelerimize yapılan eğitimler hakkında yapılan bir anket çalışmasıdır. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 13 Temmuz 2018 tarih ve 2018/12 sayılı oturumda 283 numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra 1000 gebeden yüz yüze görüşme ile sorulara cevap vermeleri sağlanarak veriler elde edildi. Gebelerden 88 tanesi anketleri tamamlayamadı ve araştırmadan çıkarıldı. Araştırmamıza katılan ve anketi başarı ile tamamlayan gebelerimize doğumdan sonra tekrar telefonla ulaşıldı. Gebelerimizin %74 ü (n=680), doğum olayı ve bebeğin durumuyla ilgili korku ve endişelerinin ve ayrıca doğumhaneye yönelik endişelerin azaldığını bildirdi.

Bulgular

Gebe bilgilendirme sınıfına başvuran gebelerimizin %30,4'ünün lise mezunu, %85,5'inin çalışmadığı, %88,4'ünün sağlık güvencesinin olduğu, %68,2'sinin il merkezinde oturduğu, kırsal kesimden gelenlerin sayısının düşük (%6,5) (Tablo 1), %48'inin gebelik sayısının 1 olduğu, %98,6'sının daha önceki doğumunu hastanede yaptırdığı tespit edildi (Tablo 2).

Başvuranların çoğunluğunun (%69,2) gebelik ve doğumla ilgili endişelere sahip olduğu, endişelerinin daha çok (%35,9) doğum korkusu ile ilgili ve daha az oranda (%29,3) bebeğin sağlığı ile ilgili endişeler olduğu tespit edildi (Tablo 3). Doğumda ağrı çekmenin korkuttuğu (%81,4), doğum ağrısı ile baş etmek için planlanan bir yöntemlerinin olmadığı (%85,2) (Tablo 4), doğumhane ortamının çoğunlukla korkutucu olarak algılandığı tespit edildi (Tablo 5). Gebe bilgilendirme sınıflarına başvuru nedenlerinin doğum ve doğum sonrası dönem ile ilgili bilgi sahibi olmak, rahat doğum yapmanın yöntemlerini öğrenmek, egzersizleri öğrenmek ve endişelerini azaltmak nedeniyle olduğu tespit edildi (Tablo 6).

Tablo 1. Gebelerimizin eğitim düzeyleri ve sosyodemografik özellikleri

| | N | % |
|---------------------------|-----|------|
| Eğitim durumu | | |
| Okur-yazar değil | 12 | 1,3 |
| İlkokul | 118 | 12,9 |
| Ortaokul | 247 | 26,9 |
| Lise | 279 | 30,4 |
| Lisans ve üstü | 261 | 28,5 |
| İkametgâh durumu | | |
| İl | 597 | 68,2 |
| İlçe | 146 | 16,7 |
| Köy | 57 | 6,5 |
| Diğer | 74 | 8,5 |
| Çalışma durumu | | |
| Evet | 132 | 14,5 |
| Hayır | 780 | 85,5 |
| Aylık gelir düzeyi | | |
| Gelir giderden az | 266 | 30,3 |
| Gelir gider eşit | 510 | 58,1 |
| Gelir giderden fazla | 102 | 11,6 |

Tablo 2. Daha önceki gebeliklere ait bilgiler

| | N | % |
|---------------------------|-----|------|
| Gebelik sayısı | | |
| 1 | 384 | 48 |
| 2 | 172 | 21,5 |
| 3 | 150 | 18,8 |
| 4 | 64 | 8 |
| 5 | 20 | 2,5 |
| 6 | 10 | 1,3 |
| Canlı doğum sayısı | | |
| 1 | 191 | 47,8 |
| 2 | 144 | 35 |
| 3 | 51 | 12,8 |
| 4 | 13 | 3,3 |
| 5 | 1 | 0,3 |
| Daha önceki doğum | | |
| Hastanede | 412 | 98,6 |
| Evde | 6 | 1,4 |

Tablo 3. Gebelik ve doğumla ilgili endişeler

| | N | % |
|--|-----|------|
| Gebelik ve doğumla ilgili endişeniz var mı? | | |
| Evet | 613 | 69,2 |
| Hayır | 273 | 30,8 |
| Endişenizin sebebi | | |
| Doğum beklerken neler yaşanacağını bilmeme | 103 | 14,5 |
| Doğum korkusu | 255 | 35,9 |
| Bebeğin sağlığı ile ilgili endişeler | 208 | 29,3 |
| Diğer | 65 | 9,1 |

Tablo 4. Doğumda ağrı ile ilgili korkular

| | N | % |
|---|-----|------|
| Doğumda ağrı çekmek sizi korkutuyor mu? | | |
| Evet | 687 | 81,4 |
| Hayır | 157 | 18,6 |
| Doğum ağrısı ile baş etmek için planladığınız bir yöntem var mı? | | |
| Evet | 128 | 14,7 |
| Hayır | 744 | 85,2 |

Tablo 5. Doğumhane ortamı hakkında düşünceler

| | N | % |
|---|-----|------|
| Doğumhane ortamı hakkında ne düşünüyorsunuz? | | |
| Gürültülü | 56 | 7 |
| Kalabalık | 174 | 21,8 |
| Korkutucu | 398 | 49,9 |
| Diğer | 169 | 21,2 |

Tablo 6. Gebe bilgilendirme sınıflarına başvuru nedenleri

| | N | % |
|--|-----|------|
| Gebe bilgilendirme sınıfına başvuru nedeniniz nedir? | | |
| Gebelik, doğum ve doğum sonu süreç hakkında bilgi sahibi olmak | 207 | 23,1 |
| Gebelik ve doğum sonrası egzersizler hakkında bilgi edinmek | 20 | 2,2 |
| Rahat doğum yapmanın yollarını öğrenmek | 101 | 11,3 |
| Endişelerimi azaltmak | 67 | 7,5 |
| Hepsi | 502 | 56 |

Tartışma

Başvuran gebelerimizin yarısından fazlasının doğumla ilgili endişelerinin olduğu, bununda daha çok doğum korkusu şeklinde olduğu tespit edildi. En fazla korku sebebinin “doğum ağrısı” korkusu olduğu saptandı. Ayrıca doğumhane ortamının korkutucu olduğunu düşünenlerin sayısının fazla olduğu tespit edildi.

Gebe Eğitimlerinin Doğum Korkusu Üzerine Etkileri

Korku doğal bir dürtü olup, genellikle korumayı esas alır, ancak korkunun nedeni ne olursa olsun kaygı ve endişeyi artırdığı bilinmektedir⁹. Doğum olayının kendisi kadına hayat boyu sürecek canlı anılar bırakmasına rağmen, yapılan çalışmalar her anne adayının doğumdan korktuğunu göstermiş olup bunun doğum öncesi duygu durum bozuklukları ile doğrudan ilişkili olduğu da gösterilmiştir^{10,11}. Yapılan diğer bir çalışmada sosyal

çevreden doğumla ilgili olumsuz hikâyelerin anlatılması, sağlık personelinin davranışı, multipar gebelerin daha önce geçirilen gebelikte olumsuz olaylar yaşaması gibi nedenlerden dolayı doğum olayına karşı bir korkunun geliştiği gösterilmiştir¹². Ülkemizde nullipar gebelerde yapılan bir çalışmada, doğum ağrısı düşüncesinin, sağlık personeli tutum ve davranışının, doğumla ilgili çevreden edinilen olumsuz bilgilerin korkuya neden olduğu gösterilmiştir¹³. İsveç'te 24–41 yaş arası gebelerde yapılan çalışmada korku deneyiminin doğum olayının kendisinden, kişinin kendi kişisel özelliklerinden ve başkalarının algılarına göre yargılarla ilişkili olduğu gösterilmiş olup, sağlık çalışanlarının doğum korkusu olan kadınlara ulaşarak bu korkuyla nasıl mücadele edecekleri konusunda eğitim verilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır¹⁴. Yapılan bir derlemede kadınların doğum ağrısı ile baş etme yönteminde bireye özel uygulanan, sürekliliği olan bir desteğin olması, ağrının fizyolojik bir süreç olduğunun kabullenilmesi sonucuna ulaşılmış olup, ayrıca kadınların doğum sırasında kendilerini savunmasız hissettikleri ve bu nedenle sağlık personeli ile olan ilişkilerine, onların tutum ve davranışlarına önem verdikleri görülmüştür¹⁵. Bize başvuran gebelerimizde de en az bir gebelik geçirmiş olmaları, doğum ağrısı korkusunu hissetmelerinin daha önceki deneyimlerine dayandığı bilgisini destekler niteliktedir. Doğum ağrısı ile baş etmek için herhangi bir planlarının olmaması, daha önceki gebeliklerinde destek almadıklarını düşündürmektedir. Çoğunluğunun çalışmayan kadınlar olmaları, il merkezinde ikamet etmelerine ve bir önceki doğumlarını hastanede yapmış olmalarına rağmen sağlık kuruluşlarına ulaşamadıklarını veya ulaşıyor olsalar bile bu konuda farkındalığın yeterince oluşmamış olabileceğini de düşündürmektedir.

Literatürden elde edilen bilgiler doğum olayının fizyolojik bir süreç olmasına rağmen psikolojik bir etkisinin de olduğunu, doğum ağrısı ile baş etmenin ve gebeyi doğum olayının klinik sürecine hazırlamanın önemli olduğunu göstermektedir¹⁰. Doğum ağrılarıyla mücadelede yetersiz kalan kadınların doğum olayı ile ilgili olumsuz duygulara daha fazla sahip oldukları, doğum olayı esnasında kendine güvenleri tam olan gebelerin daha az ağrı hissettikleri gösterilmiştir^{16,17}. Günümüzde doğum öncesi sınıflar anne-baba adaylarını doğum olayına sağlıklı ve bilinçli bir şekilde hazırlamak, doğum sürecini anneye tanıtmak ve sağlıklı bebek için uygulamaya konulmuş olup, sayısı gün geçtikçe artan ve her gebe adayının rahatlıkla ulaşabileceği bir hizmet alanı olma durumundadır¹⁸. Bize başvuran gebelerden elde ettiğimiz verilerde doğum korkusu ile baş etmek için bir yöntemlerinin olmadığı yönünde sonuç elde etmiş

olmamız bu hizmet alanının bu açığı da kapatacağı düşüncesini doğurmaktadır. Doğum korkusu ile baş etme yöntemi geliştiren gebelerin kendine güvenlerinin artarak literatür de bildirildiği gibi daha az ağrı hissedecekleri ve böylece daha sağlıklı ve güvenli bir doğum süreci geçirecekleri için doğumla ilgili komplikasyonların da azalacağını düşündürmektedir. Bizim elde ettiğimiz verilerde özellikle doğumhane ortamının korkutucu olarak düşünülüyor olmasının doğumla ilgili korkularda önemli olduğu göz önüne alınırsa, bu süreçte doğumhane ortamının tanıtılması, doğum sürecinin daha sağlıklı ilerlemesini sağlayacağı sonucuna götürmektedir.

Gebelerin Eğitim Düzeylerinin Etkisi

Gebe okuluna başvuran gebelerimizin eğitim durumları incelendiğinde lise mezunu olanların daha çoğunlukta olduğu tespit edildi. Yapılan bir çalışmada üniversite düzeyinde olanların daha çoğunlukta olduğu gösterilmiş olup, bölgesel farklılıkların eğitim düzeyini etkileyebileceğini düşündürmektedir¹⁹. İstanbul bölgesinde yapılan bir çalışmada üniversite mezunu olanların oranlarının yüksek olması bölgesel farklılık düşüncesini destekler nitelikte görülmektedir¹⁸. Gebelerin eğitim düzeyi yükseldikçe sağlıklı gebelik ve bebekle ilgili bilgilere ulaşma düzeyinin arttığı ülkemizde ve dünyada yapılan çalışmalarda gösterilmiştir²⁰. Bize başvuran gebelerimizde lisans ve lisansüstü eğitim alanların daha düşük olması hatta okur-yazar olmayanlarında bulunması eğitim düzeyinin bilgiye ulaşmada önemli olduğunu destekler niteliktedir. Eğitimin bölgesel ve kişisel farklılıkları göz önüne alındığında gebe okulları veya doğum öncesi sınıfların eğitimdeki fırsat eşitsizliğine bağlı dezavantajları da gidereceğini düşündürmektedir.

Gebe Eğitimlerinin Etkinliği

Doğum öncesi yapılan eğitimlerin doğum süreci ve sonrasında etkilerinin nasıl olduğuna dair yapılan çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, elde edilen veriler eğitimin olumlu etkisinin olduğu yönündedir. Doğum öncesi eğitim almış İsveç'li kadınlarla yapılan bir çalışmada ilk kez anne olan kadınların %74'ünde doğum öncesi eğitimin doğum sürecine faydalı etkisinin olduğu gösterilmiştir²¹. Yine doğum öncesi eğitim sınıflarına katılan anne adaylarının bebek bakımı ve emzirme konusunda daha fazla bilgi sahibi oldukları, doğum olayını daha sağlıklı ve sorunsuz bir şekilde gerçekleştirdikleri tespit edilmiştir²². Doğum öncesi eğitimlerde ilaç dışı yöntemler kullanıldığından doğum ağrısını hafifletmek için daha etkili olduğu, anne adayının stresini azalttığı ve doğumdan

memnuniyetini artırdığı bildirilmiştir²³. Ülkemizde yapılan bir çalışmada gebe eğitim sınıflarında eğitim alan gebelerin gebelik ve doğumla olayı ile ilgili bilgi düzeylerinin belirgin bir şekilde arttığı gösterilmiştir¹⁸.

Destekleyici ve empati yapan sağlık çalışanları eşliğinde doğum sürecini gerçekleştirmek, anneliğe güçlü hislerle geçişi sağlayan psikolojik bir yolculuk olarak yorumlanmaktadır. Bu yolculukta fiziksel, ruhsal ve sosyal desteğin sağlanması, fizyolojiyi bozmadan doğurma yeteneğinin artabileceğini göstermektedir¹⁰. Gebe eğitim sınıflarının daha geniş kitlelere ulaştırılması ve ulaşılabilirliğinin kolay olması sayesinde 'sağlıklı anne sağlıklı bebek' düşüncesiyle, gebelik, doğum ve doğum sonrası döneme ait fetal ve maternal komplikasyonların azalacağını, anne adaylarının normal vajinal doğum yöntemini tercih etmelerini sağlayarak ülkemiz için önemli bir sorun haline gelmiş olan sezaryen ile doğum sayısının da azalabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak; Tüm dünyada ve ülkemizde dikkatleri üzerine çekmeye başlayan, kurulması aşamasında çok fazla ekonomik yük ve çaba gerektirmeyen gebe eğitim sınıflarının yaygınlaştırılarak daha geniş kitlelere ulaştırılması, bu konu ile farkındalığın artırılmasının önemli olduğu kanaatindeyiz. Sağlıklı annelerden doğan çocukların toplum sağlığını devam ettirmek açısından önemi de tartışılmaz bir gerçeklik olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu eğitimlerin gebelerde normal vajinal doğum korkularının azalmasına katkıda bulunarak, son yıllarda ülkemiz için önemli bir sorun haline gelen sezaryen ile doğum yöntemi tercihinin azalmasına neden olacağı ve sağlık harcamalarının da azalarak ülke ekonomisine katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Gebe okuluna ilk başvuran gebelerden oluşmaları, eğitim sonrasına ait değerlendirmelerin telefon ile ulaşılarak yapılmasıdır.

Kaynaklar

- Mermer G, Bilge A, Yücel Ü, Çeber E. Gebelik ve Doğum Sonrası Dönemde Sosyal Destek Algısı Düzeylerinin İncelenmesi. *Journal of Psychiatric Nursing* 2010;1(2):71-6.
- Littleton, LY, Engebreston. Maternal, neonatal and women's health nursing. In: Canada, Thomson 2005;293-94, 325-26.
- Altıparmak S. Doğum öncesi verilen eğitimin gebenin bilgi düzeyi ile memnuniyet durumuna etkisi. Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Yüksek Lisans Tezi 2014.
- T. C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ankara 2014:924.

- Atasay B, Arslan S. Anne ve yeni doğan hakları Barselona deklarasyonu. *Sted* 2001;10(12):458-59.
- Turan T, Ceylan SS, Teyikçi S. Annelerin düzenli prenatal bakım alma durumları ve etkileyen faktörler. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi* 2008;3(9):157-72.
- Sönmez Y. Doğum Öncesi Bakım Hizmetleri. *Sted* 2007;16(1):9-12.
- T. C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanlığı. Gebe bilgilendirme sınıfı eğitimci kitabı, Ankara, 2013:2-17.
- Güler A. Türk Eğitim sisteminde korku kültürü ve disiplin sorunu. XIII. Ulusal Eğitim Bilimleri Kurultayı 2004:1-10.
- Olza I, Leahy-Warren P, Benyamini Y, Kazmierczak M, Karlsdottir SI, Spyridou A, et al. Women's psychological experiences of physiological childbirth: a meta-synthesis *BMJ Open* 2018;8(10): e020347.
- Bernazzani O, Saucier JF, David H, Borgeat F. Psychosocial factors related to emotional disturbances during pregnancy. *Psychosom Res* 1997;42(4):391-402.
- Melender HL. Experiences of fears associated with pregnancy and childbirth: a study of 329 pregnant women. *Birth* 2002;29(2):101-11.
- Serçekuş P, Okumuş H. Fears associated with childbirth among nulliparous women in Turkey. *Midwifery* 2009;25(2):155-62.
- Eriksson C, Jansson L, Hamberg K. Women's experiences of intense fear related to childbirth investigated in a Swedish qualitative study. *Midwifery* 2006;22(3):240-8.
- Van der Gucht N, Lewis K. Women's experiences of coping with pain during childbirth: a critical review of qualitative research. *Midwifery* 2015;31(3):349-58.
- Rijnders M, Baston H, Schönbeck Y, Van Der Pal K, Prins M, Green J, et al. Perinatal factors related to negative or positive recall of birth experience in women 3 years postpartum in the Netherlands. *Birth* 2008;35:107-16.
- Berentson Shaw J, Scott KM, Jose PE. Do self efficacy beliefs predict the primiparous labour and birth experience? A longitudinal study. *J Reprod Infant Psychol* 2009;27:357-73.
- Turgut N, Güldür A, Çakmakçı H, Şerbetçi G, Yıldırım F, Yumru AE, et al. Gebe Okulunda Eğitim Alan Gebelerin Bilgi Düzeyleri Üzerine Bir Araştırma. *JAREN* 2017;3(1):1-8.
- Yenal K, Hülya Okumuş H, Sevi Ü. Web Ortamında İnteraktif- Antenatal Danışmanlık İle Gebeliğe İlişkin Bilgi Gereksinimlerinin İncelenmesi. *DEUHYO ED* 2010;3(1):9-14.
- Okumuş H, Yenal K, Ozan Y, Öztürk E. Ülkemizde doğuma hazırlık sınıflarına ilişkin yapılan bilimsel çalışmalar literatür derlemesi. *Türkiye Klinikleri Dergisi* 2015;1(1):16-24.
- Fabian HM, Radestad IJ, Waldenstrom U. Childbirth and parenthood education classes in Sweden. Women's opinion and possible outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84(5):436-43.
- Spinelli A, Baglio G, Donati S, Grandolfo ME, Osborn J. Do antenatal classes benefit the mother and the baby? *The Journal Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2003;13(2):94-101.
- Spiby H, Henderson B, Slade P, Escott D, Fraser RB. Strategies for coping with labour: does antenatal education translate into practice. *Journal of Advanced Nursing* 1999;29(2):388-94.



Olivetol'ün SHSY-5Y Nöroblastoma Hücrelerinin Proliferasyonu ve İnvazyonu Üzerindeki İnhibe Edici Etkileri

The Inhibitory Effects of Olivetol on Cell Proliferation and Invasion of SHSY-5Y Neuroblastoma Cells

Harun Ün¹, Rüstem Anıl Ugan²

¹Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı, Ağrı; ²Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Erzurum, Türkiye

ABSTRACT

Aim: Olivetol, is a phenolic compound found in certain species of lichen, is known with its anti-oxidant and anti-cholinergic effects. However, the functions of olivetol in cancer cell have not been investigated yet. We evaluated the effects of olivetol on the cell proliferation and invasion of human neuroblastoma cells.

Material and Method: Human neuroblastoma SHSY-5Y cell line was used in this study. Olivetol was administered to groups at the doses of 50 and 100µM. Cell proliferation was analyzed by real time cell analyzer xCelligence. The expressions of matrix metalloproteinase (MMP2 and MMP9) were assessed by RT-PCR. Effects of olivetol on invasion were determined by transwell matrigel assays.

Results: It was investigated that olivetol inhibited human neuroblastoma SHSY-5Y cell proliferation. High dose of olivetol (100µM) almost killed the total cells at the end of the 72 hours. It was also seen that olivetol decreased MMP2 and MMP9 gene expressions of neuroblastoma cells in dose dependent manner. Looking at the invasion results, it was determined that olivetol treatment inhibited the invasion of SHSY-5Y cells.

Conclusion: This results showed that olivetol inhibits of neuroblastoma cell proliferations. Olivetol can be used to prevent invasion of SHSY-5Y cells, due to its inhibitory effect on MMP2 and MMP9. Olivetol can be considered as an alternative candidate in the treatment of neuroblastoma, as it suppresses matrix metalloproteinase levels.

Key words: olivetol; cell proliferation; neuroblastoma and matrix metalloproteinase

ÖZET

Amaç: Likenlerde bulunan ve fenolik yapılı doğal bir bileşik olan olivetol, antioksidan ve antikolinergik etkisi ile bilinmektedir. Ancak olivetol'ün kanser hücreleri üzerindeki etkinliği henüz bilinmemektedir. Biz bu çalışmada olivetol'ün nöroblastoma hücrelerinin proliferasyonu ve invazyonu üzerindeki etkilerini inceledik.

Materyal ve Metot: Bu çalışmada insan nöroblastoma SHSY-5Y hücre hattı kullanıldı. Olivetol deney gruplarına 50 ve 100µM dozlarında uygulandı. Hücre proliferasyon analizi eş zamanlı hücre sayım sistemi xCelligence ile yapıldı. Matris metalloproteinaz (MMP2 ve MMP9) ekspresyonları RT-PCR ile analiz edildi. Olivetol'ün invazyon üzerindeki etkisi transwell matrijel deneyi ile yapıldı.

Bulgular: Olivetol'ün insan nöroblastoma SHSY-5Y hücre proliferasyonunu inhibe ettiği tespit edildi. Olivetol'ün 100 µM'ı hücreleri 72 saat sonunda neredeyse tamamen öldürdüğü belirlendi. Olivetol'ün MMP2 ve MMP9 ekspresyonlarını doza bağlı olarak azalttığı görüldü. İnvazyon sonuçlarına bakıldığında, olivetol'ün SHSY-5Y invazyonunu inhibe ettiği tespit edildi.

Sonuç: Bu sonuçlar, olivetol'ün nöroblastoma hücrelerinin proliferasyonunu baskıladığını göstermektedir. Olivetol, MMP2 ve MMP9 üzerindeki inhibe edici etkisinden dolayı, SHSY-5Y hücrelerinin invazyonunu önlemek için kullanılabilir. Olivetol'ün matris metalloproteinaz seviyelerini baskılaması sebebiyle, nöroblastoma tedavisinde alternatif bir aday olabileceği düşünülebilir.

Anahtar kelimeler: olivetol; hücre proliferasyonu; nöroblastoma ve matris metalloproteinaz

Giriş

Nöroblastoma, sıklıkla bebeklik döneminde başlayan ve çocuklar arasında en sık görülen kanser türlerinden birisidir^{1,2}. Klinikte tedavisi, kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi ve cerrahi yöntemlerle denemektedir³. Çok sayıda anti-kanser ilacın denemesine ve tedavide kullanılan tüm yöntemlere rağmen nöroblastoma, proliferasyonu ve migrasyonu önlenmesi zor bir kanser türüdür^{4,5}. Mevcut kemoterapötik ilaçların hücre ölümünü sağladığı ancak invazyonun durdurulmasında yetersiz kaldığı için invazyonun

İletişim/Contact: Harun Ün, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı, Ağrı, Türkiye • **Tel:** 0530 401 83 88 • **E-mail:** bio.harun25@gmail.com • **Geliş/Received:** 31.03.2020 • **Kabul/Accepted:** 08.06.2020

ORCID: Harun Ün, 0000-0003-1772-282X • Rüstem Anıl Ugan, 0000-0002-4837-2343

engellenmesi için yenilikçi yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır. Kanser hücrelerinin göçünü inhibe etmeyi hedefleyen yenilikçi terapötik yaklaşımların, özellikle ilaç ilişkili toksisitenin azaltılması ve hasta yaşam süresini iyileştirmesi beklenmektedir. Literatürde organik fenolik bileşiklerin kanser çalışmalarında etkili sonuçlar verdiği ve bu yenilikçi yaklaşımlar için önemli bir hedef oluşturabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır^{6,7}.

Olivetol, çoğunlukla likenlerde bulunan fenolik bir bileşiktir⁸. Bazı böceklerin olivetolu antiseptik ve koruyucu bir salgı olarak ürettikleri tespit edilmiştir⁹. Sentetik tetrahidrokannabinol sentezinde kullanılan Olivetol, kenevir bitkisinde olivetolik asit formunda bulunmakta ve kenevirin etkin maddesi olan kannabinoidlerin biyosentezinde rol almaktadır¹⁰. Kannabinoidlerin etkin maddesini oluşturduğu birçok ilacın piyasada özellikle nörolojik hastalıkların tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir^{11,12}. Son yıllarda kannabinoidlerin kanser tedavisinde kullanılabileceğine dair çalışmalar yapılmıştır^{13,14}. Ancak uyuşturucu ve diğer yan etkilerinden dolayı kannabinoidlerin kanser tedavisinde kullanılabilmesi için daha fazla ön çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Olivetol kannabinoidlerin öncül maddesidir fakat herhangi bir uyuşturucu etkisinin olmaması ve fenolik yapıda bir organik madde olması sebebiyle, kanser tedavisinde kullanımının insan sağlığı açısından herhangi bir olumsuz etkisinin olmayacağını düşünmekteyiz. Literatürde olivetol'ün tümör hücreleri üzerindeki etkileri henüz araştırılmamıştır. Bu çalışmada olivetol'ün SHSY-5Y hücrelerinin proliferasyonu ve invazyonu üzerindeki etkileri araştırılacaktır.

Materyal ve Metot

SHSY-5Y Kültür Ortamının Hazırlanması

İnsan SHSY-5Y nöroblastoma hücre hattı ATCC'den temin edildi. Hücreler; %10 sığır serum (FBS; Fetal Bovine Serum, Gibco, Thermo Fisher Scientific) ve %1 antibiyotik (PSA; Penicillin, Streptomycin Amphotericin, Gibco, Thermo Fisher Scientific) içeren uygun medyum (DMEM; Dulbecco's modified Eagle's medium, Hyclone, Thermo Fisher Scientific) içerisinde ve 37°C sıcaklık, %95 nem ve %5 CO₂ ortamında kültüre edildi. Hücreler gerekli çoğunluğa ulaşana kadar her 24 saatte bir kültür ortamı değiştirildi. Hücre sayımı Roche cihazı ile yapıldı. Bir ml medyum içerisinde süspanse edilen hücrelerden 10 µl hücre ve 10 µl %0,2'lik Trypan blue boyası karıştırıldı ve 10

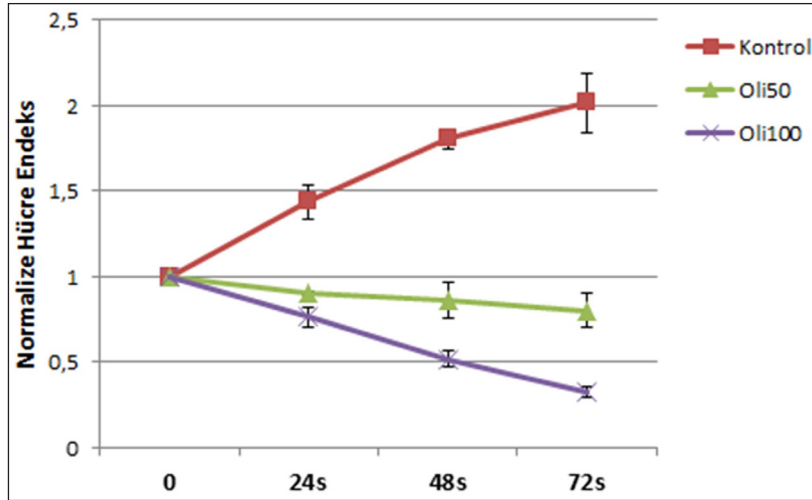
µl karışım cihaz aparatı üzerine tatbik edilerek sayım yapıldı. Olivetol (CAS Number: 500-66-3 Sigma, Germany) hücrelere 50 ve 100µM konsantrasyonlarında uygulandı.

Hücre Canlılık Testi

Hücre canlılık takibi xCelligence anlık hücre takip sistemi ile yapıldı. xCelligence hücre kuyucuklarına (Eplate), her grup dört tekrar olacak şekilde, 5x10³ hücre ekildi. Yirmi dört saat sonra Olivetol, tedavi gruplarına uygun dozlarda verildi ve canlılık takibine devam edildi. Yetmiş iki saat boyunca hücre takibi devam ettirildi. Yetmiş ikinci saatin sonunda xCelligence hücre empedans verisi alınarak 24, 48 ve 72. saatlerde ki hücre sayıları değerlendirmeye alındı. İlaç verildiği anda kuyucuklardaki hücre sayıları normalize edildi ve eşit kabul edildi. Daha sonra 72 saat boyunca hücre sayıları otomatik olarak kaydedildi.

İnvazyon Testi

SHSY-5Y hücrelerinin invazyon testi Tranwell (Corning Inc., NY, ABD) ile yapıldı. 8,0µm lik por genişliğine sahip membran içeren Transwell kuyucukları, 24 kuyucuklu hücre plağına yerleştirildi. Membranlara matrijel (BD, Bioscience) eklenerek 16 saat etüvde bekletildi. Deneye alınacak olan SHSY-5Y hücreleri serumsuz medyum içerisinde 12 saat boyunca bekletildi. Daha sonra sayım işlemi yapılarak 200µl hücre, serumsuz medyum içerisinde 2,5x10⁵ hücre/ml olacak şekilde Transwell kuyucuklara ekildi. Hücre kuyucuklarına 750µl serumlu (%10 FBS) medyum konuldu. Daha sonra ilaç gruplarına uygun dozlarda Olivetol (50 ve 100µM) uygulanarak, plak 16 saat 37°C'de inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda Transwell kuyucuklardaki medyum uzaklaştırıldı ve 2 kez PBS (Phosphate Buffer Saline) ile yıkama işlemi yapıldı. Daha sonra kuyucuklara %3,7 lik formaldehit eklenerek 2 saat boyunca 37°C'de hücreler fikse edildi. Formaldehit uzaklaştırıldı ve %100 lük metanol eklenerek 20 dk oda sıcaklığında hücre permabilizasyonu sağlandı. Metanol uzaklaştırıldıktan sonra Transwell kuyucukları 2 kez PBS ile yıkandı ve 200µl %0,1'lik Crystal Violet (Sigma Aldrich, Almanya) boyası uygulandı. Karanlıkta 15 dakika bekletildikten sonra Traswell kuyucukları PBS ile yıkandı ve steril pamuk çubuk ile temizlendi. Daha sonra ışık mikroskobu (Leica) ile invaze olan hücreler sayıldı. Her grup 3 tekrar olacak şekilde deney prosedürüne alındı ve ortalama hücre sayılarına göre grafik çizildi.



Şekil 1. Hücre proliferasyon sonuçları.

RT-PCR Gen Ekspresyon Analizi

SHSY-5Y hücreleri (1×10^5 hücre/2 ml medyum) altı kuyucuklu hücre plağına ekildi. Hücreler 24 saat 37°C sıcaklık, %95 nem and %5 CO_2 ortamında inkübe edildi. Hücelere uygun dozlarda Olivetol (50 ve $100\mu\text{M}$) kuyucuklara uygulandı ve altı saat boyunca tekrar inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda kuyucuklardaki hücreler kazınarak Qiacube (Qiagen, Hilden, Almanya) ile mRNA izolasyonu (Qiagen, RNaeasy mini kit-74104) yapıldı. RNA örnekleri (High-capacity cDNA reverse transcription kit, Applied Biosystem) kit prosedürüne göre cDNA'ya dönüştürüldü. cDNA miktarları Take3 Plate (Epoch Spectrophotometer System, Biotek) ile belirlendi. Her gruptan 200ng cDNA'dan PCR cihazı ile (StepOne Plus Real Time PCR System technology, Applied Biosystem) MMP-2 (Hs01548727_m1) ve MMP-9 (Hs00957562_m1) ekspresyon analizi yapıldı. Kantitatif PCR analizi, TaqMan prob karışımli solüsyon (Taqman Probe-based technology, Applied Biosystem) ile yapıldı. Beta actin geni endojen kontrol olarak kullanıldı. RT-PCR analizi için optik PCR plakları kullanıldı ve her grup 3 tekrar çalışıldı. Sonuçlar $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ metodu ile hesaplandı¹⁵ ve kontrol grubuna göre kat değişimi olarak verildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 20.0 software (IBM, ABD) programı ile yapıldı ve grafiklerde standart hata çubukları ile birlikte verildi. Analiz sonuçları one-way ANOVA ve Tukey çoklu karşılaştırmalı test ile yapıldı.

Anlamli farklılıklar tüm grupların kendi aralarında kıyaslanmasıyla belirlendi. Kontrol grubu ile diğer gruplar kıyaslandığında *sembolü (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$), Oli50 ve Oli100 grupları kendi aralarında kıyaslandığında ise # sembolü (# $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$) kullanıldı.

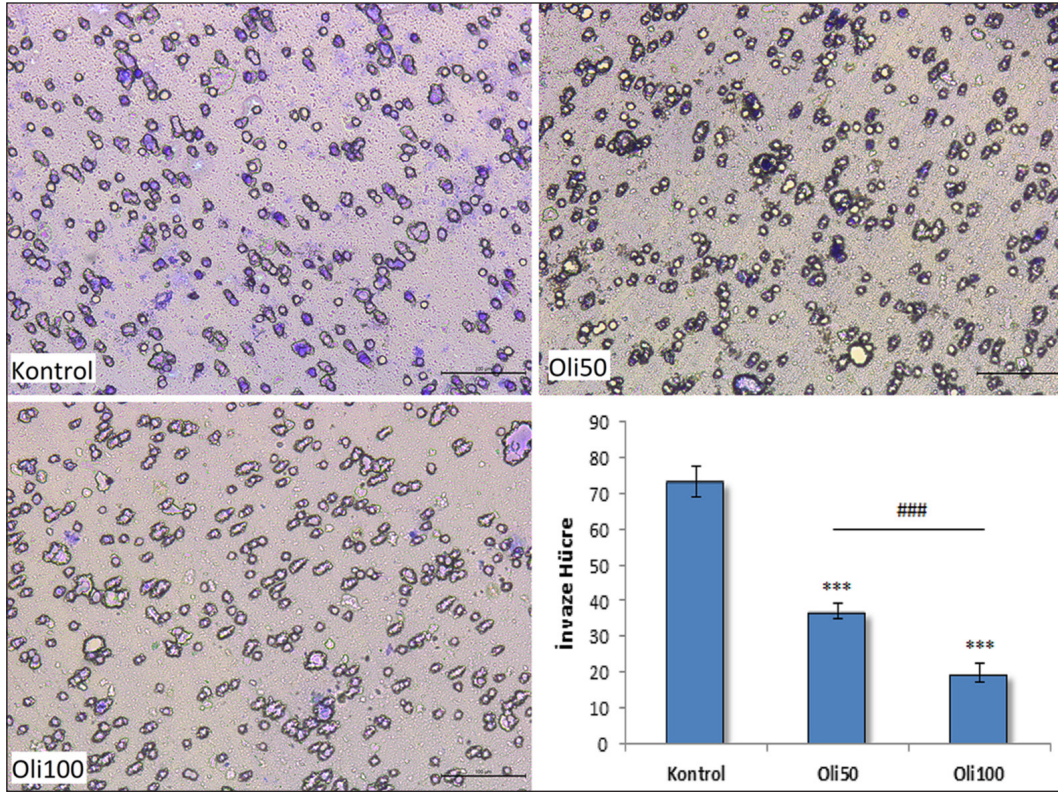
Sonuçlar

Hücre Canlılığı

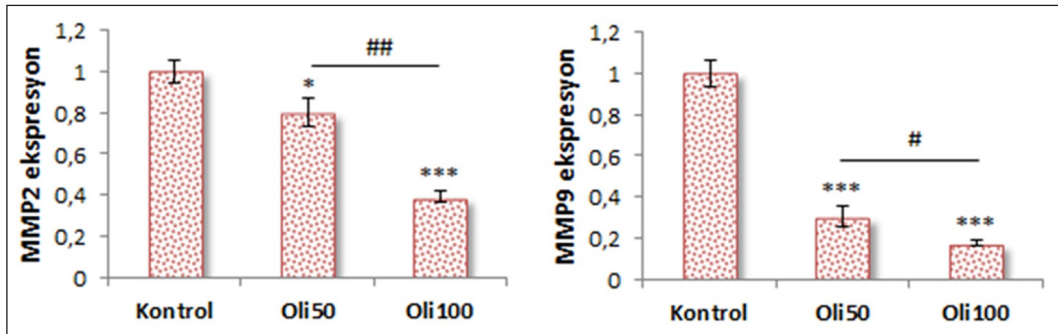
Olivetol'ün SHSY5Y nöroblastoma hücrelerinin proliferasyonu üzerindeki etkileri xCelligence hücre canlılığı takip sistemi ile tespit edildi. Kontrol grubu hücrelerinin 72 saat boyunca artış gösterdiği tespit edildi. Olivetol'ün ilk uygulandığı andan itibaren SHSY-5Y hücre sayılarını önemli derecede azaltmaya başladığı görüldü. Olivetol uygulanan gruplarda (Oli50 ve Oli100) hücre sayılarının azaldığı ve bu azalmanın doza bağlı olduğu görüldü (Şekil 1).

İnvazyon Sonuçları

Transwell kuyucukları kullanılarak yapılan invazyon testi sonuçları Şekil 2'de gösterildi. Kontrol grubu SHSY-5Y hücrelerinin membran tabanına diğer gruplara kıyasla daha fazla invaze olduğu tespit edildi. Şekilde görüldüğü gibi 50 ve $100\mu\text{M}$ olivetol uygulamalarının invaze olan hücre sayısını kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığı belirlendi ($p < 0,001$). Olivetol grupları kendi aralarında kıyaslandığında Oli100 grubundaki hücre sayılarının Oli50 grubuna göre anlamlı derecede daha az olduğu görüldü ($p < 0,001$).



Şekil 2. İnvazyon sonuçları.



Şekil 3. MMP2 ve MMP9 ekspresyon sonuçları.

RT-PCR Gen Ekspresyon Sonuçları

Olivetol'ün MMP2 ve MMP9 gen ekspresyonları üzerindeki etkileri Şekil 3'te gösterildi. Olivetol uygulaması ile MMP9 ekspresyonlarının kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı ($p < 0,001$) ve bu azalmanın doza bağlı olarak Oli100 grubunda istatistiksel olarak daha fazla anlamlı olduğu belirlendi ($p < 0,05$). Benzer sonuçların görüldüğü MMP2 ekspresyonlarının 100 μ M olivetol uygulanan grupta, kontrol ($p < 0,001$) ve Oli50 ($p < 0,01$) grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı tespit edildi.

Tartışma

Bu çalışmada olivetol'ün nöroblastoma SHSY-5Y hücrelerinin invazyon ve proliferasyonunu önlediğini ve bu etkisinin matris metaloproteinaz enzimlerini baskılayarak yaptığını gösterdik. Bu sonuçlar ile doğal bir fenolik bileşik olan olivetol'ün nöroblastoma gibi yüksek metastatik kanser türlerinde koruyucu rollerinin olduğunu tespit ettik.

Nöroblastoma sempatik sinir sistemini etkileyen kompleks bir hastalıktır¹⁶. Nöroblastoma ile ilişkili

mortalitelerin çoğu, lenf düğümlerine ve kemiklere metastazı nedeniyle ortaya çıkar^{17,18}. Bu nedenle kanser hücre invazyonu ve migrasyonunun engellenmesi metastazın önüne geçmek için önemli bir adımdır¹⁹. Nöroblastoma hücre invazivliği ve metastazı, tümör hücrelerinin, primer tümörden ayrılması ve kan dolaşımına veya lenfatik sisteme girmesi için ekstraselüler matriksi (ECM) parçalama yeteneğine, ardından uzak bölgelere giderek yeniden bağlanma yeteneğine bağlıdır²⁰. Matriks Metalloproteinazlar (MMP), metastatik, agresif veya invaziv tümör fenotipleri ile ilişkili olduğu bilinen MMP2 ve MMP9 jelatinazları ile önemli bir ECM bozandırıcı enzimler sınıfıdır²¹. Bu nedenle, MMP2 ve MMP9'un inhibisyonu, erken tümör evrelerinde metastaz oluşumu ve kanser ilerlemesini inhibe etmek için yararlı bir strateji olabilir. Bizim çalışmamızın sonuçları, olivetolün MMP2 ve MMP9'un mRNA'sını ve protein ekspresyonunu inhibe ettiğini gösterdi, bu da olivetolün MMP2 ve MMP9'u azaltarak SHSY-5Y hücrelerinin göçünü ve ilerlemesini belirgin bir şekilde engelleyebileceğini desteklemektedir.

Fenolik bileşiklerin vasküler endotelial hücrelerde MMP2 ve MMP9 seviyelerini baskıladığı ve böylece dejeneratif hastalıklar için koruyucu etki gösterdiği belirtilmiştir²². MMP2 ve MMP9 enzimlerinin azalması ile tümör hücrelerinin büyümesi ve invazyonu azaltılmıştır²³. Sentetik MMP inhibitörleri tümör metastazı ve büyümesine karşı denemiş ancak ciddi yan etkileri olduğu tespit edilmiştir²⁴. Ancak MMP inhibitörlerinin özellikle invazyon üzerindeki etkinliği birçok çalışma ile desteklenmiştir^{25,26}. Bu nedenle doğal bileşiklerin tümör baskılayıcı etkilerinin araştırılması çalışmalarında MMP enzimleri hedef haline gelmiştir²⁷. Doğal bir fenolik asit olan protokateşuik asidin MMP enzim seviyesini baskılayarak akciğer kanserinin baskılanmasını sağlamıştır²⁸. Bir başka fenolik bileşik olan ferulik asidin melonama ve HUVEC hücrelerinde MMP protein seviyelerini baskıladığı tespit edilmiştir²⁹. Bizde bu çalışmada fenolik bir bileşik olan olivetol'ün MMP2 ve MMP9 gen ekspresyonlarını baskıladığını tespit ettik. Bu sonuç ile birlikte olivetol'ün, tümör mikroçevresinde aşırı miktarda eksprese olarak tümör hücrelerinin vasküler yapılara invaze olmasını sağlayan MMP enzimlerini baskılayarak nöroblastoma SHSY-5Y hücrelerinin invazyonunu azaltabileceğini gösterdik.

Doğal fenolik bileşiklerin anti-oksidan etkileri yapılan birçok çalışma ile tespit edilmiştir. Radikal süpürücü etkileri ile fenolik bileşikler kanser oluşum

riskini de azaltmaktadır³⁰. Yapılan bir in vitro çalışmada Olivetol'ün antioksidan etkinliği tespit edilmiştir³¹. Bu bileşiklerin primer olarak gösterdikleri antioksidan etkilerinin yanında karsinogenez üzerinde geniş spektrumlu bir biyolojik etkilerinin varlığı da tespit edildi²⁷. Bu konuda yapılan çalışmalar fenolik bileşiklerin özellikle polifenollerin kanser oluşumunu engellediğini göstermektedir^{27,32}. Tümör hücre büyümesi ve proliferasyonu üzerinde etkili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir³³. Fenolik yapıları doğal bileşiklerin insan tümör hücre hatlarında anti-proliferatif etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir³⁴. Fenolik bileşiklerin anti-proliferatif etkinliklerinin ve dolayısıyla potansiyel anti-kanser etkilerinin aromatik halkaları ve hidroksilik gruplarından kaynaklandığı belirtilmiştir³⁵. Bizim çalışmamızda da Olivetol nöroblastoma hücre hattı üzerinde anti-proliferatif bir etki gösterdiği tespit edilmiştir. Olivetol'ün kanser çalışmalarında kullanıldığını gösteren bir kaynak bulunmamaktadır. Bu çalışma da biz olivetol'ün daha önce yapılan fenolik bileşiklerin etkilerine benzer şekilde SHSY-5Y hücrelerinin proliferasyonunu azalttığını tespit ettik.

Bitkisel fenolik bileşiklerin tümör büyümesi ve hücre proliferasyonu üzerinde etkili olduğu gösterilmesine rağmen, kanser hastalığının mortalitesi ve tedavide görülen eksiklikler nedeniyle bu konuda daha fazla deneysel çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Olivetol bu konuda daha az çalışılmış ve etkinliği henüz tam olarak bilinmeyen bir doğal bileşiktir. Bu çalışmada olivetol'ün insan nöroblastoma SHSY-5Y hücre hattında anti-proliferatif ve anti-invazif etkili olduğunu gösterdik. Olivetol'ün matriks metalloproteinaz seviyelerini baskıladığını gösterdik, ancak hangi hücre içi mekanizmalar üzerinden bu etkiyi gösterdiği konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63(1):11–30.
2. Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, Cohn SL. Neuroblastoma. *Lancet* 2007;369(9579):2106–2120.
3. Lee S, Qiao J, Paul P, Chung DH. Integrin beta1 is critical for gastrin-releasing peptide receptor-mediated neuroblastoma cell migration and invasion. *Surgery* 2013;154(2):369–75.
4. Beierle EA, Ma X, Stewart J, Nyberg C, Trujillo A, Cance WG, et al. Inhibition of focal adhesion kinase decreases tumor growth in human neuroblastoma. *Cell Cycle* 2010;9(5):1005–15.

5. Hayashi M, Okabe K, Kato K, Okumura M, Fukui R, Fukushima N, et al. Differential function of lysophosphatidic acid receptors in cell proliferation and migration of neuroblastoma cells. *Cancer Lett* 2012;316(1):91–6.
6. Solarova Z, Liskova A, Samec M, Kubatka P, Busselberg D, Solar P. Anticancer Potential of Lichens' Secondary Metabolites. *Biomolecules* 2020;10(1).
7. Muller AG, Sarker SD, Saleem IY, Hutcheon GA. Delivery of natural phenolic compounds for the potential treatment of lung cancer. *Daru* 2019;27(1):433–49.
8. Oetl SK, Gerstmeier J, Khan SY, Wiechmann K, Bauer J, Atanasov AG, et al. Imbricarinic acid and perlatolic acid: multi-targeting anti-inflammatory depsides from *Cetrelia monachorum*. *PLoS One* 2013;8(10): e76929.
9. Artygalle AB, Siegel B, Vostrowsky O, Bestmann HJ, Maschwitz U. Chemical composition and function of metapleural gland secretion of the ant, *Crematogaster deformis smith* (hymenoptera: Myrmicinae). *J Chem Ecol* 1989;15(1):317–28.
10. Taura F, Tanaka S, Taguchi C, Fukamizu T, Tanaka H, Shoyama Y, et al. Characterization of olivetol synthase, a polyketide synthase putatively involved in cannabinoid biosynthetic pathway. *FEBS Lett* 2009;583(12):2061–6.
11. Russo EB. Cannabinoids in the management of difficult to treat pain. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4(1):245–59.
12. Keating GM. Delta-9-Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol Oromucosal Spray (Sativex((R))): A Review in Multiple Sclerosis-Related Spasticity. *Drugs* 2017;77(5):563–74.
13. Velasco G, Sanchez C, Guzman M. Towards the use of cannabinoids as antitumour agents. *Nat Rev Cancer* 2012;12(6):436–44.
14. Abrams D, Guzman M. Can Cannabis Cure Cancer? *JAMA Oncol* 2020.
15. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2^{-ΔΔC_T} Method. *Methods* 2001;25(4):402–8.
16. Brodeur GM. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer* 2003;3(3):203–16.
17. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE, Ramsay NK, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. *Children's Cancer Group. N Engl J Med* 1999;341(16):1165–73.
18. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, Brisse HJ, Cecchetto G, Holmes K, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009;27(2):298–303.
19. Steeg PS, Theodorescu D. Metastasis: a therapeutic target for cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5(4):206–19.
20. Wittekind C, Neid M. Cancer invasion and metastasis. *Oncology* 2005;69 Suppl 1:14–6.
21. Kessenbrock K, Plaks V, Werb Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment. *Cell* 2010;141(1):52–67.
22. Calabriso N, Massaro M, Scoditti E, Pellegrino M, Ingrosso I, Giovinazzo G, et al. Red Grape Skin Polyphenols Blunt Matrix Metalloproteinase-2 and -9 Activity and Expression in Cell Models of Vascular Inflammation: Protective Role in Degenerative and Inflammatory Diseases. *Molecules* 2016;21(9).
23. Pittayapruerk P, Meehansan J, Prapapan O, Komine M, Ohtsuki M. Role of Matrix Metalloproteinases in Photoaging and Photocarcinogenesis. *Int J Mol Sci* 2016;17(6).
24. Tonn JC, Kerkau S, Hanke A, Bouterfa H, Mueller JG, Wagner S, et al. Effect of synthetic matrix-metalloproteinase inhibitors on invasive capacity and proliferation of human malignant gliomas in vitro. *Int J Cancer* 1999;80(5):764–72.
25. Radisky ES, Raeeszadeh-Sarmazdeh M, Radisky DC. Therapeutic Potential of Matrix Metalloproteinase Inhibition in Breast Cancer. *J Cell Biochem* 2017;118(11):3531–48.
26. Winer A, Adams S, Mignatti P. Matrix Metalloproteinase Inhibitors in Cancer Therapy: Turning Past Failures into Future Successes. *Mol Cancer Ther* 2018;17(6):1147–55.
27. Amawi H, Ashby CR, Samuel T, Peraman R, Tiwari AK. Polyphenolic Nutrients in Cancer Chemoprevention and Metastasis: Role of the Epithelial-to-Mesenchymal (EMT) Pathway. *Nutrients* 2017;9(8).
28. Tsao SM, Hsia TC, Yin MC. Protocatechuic acid inhibits lung cancer cells by modulating FAK, MAPK, and NF-κB pathways. *Nutr Cancer* 2014;66(8):1331–41.
29. Yang GW, Jiang JS, Lu WQ. Ferulic Acid Exerts Anti-Angiogenic and Anti-Tumor Activity by Targeting Fibroblast Growth Factor Receptor 1-Mediated Angiogenesis. *Int J Mol Sci* 2015;16(10):24011–31.
30. Rice-Evans CA, Miller NJ, Bolwell PG, Bramley PM, Pridham JB. The relative antioxidant activities of plant-derived polyphenolic flavonoids. *Free Radic Res* 1995;22(4):375–83.
31. Taslimi P, Gülçin I. Antioxidant and anticholinergic properties of olivetol. *Journal of Food Biochemistry* 2018;42(3): e12516.
32. Anantharaju PG, Gowda PC, Vimalambike MG, Madhunapantula SV. An overview on the role of dietary phenolics for the treatment of cancers. *Nutr J* 2016;15(1):99.
33. Duthie GG, Duthie SJ, Kyle JA. Plant polyphenols in cancer and heart disease: implications as nutritional antioxidants. *Nutr Res Rev* 2000;13(1):79–106.
34. de Oliveira CB, Comunello LN, Maciel ES, Giubel SR, Bruno AN, Chiela EC, et al. The inhibitory effects of phenolic and terpenoid compounds from *Baccharis trimera* in SiHa cells: differences in their activity and mechanism of action. *Molecules* 2013;18(9):11022–32.
35. Lee YJ, Liao PH, Chen WK, Yang CY. Preferential cytotoxicity of caffeic acid phenethyl ester analogues on oral cancer cells. *Cancer Lett* 2000;153(1–2):51–6.



Evaluation of Patients with Iron Toxicity in Emergency Department

Acil Servise Demir İntoksikasyonu Olan Hastaların Değerlendirilmesi

Emine Emektar, Ozge Oztekin, Seda Dagar, Huseyin Uzunosmanoglu, Yunsur Cevik

Department of Emergency Medicine, University of Health Sciences, Keçiören Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

ABSTRACT

Aim: In this study we aimed to analyze the demographic properties, clinical variables, treatment, complications of patients presenting to emergency department (ED) with iron toxicity.

Material and Method: This is a retrospective study. It enrolled patients presenting to the ED of a tertiary training hospital for treatment of iron toxicity. Patients with missing medical data, pregnancy, and toxicity secondary to non-iron medications were excluded. The patients were divided into 2 groups by the amount of iron. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results: Sixty-one patients were enrolled in the study. 73.8% patients were women, and the study population had a median age of 32 (24–37) years. The mean amount of elementary iron intake was 1000 (710–1950) mg, with a fourth-hour iron level being 246 mg/dl (median, IQR 25–76:119–327). There was a significant positive correlation between the amount of iron intake and blood iron level ($p=0.02$). Laboratory test monitoring showed a decrease in hemoglobin, platelet, and creatinine levels and an increase in INR level (for all parameters, $p<0.05$). No significant difference was found between the toxic and non-toxic groups with respect to any of the monitored blood parameters (for all parameters, $p>0.05$).

Conclusion: Iron toxicity may be encountered in clinical practice at ED. Although our results showed that about half of our patients took a toxic iron dose; the severity of toxicity was mild in a majority of them. We found a decrease in hemoglobin, platelet, and creatinine levels at laboratory but we don't believe that this finding is clinically meaningful. We detected an increase in INR level, which we believe may indicate tissue affection at cellular level without a clinical affection.

Key words: iron; intoxication; emergency

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, acil kliniğine demir intoksikasyonu nedeniyle başvuran hastaların; demografik, klinik değişkenleri, tedavileri ve komplikasyonlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metot: Bu çalışma retrospektif bir çalışmadır. Üçüncü basamak eğitim hastanesinin acil kliniğinde demir intoksikasyonu tanısı alan ve takip edilen hastalar çalışmaya dâhil edildi. Verileri eksik olanlar, gebeler, demir dışı ilaçlarla zehirlenen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar demir miktarına göre iki gruba ayrıldı. $P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Altmış bir hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastaların 45'i (%73,8) kadın olup yaş ortancası 32 (24–37) idi. Hastaların aldıkları elementer demir miktarı ortalama 1000 (710–1950) mg olup ve dördüncü saat demir düzeyleri 246 mg/dl (medyan, IQR 25–76:119–327) olarak bulundu. Hastaların aldıkları demir miktarları ile kan demir düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı aynı yönlü korelasyon saptandı ($p=0,02$). Hastaların laboratuvar takiplerinde hemoglobin, platelet ve kreatinin değerlerinde azalma, INR değerlerinde artma bulundu (tüm değerler için $p<0,05$). Toksik ve nontoksik gruplar arasında takip kan parametreleri açısından fark saptanmadı (tüm değerler için $p>0,05$).

Sonuç: Demir zehirlenmesi acil serviste klinik pratikte görülebilen zehirlenmelerdir. Çalışma bulgularımıza göre hastalarımızın yaklaşık yansı toksik doz demir almış olsa da büyük bir kısmında zehirlenme şiddetinin hafif olduğu görülmüştür. Hastaların laboratuvar takiplerinde hemoglobin, platelet ve kreatinin değerlerinde azalma saptadık ancak klinikte anlamlı olduğunu düşünmüyoruz. Çalışmamızda INR değerlerinde artma saptadık, bu durumun klinik etkilenme olmadan hücresel düzeyde doku etkilenmesini gösterebileceğini düşünmüyoruz.

Anahtar kelimeler: demir, zehirlenme, acil servis

İletişim/Contact: Emine Emektar, University of Health Sciences, Keçiören Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, Ankara, Turkey • Tel: 0505 556 26 75 • E-mail: emineakinci@yahoo.com • Geliş/Received: 01.04.2020 • Kabul/Accepted: 12.07.2020

ORCID: Emine Emektar, 0000-0002-6056-4401 • Özge Öztekin, 0000-0002-2469-9819 • Seda Dağar, 0000-0002-7874-382X • Hüseyin Uzunosmanoğlu, 0000-0002-4370-1283 • Yunsur Çevik, 0000-0003-1325-0909

Introduction

Toxicity, a condition that kills an organism after the entry of toxic materials into the body, is the emergence of certain signs and symptoms after the intake of the culprit substance at an amount sufficient to harm the body. Being responsible for an important proportion of emergency department (ED) admissions, toxicity occurs by intake of medications or other substances via oral route, inhalation, or injection, either inadvertently or for suicidal aim¹. Depending on the route of intake, a multidisciplinary approach may be required. Acute iron toxicity most commonly occurs by accidental intake among children younger than 5 years. In the United States approximately 11.000 cases of iron toxicity are reported annually among children younger than 6 years of age². The total number of exposures in this age group has dropped in recent years. Additionally, the incidence of serious complications and death among children has now improved compared to 1990 s and 2000 s. However, death due to both inadvertent and deliberate iron intake still occurs². Iron preparations are combined with many other minerals and vitamins, which increases the incidence of iron toxicity³. It may occur by suicidal purpose or by overdose of vitamins containing iron. An excessive amount of iron taken via oral route affects the gastrointestinal barrier by its direct caustic effect on the gastrointestinal system mucosa, which leads to massive iron absorption. Iron toxicity mainly affects liver, but the heart, kidneys, lungs, and the hematological system are also affected⁴⁻⁶. Severity of toxicity depends on the amount of iron. The risk of toxicity is lower below a dose of 20 mg/kg, and decontamination and monitoring for at least 6 hours are recommended for such cases. There is a moderate risk of toxicity at doses of 20–40 mg/kg, where decontamination should be performed and chelation should be considered. Doses above 60 mg/kg are high-risk, where chelation therapy should be started in addition to decontamination⁷. Excess iron intake may progress from acute liver necrosis to multi organ failure syndrome and is potentially fatal⁸⁻¹⁰.

In the present study we aimed to evaluate the demographic, clinical, and laboratory features, treatment modalities, and complications of patients presenting to our ED with iron toxicity.

Materials and Method

This study is a retrospective study. It enrolled patients aged 18 years or older seen at the emergency

department of Keçiören Health Training and Research Center Hospital between 01.01.2013 and 31.05.2019, who had been recorded with the ICD code of X60 (Intentional self-poisoning by and exposure to nonopioid analgesics, antipyretics, and anti rheumatics) and diagnosed with iron toxicity on the basis of information obtained from hospital system and medical records. Patients with missing medical data, pregnancy, or toxicity with a non-iron medication were excluded. We recorded the demographic information, vital signs, amount of iron, intake of any other additional medication, blood iron level, hospital outcome, and the results of full blood count and serum biochemistry tests obtained at admission and during hospital stay. The patients were divided into 2 groups by the amount of iron. In the case of acute iron intake, doses below 20 mg/kg were considered as non-toxic while those above 21 mg/kg were considered toxic. In our clinic deferoxamine is administered via intravenous route for iron toxicity as per iron toxicity protocols.

Statistical Analysis

The statistical analyses of the study data were performed with IBM SPSS 20.0 software package. The normality of distribution of discrete and continuous numeric variables was tested with Kolmogorov Smirnov test. The descriptive statistics included median (minimum-maximum) for discrete and continuous variables and the number of observations and percentage (%) for categorical variables. Categorical variables were compared using Chi-square test and continuous variables using Man Whitney U and Wilcoxon test. Any correlation between the amount of iron intake and blood iron level was tested using Spearman's correlation test. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

The medical records of a total of 753 patients were reviewed. Sixty-five patients were found to present with iron intoxication. Four patients were excluded due to missing medical information, and a final number of 61 patients were included in the statistical analyses.

Forty-five (73.8%) patients were female, and the median age of the study population was 32 (24–37) years. About half of the patients had taken an additional medication other than iron, with the most common

group being analgesics (all drug was NSAID). The mean amount of elementary iron taken was 1000 (710–1950) mg, and the fourth-hour iron level was 246 mg/dl (median, IQR 25–75:119–327). None of the patients died. The demographic information of the study population was given on Table 1.

There was a weak but statistically significant positive correlation between the amount of iron intake and blood iron level ($r=0.388$ and $p=0.02$) (Table 2).

A comparison of the blood parameters at admission and during follow-up showed a significant decrease in hemoglobin, platelet, WBC, and creatinine levels ($p<0.001$, $p=0.005$, $p=0.001$, respectively). There occurred a significant increase in the INR level during follow-up compared to admission level ($p=0.014$) (Table 3). No significant difference was seen in other blood parameters.

No significant difference was found between the toxic and non-toxic groups with respect to blood parameters obtained at follow-up (for all parameters $p>0.05$) (Table 4).

Table 1. Demographic information of the study population

| | |
|---|-----------------|
| Sex n (%) | |
| Female | 45 (73.8%) |
| Age median (IQR 25–75) | 32 (24–37.5) |
| Intake of additional medication, n (%) | 30 (49.2%) |
| Additional medications taken, n (%) | |
| Analgesics | 13 (43.3%) |
| Antibiotics | 3 (10%) |
| Acetyl salicylic acid | 3 (10%) |
| Other | 11 (36.7%) |
| Gastric lavage administered, n (%) | 21 (34.4%) |
| Activated charcoal administered, n (%) | 30 (49.2%) |
| Amount of iron gr median (IQR 25–75) | 1000 (710–1950) |
| Number of patients taking a non-toxic dose, n (%) | 28 (45.9%) |
| Number of patients taking a toxic dose, n (%) | 33 (55.1%) |
| 4. hour iron level median $\mu\text{g}/\text{dl}$ (IQR 25–75) | 246 (119–327.5) |
| Vital signs median (IQR 25–75) | |
| Systolic blood pressure mm/Hg | 113 (107–124) |
| Diastolic blood pressure mm/Hg | 70 (64–75.5) |
| Pulse rate/minute | 84 (79–97) |
| Antidote administered, n (%) | 7 (11%) |
| Patient outcome, n (%) | |
| Discharge | 54 (88.5%) |
| Admission to regular ward | 5 (8.2%) |
| Admission to intensive care unit | 2 (3.3%) |

IQR, inter quartile range.

Discussion

In the present study we studied the demographic information, treatment modalities, and complications of the patients presenting to the ED with iron toxicity, and we reached two findings. Firstly, although about half of our patients had taken a toxic dose of iron, there was a weak correlation between the amount of iron intake and blood iron level. Secondly, we detected a decrease in hemoglobin, white blood cell, platelet, and

Table 2. Correlation between the amount of iron intake and blood iron level

| Amount of iron intake | r | p |
|-----------------------|-------|-------|
| Blood iron level | 0.388 | 0.002 |

Table 3. Comparison of laboratory levels at admission and during follow-up

| Median IQR (25–75) | Admission level | Follow-up level | p |
|--------------------|------------------|------------------|--------|
| Hemoglobin | 13.6 (12.4–15.3) | 12.1 (10.8–13.3) | <0.001 |
| WBC | 9.6 (8.9–10.3) | 8.9 (6.99–10.3) | 0.014 |
| Platelet | 267 (206–318.5) | 261 (214–287) | 0.005 |
| Glucose | 128 (130–157) | 122 (118–134) | 0.067 |
| Creatinine | 0.73 (0.67–0.80) | 0.68 (0.6–0.77) | 0.001 |
| Bicarbonate | 24.6 (22.8–26.4) | 23.5 (22.2–26) | 0.084 |
| Lactate | 1.6 (1.02–2) | 1.4 (1–2.1) | 0.695 |
| AST | 20 (17–25) | 16 (14–20) | 0.102 |
| ALT | 14 (10–20) | 11.5 (10–15.7) | 0.071 |
| INR | 1.09 (1.02–1.16) | 1.24 (1.20–1.25) | 0.014 |

ALT, alanine amino transferase; AST, aspartate transaminase; INR, international normalized ratio; IQR, inter quartile range.

Table 4. Comparison of laboratory parameters between toxic iron dose and non-toxic iron dose groups

| Median IQR (25–75) | Non-toxic group | Toxic group | p |
|--------------------|-------------------|------------------|-------|
| Hemoglobin | 11.9 (11–13.8) | 12.4 (10.2–13.4) | 0.867 |
| WBC | 9.03 (6.76–10.75) | 8.8 (7.1–10.25) | 0.841 |
| Platelet | 287 (240–314.5) | 226 (198–278) | 0.057 |
| Glucose | 121 (127–148) | 125 (112–137) | 0.566 |
| Creatinine | 0.68 (0.65–0.80) | 0.66 (0.59–0.75) | 0.445 |
| Bicarbonate | 24.5 (23.3–26) | 22.7 (21.8–25.8) | 0.163 |
| Lactate | 1.26 (0.9–1.6) | 1.6 (1–2.7) | 0.695 |
| AST | 15 (17–25) | 16 (14–20) | 0.977 |
| ALT | 14 (13–33) | 16 (14–20) | 0.537 |
| INR | 1.24 (1.21–1.25) | 1.24 (1.20–1.25) | 0.606 |

ALT, alanine amino transferase; AST, aspartate transaminase; INR, international normalized ratio; IQR, inter quartile range.

creatinine levels and an increase in INR level. We did not find any difference in renal and hepatic function tests at follow-up in the toxic or non-toxic groups.

Iron is an essential element for normal cellular metabolism. However, when taken in large amounts, it may affect almost all organs, and it may be cytotoxic or even fatal^{4,5}. Clinical outcomes vary by the amount of absorbed iron and the delay in treatment. The major causes of iron toxicity in adults are suicide attempts and excess iron intake during pregnancy¹¹. A review of our patients' medical records indicated that approximately half of them had taken toxic doses of iron. However, there was a weak correlation between the amount of iron intake and the fourth-hour iron level. This may be due totally of our patients having taken iron for suicidal purpose and, given the psychologically problematic process they had been through, medical history obtained from them may have lost its reliability. Iron sulphate is the most commonly used oral iron preparation and contains 20% elementary iron. High-dose iron may cause multi-organ failure and hepatic necrosis⁴⁻⁶. The clinical effects of acute iron toxicity can be examined in five stages. The first stage is characterized by gastrointestinal toxicity that emerges within the first 6 hours of intake. The symptoms include abdominal pain, vomiting, diarrhea, and gastrointestinal bleeding. These symptoms occur as a result of fluid translocation into the gastrointestinal system lumen induced by an elevated serum iron level as well as direct mucosal injury brought about by iron binding to the mucosa. The second stage is the stabilization stage that occurs between the 12th and 24th hours of intake. A transient and misleading recovery is seen in this stage. Hypotension may develop due to metabolic acidosis and increased capillary permeability. The third stage is the mitochondrial toxicity stage that develops between the 24th and 48th hours after iron intake. It is characterized by signs of shock, acidosis, coagulopathy, hyperglycemia, and acute tubular necrosis. The fourth stage is the hepatotoxicity stage and occurs by 48 hours after intake. The fifth stage is the gastric scarring stage which may occur as a late complication 2–4 weeks after intake⁶. Metabolic acidosis and acute renal or hepatic failure may develop in severe iron toxicity. The amount of iron intake and blood iron level may not correlate. There is a number of studies in the literature that have examined the relationship between laboratories tests taken at admission and severity of toxicity among patients presenting to emergency department with iron toxicity¹²⁻¹⁴. They have suggested that a high anion gap

metabolic acidosis is an important but nonspecific predictor of iron toxicity. Several studies have shown that leukocytosis (white blood cell count >15,000 cells/microL) and hyperglycemia (>150 mg/dL) are correlated with serum iron levels above 300 mcg/dL¹³.

Unlike literature data, we found a decrease in hemoglobin, white blood cell, platelet, and creatinine levels during patients' stay in the ED. We believe that this may have occurred due to hydration of the patients at the ED. On the other hand, we detected an increased INR level. When serum iron level exceeds the body's binding capacity, free radicals are formed and cell lysis occurs as a result of lipid peroxidation¹⁵. We believe that this may indicate tissue affection at cellular level without necessarily clinical hepatic affection. We formed the toxic group of patients according to the amount of iron intake which was learned from the patient history. However, the majority of patients in the toxic group did not develop any serious clinical sign or symptom during their follow-up. Only seven patients were administered chelation treatment in the form of deferoxamine. None of our patients developed hepatotoxicity, metabolic acidosis, or acute renal failure. Moreover, we did not detect any significant difference between the toxic and non-toxic groups with regard to follow-up renal or hepatic tests. There are an insufficient number of publications on iron toxicity in adults.

In conclusion, we are of the opinion that the absence of leukocytosis, hyperglycemia, or an increase in any other parameter cannot be used to rule out iron toxicity. There is a need for further studies in this field.

Limitations

First of all, our study was a retrospective one in which our patients' data were accessed via their medical records. Another limitation is the lack of determination of time from iron intake to hospital admission.

Conclusion

Iron toxicity is encountered in clinical practice at Ed. According to our study results, although about half of our patients had taken a toxic dose of iron, toxicity was mild in a majority of them. We showed a decrease in hemoglobin, platelet, and creatinine levels at laboratory follow-up but we do not consider it a clinically meaningful finding. We also found an increase in INR level, which we believe may indicate tissue affection at cellular level without any clinical affection.

Funding

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

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Human Rights

The study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki.

Author Contribution

Analysed data, writing original draft preparation and co-writing the paper: Emine Emektar, Seda Dagar; Review and editing original draft and Supervised the research: Huseyin Uzunosmanoglu, Yunsur Cevik; Data collecting: Ozge Oztekin

References

- Günaydın YK, Akıllı NB, Dünder ZD, Köylü R, Sert ET, Çekmen B, Akıncı E, Cander B. Toxicol Rep 2014;18(2):56–62. eCollection 2015. Antiepileptic drug poisoning: Three-year experience.
- Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, et al 2017 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 35th Annual Report. Clin Toxicol (Phila) 2018;56:1213.
- Anderson BD, Turchen SG, Manoguerra AS, Clark RF. Retrospective analysis of ingestions of iron containing products in the united states: are there differences between chewable vitamins and adult preparations? J Emerg Med 2000;19:255.
- Proudfoot AT, Simpson D, Dyson EH. Management of Acute Iron Poisoning. Med Toxicol 1986;1:83–100.
- Skoczynska A, Kwiecinska D, Kielbinski M, Lukaszewski M. Acute Iron Poisoning in Adult Female. Hum Exp Toxicol 2007;26:663–666.
- Tenenbein M. Hepatotoxicity in Acute Iron Poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 2001;39:721–726.
- Baranwal AK, Singhi SC. Acute Iron Poisoning: Management Guidelines. Indian Pediatr 2003;40:534–540.
- Robertson A, Tenenbein M. Hepatotoxicity in acute iron poisoning. Hum Exp Toxicol 2005;24:559–562.
- Morse SB, Hardwick WE Jr, King WD. Fatal iron toxicity in an infant. South Med J 1997;90:1043.
- Audimoplam VK, Wendon J, Bernal W, Heaton N, O'Grady J, Auzinger G. Iron and Acetaminophen a Fatal Combination? Transpl Int 2011;24:85–88.
- Skoczynska A1, Kwiecinska D, Kielbinski M, Lukaszewski M. Acute iron poisoning in adult female. Hum Exp Toxicol 2007;26(8):663–666.
- Palatnick W, Tenenbein M. Leukocytosis, hyperglycemia, vomiting, and positive X-rays are not indicators of severity of iron overdose in adults. Am J Emerg Med 1996;14:454.
- Lacouture PG, Wason S, Temple AR, et al. Emergency assessment of severity in iron overdose by clinical and laboratory methods. J Pediatr 1981;99:89.
- Black J, Zenel JA. Child abuse by intentional iron poisoning presenting as shock and persistent acidosis. Pediatrics 2003;111:197.
- Tenenbein M, Israels SJ. Early coagulopathy in severe iron poisoning. J Pediatr 1988;113:695.



In Patients with Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis, Effects of Hand Physical Features on Hand Function

Osteoartrit ve Romatoid Artritli Hastalarda Elin Fiziksel Özelliklerinin El Fonksiyonu Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi

Gulnihal Deniz¹, Ahmet Kavaklı¹, Ozen Kan Sikoglu¹, Ahmet Zafer Perilioglu¹, Yıldız Ece², Murat Ogeturk¹, Furkan Bilek³

¹Department of Anatomy, Firat University Faculty of Medicine, Elazığ; ²Department of Therapy and Rehabilitation, Sakarya University, Vocational School of Health Services, Sakarya; ³Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Firat University Faculty of Health Sciences, Elazığ, Turkey

ABSTRACT

Aim: Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis, is one of the most common joint diseases in our country and in the world. Hand joint involvement and functions are of the most important factors that determine the impacts of the disease on daily activities. We aimed to determine the impact of the disease on the daily life activities by comparing hand grip strength and joint range of motion in healthy individuals and patients.

Material and Method: In this study, 166 female were included; 52 of which are healthy female, 62 of which are female patients with Rheumatoid Arthritis and 52 of which are female patients with Osteoarthritis. Grip and pinch strength were measured using the electronic hand and finger dynamometer. Standard and finger goniometer were used for range of motion measurement of wrist and fingers. Circumference and diameter of wrist and length of hand were measured with standard anthropometric measurement tools. Disability was scored by using health assessment questionnaire (HAQ).

Results: Hand and finger grip strength, range of motion measurement of wrist and fingers, and measurement of wrist circumference and diameter values of all patients and healthy groups were found statistically significant difference ($p < 0.001$). Hand length measurements of patients and healthy individuals there was no statistically significant difference ($p > 0.05$). HAQ scores correlated negatively with grip and pinch strength were found in all individuals.

Conclusion: It was observed that the impairment of anatomical integrity, decreasing of grip and pinch strength, and pain affect independent daily life activities in the patients with Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis.

Key words: osteoarthritis; rheumatoid arthritis; grip strength; range of motion

ÖZET

Amaç: Osteoartrit (OA) dünyada ve ülkemizde en sık karşılaşılan eklem hastalığıdır. Romatoid artrit (RA) sinovyal enflamasyonla karakterize kronik, sistemik bir hastalıktır. OA ve RA'da el bileği ile el eklemleri ilk ve en sık etkilenen eklemlerdir. El eklemlerinin tutulumu, hastaların yaşam kalitesinde belirgin bir azalmaya yol açar. Bu çalışmada RA ve OA hastalarındaki el kavrama kuvveti ve eklem hareket açıklıklarının (EHA) sağlıklı bireylerle karşılaştırılması ve hastaların günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlığının değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metot: Çalışmamızda Firat Üniversitesi Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Polikliniğinde ve Romatoloji Polikliniğinde takip edilen, yaşları 30 ile 60 arasında olan, Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) kriterlerine göre RA tanısı konulmuş 62 kadın, 52 OA'lı kadın ve 52 sağlıklı kadın olmak üzere toplam 166 birey değerlendirilmeye alındı. El kavrama kuvveti elektronik el dinamometresi, parmak kavrama kuvveti ise parmak dinamometresi ile ölçüldü. El bileği ve parmakların EHA ölçümleri için standart gonyometre ve parmak gonyometresi kullanıldı. El bileği çevresi ve çapı ile el uzunluk ölçümü standart antropometrik ölçüm aletleriyle gerçekleştirildi. Ayrıca çalışmaya alınanların tamamına sağlık değerlendirme anketi (HAQ) uygulanarak özür lülük düzeyi belirlendi.

Bulgular: Tüm olgularda, el ve parmak kavrama kuvvetleri, el bileği ve parmakların EHA ölçümleri ile el bileği çevre ve çap değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,001$). Hasta ve sağlıklı bireylerin el uzunluk ölçümünde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$). Tüm olgularda, HAQ skoru ile el ve parmak kavrama kuvveti arasında negatif yönde çok güçlü korelasyon bulundu.

Sonuç: OA'lı ve RA'lı hastalarda anatomik bütünlüğün bozulması, EHA'nın, el ve parmak kavrama kuvvetlerinin azalması ve ağrı, hastaların günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlığını etkilemiştir.

Anahtar kelimeler: osteoartrit; romatoid artrit; kavrama kuvveti; hareket açıklığı

İletişim/Contact: Furkan Bilek, Firat University Faculty of Health Sciences, Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Elazığ, Turkey • Tel: 0544 277 22 49 • E-mail: fzt.furkanbilek@gmail.com • Geliş/Received: 02.04.2020 • Kabul/Accepted: 05.10.2020

ORCID: Gulnihal Deniz, 0000-0002-5944-8841 • Ahmet Kavaklı, 0000-0003-3410-912X • Ozen Kan Şikoğlu, 0000-0002-4356-9577 • Ahmet Zafer Perilioglu, 0000-0002-6336-3568 • Yıldız Ece, 0000-0003-0825-0250 • Murat Ogeturk, 0000-0002-5744-4812 • Furkan Bilek, 0000-0003-1567-7201

Introduction

The hand is the most developed part of the human body which can make special movements, and which is one of its crucial components which influence the functionality of upper limbs. A motor and functional unit of the body is at the same time the main organ of the sense of touch. The genes of the individual and the genetic take part in the shaping development, and differentiation of the hand. While the hands consist of bones, cartilage, and muscular tissues in the development process, the external factors and facilities affect the structure of the hand¹. One of the hand functions is grip strength, which is widely used for indicating the severity of rheumatic diseases, and its prognosis². In this study, different from other studies in the literature, we investigated the effects of hand functions and physical properties on health status in both rheumatoid arthritis (RA) and Osteoarthritis (OA) patients.

OA is a rheumatic disease which is more endemic in elders, and it's a generative arthropathy characterized with erosion in the articular cartilage, osteophyte, subchondral sclerosis, synovial membranes on the joint margin and biochemical and morphologic changes in the joint capsule. Hand osteoarthritis is the most frequent type of general OA. It is more endemic among 45 + women than among men³. Though RA is characterized with inflammation and proliferation of the synovial membrane tissue at the joints and tendon sheaths, and sometimes it's an autoimmune disease which performs multisystem involvement, and its etiology is unknown. RA makes its most typical variations on the hands. The first damage of the hands comes generally through tenosynovitis as storiform distensions in the middle joints of the fingers or generalized swelling on the dorsum of the hand⁴.

As mentioned before, hand joints are the joints which are frequently held by OA and RA, and these are the crucial factors which determine hand involvement, the functioning of the hand, and the daily life activities. Gripping is a functioning of the hand which is important for the continuity of daily life activities. The prehensile force is because of this reason accepted as an objective measure in upper extremity performance assessments^{5,6}. The purpose of our research is to assess the independence of patients in their daily life activities by comparing the results of the measured range of motion and prehensile forces in the wrist joints of patients with OA and patients with RA, with the results obtained from healthy individuals, and aiding

clinicians in taking the required precautions by closely following loss of functions, after having indicated the available failures.

Material and Method

Our research was materialized by concentrating on 62 women with RA, 52 women with OA who were kept track of at the Physiotherapy Rehabilitation and Rheumatology Policlinics and who got diagnosis in accordance with the criteria of American College of Rheumatology, and 52 healthy women (within the age range of 30–60). The most important reason of preferring women is that the prevalence of RA is threefold in comparison to men, and hand osteoarthritis is more endemic by women^{7,8}.

All the individuals who joined our research, gained written and verbal information about the research and it was ensured that they joined voluntarily. Individuals who have hand joints, wrist joints and/or finger joints fracture history, who have suffered diseases which left them neurologic sequelae, individuals with systemic diseases, members of an occupational group who continuously work with their hands were excluded from this research. The demographic features of all the subjects who joined our research were recorded.

The body mass index (BMI) and the health assessment questionnaire (HAQ) scala were measured in all individuals. Pain was assessed on the visual analog scale (VAS), which is, in fact, a horizontal 100 mm line with the far left end representing “no pain” and the far right end representing “the worst possible pain” on which the patient marks their intensity of pain^{9–13}.

Hand and Finger Grip Strength Measurements: All the measurements were materialized on the dominant and non-dominant hand. No significant difference was found between the dominant and non-dominant hand in the statistical examination, and their averages were taken into account because of this reason. The electronic hand dynamometer [Electronic Hand Dynamometer (HS-005), China] was used for handgrip strength assessment, and the finger grip strength was assessed in “kg” unit with the manual pinchmeter (Sammons Preston, Inc. Bolingbrook, IL 60440–4989).

The standard test positions of the American Society of Hand Therapists were used in assessing grip and grasp strength. Handgrip strength measures; these were measured while the patient was in the sitting position, arm in adduction, forearm 90° in flexion and in the neutral

position, hand wrist 0°-30° extension and 0°-15° ulnar abduction position. The patients were demanded to grip voluntary to the utmost^{1,14-16}.

The patients were in the sitting position, arm in adduction and forearm 90° in flexion and in the neutral position for measuring the finger grip strength. The patient had to hold the top side of the pinch meter with the tip of his thumb, and the underside with the radial side of his forefinger and push on the pinch meter in force¹⁴⁻¹⁶.

Interval was taken between each measurement within the test process of the handgrip and finger grip strength, to do 3 measurements and record the averages^{17,18}.

Hand and Finger Anthropometrics: All the measurements were carried out on both left and right hands, and the average was calculated. An inelastic, foldable measuring tape with a width of 7 mm was used for measuring all the length and perimeter measuring. A medical caliper was used for measuring diameters. A plastic goniometer (Sammons Preston, USA) was used for the range of motion of the hand joint, and a metal finger goniometer was used for the range of motions of the finger joint¹⁹.

Statistical Analysis

As a result of the sample taken from the current literature and the power analysis, it was calculated that when 96 cases were taken into the study, 90% power would be reached with 95% confidence¹¹. The statistical analysis was materialized by using SPSS 16.0. The statistical analysis of all the individuals were carried out on dominant and non-dominant hands. Multi-varied variance analysis and correlation analysis were used in our research for the measure analysis of handgrip strength, finger grip strength, the range of motion of joints. The arithmetic averages (X) of all the data of the individuals, and standard error (SE) values were calculated. The level of statistical significance was considered at $p < 0.05$ ²⁰.

Results

166 women in total, which consisted of 52 women with OA (31.3%), 62 women with RA (37.3%), and 52 healthy women (31.3%) were put into perspective in our research which was planned with the purpose to compare the range of motion, and grip strength in the hand joints of OA and RA patients with healthy individuals. The age range of the individuals who were accepted to the research was 30–60 years, and their average of age was 46.86 ± 0.86 .

A statistically advanced level of significant difference was found between all groups (control, OA and RA) in terms of disease duration, pain level and HAQ scores ($p < 0.001$, Table 1). A statistically advanced level of significant difference was found in the duration of disease, pain level, swollen joint, sensitive joint, and HAQ scores between the control group and OA patients, and the control group and RA patients ($p < 0.001$, Table 1). While a statistically advanced level of significant difference was found in the duration of disease, pain level, and HAQ scores between OA patients, and RA patients ($p < 0.001$), a less significant difference was found in swollen joints ($p < 0.05$). No statistically significant difference was found in sensitive joints between OA patients and RA patients ($p > 0.05$, Table 1).

A statistically advanced level of significant difference was found in the circumference and diameter of the hand wrist between the control group and OA patients, and the control group and RA patients ($p < 0.001$), but there was no statistical difference between hand length measures ($p > 0.05$). While there was a significant difference the hand wrist diameter measures between OA patients and RA patients ($p < 0.05$), the differences in the hand wrist circumference and the hand length measure were insignificant ($p > 0.05$). A statistically advanced level of significant difference was found in the hand wrist flexion, extension, ulnar abduction, radial abduction between the control group and OA patients, and the control group and RA patients, as well as in OA and RA patients ($p < 0.001$, Table 2).

A statistically advanced level of significant difference was found in the range of motion of all the finger joints between the control group and OA patients, and the control group and RA patients ($p < 0.001$). In the examination between OA patients and RA patients; while a statistically advanced level of significant difference was found in I. carpometacarpal joint abduction, flexion, I. metacarpophalangeal joint flexion, I. interphalangeal joint flexion, II– V. metacarpophalangeal joint flexion, abduction, II– V. distal interphalangeal joint flexion, II– V. proximal interphalangeal joint flexion ($p < 0.05$), no statistically significant difference was found in I. carpometacarpal joint extension, and II-V. metacarpophalangeal joint extension ($p > 0.05$).

Handgrip strength; 27.2 ± 0.5 in control groups, 12.2 ± 0.4 in OA patients, 5.5 ± 0.3 in RA patients. Finger grip strength; 7.6 ± 0.2 in control groups, 4.6 ± 0.1 in OA patients, 3.5 ± 0.1 in RA patients (Figure 1). A statistically advanced level of significant

Table 1. Comparison of disease duration, pain intensity, sensitive joints, swollen joints and HAQ scores in all cases

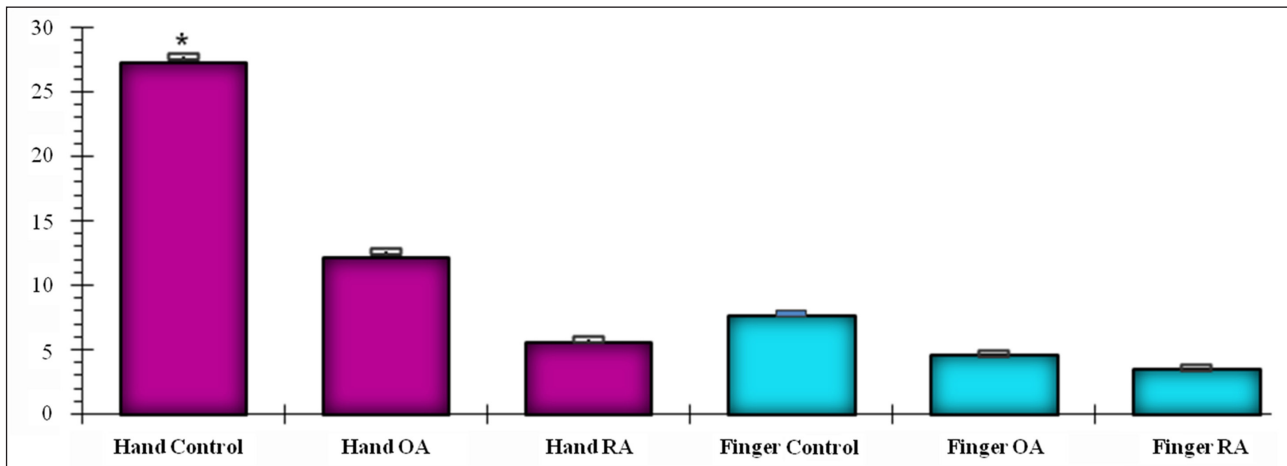
| | Disease duration | Pain intensity | Sensitive joints | Swollen joints | HAQ scores |
|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------|
| OA | 6.3±0.38 | 1.4±0.14 | 4.6±0.36 | 3.9±0.33 | 2.1±0.05 |
| RA | 8.6±0.60 | 3.18±0.23 | 5.3±0.32 | 4.8±0.30 | 2.92±0.02 |
| Control group | 0±0 | 0.06±0.02 | 0±0 | 0.02±0.02 | 0.1±0.03 |
| Control – OA * | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 |
| Control – RA * | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 |
| OA – RA * | 0.001 | 0.001 | 0.17 | 0.04 | 0.001 |

HAQ, Health Assessment Questionnaire; OA, Osteoarthritis; RA, Rheumatoid Arthritis; *p: the difference between all groups (control, OA patients and RA patients)

Table 2. Comparison of hand wrist circumference and diameter measurement, hand length measurement, hand wrist flexion, extension, ulnar abduction, and radial abduction in all cases

| | Hand wrist circumference | Hand wrist diameter | Hand length | Hand wrist flexion | Hand wrist extension | Hand wrist ulnar abduction | Hand wrist radial abduction |
|----------------|--------------------------|---------------------|--------------|--------------------|----------------------|----------------------------|-----------------------------|
| OA | 16.4±0.1 | 5.3±0.4 | 18.1±0.1 | 32.6±1.1 | 35±1.1 | 13.1±0.3 | 10.5±0.2 |
| RA | 16.6±0.8 | 5.5±0.4 | 17.9±0.1 | 27.1±0.9 | 27.2±0.9 | 10.5±0.3 | 8.9±0.3 |
| Control Group | 15.8±0.1 | 5.1±0.04 | 18.03±0.08 | 72.8±0.6 | 69.7±0.4 | 25.4±0.4 | 19.1±0.3 |
| Control – OA * | 0.001 | 0.001 | 0.940 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 |
| Control – RA * | 0.001 | 0.001 | 0.902 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 |
| OA – RA * | 0.14 | 0.016 | 0.713 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 |

OA, Osteoarthritis; RA, Rheumatoid Arthritis; *p: the difference between all groups (control, OA patients and RA patients)

**Figure 1.** Hand and finger grip strength values in patients with RA and OA, the control group *p=0.001 (OA, Osteoarthritis; RA, Rheumatoid Arthritis; *p: the difference between all groups [control, OA patients and RA patients]).

difference in the hand and finger grip strength was found in the hand and finger grip strength between the control group and OA patients, and the control group and RA patients, and between OA patients and RA patients ($p < 0.001$).

Discussion

Evaluation of handgrip strength in measurements materialized with the purpose to review upper extremity

functions is an important measure which is quite often applied^{21,22}. Handgrip strengths are measured as an indicator of the severity of the upper extremity strength and disease activity, in researches conducted on OA patients and RA patients²³. Balogun & Akinloye, report that the grip strength is the indicator of the upper extremity functional continuity, and that it's also used for indicating the severity of the disease caused by upper extremity traumatisations²⁴.

Ozkan, et al.²⁵ reported that they've observed sensitive joints in 45% of the patient population and in 35% of the control group, Bagis, et al.²⁶ reported that they've observed sensitive joints in 57% of the patient population, and Kose, et al.²⁷ reported that they've observed swollen-sensitive joints in RA patients were abundant when compared with swollen-sensitive joints in OA patients in accordance with the literature. While the number of swollen-sensitive joints of all the individuals was found of statistically advanced level in our research, no statistically significant difference was found in the number of sensitive joints of OA and RA patients ($p>0.05$). The reason of this, is that it was considered that the sensitive joint structures caused by degeneration and deformities, which occur in the joints by both diseases-, could be equal. The number of swollen joints between OA patients and RA patients was statistically found significant ($p<0.05$).

It's reported that pain is an important clinical finding in accordance with many researches materialized on OA patients and RA patients. Pollard, et al.²⁸ reported that pain and handicap levels have an influence on the psychological situation and the general well-being of the patient, Hagen et al.²⁹ reported that the main complaints of RA patients was the pain they suffered, Altindag et al.³⁰ reported that the pain level of RA patients was higher than the pain level of OA patients. Similar to the researches indicated in the literature, the pain level of RA patients in our research was reported to be higher than the pain level of OA patients. However, the pain levels of the OA patients and the RA patients indicated in our research were found to be low in comparison with the researches in the literature. It's considered that it may arise from the analgesic consumption of patients.

The general disability assessment of daily life activities is carried out with HAQ in many researches in the literature^{16,31}. It's indicated in many researches on OA patients and RA patients that the HAQ score is correlated with painful, swollen and sensitive joints reflected by disease activities; it's indicated that the general disability measurement was carried out with HAQ score, that the disease process was correlated to painful, swollen and sensitive joints¹¹. Stamm et al.³¹ and Ekimler Suslu¹⁶ reported these in their researches about hand OA; they reported that the HAQ average score of OA patients was statistically significant and higher in comparison with the control group. The HAQ scores of all the individuals in our research also were reported as statically significant on advanced level. A positive, linear relation was found

with HAQ scores between duration of disease, pain level, the number of swollen joints and the number of sensitive joints in our study.

Researches related with the length, circumference and diameter of the hand are moreover examined in the literature on healthy individuals^{32,33}. Similarly to the researches in the literature, it was reported in our research that the length of the hands of OA patients was 18.1 ± 0.1 cm, the length of the hands of RA patients was 17.9 ± 0.1 cm, the length of the hands of the control group was 18.03 ± 0.08 cm. No statistically significant difference was found in the hand length measurement of all the individuals. The measurements of RA patients in wrist circumference and diameter measures, was much more in comparison with OA patients and the control group. It was considered that this caused by oedema, inflammation, and swollen joints. It was considered that, similar deformation and oedema occurring on OA patients and RA patients caused the absence of statistically significant differences between the wrist circumference of OA patients and RA patients.

The grip tests are frequently applied in clinics for reviewing diseases which have influence on muscle strength, and determining the functionality of the hand, it's an easy to use and practical method. One of these disease groups is the rheumatic disease³⁴. Ekblom et al.³⁵ reported that the muscle strength of RA patients is 33% – 52% lower in comparison to healthy individuals, and this has a crucial effect on the functionality tests. Wolfe et al.³⁶ have exposed that grip strength is an important disability indicator in RA patients. Ekimler Suslu¹⁶ reported in his research that he'd discovered that the grip strength of OA patients was significantly lower in comparison to healthy individuals. Jones et al.³⁷ and Kurtaran et al.³⁸ found that the grip strength of patients with hand OA was lower in comparison to the control group. Kose et al.²⁷ has found hand grip strength at most in healthy individuals, and at least in RA patients. No statistically significant difference was found in the handgrip strength measures, measured among OA patients and healthy individuals in Kose et al.'s study²⁷. Minor et al.²³ found statistically significant difference among RA and OA patients, and detected that the grip strength of RA patients was quite low in comparison to OA patients. In our research; it was detected that the grip strength of OA patients and RA patients was statistical significant of advanced level when compared with healthy individuals, and with each other ($p<0.001$).

The finger grip strength (lateral grip), is the strongest grip in comparison to other finger grips. Strength of ca. 4 kg. is enough for performing 90% of daily life activities. Most of simple activities can be performed with grasp strength of ca. 1 kg. Ekimler Suslu¹⁶ reported in his research that; the finger grip strength of OA patients was significantly lowered compared to healthy individuals. Tastekin et al.¹¹ reported that the finger grip strength of RA patients was 5.40 ± 1.9 kg. Ozeri et al.³⁹ and Kurtaran et al.³⁸ reported that the finger grip strength of RA patients was lowered. The finger grip strength of OA patients was 4.6 ± 0.1 , the finger grip strength of RA patients was 3.5 ± 0.1 and the finger grip strength of the control group was 7.6 ± 0.2 kg in our research. It was detected that the grip strength among the control group and OA patients, and the control group and RA patients, and OA patients and RA patients was statistical significant of advanced level in our study ($p < 0.001$).

It's emphasized that in the literature basic anthropometric measures will be useful in indicating hand grip strength in RA patients, that at the same time knowing the grip strength in these patients is important in indicating the level of functional loss⁴⁰. According to the literature the grip strength has increased, while the wrist diameter, circumference and the length of the hand increase in the correlation analysis materialized between the handgrip strength of healthy individuals and the wrist circumference, the wrist diameter, and the length of the hand were measured^{1,40}. It was considered that the reason of the negative correlation in our research is that, there was oedema, inflammation, and a swollen joint structure in the wrist area of RA patients and OA patients.

Independent living can be provided with locomotor skills and tenacity of physical strength. There are many health status indicators in which the individual's functional capacity can be reviewed. The HAQ score which is used in reviewing daily life activities reflects the activity of the disease, and it's exposed in many researches that it's related with painful, swollen, sensitive joints^{11,25}. It's reported in previous researches about RA patients and OA patients that in progress of time patients undergo a progressive reduction in their grip strength. Attentive to this fact, a significantly negative correlation was detected in the relation between the muscle strength and HAQ¹¹. It was indicated that the handgrip strength of patients whose HAQ score was high, came out to be low but that this fact wasn't statistically significant anyway, and a significantly negative

correlation was detected between the HAQ score and the lateral grasp strengths, in a research of Ekimler Suslu¹⁶. A significantly negative correlation was reported in our research between the handgrip strength and HAQ scores ($r = -0.901$, $p < 0.001$). Another significantly negative correlation was reported between the finger grip strength and HAQ scores in our research ($r = -0.781$, $p < 0.001$).

Callahan et al.⁴¹ indicated that in a research on RA patients the range of motion of the joints was affected negatively in a process of five years⁴¹. Active range of motion of the joint; effected by situations like the collapse of the joint integrity like, reduced muscle strength together with deformities, and joint spacing stenosis. The collapse of the anatomical integrity, range of motion restrictions, muscle strength losses, probable sensory problems, and pain may also affect the hand usage skills in RA. Range of motion restrictions caused by deformities and joint damages; cause disruption in hand functionality of patients and are accompanied by difficulties in daily life activities¹¹. Motion restriction caused by decrease of range of motion of the joints in OA patients; causes function loss and reduction of grip strength^{42,43}. Ozeri et al.³⁹ have found that as a result of a decrease in the range of motion of the joint a motion restriction was obtained in a research on RA patients, and that this was related with a decrease of the grip strength. No literature was found with a related research which profoundly indicates the range of motion of the joints in hands and fingers of OA patients and RA patients, as it is in this research. Researches were rather made on the anthropometric measures, the length of the fingers and hands, the circumference and diameter in OA patients and RA patients. The range of motion of wrist joints measures and the range of motion of finger joints measures of OA patients, RA patients, and healthy individuals were examined in our research. Statistically significant differences of advanced level were found in the range of motion of the joints measures between all groups in this study.

The rapid increase of joint deformities, decrease of the range of motion of the joints, many sensitive-swollen joints, and a high pain level in RA patients causes disruption of hand functionality of the patients and difficulties in daily life activities. In our research, all the grip strength and range of motion of the joints measures of RA patients were quite low when compared to OA patients and healthy individuals. In all the researches on RA patients and OA patients indicated in the literature, statistically significant differences were

reported^{23,27}. Conclusion; the disease activity of RA patients affects the range of motion of joints and the grip strength. As a matter of fact, daily life hand functionalities are related with disability levels measured with HAQ, grip strengths, and the range of motion of joints.

Acknowledgements

We would like to thank all the patients and the colleagues at the hospital for their cooperation.

Financial Disclosure and Conflict of Interest

We affirm that we have no financial affiliation (including research funding) or involvement with any commercial organization that has a direct financial interest in any matter included in this manuscript.

Compliance with Ethical Standards

Ethical approval our study was approved according to the local ethical committee. All patients gave informed written consent to be enrolled into the study according to the Declaration of Helsinki.

References

- Demirel P. Comparison of Hand Anthropometric Measurements and Grip Strength in Different Sports Branches: Master of Science Thesis. Zonguldak: Karaelmas University, Institute of Health Sciences Department of Anatomy, 2005.
- Nordenskiöld U, Grimby G. Assessment of disability in women with rheumatoid arthritis in relation to grip force and pain. *Disabil Rehabil* 1997;19(1):13–9.
- Di Cesare PE, Abramson SB. Pathogenesis of osteoarthritis. In: Harris ED, Budd RC, Firstein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, et al, ed. *Kelly's Textbook of Rheumatology* 7th edition. Philadelphia. Saunders 1493–513, 2005.
- Haris ER Jr. Rheumatoid Arthritis: pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med* 1990;322:1277–89.
- Grabiner MD, Rasch PJ. *Kinesiology and Applied Anatomy*. Philadelphia: Lea and Febiger p.151–68, 1989.
- İnce Parpuç T. To Research Reliability and Validity Hand Held Dynamometer In Assesment For Wrist Muscle Strength In Healthy Young Individuals: Master Of Science Thesis, Isparta: Süleyman Demirel University, Institute of Health Sciences Department of Anatomy, 2009.
- Karaaslan Y. Osteoartrit. Ankara: MD., 2000.
- Lipsky PE. Rheumatoid Arthritis. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (Editors). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill p.1968–77, 2005.
- Fries JF, Spitz P, Krainez RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23:137–45.
- Kucukdeveci A, Sahin H, Ataman S, Griffiths B, Tennant A. Issue in cross-cultural validity: example from the adaptation, reliability, and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis & Rheum* 2004;51:14–9.
- Tastekin N, Uzunca K, Birtane M, Demirbağ Kabayel D, Öztürk G. The Relationship of Range of Motion and Grip Strength of the Hand with Disease Activity, Hand Functions and Disability in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Romatizma* 2006;21:13–7.
- Bolukbasi N. Osteoartritin Klinik Değerlendirmesinde Kullanılan Ölçütler. *Türkiye Klinikleri Journal of Physical Medicine Rehabilitation* 2002;2(3), 171–176. (Turkish)
- Kilincer C, Zileli M. Görsel analog hasta tatmini skalası. *Balkan Medical Journal* 2006;3:113–8. (Turkish)
- Mathiowetz V, Kashman N, Volland G, Weber K, Dowe M, Rogers S. Grip And Pinch Strength: Normative Data For Adults. *Arch Phys Med Rehabil* 1985;66(2):69–74.
- Evcik D, Kizilay B. Correlation Of Hand Grip Strength And Disability In Daily Living Activities In Geriatric Patients. *Turkish Journal of Geriatrics* 2001;4:11–4.
- Ekimler Süslü F. The Effects of Hand Osteoarthritis on Hand Strength, Hand Functions, Manuel Dexterity and Daily Activities of Life in Post-menopausal Women: Expertise thesis, Isparta: Süleyman Demirel University, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, 2008.
- Haidar SG, Kumar D, Bassi RS, Deshmukh SC. Average versus maximum grip strength: Which is more consistent? *J Hand Surg[Br]* 2004;29:82–4.
- Halpern CA, Fernandez JE. The effect of wrist and arm postures on peak pinch strength. *J Hum Ergol* 1996;25:115–30.
- Otman SA, Demirel H, Sade A. Tedavi hareketlerinde temel değerlendirme prensipleri 2. baskı, Ankara, Sinem 1998. (Turkish)
- Alpar R. Spor Bilimlerinde Uygulamalı İstatistik 2. Basım, Ankara: Nobel Yayın, 2001. (Turkish)
- Nicolay CW, Walker AL. Grip strength and endurance: Influences of anthropometric variation, hand dominance and gender. *Int J Ind Ergon* 2005;35:605–18.
- Gabriel YF Ng, Andy CCF. Does elbow position affect strength and reproducibility of power grip measurements? *Physiotherapy* 2001;87:68–72.
- Minor MA, Hewett JE, Webel RR, Dreisinger TE, Kay DR. Exercise tolerance and disease related measures in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *J Rheumatol* 1988;15:905–11.
- Balogun JA, Akinloye SA. Grip strength as a function of age, height, body weight and quetelet index. *Physiotherapy Theory and Practice* 1991;7:111–9.
- Ozkan B, Keskin D, Bodur H, Barca N. The effect of radiological hand osteoarthritis on hand function. *Clin Rheumatol* 2007;26(10):1621–5.

26. Bagis S, Sahin G, Yapici Y, Cimen OB, Erdogan C. The effect of hand osteoarthritis on grip and pinch strength and hand function in postmenopausal women. *Clin Rheumatol* 2003;22(6):420-4.
27. Köse N, Arıkan H, Çalgüneri M. Comparison of hand grip strength and assesment methods in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and healty individuals. *Fizyoterapi ve Rehabilitasyon* 2000;11(3):110-8.
28. Pollard L, Choy EH, Scott DL. The consequences of rheumatoid arthritis: Quality of life measures in the individual patient. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(Suppl 39):43-52.
29. Hagen KB, Kvien TK, Bjorndal A. Musculoskeletal pain and quality of life in patients with noninflammatory joint pain compared to rheumatoid arthritis: a population survey. *J Rheumatol* 1997;24:1703-9.
30. Altındag Ö, Altındag A, Soran N, Tabur H. Depression and disability in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2007;Vol:17, N:1.
31. Stamm T, Mathis M, Aletaha D, Kloppenburg M, Machold K, Smolen J. Mapping hand functioning in hand osteoarthritis: comparing self-report instruments with a comprehensive hand function test. *Arthritis Rheum* 2007;57(7):1230-7.
32. Kulaksiz G, Gozil R. The Effect of hand preference on hand anthropometric measurements in healthy individuals. *Annals of Anatomy* 2002;184:257-65.
33. Chuang MC, You M, Cai D, Chen CC. Isometric Muscle Strength of Chinese Young Males In Taiwan. *Ergonomics* 1997;40(5):576-90.
34. Nordenskiöld U, Grimby G. Assesment of disability in women with rheumatoid arthritis in relation to grip force and pain. *Disabil Rehabil* 1997;19(1):13-9.
35. Ekblom B, Lövgren O, Alderin M, Fridström M, Sätterström G. Physical performance in patients with rheumatid arthritis *Scand J Rheumatol* 1974;3:121-5.
36. Wolfe F, Cathey MA. The assesment and prediction of functional disability in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991;18:1298-306.
37. Jones G, Cooley HM, Bellomy N. A cross sectional study of the association between Haberdan's nodes, radiographic osteoarthritis of the hands, grip strenght, disability and pain. *Osteoarthritis Cartilage* 2001;9:606-11.
38. Kurtaran A, Sulubulut N, Selcuk B, Akyuz M. Effect of Osteoarthritis on Hand Functions. *Fiziksel Tip Dergisi* 2003;6(3):7-10.
39. Cimen BO, Bagis S, Sahin G, Bicer A, Yapici Y, Kanik A, et al. Relationship between hand osteoarthritis and benign joint hypermobility. *Romatizma* 2003;18(1):27-31.
40. Fraser A, Vallow J, Preston A, Cooper RG. Predicting normal grip strength for reumatoid arthritis patients. *Rheumatol (Oxford)* 1999;38:521-8.
41. Callahan LF, Pincus T, Huston JW, Brooks RH, Nance EP Jr, Kaye JJ. Measures of activityand damage in rheumatoid arthritis: depiction of changes and prediction of mortality over five years. *Arthritis Care Res* 1997;10:381-94.
42. Saridogan M. Clinical Findings of Osteoarthritis According to the Joints. *Turkish Journal of Geriatrics Supplement* 2011;14(1):31-6.
43. Dincer F, Ozdemir O, Samut G. Diagnosis and Treatment of Hand Osteoarthritis. *J PMR Sci* 2011;14 Suppl:12-8.



Nefroloji Polikliniğinde Hiperpotasemi Saptanan Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Clinical and Laboratory Features of Patients with Hyperpotasemia in Nephrology Outpatient Clinic

Didem Eroğlu Divriklioğlu¹, Erkan Şengül²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kocaeli Derince Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İç Hastalıkları Kliniği; ²Nefroloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye

ABSTRACT

Aim: The objective of this study is to determine the prevalence of hyperkalemia in patients admitted to nephrology outpatient clinic, to investigate the relationship between hyperkalemia and demographic characteristics of patients, comorbidities and drugs.

Material and Method: 388 patients admitted to Nephrology Outpatient Clinic between 1 January 2016 and 30 June 2016 and whose serum potassium value is ≥ 5.1 mEq/L and without renal replacement therapy were included in the study. Patient's gender, age, blood pressure, comorbidities, drugs, biochemical examination, total protein and albumin in 24-hour urine collection, the number of previous attacks and treatment approaches were examined. Statistical analysis was performed with using SPSS ver. 17.0 program.

Results: Patients included in this study were consist of 212 (54.6%) female and 176 (45.4%) male. The average age of the patients was 65.76 ± 12.09 years. The prevalence of hyperkalemia was 15.9% and the average potassium level was 5.49 ± 0.36 mEq/L. When hyperkalemic patients were categorized into groups, 57% had mild, 31.5% had moderate and 11.5% had severe hyperkalemia. In our study, there was 293 patients (75.5%) using angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) or angiotensin receptor blocker (ARB), 36 patients (9.3%) using spironolactone with ACEI or ARB, and 147 patients (37.9%) using beta blockers. It was shown that 85.5% of the patients had chronic kidney disease (CKD) and 56.2% had diabetes mellitus. Thirteen patients (3.4%) with hyperkalemia underwent emergency treatment. There was no patient needed urgent hemodialysis. Significant differences were found between those who did or did not use spironolactone combination therapy with ACEI or ARB ($p=0.001$).

Conclusion: Particularly in CKD patients, the use of a combination of renin angiotensin aldosterone system inhibitors increases the risk of developing hyperkalemia, and patients should be monitored in this respect.

Key words: hyperkalemia; etiology; chronic kidney disease

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, nefroloji polikliniğine başvuran hastalarda hiperpotasemi prevalansını saptamak, hiperpotasemi ile hastaların demografik özellikleri, kullanmakta oldukları ilaçlar ve ek hastalıklar arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Materyal ve Metot: Çalışmaya 1 Ocak 2016–30 Haziran 2016 tarihleri arasında Nefroloji Polikliniğine başvuran, serum örneklerinde potasyum değeri $5,1$ mEq/L ve üzerinde olan ve renal replasman tedavisi almayan 388 hasta alındı. Hastaların cinsiyeti, yaşı, kan basıncı, ek hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, biyokimyasal tetkikler, 24 saatlik idrarda total protein ve albumin düzeyleri, daha önceki atak sayıları ve uygulanan tedaviler incelendi. İstatistiksel analiz bilgisayarda SPSS ver. 17.0 programı kullanılarak gerçekleştirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların 212'si (%54,6) kadın, 176'sı (%45,4) erkekti. Hastaların yaş ortalaması $65,76 \pm 12,9$ yıl olarak bulundu. Hiperpotasemi prevalansı %15,9 ve ortalama potasyum düzeyi $5,49 \pm 0,36$ mEq/L tespit edildi. Hastaların %57'sinde hafif, %31,5'inde orta, %11,5'inde ciddi hiperpotasemi saptandı. Çalışmaya alınan 293 hastada (%75,5) anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ) veya anjiyotensin reseptör blokleri (ARB) kullanımı; 36 hastada (%9,3) ACEİ veya ARB ile birlikte spironolakton kullanımı; 147 hastada (%37,9) beta bloker kullanımı mevcuttu. Hastaların %85,5'inde kronik böbrek hastalığı (KBH) ve %56,2'sinde diyabetes mellitus olduğu saptandı. Hiperpotasemisi olan 13 (%3,4) hastaya acil tedavi uygulandı. Acil hemodiyaliz ihtiyacı olmadı. Analizlerde; serum potasyum düzeyinin ACEİ veya ARB ile birlikte spironolakton kullanan hastalarda, kullanmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,001$).

Sonuç: Özellikle KBH varlığında renin anjiyotensin aldosteron sistem inhibitörü ilaçların birlikte kullanımının hiperpotasemi gelişme riskini arttırdığı göz önüne alınıp hastaların bu açıdan takip edilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: hiperpotasemi; etiyoloji; kronik böbrek hastalığı

İletişim/Contact: Erkan Şengül, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kocaeli Derince Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kocaeli, Türkiye • **Tel:** 0542 560 48 02 • **E-mail:** dr.erkansengul@hotmail.com • **Geliş/Received:** 21.04.2020 • **Kabul/Accepted:** 09.09.2020

ORCID: Didem Eroğlu Divriklioğlu, 0000-0001-9956-3900 • Erkan Şengül, 0000-0003-3461-4740

Giriş

Potasyum denge bozuklukları klinik pratikte sık görülen elektrolit bozukluklarından biridir. Potasyumun vücutta nöromusküler, kalp, böbrek ve endokrin sistemi üzerine etkileri vardır. Hiperpotasemi, özellikle kardiyovasküler etkiler ciddi ölümcül sonuçlara yol açabilmektedir¹. Bu çalışmada nefroloji polikliniğine başvuran hastalarda hiperpotasemi sıklığını saptamak, hiperpotasemi düzeyi ile hastaların demografik özellikleri, kullanılan ilaçlar, ek hastalıklar arasındaki ilişkiyi incelemek ve böylece hiperpotasemi gelişimindeki risk faktörleri göz önüne alınarak bu konuda gerekli önlemlerin önceden alınmasının önemini göstermek hedeflenmiştir.

Materyal ve Metot

Hastalar

Bu çalışma, 1 Ocak 2016–30 Haziran 2016 tarihleri arasında Nefroloji Polikliniğine başvuran 2438 hastanın dosya incelemesi sonrasında serum örneklerinde potasyum değeri 5,1 mEq/L ve üzerinde olan çalışma kriterlerine uygun 388 hastada retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Böbrek nakli, hemodiyaliz veya periton diyalizi gibi renal replasman tedavisi görüyor olmak, 18 yaşından küçük olmak çalışmadan dışlanma ölçütleri olarak kabul edilmiştir.

Hastaların bilgilerine hasta dosyalarından ve hastanemizde kullanılmakta olan KARMED sisteminden ulaşılmıştır. Hastaların cinsiyeti, yaşı, kan basıncı, ek hastalıkları, kullandıkları ilaçlar (anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ), anjiyotensin reseptör blokleri (ARB), spironolakton, non-steroid anti inflamatuvar ilaç (NSAİİ) ve beta bloker) ve daha önceki atak sayıları ile uygulanan tedaviler kaydedilmiştir.

Çalışma için Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığından izin alınmıştır (Görüşme tarihi 01.03.2017, Karar No: KÜ GOKAEK 2017/3.21).

Laboratuvar ve Klinik İncelemeleri

Çalışmada incelenen biyokimyasal tetkikler, 24 saatlik idrarda total protein ve albumin düzeylerinin ölçümü Kocaeli Derince Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Merkez Biyokimya Laboratuvarında yapıldı. Hastalar 24 saatlik idrar toplanması hakkında bilgilendirildi.

Biyokimyasal tetkikler için venöz kan örnekleri 8–12 saatlik açlık sonrası, sabah, oturur pozisyonda alındı.

Hastaların kan basınçları, ERKA sphygmomanometer aleti ile ölçüldü. En az 10 dakika oturarak dinlenme sonrasında 10 dakika ara ile sağ koldan ölçülen üç kan basıncı ölçümünün ortalaması alındı. Korotkoff'un 1. sesi sistolik kan basıncı ve Korotkoff'un 2. sesi diastolik kan basıncı olarak kaydedildi.

Tüm biyokimyasal tetkikler ve idrar analizleri Abbott/Architect C16000 cihazında gerçekleştirildi. Yirmi dört saatlik idrarda total protein atılımı, protein denatüre edici madde olarak benzethonium chloridin kullanıldığı turbidimetrik yöntem ile ölçüldü. Yirmi dört saatlik idrarda albumin atılımı insan albuminine karşı poliklonal antikorların kullanıldığı turbidimetrik/immunoturbidimetrik yöntemle ölçüldü. Serum ve idrarda kreatinin seviyeleri alkalın pikrat metodu ile ölçüldü. Serum potasyum düzeyi iyon selektif elektrot yöntemi ile tayin edildi. Üre düzeyi total enzimatik işlemede üreaz metodu ile tayin edildi. Serum albumin düzeyinin ölçümü renkli bir kompleks oluşumu için albumin ile bromcresol yeşilinin bağlanmasına göre yapıldı. Hesaplanmış glomerül filtrasyon hızı (eGFR), Modification of Renal Disease (MDRD) formülüne göre hesaplandı².

İstatistiksel Analiz

Tüm veriler ortalama \pm standart sapma şeklinde gösterildi. İstatistiksel analiz bilgisayarda SPSS ver. 17.0 programı kullanılarak gerçekleştirildi. Kategorik değişkenler frekans (yüzde) olarak gösterildi. Numerik değişkenlerin dağılım özellikleri Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenler için grup karşılaştırmaları student t testi ile, normal dağılım göstermeyen değişkenler için grup karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi ile yapıldı. İki grup karşılaştırmaları One-Way ANOVA testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon testi ile incelendi. $p \leq 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların 212'si (%54,6) kadın, 176'sı (%45,4) erkek ve yaş ortalaması $65,76 \pm 12,09$ yıl olarak bulundu. Hastaların özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Çalışmada, hiperpotasemi prevalansı %15,9 olarak saptandı. Ortalama potasyum düzeyi $5,49 \pm 0,36$ mEq/L bulundu. Potasyum düzeyi ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişki Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların sistolik ve diastolik kan basıncı düzeyi ve laboratuvar özellikleri

| Değişken | Ortalama ± Standart sapma |
|-----------------------------------|--------------------------------|
| Sistolik kan basıncı (mmHg) | 134,28±17,38 |
| Diastolik kan basıncı (mmHg) | 79,46±9,39 |
| Açlık kan glukozu (mg/dL) | 135,09±61,60 |
| HemoglobinA1 c (%) | 7,39±1,60 |
| Kreatinin (mg/dL) | 1,89±1,16 |
| Üre (mg/dL) | 75,68±38,79 |
| eGFR (mL/dk/1,73 m ²) | 42,21±21,07 |
| Potasyum (mEq/L) | 5,49±0,36 |
| Ürik asit (mg/dL) | 6,78±1,74 |
| Mikroalbuminüri (mg/gün) | 732,29±1599,40 (ortanca: 107) |
| Mikroproteinüri (mg/gün) | 2204,62±3463,75 (ortanca: 830) |
| Kolesterol (mg/dL) | 201,34±55,53 |
| Trigliserid (mg/dL) | 177,72±111,47 |
| HDL-kolesterol (mg/dL) | 49,25±32,62 |
| LDL-kolesterol (mg/dL) | 118,74±44,77 |
| Parathormon (pg/mL) | 178,28±155,21 |
| Ferritin (mg/dL) | 150,22±185,04 |
| Lökosit (/mm ³) | 8053±3117 |
| Hemoglobin (g/dL) | 12,17±1,79 |
| Trombosit (/mm ³) | 261972,40±85269,30 |

eGFR, hesaplanmış glomerül filtrasyon hızı; HDL, yüksek dansiteli lipoprotein; LDL, düşük dansiteli lipoprotein.

Tablo 2. Serum potasyum düzeyi ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişki

| Değişken | r | p |
|-----------------------------------|--------|---------|
| Yaş (yıl) | 0,011 | 0,828 |
| Açlık kan glukozu (mg/dL) | 0,055 | 0,278 |
| HemoglobinA1 c (%) | 0,013 | 0,867 |
| Üre (mg/dL) | 0,225 | <0,001* |
| Kreatinin (mg/dL) | 0,143 | 0,005* |
| eGFR (mL/dk/1,73 m ²) | -0,232 | <0,001* |
| Ürik asit (mg/dL) | 0,083 | 0,106 |
| Mikroalbuminüri (mg/gün) | 0,077 | 0,295 |
| Mikroproteinüri (mg/gün) | 0,077 | 0,274 |
| Lökosit (/mm ³) | 0,064 | 0,214 |
| Trombosit (/mm ³) | 0,108 | 0,034* |

*p<0,05; eGFR: hesaplanmış glomerül filtrasyon hızı

Tablo 3. Hastaların hiperpotasemi düzeyine göre sınıflaması

| | N (%) | Potasyum (mEq/L) | Yaş (yıl) | Üre (mg/dl) | Kreatinin (mg/dl) | eGFR (mL/dk/1,73 m ²) |
|-------|------------|------------------|-------------|-------------|-------------------|-----------------------------------|
| Hafif | 221 (57) | 5,24±0,11 | 66,35±12,13 | 70,85±38,98 | 1,81±1,21 | 45,62±23,59 |
| Orta | 122 (31,5) | 5,65±0,13 | 63,76±12,14 | 77,52±36,50 | 1,93±1,00 | 40,43±17,32 |
| Ciddi | 45 (11,5) | 6,26±0,27 | 68,29±11,23 | 94,44±38,58 | 2,27±1,27 | 32,00±11,66 |

eGFR, hesaplanmış glomerül filtrasyon hızı.

Hastalar potasyum düzeylerine göre 5,1–5,49 mEq/L aralığı hafif; 5,5–5,99 mEq/L aralığı orta; K ≥6,0 mEq/L ciddi hiperpotasemi olarak sınıflandırıldı. Tablo 3'te bu gruptaki hasta oranları, laboratuvar ve klinik bulguları sunulmuştur. Yapılan analizde gruplar arası yaş ve kreatinin düzeylerindeki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (sırası ile p=0,054 ve p=0,063). eGFR ve üre düzeylerindeki farklılıklar ise istatistiksel olarak anlamlı idi (sırası ile p<0,001 ve p<0,001).

Üre ve eGFR düzeyleri hafif ve ciddi hiperpotasemisi olan gruplar arasında (sırası ile, p<0,001 ve p<0,001); orta ve ciddi hiperpotasemisi olan gruplar arasında (sırası ile, p=0,014 ve p=0,003) istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermiştir. Hafif ve orta düzeyde hiperpotasemisi olan gruplar karşılaştırılınca üre ve eGFR düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (sırası ile, p=0,174 ve p=0,052).

Hastalar kronik hastalıkları açısından incelendiğinde %85,8'inde (n=333) kronik böbrek hastalığı (KBH), %84,8'inde (n=329) hipertansiyon, %56,2'sinde (n=218) diyabetes mellitus (DM), %25,3'ünde (n=98) koroner arter hastalığı (KAH), %8,5'inde (n=33) konjestif kalp yetersizliği (KKY) saptanmıştır. KBH, hiperpotaseminin önemli nedenleri arasında yer almaktadır. Hastaların %85,5'inde eGFR <60 idi. Çalışma grubumuzun %56,2'sinde DM saptandı. Diyabeti olan ve olmayan hastalarda potasyum düzeyi arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,501). KKY olan ve olmayan hastaların ortalama potasyum düzeyi karşılaştırıldığında aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (p=0,261).

Hastaların ilaç kullanımı incelendiğinde 293 hasta (%75,5) ACEİ veya ARB, 16 hasta (%4,1) sadece spironolakton, 36 hasta (%9,3) ACEİ veya ARB ile birlikte spironolakton, 24 hasta (%6,2) NSAİİ, 147 hasta (%37,9) beta bloker kullanmaktaydı. ACEİ veya ARB ile birlikte spironolakton kullananlarda kullanmayanlara göre serum potasyum düzeyi anlamlı olarak yüksek idi (p=0,001). Tablo 4'te ilaç kullanım durumuna göre potasyum düzeyleri sunulmuştur.

Tablo 4. İlaç kullanım durumuna göre potasyum düzeylerinin karşılaştırılması

| Kullanılan ilaçlar | Potasyum (mEq/L) | | p değeri |
|------------------------------|------------------|-----------|----------|
| | Var | Yok | |
| ACEİ veya ARB | 5,50±0,37 | 5,44±0,34 | 0,153 |
| Spirolakton ve ACEİ veya ARB | 5,72±0,46 | 5,46±0,34 | 0,001* |
| Spirolakton | 5,53±0,53 | 5,49±0,35 | 0,767 |
| NSAİİ | 5,55±0,45 | 5,48±0,36 | 0,595 |
| Beta bloker | 5,47±0,35 | 5,50±0,37 | 0,492 |

* p<0,05; ACEİ, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri; ARB, anjiyotensin reseptör blokerleri; NSAİİ, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar.

Hastaların %67,5'i (n=262) birden fazla hiperpotasemi atağı geçirmişti. Hiperpotasemi saptanan hastaların önemli bir bölümü tedavisiz izlenmişti (%58,5). 47 hastada (%12,1) ilaç değişimi yapılmıştı. Polistiren sülfonat tedavisi 141 (%36,3) hastaya, diüretik tedavisi 9 (%2,3) hastaya uygulanmıştı. Hiperpotasemisi olan 13 (%3,4) hastaya acil müdahale yapılmış; inhale salbutamol tedavisi ile intravenöz insülin-dekstroz tedavisi kullanılmıştı. Acil hemodiyaliz hiçbir hastada gerekli olmamıştı.

Tartışma

Çalışmamızda hiperpotasemi prevalansı %15,9 saptandı. Hastaların yarısından fazlasında hafif hiperpotasemi; %11,5'inde ciddi hiperpotasemi vardı ve literatürdeki diğer çalışmalara benzerdi³.

Özellikle, renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) inhibitörleri olmak üzere çeşitli ilaçlar ile ilişkili hiperpotasemiler gelişmektedir. Hipertansiyon, KKY ve KBH olan hastalarda RAAS baskılanması ile ilişkili hiperpotasemi riski %2–10 olarak bulunmuştur^{4,5}. Yapılan başka çalışmada ACEİ kullanan hastalarda %38 oranında hiperpotasemi saptanmış ve hiperpotasemi gelişme riski özellikle DM ve KBH olanlarda daha yüksek bulunmuştur⁶. KBH ve DM başta olmak üzere yaş, yüksek potasyum içerikli diyet, tedaviye başlamadan önceki kreatinin değerinin >4,5 mEq/L olması gibi hastaya ait bazı değişkenler spironolakton kullanımına bağlı hiperpotasemi gelişme riskini artırır⁷. Cruz ve ark. tarafından yapılan 114 KKY hastasının dahil edildiği bir çalışmada sadece ACEİ kullanan hastalardan yalnızca birinde hiperpotasemi tespit edilirken, ACEİ ile birlikte spironolakton kullanan 16 hastada hiperpotasemi geliştiği gösterilmiştir⁸. Bizim çalışmamızda

hastaların %75,5'i ACEİ veya ARB, %9,3'ü ACEİ veya ARB ile birlikte spironolakton, %4,1'i sadece spironolakton kullanmaktaydı. Daha önce yapılmış çalışmalara benzer şekilde RAAS blokajı yapan ilaçlar hiperpotaseminin en sık nedeniydi⁹. ACEİ veya ARB ile birlikte spironolakton kullanan hastalarda hiperpotasemi riski kombinasyon tedavisi almayanlara göre anlamlı olarak artmıştı. Beta blokerler renin salınımını baskılayarak ve hücre membranındaki Na⁺-K⁺ ATPaz aktivitesini azaltarak hiperpotasemi gelişimine neden olabilir¹⁰. Bizim çalışmamızda hiperpotasemi saptanan hastaların %37,9'u beta bloker kullanmaktaydı; ancak, kullanan ve kullanmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

KBH ve DM olan yaşlı hastalarda hiporeninemik hipoadosteronizm nedeniyle hiperpotasemi gelişebilir, bu kişilerde beta bloker, NSAİİ ve renin inhibitörleri renin üretimini azaltırken; ACEİ ve ARB'ler anjiyotensin 2 üretimini azaltır ve bu ilaçların kullanımı hiperpotasemi gelişme riskini artırır^{11,12}. Moranne ve ark. tarafından yapılan 1038 KBH hastasının dahil edildiği bir çalışmada hiperpotasemi prevalansı GFR >60 ml/dk/1,73 m² olan grupta %2 iken, GFR <20 ml/dk/1,73 m² olan grupta %42 bulunmuştur. Aynı çalışmada DM, hiperpotasemi gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmemiştir¹³. KBH olan 13500 hastanın dahil edildiği diğer bir çalışmada GFR'deki her 5 ml/dk/1,73 m² azalmanın hiperpotasemi riskini %26 oranında arttırdığı gösterilmiştir¹⁴. Bizim çalışmamızda GFR değeri azaldıkça potasyum değerinin arttığı saptanmıştır. Loutradis ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada KBH olan hastalar DM eşlik edip etmemesine göre iki gruba ayrılmış, DM olan hasta grubunda hiperpotasemi prevalansının DM olmayan gruba göre %25 daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Evre 3 KBH olan hasta grubunda DM varlığında hiperpotasemi riskinin arttığı saptanmıştır. Evre 4 KBH olan hastalarda DM olan ve olmayan grup arasında hiperpotasemi sıklığı benzer bulunmuştur. Proteinürik diyabetik nefropatisi olan hastaların tedavisinde ACEİ kullanılması hiperpotasemi için artmış riskle ilişkilidir¹⁵. Bizim çalışmamızda hiperpotasemik hastaların %56,2'sinin DM tanısı vardı. Hastalar DM olan ve olmayan iki gruba ayrıldığında ortalama serum potasyum düzeyleri benzer bulunmuştur.

KKY olan kişilerde ciddi hiperpotasemiye eğilimi arttıran hastaya bağlı bazı faktörler saptanmıştır, bunlar; yaş, DM, böbrek yetersizliği (kreatinin >2 mg/dL), başlangıç potasyum düzeyi >5 mEq/L, RAAS inhibitör grubu ilaç kullanımınıdır. Birden çok risk faktörünün

bulunması klinik olarak önemli hiperpotasemi gelişme riskini arttırmaktadır¹⁶. Bizim çalışmamızda KKY olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında bu iki grubun ortalama potasyum değerlerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Yaşlılarda hiperpotasemi gelişme riski artmıştır, bu durum böbreklerdeki fonksiyonel ve anatomik değişiklikler, komorbid hastalıkların olması ve hiperpotasemiye yol açabilecek çoklu ilaç kullanımı ile ilişkili olabilir¹⁷. Bizim çalışmamızda yaş ile hiperpotasemi arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamızda hiperpotasemi saptanan hastaların %58,5'ine potasyumdan kısıtlı diyet önerilmişti. Bu hastaların çoğunda hafif hiperpotasemi vardı. 47 hastada (%12,1) ilaç değişimi yapılmıştı. Sodyum polistiren sülfonat tedavisi 141 (%36,3) hastaya, diüretik tedavisi 9 (%2,3) hastaya uygulanmıştı ve bu hastalara potasyumdan fakir diyet önerilmişti. Hiperpotasemisi olan 13 (%3,4) hastanın acil tedavi ihtiyacı olmuştu ve bu hastalarda inhale salbutamol tedavisi ile intravenöz insülin-dekstroz tedavisi kullanılmıştı. Daha önce yapılan bir çalışmada hiperpotasemi tedavisinde %51 hastada sodyum polistiren sülfonat, %46 hastada insülin, %36 kalsiyum, %34 bikarbonat ve %4 albuterol tedavisi uygulanmıştır. Aynı çalışmada hiperpotasemik hastaların takibinde hiç birinin ölmediği ve hayatı tehdit eden ciddi kardiyak aritmi görülmediği belirtilmişti¹⁸. Bizim çalışmamızda acil hemodiyaliz ihtiyacı olan hasta yoktu ve hiperpotasemiye bağlı ölüm görülmemiştir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu. Dosyalardan istenilen tüm verilere ulaşılamadı. Hastanenin laboratuvar sistemi o dönemde Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji Birliği (CKD-EPI) formülünü kullanmadığı için, eGFR MDRD formülü ile hesaplandı. Hiperpotasemi ile ilişkili belirti ve bulguların olup olmadığı bilgisi yoktu. Hastaların EKG değişiklikleri kaydedilemedi. Acil tedavi ihtiyacı olan hastalar acil servise başvurduktan sonra hastaların potasyum değerlerinde ne oranda düzelme olduğu; ne kadar süre takip edildiği; belirti ve bulgularında düzelme olup olmadığı verileri dâhil edilemedi.

Sonuç olarak hiperpotasemi nefroloji polikliniğinde sık rastlanan bir elektrolit bozukluğudur. Bazen asemptomatik olabileceği gibi kardiyak aritmi başta olmak üzere hayatı tehdit eden ciddi durumlara da neden olabilmektedir. Etyolojide hastaların demografik özellikleri, kullanılan ilaçlar ve ek hastalıklar oldukça önemlidir. Hiperpotasemi gelişme riski yüksek

olan hastaların önceden belirlenmesi, özellikle RAAS inhibitörlü ilaçların kombinasyon tedavisi düzenlenirken dikkatli olunması ve gerekli önlemlerin alınması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Weiner ID, Linas SL, Wingo CS. Disorders of Potassium Metabolism In: Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ, eds. Comprehensive Clinical Nephrology 6th ed. Elsevier; 2019. p.111–23.
2. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1999;130(6):461–70.
3. Motta D, Ceasno G, Pignatoro A, Boero R. Severe hyperkalemia in patients referred to an emergency department: the role of antialdosterone drugs and of renin-angiotensin system blockers. G. Ital Nefrol 2017;34:1.
4. Weir MR, Rolfé M. Potassium homeostasis and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5(3):531–48.
5. Bakris GL, Siomos M, Richardson D, Janssen I, Bolton WK, Hebert L, et al. ACE inhibition or angiotensin receptor blockade: impact on potassium in renal failure. VAL-K Study Group. Kidney Int 2000;58(5):2084–92.
6. Ahuja TS, Freeman D Jr, Mahnken JD, Agraharkar M, Siddiqui M, Memon A. Predictors of the development of hyperkalemia in patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. Am J Nephrol 2000;20(4):268–72.
7. Sica DA. Mineralocorticoid Receptor Antagonists for Treatment of Hypertension and Heart Failure. Methodist Debakey Cardiovasc J 2015;11(4):235–9.
8. Cruz CS, Cruz LS, Silva GR, Marcilio de Souza CA. Incidence and predictors of development of acute renal failure related to treatment of congestive heart failure with ACE inhibitors. Nephron Clin Pract 2007;105(2):77–83.
9. Reardon LC, Macpherson DS. Hyperkalemia in outpatients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. How much should we worry? Arch Intern Med 1998;158(1):26–32.
10. Perazella MA. Drug-induced hyperkalemia: old culprits and new offenders. Am J Med 2000;109(4):307–14.
11. Desai A. Hyperkalemia associated with inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system: balancing risk and benefit. Circulation 2008;118(16):1609–11.
12. DuBose TD Jr. Hyperkalemic hyperchloremic metabolic acidosis: pathophysiologic insights. Kidney Int 1997;51(2):591–602.
13. Moranne O, Froissart M, Rossert J, Gauci C, Boffa JJ, Haymann JP, et al. NephroTest Study Group. Timing of onset of CKD-related metabolic complications. J Am Soc Nephrol 2009;20(1):164–71.

14. Drawz PE, Babineau DC, Rahman M. Metabolic complications in elderly adults with chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc* 2012;60(2):310–5.
15. Loutradis C, Tolika P, Skodra A, Avdelidou A, Sarafidis PA. Prevalence of Hyperkalemia in Diabetic and Non-Diabetic Patients with Chronic Kidney Disease: A Nested Case-Control Study. *Am J Nephrol* 2015;42(5):351–60.
16. Desai AS, Swedberg K, McMurray JJ, Granger CB, Yusuf S, Young JB, et al. CHARM Program Investigators. Incidence and predictors of hyperkalemia in patients with heart failure: an analysis of the CHARM Program. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(20):1959–66.
17. Perazella MA, Mahnensmith RL. Hyperkalemia in the elderly: drugs exacerbate impaired potassium homeostasis. *J Gen Intern Med* 1997;12(10):646–56.
18. Acker CG, Johnson JP, Palevsky PM, Greenberg A. Hyperkalemia in hospitalized patients: causes, adequacy of treatment, and results of an attempt to improve physician compliance with published therapy guidelines. *Arch Intern Med* 1998;158(8):917–24.



What Has Changed in the Indications and Outcomes of Cervical Mediastinoscopy for Mediastinal Staging in Non-small Cell Lung Cancer Over the Years?

Yıllar İçerisinde Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinin Mediastinal Evrelemesinde, Servikal Mediastinoskopi Endikasyonu ve Sonuçlarında Neler Değişti?

Volkan Erdoğu¹, Yunus Aksoy¹, Atilla Pekcolaklar², Muzaffer Metin¹

¹Department of Thoracic Surgery, Yedikule Chest Diseases and Thoracic Surgery Education and Research Hospital, Istanbul;

²Thoracic Surgery Department, Bursa City Hospital, Bursa, Turkey

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to observe what has changed in the indications and outcomes of cervical mediastinoscopy (CM) as a result of advancements in the technology and diagnostic methods over the years.

Material and Method: A total of 1071 patients, diagnosed with primary non small cell lung cancer (NSCLC) were evaluated retrospectively. CM was indicated in 454 patients (Group 1) out of 610 NSCLC patients between years 2003–2005, whereas 261 patients (Group 2) out of 461 NSCLC patients between years 2017–2019. After exclusions, 195 patients in Group 1 and 194 patients in Group 2 underwent surgery. We compared two groups in terms of CM indications, detection of clinic multiple N2, N3 and single-station cN2 disease with CM, unexpected pathologic (p)N2 ratios and false negativity of CM.

Results: There were 454 of 610 patients (74.4%) in Group 1 and 261 of 461 patients (56.6%) in Group 2 were indicated with CM ($p<0.001$). While 78 patients (17.2%) in Group 1 were diagnosed with multiple clinics N2, N3 with CM, 4 patients (1.5%) in Group 2 ($p<0.001$). Single-station cN2 was detected in 18 patients (4%) in Group 1 and 27 patients (10.3%) in Group 2 ($p=0.001$). While 45 patients (23.1%) had unexpected pN2 in Group 1, it was found in 18 patients (9.3%) in Group 2 ($p<0.001$). False negativity found in 17 patients (8.7%) in Group 1, whereas 8 patients (4.1%) in Group 2 (0.065). A statistically significant difference was found between the groups in terms of CM indications, diagnosis of clinic multiple N2, cN3, single-station cN2 and detection of unexpected pN2.

Conclusion: Over the years, as a result of advancements in technology and minimally invasive techniques, cervical mediastinoscopy indications, clinical multiple N2, cN3 disease detection with CM, unexpected pN2 detection in surgery and false negativity ratios of CM have decreased.

Key words: cervical mediastinoscopy; false negativity; mediastinal staging; unexpected N2

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, yıllar içinde teknoloji ve tanı yöntemlerinde yaşanan gelişmeler sonucunda servikal mediastinoskopi (MK) endikasyon ve sonuçlarında nelerin değiştiğini gözlemlemektir.

Materyal ve Metot: Primer küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanısı alan toplam 1071 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. MK endikasyonu, 2003–2005 yılları arasında 610 KHDAK hastasının 454'üne (Grup 1), 2017–2019 yılları arasında 461 KHDAK hastasından 261'ine (Grup 2) kondu. Çalışmadan çıkarılan hastalar sonrasında, Grup 1'de 195 hasta ve Grup 2'de 194 hasta ameliyat edildi. MK endikasyonları, MK ile klinik multipl N2, N3, tek istasyon klinik N2 tespiti, beklenmedik patolojik (p)N2 oranları ve MK'nin yanlış negatifliği açısından iki grup karşılaştırıldı.

Bulgular: Grup 1'de 610 hastanın 454'üne (%74,4), Grup 2'deki 461 hastanın 261'ine (%56,6) MK endikasyonu kondu ($p<0,001$). Grup 1'de 78 hastada (%17,2) MK ile multipl klinik N2 ve N3 tanısı konulurken, Grup 2'de 4 hastaya (%1,5) bu tanı kondu ($p<0,001$). Grup 1'de 18 hastada (%4), Grup 2'de 27 hastada (%10,3) klinik tek istasyon N2 tespit edildi ($p=0,001$). Grup 1'de 45 hastada (%23,1) beklenmeyen pN2 bulunurken, Grup 2'de 18 hastada (%9,3) bulundu ($p<0,001$). Grup 1'de 17 hastada (%8,7) yalancı negatiflik bulunurken, Grup 2'de ise 8 hastada (%4,1) yanlış negatiflik bulundu (0,065). MK endikasyonları, multipl N2, N3, tek istasyon klinik N2 tanısı ve beklenmedik pN2 saptanması açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Sonuç: Yıllar içinde, teknolojiye ve minimal invaziv tekniklerdeki gelişmeler sonucunda, servikal mediastinoskopi endikasyonları, MK ile klinik multipl N2, N3 hastalık tespiti, cerrahide beklenmedik pN2 tespiti ve MK'nin yanlış negatiflik oranları azalmıştır.

Anahtar kelimeler: servikal mediastinoskopi; yanlış negatiflik; mediastinal evreleme; beklenmeyen N2

İletişim/Contact: Volkan Erdoğu, Department of Thoracic Surgery, Yedikule Chest Diseases and Thoracic Surgery Education and Research Hospital, Istanbul, Turkey • Tel: 0505 241 44 36 • E-mail: verdogu@gmail.com • Geliş/Received: 30.04.2020 • Kabul/Accepted: 19.09.2020

ORCID: Volkan Erdoğu, 0000-0002-7524-0151 • Yunus Aksoy, 0000-0003-4966-2809 • Atilla Pekcolaklar, 0000-0002-5880-7822 • Muzaffer Metin, 0000-0003-0804-2654

Introduction

The current staging system in lung cancer includes tumor size (T), regional lymph node metastasis (N), and distant metastasis (M). Treatment of lung cancer is determined according to tumor stages¹. In the absence of distant metastasis, one of the most important prognostic factors is lymph node metastasis. Radiological methods, minimally invasive and invasive techniques are used for preoperative mediastinal staging. Ipsilateral multiple mediastinal lymph node metastases (multiple N2) and contralateral mediastinal lymph node metastasis (N3) do not benefit from surgery in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients^{2,3}. Therefore, preoperative evaluation of mediastinal lymph nodes is crucial and prevents unnecessary thoracotomies. With the advancements of technology, positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) has started to take an important place in the non-invasive staging of mediastinal lymph nodes⁴. Cervical staging mediastinoscopy (CM) is an invasive gold standard method for mediastinal staging⁵. Recently, endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) and transesophageal ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) have become the first choice for mediastinal staging in many centers due to their minimally invasive nature's advantages⁶. The indications for CM appear to be decreasing with the introduction of minimally invasive and non-invasive techniques in mediastinal staging⁷. In addition, with the use of minimally invasive techniques, preoperative staging algorithms have begun to change in recent guidelines⁸. However, the effects of recent technological advancements regarding mediastinal staging on CM outcomes and indications are unknown.

The purpose of this study was to evaluate whether the CM indications and the outcomes have differed with the advancement of technology and new mediastinal staging algorithms over the years in NSCLC patients.

Materials and Methods

Out of 610 NSCLC patients, 454 patients (Group 1) had indications for CM between the years 2003–2005 and out of 461 patients, 261 patients (Group 2) had indications for CM between 2017–2019. These patients were evaluated retrospectively. In group 1, indications for CM were determined by contrast computed tomography (CT). CM was performed in cases with mediastinal lymph nodes larger than 1

cm in CT evaluation. In Group 2, mediastinal staging was performed as suggested by current guidelines of European Society of Thoracic Surgeons (ESTS)⁹. According to the latest algorithm recommendations, EBUS/EUS should be considered as the first choice in cases with mediastinal lymph nodes larger than 1 cm on CT with positive PET-CT findings since EBUS is minimally invasive and has a similar sensitivity to CM. If clinically N0 (cN0) disease is detected with EBUS, the result should be confirmed with video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA) or CM. Even in the absence of radiological evidence, invasive mediastinal staging methods are recommended in central tumors with suspected hilar lymph node positivity (N1), adenocarcinoma histology and tumors larger than 3 cm. We used this algorithm for mediastinal staging in Group 2.

The technique of CM involved a standard cervical incision where the layers were passed, the pretracheal fascia was dissected and the mediastinoscope was inserted. The paratracheal area was reached with blunt dissections towards the carina, and the upper (2R and 2L) and lower paratracheal lymph nodes (4R and 4L) and subcarinal lymph nodes (7) were routinely explored. All stations were examined and visible lymph nodes were sampled. ESTS recommendations were taken into consideration for the number of lymph node stations sampled in CM¹⁰. They recommend for an appropriate mediastinal staging with CM, at least one sample from the lower paratracheal station and one from the subcarinal station and, if present, a sample from the upper paratracheal lymph node (s). The sampled lymph nodes were staged according to The American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system, as recommended by Mountain¹¹. While patients with single-station cN2 disease detected in CM were referred to neoadjuvant therapy, patients with multiple N2 and cN3 diseases were referred for adjuvant therapy to the oncology clinics. Regarding patients with cN0 disease, those with resectable tumors and fit for thoracic surgery were operated on. During the operation, we perform systematic mediastinal lymph node dissection for mediastinal staging. All mediastinal lymph node stations from 5 to 9 and hilar lymph nodes (stations 10 and 11) were dissected en bloc, not sampled. Recently we perform lobe specific lymph node dissection in early stage NSCLC as suggested by ESTS¹². Therefore, at least 3 mediastinal lymph nodes were dissected in the drainage path of the lobe

with the requirement of one lymph node being from the subcarinal (number 7) station. Resected materials and lymph nodes were assessed histopathologically by the experienced pathologists. False negativity was accepted as the detection of tumor metastasis in the pathological examination in at least one of the mediastinal lymph node stations (2R, 2L, 4R, 4L, 7) that can be reached by CM. Since the aortopulmonary and paraaortic (station 5-6) stations can be reached with extended mediastinoscopy, the metastases of these regions were not considered to be false negatives of CM. Also paraesophageal and inferior ligament lymph node (station 8-9) metastases were not considered to be false negatives of CM since CM can not reach those stations also. Unexpected N2 was defined as tumor involvement in any mediastinal lymph node (Station 2-4-5-6-7-8-9) on pathological examination, despite finding cN0 with CM.

Inclusion and Exclusion Criteria

A total of 1071 patients diagnosed NSCLC in the present study (Group 1; n=610, Group 2; n=461). In Group 1, 454 (74.4%) patients had indications for CM whereas 261 (56.6%) patients had indications for CM in Group 2. Since neoadjuvant treatment positively affected false negativity and unexpected N2 ratios, these patients were excluded from the present study [(Group 1; 60 patients (Although 42 of them reported cN0, for a subject of a different study they underwent neoadjuvant treatment, 18 patients due to cN2, Group 2; 27 patients due to cN2). Patients who refused operation or those operated in some other hospital were excluded

(Group 1; n=24, Group 2; n=3). As a result of major complications/exitus during CM (major hemorrhage causing the procedure to end and/or requiring a thoracotomy or sternotomy) patients who could not have effective mediastinal lymph node sampling were excluded (Group 1; 8 major complications, 1 perioperative exitus, Group 2; 1 major complication). During surgery 33 patients in Group 1, considered inoperable due to tumor invasion into the surrounding tissues and remained in the exploration stage, were excluded. There were no patients who remained in the exploration stage in Group 2. Patients with insufficient intraoperative lymph node dissection (have not sampled at least 3 N2 stations in the drainage path of the lobe) were also excluded since the false negativity of CM could not be evaluated (Group 1; n=55, Group 2; n=32). A total of 244 patients [(Group 1; n=181 (74.2%), Group 2; n=63 (25.8%)] were excluded and 471 patients [(Group 1; n=273 (57.9%), Group 2; n=198 (42.1%)] were included to the study (Table 1).

The study was approved by our Institutional Review Board and was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Statistical Analysis

The demographic characteristics of the patients and the collected data were entered from IBM® SPSS® (the Statistical Package for the Social Sciences) Statistics entered into version 25. Variables were characterized by using average, maximum and minimum values. Percentage values were used for qualitative variables. Normal distributions were reported as mean \pm

Table 1. Exclusion criteria

| Exclusion details | Group 1, N (%) | Group 2, N (%) | Total, N (%) |
|---|----------------|----------------|--------------|
| Total non-small cell lung cancer patients | 610 (56.9%) | 461 (43.1%) | 1071 |
| CM indicated patients | 454 (74.4%) | 261 (56.6%) | 715 (66.7%) |
| Neoadjuvant treatment – subject of a different study | 42 (9.2%) | 0 (0%) | 42 (5.8%) |
| Neoadjuvant treatment because of cN2 | 18 (3.9%) | 27 (10.3%) | 45 (6.3%) |
| Operated in some other hospital or refused surgical treatment | 24 (5.3%) | 3 (1.1%) | 27 (3.7%) |
| Major complications/exitus during CM | 9 (1.2%) | 1 (0.4%) | 10 (1.4%) |
| Remained in exploration stage during thoracotomy | 33 (7.2%) | 0 (0%) | 33 (4.6%) |
| Intraoperative insufficient lymph node sampling | 55 (12.1%) | 32 (12.2%) | 87 (12.1%) |
| Total excluded patients | 181 (39.8%) | 63 (24.1%) | 244 (34.1%) |
| Total included to the study | 273 (60.2%) | 198 (75.9%) | 471 (65.9%) |

CM, cervical mediastinoscopy; cN2, clinic N2; N, number.

SD and Student's t-test was used for comparison of groups. Pearson's chi-square was used for the analysis of qualitative variables, Fisher's exact test was used if the group was small (<5). Nonparametric continuous variables were recorded as median and ranged distribution and they were compared by using Mann-Whitney U tests. $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

Results

The mean age of the patients who underwent CM was 58.8 ± 7.2 (range 28–80 years). The mean age in Group 1 was 56.4 ± 7.5 (range 28–77 years), whereas it was 61.2 ± 7.3 (range 40–80 years) in Group 2. The majority of the patients were men ($n=681$, 95.2%). In Group 1, there were 441 male patients (97.1%), whereas 240 patients (91.9%) were male in Group 2. There was no significant difference between the groups in terms of age and gender (Table 2). There were a total of 1071 patients diagnosed with NSCLC in both groups. Four hundred and fifty-four (74.4%) of 610 NSCLC cases in Group 1 and 261 (56.6%) of 461 NSCLC cases in Group 2 had indications for CM. CM indication was found significantly higher in Group 1 ($p < 0.001$). Major complications developed in 9 patients (2%) in Group 1, while in one patient (0.4%) in Group 2. There were no significant differences in terms of major complications between the groups ($p=0.103$). Eighteen patients were detected as single-station cN2 (4%) in Group 1, whereas 27

patients (10.3%) in Group 2. This difference was found statically significant ($p=0.001$). Clinic multiple N2 and cN3 were found in 78 patients (17.2%) in Group 1 while in only 4 patients (1.5%) in Group 2. This difference between groups was found to be significant ($p < 0.001$). After referring cN2, cN3 patients to the oncology clinics, 389 cN0 patients remained and underwent surgery (Group 1; $n=195$, 42.9%, Group 2; $n=194$, 74.3%).

Despite current diagnostic and interventional methods, unexpected pN2 was detected in 45 patients (23.1%) in the postoperative pathology reports in Group 1, whereas in 18 patients (9.3%) in Group 2. The difference between groups was significant in regards to unexpected pN2 ratios ($p < 0.001$). False negative pN2 was detected in 17 patients (8.7%) in Group 1 and 8 patients (4.1%) in Group 2. There was a trend toward significance differences between groups in terms of false negativity ($p=0.065$). The most frequent false negativity was detected at station 7 in both groups. False negativity of station 7 was detected in 13 (6.6%) patients in Group 1, and 6 (3%) patients in Group 2. False negativity of 4R was detected in 4 patients (2%) in Group 1, whereas in 2 patients (1%) in Group 2. There was no statistically significant difference between the groups in terms of false negativity for stations 7 and 4R (Station 7; $p=0.102$, Station 4R; $p=0.685$). Demographic and pathological features of the patients are all listed in Table 2.

Table 2. Demographic and pathological features of the patients

| Variables | Total, (n=715) | Group 1, (n=454) | Group 2, (n=261) | p value |
|---|------------------|------------------|------------------|---------|
| Gender, n (%) | | | | |
| Male | 681 (95.2%) | 441 (97.1%) | 240 (91.9%) | 1.000 |
| Female | 34 (4.8%) | 13 (2.9%) | 21 (8.1%) | |
| Age, years \pm SD | 58.8 ± 7.2 | 56.4 ± 7.5 | 61.2 ± 7.3 | 0.457 |
| Indication of CM, n (%) | 715/1071 (66.8%) | 454/610 (74.4%) | 261/461 (56.6%) | <0.001 |
| Major complications, n (%) | 10 (1.4%) | 9 (2%) | 1 (0.4%) | 0.103 |
| Neoadjuvant treatment because of cN2, n (%) | 45 (6.3%) | 18 (4%) | 27 (10.3%) | 0.001 |
| Clinic multiple N2-N3, n (%) | 82 (11.4%) | 78 (17.2%) | 4 (1.5%) | <0.001 |
| Patients underwent resection*, n (%) | 389 (54.4%) | 195 (42.9%) | 194 (74.3%) | |
| – Unexpected pN2, n (%) | 63 (16.2%) | 45 (23.1%) | 18 (9.3%) | <0.001 |
| – False negative, n (%) | 25 (6.4%) | 17 (8.7%) | 8 (4.1%) | 0.065 |
| – Station 7, n (%) | 19 (4.9%) | 13 (6.6%) | 6 (3%) | 0.102 |
| – Station 4R, n (%) | 6 (1.5%) | 4 (2%) | 2 (1%) | 0.685 |

CM, cervical mediastinoscopy; n, number; N, node; cN2, clinic N2; N2-N3, clinic N2, N3; pN2, pathological N2; SD, standard deviation.

* Anatomic lung resection which was at least a lobectomy and mediastinal lymph node dissection.

According to the findings of the present study, the sensitivity, specificity, negative predictive value (NPV) of CM in Group 1 was found to be 84.8%, 100% and 91.2% respectively, whereas it was 60%, 100% and 96.2% in Group 2 (Table 3).

Discussion

The clinical stage in lung cancer is not always the same as the pathological stage. Therefore, appropriate mediastinal staging is very important in determining the treatment strategy to be selected. For this purpose, radiological imaging methods as non-invasive procedures, fiberoptic bronchoscopy, EBUS/EUS as minimally invasive, and CM as invasive techniques are used by physicians. Although CM is a gold standard technique for mediastinal staging, indications of CM appear to be decreasing with the advancement of imaging methods and minimally invasive techniques¹³.

Since the first application of CM in the 1950s, its use gradually increased and it became available in most thoracic surgery clinics in the 1970s^{14,15}. According to Martin et al.¹⁶, the indications for CM between 1986 and 1992 was 16% and between 1993 and 2001 this rate reached 32%. As seen in the literature, after CM became popular in the mediastinal staging of lung cancer, referral to CM appears to increase in the early years. In the present study, it is remarkable that Group 1's CM indications are excessive (Group 1, CM indication 74.4%). CM has been performed in our clinic since the 1990s. The thoracic surgery team is highly experienced in this regard. We think the reason for the excess ratio is because we adhere firmly to the indications of CM. In a multi-center retrospective study conducted in the USA, 9749 patients from 163 centers were examined, and in 2006, the number of patients requiring CM was found to be 14.6% and it decreased to 11.4% in 2010. In conclusion they stated, with advances in minimally invasive procedures and imaging, mediastinoscopy usage has declined significantly¹⁷. Similar to the literature findings, there was a significant decrease in CM indication in Group 2, as EBUS was successfully applied in many centers.

The success of mediastinal staging has significantly increased with the introduction of PET-CT, at 75% positive predictive value (PPV) and 99% negative predictive value (NPV)¹⁸. PET-CT has begun to be actively used in public hospitals in Turkey since the second half of 2004¹⁹. However, because PET-CT could not be used in our patient population before 2005, PET-CT imaging was not performed in Group 1 patients. CM maintains its importance in mediastinal staging with its 76–85% sensitivity, 100% specificity, 82–92% negative predictive value (NPV) rates and very low rates in morbidity (1.07%) and mortality (0.05%)²⁰. While the NPV rates of CM in the literature were 81% in the early 2000s, rates have increased significantly after 2010 and reached 95%^{21,22}. NPV rates of CM have increased in the present study over the years in accordance with the literature.

EBUS has similar diagnostic staging values as CM with 80% sensitivity, 100% specificity and 90.5% NPV²³. Recent guidelines have reported combined EBUS/EUS should be used as a first line mediastinal staging method as it does not require general anesthesia, it is minimally invasive and can access the posterior carinal, inferior mediastinal and hilar regions²³. Although PET-CT and EBUS/EUS have been included in the 2006 staging guidelines of ESTS, EBUS/EUS has begun to be used in public hospitals after 2008 in Turkey²⁴. Therefore, EBUS/EUS procedure could not be used in Group 1 patients for mediastinal staging.

There is a significant difference between Group 1 and Group 2 in terms of indications for CM over the years. This is probably due to the introduction of PET-CT and EBUS/EUS in mediastinal staging. It seems that, as a result of the non-invasive detection of clinical multiple N2 and N3 patients, CM was no longer required in Group 2 patients. This is probably the reason why unexpected N2 patients were significantly reduced in Group 2, as they were diagnosed preoperatively. Despite the detection of cN0 by non-invasive and invasive staging techniques, the detection of unexpected pN2 during thoracotomy has been reported to be between 15–32% in literature²⁵. Unexpected pN2 patients in Group 2 were below the literature results with 9.3%. This low rate is likely due to the successful use of preoperative invasive and minimally invasive mediastinal staging techniques, as seen from the increased detection of single-station cN2 diseases in Group 2. Recent studies stated that patient selection for CM with guided PET-CT findings had better results than routinely performed CM²⁶. We think that

Table 3. CM sensitivity, specificity, NPV

| Groups | Sensitivity | Specificity | (NPV) |
|--------|-------------|-------------|-------|
| 1 | 84.8% | 100% | 91.2% |
| 2 | 60% | 100% | 96.2% |

CM, cervical mediastinoscopy; NPV, negative predictive value

the detection of cN2 patients with CM in Group 2 has increased due to the selection of more specific patient groups that are candidates for cN2 with the PET-CT guideline. In addition, the detection of more cN2 patients with CM may be explained by the increased skills of surgeons over the years, as evidenced by the decreases of major complications. Although there was no significant difference between the 2 groups in terms of false negativity, this difference exhibited a trend toward significance. We think that the detection of more single-station cN2 patients with CM led to a decrease in false negativity in Group 2. Lemaire A et al.²⁷ observed a 5.5% false negative ratio similar to our findings in Group 2 (4.1%).

In the present study, the false negativity ratio in Group 1 was found to be 8.7%. Luke WP et al.²⁸ reported their false negative ratios as 8.8% and years later in another study, Hammoud ZT et al.²⁹ reported their false negative ratios as 8%. These results were similar to our results. Consistent with the literature, the most common false negativity in both groups occurred in the subcarinal lymph node station and less frequently in the right lower paratracheal station³⁰. The subcarinal region is a large area and CM can not reach every part hence CM is unable to sample posterior carinal regions. In addition, this area is surrounded by many important vessels, and damage to them can cause life-threatening bleeding. This risk may prevent adequate sampling³¹. All this may explain the high false negative ratios of the subcarinal lymph node.

The present study has some limitations. In both groups, we did not specify our clinical stages retrospectively before CM. Although the reduction in CM rates and pN2 detection rates in surgery was explained by the advancement in PET-CT and other minimally invasive staging methods, we did not include our clinic's PET-CT, EBUS/EUS sensitivity and specificity rates in the present study. Despite all this, we believe that this historical cross-sectional study well demonstrated changes in CM over the years with a large patient series.

In conclusion, cervical mediastinoscopy is still the gold standard of mediastinal staging with high sensitivity, specificity and negative predictive values even though there is a decrease in its indications over the years due to the advancement of technology and minimally invasive techniques. In the last 12 years, detection of clinic multiple N2 and cN3 disease with CM, unexpected pN2 detection in surgery and false negative rates of CM have decreased.

Declaration of Conflicting Interests

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

Funding

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

References

1. Goldstraw P, Crowley JJ, Chansky K, Dorothy JG, Patti AG, Porta RR, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol* 2007;2:706–714.
2. R. J. Cerfolio, L. Maniscalco, and A. S. Bryant, "The treatment of patients with stage IIIA non-small cell lung cancer from N2 disease: who returns to the surgical arena and who survives," *Ann. Thorac. Surg* 2008. Vol 86, no 3:912–920.
3. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus stage III chemotherapy for non-small cell lung cancer with or without surgical resection: a phase III randomized controlled trial. *Lancet* 2009;374:379–386.
4. Caitlin AS, Vivek V, Carl MP, Abigail TB, Melissa AF, Anil V, et al. Outcomes of invasive mediastinal nodal staging versus positron emission tomography staging alone for early-stage non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiation. *Lung Cancer* 2018;117:53–59.
5. Muzaffer M, Necati C, Songül B, Abdulaziz K, Alper C, Okan S, et al. Does the efficiency of mediastinoscopy for mediastinal staging of lung cancer increase in time? *Thorac Cardiovasc Surg* 2015;23:499–506.
6. Zhang R, Mietchen C, Krüger M, Bettina W, Heiko G, Sabine D, et al. Endobronchial ultrasound guided fine needle aspiration versus transcervical mediastinoscopy in nodal staging of non-small cell lung cancer: a prospective comparison study. *J Cardiothorac Surg* 2012;7–51.
7. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, Bazhenova LA, Borghaei H, Camidge DR, et al. NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 4, 2016. *J Natl compr cancer netw* 2016;14:255–264.
8. De Leyn P, Doooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45:787–798.
9. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28:410–421.

10. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chester 2013;143:50–52.
11. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Porta RR, Goldstraw P. “The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer,” *J. Thorac. Oncol* 2009;4:568–577.
12. Lardinois DI, De Leyn P, Van Schil P, Porta RR, Waller D, Passlick B et al. . ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:787–792.
13. Sayar A, Citak N, Metin M, Turna A, Pekçolaklar A, Kök A, et al. Comparison of video-assisted mediastinoscopy and video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy for lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2011;59:793–798.
14. Carlens E, Mediastinoscopy: a method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. *Dis Chest* 1959;36:343–352.
15. Sarin CL, Nohl-Oser HC Mediastinoscopy: a clinical evaluation of 400 consecutive cases. *Thorax* 1969;24:585–588.
16. Martin LW, Correa AM, Hofstetter W, Hong WK, Komaki R, Putnam JB Jr, et al. The evolution of treatment outcomes for resected stage IIIA non-small cell lung cancer over 16 years at a single institution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:1601–1610.
17. Vyas KS, Davenport DL, Ferraris VA, Saha SP. Mediastinoscopy: Trends and Practice Patterns in the United States *South Med. South Med J* 2013;10:539–544.
18. Arvind K, Roman D, Umashankar K, Rakesh K, Gopi CK, et al. Evaluation of mediastinal lymph nodes using 18F-FDG PET-CT scan and its histopathologic correlation *Ann Thorac Med* 201;6:11–16.
19. Hikmet B. Pozitron emisyon tomografi (pet) history of positron emission tomography *Bulletin of Thoracic Surgery* 2015;6:130–145.
20. İlker I, Çığatay T, Salih ZK, Altan K, The role of standard and extended cervical mediastinoscopy in the staging of non-small cell lung cancer patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 2011;19:405–409.
21. Lardinois D, Schallberger A, Betticher D, Ris HB. Postinduction video-mediastinoscopy is as accurate and safe as video-mediastinoscopy in patients without pretreatment for potentially operable non-small cell lung cancer, *Ann Thorac Surg*, 2003;75:1102–1106.
22. Cho JH, Kim J, Kim K, Choi YS, Kim HK, Shim YM. A comparative analysis of video-assisted mediastinoscopy and conventional mediastinoscopy, *Ann Thorac Surg*, 2011;92:1007–1011.
23. Yasufuku K, Pierre A, Darling G, Marc Perrot, Thomas W, Michael J, et al. A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:1393–1400.
24. Navani N, Fisher DJ, Tierney JF, Stephens RJ, Burdett S, NSCLC Meta-analysis Collaborative Group Lung cancer staging: accuracy is critical. The Accuracy of Clinical Staging of Stage I-IIIa Non-Small Cell Lung Cancer: An Analysis Based on Individual Participant Data. *Chest* 2019;155:502–509.
25. Tachi R, Hattori A, Matsunaga T, Takamochi K, Oh S, Suzuki K The impact on the prognosis of unsuspected N2 disease in non-small-cell lung cancer: indications for thorough mediastinal staging in the modern era *Surg Today* 2017;47:20–26.
26. Metin M, Citak N, Sayar A, Pekçolaklar A, Melek H, Kök A, et al. The role of extended cervical mediastinoscopy in staging of non-small cell lung cancer of the left lung and a comparison with integrated positron emission tomography and computed tomography: does integrated positron emission tomography and computed tomography reduce the need for invasive procedures? *J Thorac Oncol* 2011;6:1713–1719.
27. Lemaire A, Nikolic I, Petersen T, Haney JC, Toloza EM, Harpole DH Jr, et al. Nine-year single center experience with cervical mediastinoscopy: complications and false negative rate. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1185–1189.
28. Luke WP, Pearson FG, Todd TR, Patterson GA, Cooper JD. Prospective evaluation of mediastinoscopy for assessment of carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;91:53–56.
29. Hammoud ZT, Anderson RC, Meyers BF, Guthrie TJ, Roper CL, Cooper JD, et al. The current role of mediastinoscopy in the evaluation of thoracic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:894–899.
30. Anraku M, Miyata R, Compeau C, Shargall Y. Videoassisted mediastinoscopy compared with conventional mediastinoscopy: are we doing better? *Ann Thorac Surg* 2010;89:1577–41581.
31. Citak N, Buyukkale S, Kok A, Celikten A, Metin M, Sayar A, et al. Does video-assisted mediastinoscopy offer lower false-negative rates for subcarinal lymph nodes compared with standard cervical mediastinoscopy? *Thorac Cardiovasc Surg* 2014;62:624–630.



Opere Edilen Lomber Disk Hernili Hastalarda Sagittal Denge Parametreleri ile Herniasyon Seviyesi Arasındaki İlişki

Correlation Between Sagittal Balance Parameters and Herniation Levels in Patients Operated for Lumbar Disc Herniation

Safiye Kafadar¹, İnan Gezgin², Seyho Cem Yüceci³

¹Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, Adıyaman; ²Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirurji Ana Bilim Dalı, Gaziantep; ³Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin Cerrahi Ana Bilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to assess the correlation between the level of disc herniation and pelvic and lumbar vertebral incidences in patients operated for lumbar disc herniation.

Material and Method: This retrospective study included those patients whose file records were analyzed. The demographic data and clinical findings of 59 patients diagnosed with single level lumbar disc herniation and underwent unilateral microdiscectomy were recorded. In the analysis of the variables, SPSS 25.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) was used.

Results: The patients involved 28 men and 31 women whose median age was found as 43.31±4.27 (38–54) years. With regard to location, it was determined that in 28 (47.5%) patients, the herniated discs were located on the right and in 31 patients (52.5%), they were located on the left. In terms of levels, in patients with herniated discs at level L5-S1, the median pelvic index and L4 index were found to be significantly lower than those of patients with herniated discs at levels L4-5 and L3-4 ($p=0.002$, $p=0.001$), whereas in patients with herniated discs at level L4-5, the median L5 incidence was found to be significantly high ($p=0.001$).

Conclusion: In this study, the pelvic index and L4 and L5 indexes were found to be significantly low in patients with herniated discs at level L5-S1. It is considered that future prospective and multi-centered studies with long-term follow-up are necessary.

Key words: index; pelvic index; incidence; L5 and L4 incidence; lumbar disc herniations

ÖZET

Amaç: Lomber disk hernisi nedeni ile opere olan hastalarda disk hernisinin görüldüğü seviye ile pelvik ve lomber vertebra insidansları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metot: Retrospektif olarak planlanan çalışmaya dosya kayıtları incelenen hastalar dâhil edildi. Tek seviye lomber disk hernisi tespit edilen ve tek taraflı mikrodiskektomi yöntemi ile opere

olan 59 hastanın demografik verileri ve klinik bulgular kayıt edildi. Değişkenlerin analizinde SPSS 25.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı.

Bulgular: Yirmi sekizi erkek 31'i kadın olan hastaların yaş ortalaması 43,31±4,27 (38–54) yıl olarak bulundu. Yerleşim yerlerine bakıldığında 28 (%47,5) hastanın sağ, 31 (%52,5) hastanın ise sol yerleşimli disk hernilerinin olduğu saptandı. Seviyeye göre bakıldığında L5-S1 seviyesinde disk hernisi olan hastaların pelvik indeks ve L4 indeks ortalamaları L4-5 ve L3-4 seviyelerinde disk hernisi olan hastaların ortalamalarına göre anlamlı derecede düşük bulunurken ($p=0,002$, $p=0,001$), L4-5 seviyesinde disk hernisi olan hastaların L5 insidans ortalamaları anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,001$).

Sonuç: Bu çalışmada, L5-S1 seviyesinde disk hernisi olan hastalarda pelvik indeks, L4 ve L5 indeksler anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Gelecekte, uzun süreli takipli ve prospektif, çok merkezli çalışmaların yapılmasının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: indeks; pelvik indeks; insidans; L5 ve L4 insidans; lomber disk hernisi

Giriş

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda özellikle lomber dejeneratif hastalıkların yönetiminde sagittal balans analizi büyük önem kazanmıştır¹. Normal dengeli bir omurgada servikal vertikal aks ve gravite hattının üst üste çakışması omurganın dengesini oluşturmaktadır. Pelvik insidans ilk olarak Duval-Baupere ve ark. tarafından pelvis morfolojisinin tanımı yaparken vurgulanmıştır². Roussouly ise omurganın şeklinde farklı varyasyonlar olabileceğini ve toplumun bireylerinin önemli bir kısmında farklılık olduğunu tanımlamıştır. Ayrıca

İletişim/Contact: Seyho Cem Yüceci, Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin Cerrahi Ana Bilim Dalı, Adıyaman, Türkiye • **Tel:** 0505 656 37 44 • **E-mail:** seyhocem@hotmail.com • **Geliş/Received:** 05.05.2020 • **Kabul/Accepted:** 23.07.2020

ORCID: Safiye Kafadar, 0000-0003-4070-9615 • İnan Gezgin, 0000-0002-8112-2434 • Seyho Cem Yüceci, 0000-0001-6421-724X

omurga ile pelvis arasında optimal bir uyumun içerisinde anatomik duruşa sahip olmanın önemli olduğuna dikkat çekmiştir. Ayakta duran kişinin en az enerji harcayacak şekilde olan omurga dizilimi ise sagittal denge olarak tanımlanmaktadır. Bu da omurga ile pelvisin uyumlu olduğunu gösteren önemli bir parametredir³. Patolojik durumda ise vücut bu iki hat arasında uyumu sağlamaya çalışır, bu da sagittal dengenin kompensasyonu olarak tanımlanmaktadır. Lomber bölgedeki bozulmalar sıklıkla omurganın bütününde dengesizliğe neden olabilmektedir. Bel ağrılarının tedavisinde temel nokta pelvisin şekil ve pozisyonu ile lomber lordoz morfolojisinin bilinmesinden geçmektedir⁴.

Lomber disk hernileri özellikle genç erişkinlerde en sık görülen dejeneratif lomber omurga patolojisi olarak karşımıza çıkmakla beraber sagittal dizilim ile ilişkisinin araştırıldığı çalışma sayısı oldukça azdır⁵. Düşük pelvik indeks ile disk dejenerasyonu arasındaki ilişkiyi gösteren birkaç çalışma bulunmakla beraber pelvik indeksin lomber disk hernisi patogenezindeki rolü tartışmalıdır⁶⁻¹⁰.

Bu çalışmada lomber disk hernisi nedeni ile opere olan hastalarda disk hernisinin görüldüğü seviye ile pelvik ve lomber vertebra insidansları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metot

Çalışmaya 1 Haziran 2017 ile 1 Eylül 2019 tarihleri arasında Adıyaman Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi beyin ve sinir cerrahisi kliniğine başvuran ve lomber disk hernisi nedeniyle opere olan hastaların dosya kayıtları incelendi. Çalışmaya başlamadan önce Adıyaman Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 17 Aralık 2019 tarih ve 2019/9 sayılı oturumda 12 nolu kararla onay alındı. Bu çalışmaya tek seviye lomber disk hernisi tespit edilen ve tek taraflı mikrodisektomi yöntemi ile opere olan hasta dâhil edildi. Çalışma kriterlerine uyan 59 hastanın demografik verileri ve klinik bulguları analiz edildi.

Multi seviye lomber disk hernisi olan hastalar, spinal stenoz, spinal enfeksiyon, spinal metastatik tümörü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların radyolojik kayıtlarından ulaşılan femur başını gösterecek şekilde çekilen lumbosakral lateral grafiyelerinden pelvik insidans ve L4-L5 insidans açıları ölçüldü (Şekil 1). Tüm ölçümler, iki ölçümün ortalamasına alan tek bir araştırmacı tarafından yapıldı. Ölçümler PACS (GE, ABD), görüntüleme sistemi kullanılarak yapıldı.

Pelvik insidans, sakral platoya dik çizilen hat ile sakral platonun orta hattından femur başını birleştiren çizgi arasındaki açı ölçülerek bulundu. L4 ve L5 insidanslar ise değerlendirilen vertebra cisminin çizilen dik hat ile vertebra cisminin orta hattından femur başını birleştiren çizgi arasındaki açı ölçülerek kayıt edildi.

İstatistiksel Analiz

Değişkenlerin analizinde SPSS 25.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı. Shapiro-Wilk testi tek değişkenli verilerin normal dağılıma uygunluğunda, Mardia (Dornik and Hansen omnibüs) testi çok değişkenli verilerin normal dağılıma uygunluğunu incelemede kullanıldı. Tek değişkenli varyans homojenliği Levene ile ve çok değişkenli varyans homojenliği açısından Box-M testi uygulandı. Nicel verilere göre bağımsız iki grubun birbiri ile karşılaştırılmasında Independent-Samples T testi Bootstrap sonuçlarıyla kullanıldı. Bağımsız kategorik değişkenlerin nicel değişkenlere göre etkileşimlerini incelemek için Univariate (ANOVA) Analysis of Variance (Bootstrap);



Şekil 1. Lateral lumbosakral grafiyelerinde pelvik insidans ve L4-L5 insidans açıları.

post hoc analizleri için Fisher's Least Significant Difference (LSD) testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin birbiri ile karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square ve Fisher Exact testleri Exact sonuçları ile test edildi. Lokalizasyona göre en yüksek önemliliğe sahip değişkeni bulmak ve tahminlemek için Neural Network (Multilayer Perceptron) kullanıldı.

Optimizasyon algoritması için Gradiendescent, hidden layer aktivasyon fonksiyonu olarak Hyperbolic tangent, output Layer aktivasyon fonksiyonu olarak Softmax kullanıldı. Training data seçimi için Mini-Batch yöntemi kullanılmış olup %70 Training set %30 Testing set olarak ayarlandı. Nicel değişkenler tablolarda ortalama \pm SS. (standart sapma), Medyan \pm IQR (Interquartile Range) ve Medyan (Minimum/Maximum) şeklinde ifade edilirken kategorik değişkenler ise n (%) olarak gösterildi. Güven düzeyi %95 ve üzerinde incelenmiş olup 0,05'ten küçük olan p değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dâhil edilen hastaların 28'i erkek 31'i kadın olup, yaş ortalaması $43,31 \pm 4,27$ (38–54) yıl olarak bulundu. Yerleşim yerlerine bakıldığında 28 (%47,5) hastanın sağ, 31 (%52,5) hastanın ise sol yerleşimli disk hernilerinin olduğu saptandı. Hastaların demografik özellikleri ve klinik veri dağılımları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik bulgularının dağılım özellikleri

| | n | % |
|----------------------|------------------------------------|-------------------------|
| Sağ-sol | | |
| Sağ | 28 | 47,50 |
| Sol | 31 | 52,50 |
| Lokalizasyon | | |
| L3-4 | 3 | 5,10 |
| L4-5 | 24 | 40,70 |
| L5-S1 | 32 | 54,20 |
| Cinsiyet | | |
| Kadın | 31 | 52,50 |
| Erkek | 28 | 47,50 |
| Nüks | | |
| Yok | 55 | 93,20 |
| Var | 4 | 6,80 |
| | Ortalama\pmSD. | Median (Min/Max) |
| Yaş | 43,31 \pm 4,27 | 44 (35 / 51) |
| Pelvik indeks | 55,03 \pm 8,69 | 55 (35 / 78) |
| L5 indeks | 27,78 \pm 6,39 | 28 (14 / 42) |
| L4 indeks | 16,64 \pm 5,03 | 16 (8 / 26) |

SD., standart sapma; Min, minimum; Max, maximum.

Cinsiyet ile ölçüm parametreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında kadın hastaların erkek hastalara göre pelvik ve L5 insidans ortalamaları istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunurken, L4 insidansları arasında fark bulunmadı (Tablo 2).

Yaş, cinsiyet ve nüks ile lokalizasyon arasındaki ilişki açısından yapılan değerlendirmede hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmazken, pelvik insidans, L5 insidans ve L4 insidans ortalamaları ile lokalizasyona göre istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu. Seviyeye göre bakıldığında L5-S1 seviyesinde disk hernisi olan hastaların pelvik indeks ve L4 indeks ortalamaları L4-5 ve L3-4 seviyelerinde disk hernisi olan hastaların ortalamalarına göre anlamlı derecede düşük bulunurken ($p=0,002$, $p=0,001$), L4-5 seviyesinde disk hernisi olan hastaların L5 insidans ortalamaları anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,001$) (Tablo 3). Yapay sinir ağları ile çok katmanlı tahminleme yöntemi ile bakıldığında ise L4 indeksin ise en önemli parametre olduğu saptandı (Tablo 4).

Tartışma

Bu çalışmada L5-S1 seviyesinde disk hernisi olan hastalarda pelvik indeks, L4 ve L5 indeksler anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ölçülen parametreler içinde L4 indeksin en önemli indeks olduğu saptanmıştır¹⁻³.

Yapılan çalışmalarda spinopelvik sagittal dizilimin lomber dejeneratif disk hastalıklarının patogenezi ve gelişimindeki önemi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir¹¹⁻¹⁷. Barrey ve ark⁷'nin 85 hasta ile yaptıkları bir çalışmalarında lomber disk hernisi olan 45 yaş altı genç erişkinlerde pelvik indeksi anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Yang ve ark⁶'nın lomber dejeneratif disk hastalığı ve lomber disk hernili hastaların değerlendirildiği çalışmalarında hastaların pelvik indekslerini anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Pelvik insidans büyüme tamamlandıktan sonra öne çıkan en önemli morfolojik parametre olarak tanımlanmaktadır. Lomber dejeneratif disk hastalığı ve lomber disk hernisi olan hastalarda düşük pelvik indeks disk jenerasyonu için predispozan bir faktör olarak sayılmaktadır. Bunun yanında düşük pelvik indeks, düşük sakral slop ve lordoz kaybının da nedeni olabilmektedir. Düz bir omurga yerçekiminin kompresif etkilerini artırması disk dejenerasyonu hızlandırmaktadır¹⁶⁻¹⁸. Diğer yandan makaslayıcı kuvvetlerin absorpsiyonunda azalma olması diskte yaralanmaya neden olmakta ve disk hernisasyonu ile sonuçlanmaktadır¹³. Son zamanlarda pelvik insidans ile bel ağrısı arasında anlamlı bir ilişki tanımlanmakta ve fakat düşük

Tablo 2. Cinsiyet ile sagittal denge parametrelerinin ve demografik verilerin karşılaştırılması

| | Kadın (n=31) | Erkek (n=28) | p |
|---------------|------------------------|------------------------|--------------|
| | Ortalama±SD. (Min/Max) | Ortalama±SD. (Min/Max) | |
| Yaş | 43,83±4,56 (35 / 50) | 42,69±4,07 (35 / 51) | 0,449 |
| Pelvik indeks | 57,77±8,99 (35 / 78) | 51,54±7,53 (40 / 67) | 0,004 |
| L5 indeksi | 29,63±6,31 (15 / 42) | 26,35±6,08 (14 / 41) | 0,027 |
| L4 indeksi | 17,37±5,02 (9 / 25) | 15,65±5,22 (8 / 26) | 0,193 |

Independent samples t test (Bootstrap); SD., standart sapma; Min, minimum; Max, maximum.

Tablo 3. Lokalizasyona ile sagittal denge parametrelerinin ve demografik verilerin karşılaştırılması

| | Lokalizasyon | | | p |
|-----------------|----------------------|----------------------|-----------------------|--------------------------|
| | L3-4 (n=3) n (%) | L4-5 (n=24) n (%) | L5-S1 (n=32) n (%) | |
| Cinsiyet | | | | |
| Kadın | 1 (33,3) | 15 (62,5) | 15 (46,9) | 0,288 ^p |
| Erkek | 2 (66,7) | 9 (37,5) | 17 (53,1) | |
| Nüks | | | | |
| Yok | 3 (100,0) | 23 (95,8) | 29 (90,6) | 0,627 ^f |
| Var | 0 (0,0) | 1 (4,2) | 3 (9,4) | |
| | Ort.±SD. (Min/Max) | Ort.±SD. (Min/Max) | Ort.±SD. (Min/Max) | |
| Yaş | 43,33±3,51 (40 / 47) | 42,83±4,81 (35 / 50) | 43,66±3,99 (35 / 51) | 0,496 ^t |
| Pelvik indeks | 58,00±5,00 (53 / 63) | 59,13±7,63 (48 / 78) | 51,69±8,43 (35 / 70) | 0,002^t |
| L5 indeksi | 21,67±3,21 (18 / 24) | 32,33±4,57 (25 / 42) | 24,94±5,68 (14 / 36) | 0,001^t |
| L4 indeksi | 18,00±2,00 (16 / 20) | 20,58±4,35 (11 / 26) | 13,56±3,32 (8 / 20) | 0,001^t |

^p Pearson chi-square test (exact); ^f Fisher Exact test (exact); ^t Independent samples t test (Bootstrap); SD., standart sapma; Min, minimum; Max, maximum; Ort, ortalama

Tablo 4. Yapay sinir ağları yöntemi ile parametrelerin tahminlenmesi ve değerlendirilmesi

| Değişkenlerin önemi | Bağımsız değişkenler | Normalleştirilmiş önem | Örnek (holdout) | Tahminleme | | |
|---------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|------------|-------|-----------------|
| | | | | L4-5 | L5-S1 | Yüzde doğrulama |
| | | | Uygulama (%70) | | | |
| Cinsiyet | 3,40% | | L4-5 | 11 | 2 | 84,60% |
| Nüks | 21,20% | | L5-S1 | 3 | 19 | 86,40% |
| Sağ-sol | 16,70% | | Genel yüzde | 40% | 60% | 85,70% |
| | | | Test (%30) | | | |
| Yaş | 56,90% | | L4-5 | 9 | 2 | 81,80% |
| Pelvik indeks | 54,00% | | L5-S1 | 0 | 10 | 100,00% |
| L5 indeksi | 41,40% | | Genel yüzde | 42,9% | 57,1% | 90,50% |
| L4 indeksi | 100,00% | | | | | |

Sinir aği (çok katmanlı algılayıcı); Gizli katman aktivasyon fonksiyonu, hiperbolik tanjant; Çıktı katman aktivasyon fonksiyonu, Softmax; Bağımlı değişken, lokalizasyon.

pelvik indeksin lomber disk herni etyolojisindeki rolü tartışılmaktadır. Bazı çalışmalarda pelvik indeks farklılıkları lomber disk hernili hastalarda bildirilmiştir^{6,7}. Ancak başka çalışmalarda anlamlı bir fark bildirilmemiştir⁸⁻¹⁰. Çalışmaların sonuçlarının bu ölçüde değişiklik göstermesinin zemininde lomber disk hernisi olan hastaların yaşlarının nispeten genç olması ve disk

dejenerasyonun daha erken evrede olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Tüm bunların tersine lomber lordoz açısı ile pelvik insidans ilişkili bulunmuş ve sonucunda da disk dejenerasyonu ile ilişkisi gösterilmiştir⁵. Önceki çalışmalarda lomber lordoz açısına katılım L1-L2 segmentinde %3, L2-L3 segmentinde %12, L3-L4 segmentinde %18, L4-L5 segmentinde %27 ve

L5-S1 segmentinde ise %48 olduğu belirtilmiştir^{13,14}. Bu çalışmada L5-S1 seviyesinde disk hernisi olan hastaların L4 indeks ortalaması anlamlı derecede düşük bulunmuş ve yapay nöral ağlarla tahminleme yöntemi ile ölçülen parametreler içinde en önemli parametrenin L4 indeks olduğu bulunmuştur. Lomber lordozun son üç seviye tarafından belirlendiği gözönüne alındığında ve bel ağrısının %80 oranında L4-L5 omur ile beşinci lomber ve L5-S1 disk dejenerasyonundan kaynaklanması nedeniyle hastaların tedavisinin planlanmasında bu ölçümlerin önemi bir kez daha ortaya çıkmaktadır⁴.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları olarak, göreceli olarak küçük örnek büyüklüğünün olması, disk hernisinin ortaya çıkmasında ve ilerlemesinde düşük pelvik indeks ve ölçülen diğer parametrelerin predispozan etkisini belirlemek için longitudinal verilerden yoksun retrospektif kesitsel bir çalışma olması sayılabilir.

Sonuç olarak bu çalışmada, L5-S1 seviyesinde disk hernisi olan hastalarda pelvik indeks, L4 ve L5 indeksler anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Gelecekte, uzun süreli takipli ve prospektif, çok merkezli çalışmaların yapılmasının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Lafage R, Ferrero E, Henry JK, Challier V, Diebo V, Liaboud B, et al. Validation of a new computer-assisted tool to measure spino-pelvic parameters. *Spine J* 2015;15(12):2493–2502.
2. Duval-Beaupère G, Schmidt C, Cosson P. A Bary centremetric study of the sagittal shape of spine and pelvis: the conditions required for an economic standing position. *Ann Biomed Eng* 1992, 20:451–462.
3. Roussouly P, Gollogly S, Berthonnaud E, Labelle H, Weidenbaum M. Sagittal alignment of the spine and pelvis in the presence of L5-S1 isthmic lysis and low-grade spondylolisthesis. *Spine* 31(21):2484–2490, 2006.
4. Ozer AF, Kaner T. Omurgada Sagittal Balans. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 2013;23:13–18.
5. Fei H, Li WS, Sun ZR, Ma QW, Chen ZQ. Analysis of Spino-pelvic Sagittal Alignment in Young Chinese Patients with Lumbar Disc Herniation. *Orthopaedic Surgery* 2017;9:271–276.
6. Yang X, Kong Q, Song Y, Liu L, Zeng J, Xing R. The characteristics of spinopelvic sagittal alignment in patients with lumbar disc degenerative diseases. *Eur Spine J*, 2014, 23:569–575.
7. Barrey C, Jund J, Nosedo O, Roussouly P. Sagittal balance of the pelvis-spine complex and lumbar degenerative diseases. A comparative study about 85 cases. *Eur Spine J*, 2007, 16:1459–1467.
8. Endo K, Suzuki H, Tanaka H, Kang Y, Yamamoto K. Sagittal spinal alignment in patients with lumbar disc herniation. *Eur Spine J*, 2010, 19:435–438.
9. Fei H, Li WS, Sun ZR, Ma QW, Chen ZQ. Analysis of Spino-pelvic Sagittal Alignment in Young Chinese Patients with Lumbar Disc Herniation 2017, 9(3):271–276.
10. Rajnics P, Templier A, Skalli W, Lavaste F, Illes T. The importance of spinopelvic parameters in patients with lumbar disclesions. *Int Orthop*, 2002, 26:104–108.
11. Aono K, Kobayashi T, Jimbo S, Atsuta Y, Matsuno T. Radiographic analysis of newly developed degenerative spondylolisthesis in a mean twelve-year prospectives tudy. *Spine* 2010;35(8):887–91.
12. Barrey C, Jund J, Perrin G, Roussouly P. Spinopelvic alignment of patients with degenerative spondylolisthesis. *Neurosurgery* 2007;61:981–986.
13. Lazennec JY, Ramare S, Arafati N, Laudet CG, Gorin M, Roger B, et al. Sagittal alignment in lumbosacral fusion relations between radiological parameters and pain. *Eur Spine J* 2000;9(1):47–55.
14. Roussouly P, Gollogly S, Berthonnaud E, Dimnet J. Classification of the normal variation in the sagittal alignment of the human lumbar spine and pelvis in the standing position. *Spine* 2005;30(3):346–353.
15. Vialle R, Levassor N, Rillardon L, Templier A, Skalli W, Guigui P. Radiographic analysis of the sagittal alignment and balance of the spine in asymptomatic subjects. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87(2):260–267.
16. Vaz G, Roussouly P, Berthonnaud E, Dimnet J. Morphology and equilibrium of pelvis and spine. *Eur Spine J* 2002;11(1):80–87.
17. Schwab F, Lafage V, Shaffrey C, Farcy JP. Pre-operative pelvic parameters must be considered to achieve adequate sagittal balance after lumbar osteotomy. *IMAST 2009*. Vienna, Austria.
18. Schwab F, Lafage V, Boyce R, Skalli W, Farcy JP. Gravity line analysis in adult volunteers: Age-related correlation with spinal parameters, pelvic parameters and foot position. *Spine* 2006;31(25):959–967.



Aynı Kitle İçerisinde Dermatofibrosarkom Protuberans ve Miksofibrosarkom, Çok Nadir Olgusu Sunumu

Dermatofibrosarcoma Protuberans and Myxofibrosarcoma in the Same Mass, Very Rare Case Report

Elif Gökçe Devecioğlu, Nazlı Sena Şeker

SBU Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, Diyarbakır, Turkey

ABSTRACT

We present a very rare case of composite tumor consisting of dermatofibrosarcoma protuberans and intermediate grade myxofibrosarcoma with in the same mass. Our case is a protruded mass on the skin, which has been present for years under the right chest of a 58-year-old female patient, and has been growing recently. Both tumor components, which are adjacent to each other macroscopically, have continuity with each other and extend to the subcutaneous tissue. Microscopically, distinct connection areas were also observed between them. Besides known fibrosarcoma transformation of dermatofibrosarcoma protuberans, cases that are rarely transformed into pleomorphic sarcoma are known. However, in our case, the existing of two different tumors with in the same mass suggests that dermatofibrosarcoma protuberans may also transform into a myxofibrosarcoma, which has not been previously reported in the literature.

Key words: dermatofibrosarcoma protuberans; myxofibrosarcoma; mesenchymal tumor

ÖZET

Biz aynı kitle içerisinde dermatofibrosarkom protuberans ve orta dereceli miksofibrosarkom birlikteliğinin izlendiği çok nadir bir kompozit tümör vakası sunmaktayız. Vakamız, 58 yaşında kadın hastaya ait, sağ göğüs altında yıllardır mevcut olan, son zamanlarda büyüme gösteren deri üzerinde protrüde kitledir. Makroskopik olarak yan yana olan her iki tümör bileşeninin de birbiri ile devamlılığı mevcut olup, subkutan dokuya kadar uzanmaktadır. İki tümör arasında mikroskopik olarak da belirgin bağlantı alanları görülmüştür. Dermatofibrosarkom protuberans vakalarında fibrosarkom transformasyonu yanı sıra nadiren pleomorfik sarkom transformasyonu gösteren olgularda bildirilmektedir. Bizim olgumuzda aynı tümör içerisinde iki ayrı tümörün izlenmesi dermatofibrosarkom protuberanslar vakalarının daha önce literatürde bildirilmemiş miksofibrosarkoma da dönüşebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: dermatofibrosarkom protuberans; miksofibrosarkom; mezenkimal tümör

Giriş

Dermatofibrosarkom protuberans (DFSP) nadir görülen, lokal rekürrens oranları yüksek, metastaz oranı düşük bir deri tümörüdür¹. DFSP olguları, yavaş büyüyen, deri renginde ya da kahverenkli plak şeklinde ortaya çıkan ve zamanla nodül haline gelen lezyonlardır. DFSP'ye sebep olan etken tam bilinmemekle birlikte, hasar gören deri bölgesinde ortaya çıkması (örneğin eski bir yara yeri ya da dövme yeri olması gibi) nedeniyle bunun bir etken olabileceği düşünülmektedir². DFSP'nin bir çok varyantı tanımlanmıştır, bunlar; myoid, plak benzeri, granuler hücreli, sklerotik, atrofik, miksoid, pigmente (Bednar), atrofik ve fibrosarkomatöz transformasyon gösteren DFSP'dir³. Pür veya predominant miksoid DFSP çok nadirdir ve diğer miksoid mezenkimal neoplazmlardan ayrımı gereklidir⁴. DFSP'lerin %85-90'ında, COL1A1-PDGFβ füzyon genini oluşturan spesifik bir kromozomal translokasyon t(17;22) gösterilmiştir⁵.

DFSP uniform işsi hücrelerden oluşan, storiform pattern gösteren bir tümördür ve subkutan yağ dokuya, bal peteği paterninde invazyon gösterir. Mitotik aktivite düşüktür, çoğu olguda sıklıkla <5/10 BBA'dır. Tümör hücreleri CD34 ile diffüz pozitiflik gösterirken, keratin, S100, Faktör 13a ve kas belirleyicileri negatiftir. Myoid nodüllerde aktin pozitifliği görülebilir. Fibrosarkomatöz transformasyon (FS) olguların küçük bir kısmında gözlenir. FS, fasikuler ya da balık sırtı patern gösteren, artmış mitotik aktivite (genellikle >5 mitoz/BBA) ve nükleer atipi olarak tanımlanmaktadır. Fibrosarkomatöz transformasyon gösteren olgularda lokal rekürrens ve metastaz risklerinin arttığı düşünülmektedir⁶. DFSP tedavisi geniş cerrahi eksizyondur.

İletişim/Contact: Elif Gökçe Devecioğlu, SBU Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, Diyarbakır, Turkey • **Tel:** 0505 860 94 58 • **E-mail:** elif_doglu@hotmail.com • **Geliş/Received:** 20.05.2020 • **Kabul/Accepted:** 09.12.2020

ORCID: Elif Gökçe Devecioğlu, 0000-0001-6705-3068 • Nazlı Sena Şeker, 0000-0003-4588-7250

Adjuvan radyoterapi, cerrahi sınır negatif olgularda önerilmemektedir. DFSP klasik sistemik terapiye yanıt vermemektedir. Avrupa ekolü, lokal rekkürrens gösteren olgularda ve metastatik olgularda “imatiniib” kullanılmaktadır. Cerrahi eksizyonu zor olan olgularda tümör boyutunda küçülme yaparak faydalı bir terapötik ajan olduğu gösterilmiştir⁷.

Miksofibrosarkom ise ilk olarak 2002 yılında DSÖ sınıflamasına girmiştir⁸. Sıklıkla hafif bir erkek predominansı ile yaşlı erişkinlerde, sıklıkla ekstremitelerde subkutanöz yavaş büyüyen kitle olarak ortaya çıkar⁹. Mikroskopik olarak, miksoid zeminde değişken sellülariteye sahip bir tümördür. Tümör hücreleri fusiform, yuvarlak ya da stellat şekilde, hafif eozinofilik sitoplazmalı olabilen ve atipik geniş nükleuslu hücrelerdir. Tümörlerin çoğunda kurvilineer damar yapısı dikkati çeker. Tümör hücreleri ya da inflamatuvar hücreler damarlar etrafında yoğunlaşır¹⁰. Fransa ulusal kanser kontrol merkezleri federasyonu (FNLC) ‘na göre dereceleme 1, 2 ve 3 olarak yapılmaktadır. Hiposellüler MFS derece 1, yüksek sellülarite, yüksek mitoz ve nekroz içeren olgular derece 3, arada kalan olgular ise derece 2 olarak kabul edilmektedir^{11,12}. Derece 2 ve 3 tümörler metastaz riski olduğu için malign kabul edilirken, derece 1 tümörler ise lokal agresif tümör olarak kabul edilir¹³. MFS için şimdiye kadar spesifik bir kromozomal değişiklik tanımlanmamıştır¹¹.

Bu olguda çok nadir olan, aynı tümör kitlesinde hem makroskopik hem mikroskopik olarak bitişik görünümde DFSP ve orta dereceli miksofibrosarkom olgusu sunmaktayız.

Olgu Sunumu

58 yaşında kadın hasta, sağ göğüs altında beş yıldır var olan, yavaş büyüyen kitle şikâyeti ile başvurmuştur. İki yıl önce dış merkezde alınan tru-cut biyopsi materyali patoloji sonucu dermatofibrosarkom protuberans olarak raporlanmıştır. Hasta bu dönemde eksizyonu kabul etmemiştir. Hasta kitlenin son birkaç ay içinde hızlı büyüme gösterdiğini belirtmektedir. Hastanemize başvurduğunda sağ meme altında, 20 cm çapında nodüler, yüzeyi deri ile ayrı renkli, ortasında geniş ülserasyon gözlenen kitle izlenmiştir (Şekil 1). Uygulanan PET-BT sonucuna göre, tanımlanan büyük kitle içerisinde nekroza sekonder hipo-ametabolik alanlar yanı sıra, biri 103x78 mm boyutlarında yumuşak doku dansitesinde kitlesel lezyonda artmış FDG tutulumu (SUVmax 10,0) ve bu tümör ile anatomik devamlılık gösteren, en büyüğü 29x50 mm boyutlu birkaç adet kitle/nodüler lezyonda artmış

FDG tutulumu (SUV max 7,3) saptanmıştır. Kitleye geniş cerrahi geniş eksizyon uygulanmıştır.

Makroskopik incelemede, üzerinde 23×10 cm boyutunda bir alanı ülsere deri elipsi bulunduran 23×12×11 cm boyutlarında deri-deri altı eksizyon materyalidir. Yapılan seri kesitlerde deri altında 11,5×10 cm boyutlarında, sert kıvamlı, yer yer kanamalı, yer yer nekroz alanları içeren nodüler lezyon ile buna bitişik 4,5 cm çapında jelatinöz görünümde, balık eti kıvamında sınırları belirgin solid ayrı bir lezyon daha izlenmiştir. Küçük lezyon tabandan kendi kapsülü ile ayrılmış görünümündedir.

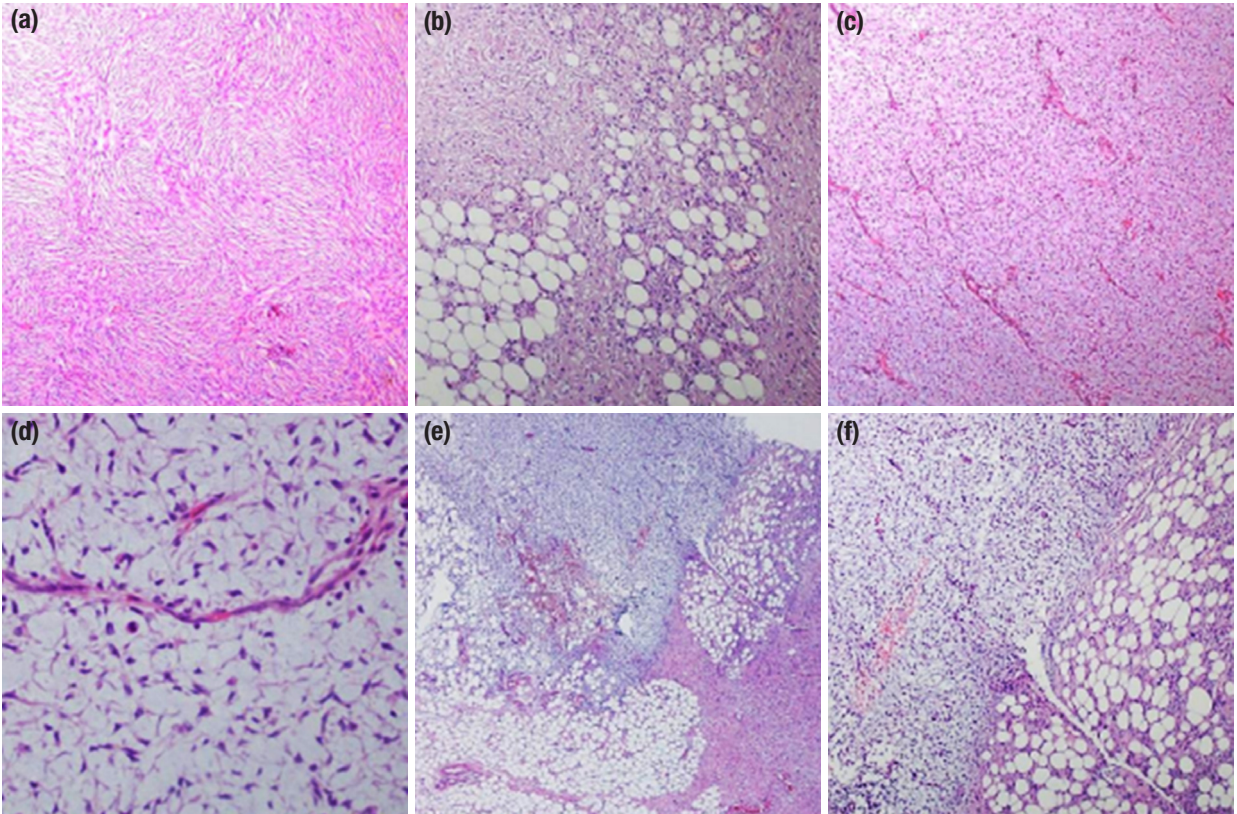
Mikroskopik olarak ise iki kitlenin morfolojisi tamamen farklı izlenmiştir. Sert kıvamlı büyük tümör, kapsülü bulunmayan, monoton iğsi hücrelerden oluşan, storiform patern gösteren (Şekil 2a) çevre yağlı dokuya bal peteği tarzında (Şekil 2b) invazyon gösteren mezenkimal tümör olarak izlenmiştir. Lezyon içerisinde fokal nekroz alanları dikkati çekmiştir. Nadir mitoz izlenmiştir (3–4/10 BBA). Jelatinöz görünümde olan küçük kitle ise miksoid matriks içerisinde, düzgün sınırlı, itici tarzda yağlı dokuya invazyon yapan atipik stellat/fusiform hücrelerden oluşan kapsülü bulunmayan mezenkimal tümör olarak izlenmiştir (Şekil 2c). Mitoz 8–9/10 BBA’dır. Tümör içerisinde karakteristik olan ince duvarlı, elonge, geniş açıyla kavisli dağınık damarlardan oluşan (kurvilineer) belirgin vasküler ağ yapısı dikkati çekmiştir (Şekil 2d). Mikroskopik olarak bu iki kitle arasında kapsül ya da arada stroma izlenmemekte, birbirinin devamı şeklinde gözükmemektedir (Şekil 2e, 2f).

Uygulanan immunohistokimyasal çalışmada büyük tümör CD34 ile diffüz pozitif olup (Şekil 3a), S100 ile fokal soluk pozitif, aktin desmin gibi düz kas belirleyicileri ile negatif, e-GİST dışlamak için yapılan C-kit ile negatiftir. Ki-67 proliferasyon indeksi yaklaşık %5’dir (Şekil 3b). Tariflenen morfolojik ve immunohistokimyasal bulgular ışığında mevcut kitleye DFSP tanısı konmuştur. Küçük miksoid kitlenin ise diğer miksoid mezenkimal tümörler ile ayırıcı tanı yapılması gerekmiştir. Miksoid DFSP başta olmak üzere, miksoid liposarkom, miksofibrosarkom ve düşük dereceli fibromiksosarkom ve miksoid morfoloji gösterebilen nörofibrom, anjiomiksom gibi bazı benign antiteler de ayırıcı tanıda düşünülmüştür.

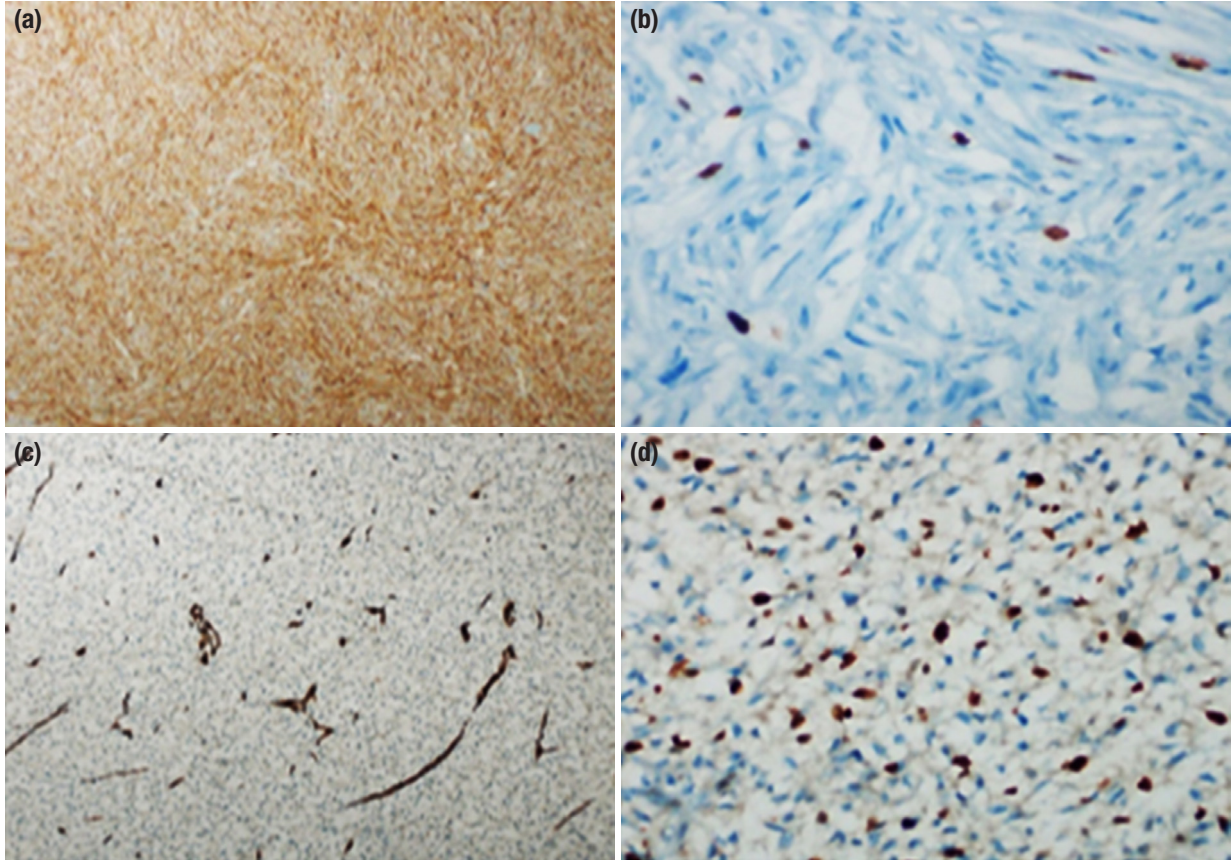
Ayırıcı tanı için uygulanan immunohistokimyasal belirleyicilerden, CD34 negatifliği (Şekil 3c) ile miksoid DFSP ve anjiomiksomdan, S100 negatifliği ile nörofibromdan ve MDM2-CDK4 negatifliği ile miksoid liposarkomdan ayrımı yapılmıştır. Mikroskopik olarak miksoid zeminde,



Şekil 1. Sağ göğüs altı yerleşimli, deriden protrüde, yüzeysel ülser görünümünde, nodüler kitlesel lezyonun makroskopik görünümü.



Şekil 2. a-f. DFSP storiform pattern (H&E, x100) (a); DFSP subkutan yağ dokuya bal peteği invazyon (H&E, x100) (b); Mikrofibrösarkom (H&E, x100) (c); MFS karakteristik vasküler pattern (H&E, x200) (d); DFSP ve MFS geçiş alanı (H&E, x100) (e); DFSP ve MFS geçiş alanı (H&E, x40) (f).



Şekil 3. a–d. DFSP CD34 immünohistokimya (H&E, ×100) (a); DFSP Ki-67 immünohistokimya (H&E, ×400) (b); MFS CD34 immünohistokimya (H&E, ×100) (c); MFS Ki-67 immünohistokimya (H&E, ×400) (d).

klasik vasküler paterni ve stellat hücrelerden oluşması, deri altında izlenmesi ve iyi sınırlı, nodüler formasyon göstermesi nedeniyle de düşük dereceli fibromiksosarkom ayrımı yapılmış olup, mevcut morfolojik ve immünohistokimyasal bulgular ışığında “Miksofibrosarkom” tanısı konuşmuştur. Lezyonun Ki-67 proliferasyon indeksi yaklaşık %40’tır (Şekil 3d). Tümörün FNLCC’ye göre derecesi, histolojik tip skor 2, mitoz skor 1 ve nekroz skor 1 olmak üzere toplam skor 4’tür. Olgu buna göre derece 2 MFS olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak, aynı tümör kitlesi içerisinde DFSP ile orta dereceli miksofibrosarkom olgusu izlenmektedir. Mikroskopik olarak çevresel ve taban cerrahi sınırın negatif olması sebebiyle olguya ek bir tedavi uygulanmamış olup, klinik takibe alınmıştır. Yaklaşık altı aylık izlem süresince nüks bulgusu saptanmamıştır.

Tartışma

DFSP, intermediate malign potansiyele sahip fibroblastik/myofibroblastik tümörler sınıflamasında

yer alan bir antidedir. Tipik olarak genç erişkinlerde, gövde, proksimal ekstremiteler ve baş boyun bölgesinde görülür¹⁴. DFSP’lerin fibrosarkomatöz transformasyonu nadir; ama iyi bilinen bir antidedir^{15,16}. Yapılan bir çalışmada, DFSP’lerin çok nadir olarak, pleomorfik sarkom benzeri fokal alanlar içerebileceği bildirilmiştir. Dört olgu içeren bu çalışmada belirgin pleomorfik alanlar içeren DFSP olgularında RT-PCR ve FISH yöntemi ile COL1A1-PDGF β füzyon geni araştırılmış ve dört olguda da DFSP için spesifik olan kromozal translokasyon gösterilmiştir¹⁷. Mevcut literatürde şimdiye kadar DFSP’lerin farklı bir sarkoma transformasyonu bildirilmemiştir. Ancak literatürde DFSP’nin çocuklarda görülen varyantı sayılan ve aynı kromozomal translokasyonun saptandığı “dev hücreli fibroblastom” ile hibrid görülebilen ya da dev hücreli fibroblastomun rekürrensinde DFSP olarak görülen vakalar bilinmektedir^{18,19}.

Miksoid DFSP çok nadir bir varyant olup, ilk olarak 1983’te tanımlanmıştır²⁰. Miksoid DFSP

ayırıcı tanısında miksofibrosarkom, düşük dereceli fibromiksosarkom, miksoid liposarkom, anjiomiksom gibi antiteler yer almaktadır. Miksoid DFSP olguları immünohistokimyasal olarak CD34 ile diffüz pozitiflik gösterdikleri için diğer miksoid antitelere ayırıcı tanısı yapılabilir⁴. Literatürdeki en geniş seri olan ve 1985–2005 yılları arasında miksoid DFSP tanısı alan 23 olgunun derlendiği bir çalışmada, bizim olgumuzun aksine, olguların hepsinin yağ dokuya bal peteği tarzında invazyon yaptığı²¹, bizim olgumuzda ise DFSP kısmında çevre dokuya bal peteği tarzı invazyon gözlenirken, MFS olan nodülün çevre dokudan ince fibröz bir hat ile ayrıldığı dikkati çekmektedir. Ayrıca bu çalışmada miksoid DFSP'lerin %95'inde CD34 ile pozitiflik gösterilmiştir²¹. Bizim olgumuzda MFS CD34 ile negatiftir. MFS olguları için CD34 immünreaktivitesinin tanısasal bir değeri olmadığı, ancak yüzeysel iğsi hücreli lipom gibi miksoid ve iğsi hücreli olabilen diğer antitelerle ayırıcı tanı açısından kullanıldığı bildirilmiştir. Tümör içerisinde sadece damar yapılarında pozitif olabileceği gibi tümör hücrelerinde fokal pozitiflik izlenebileceği belirtilmiştir²². Böylece sunduğumuz olgumuzda tariflenen tümörün miksoid komponentinin miksoid DFSP ile ayrımı yapılmıştır.

Literatürde 1998 yılında tek vaka olarak sunulan, MFS ve DFSP'nin aynı tümör kitlesi içerisinde izlendiği bir olgu sunumu daha mevcuttur. Bu olguda subkutan multinoduler, biri jelatinöz kesit yüzüne sahip, diğer daha küçük nodül sert fibröz görünümde, iyi sınırlı kapsülsüz kitle tariflenmiştir. Histolojik olarak jelatinöz yüzeye sahip tümör düşük dereceli MFS, diğer nodül DFSP olarak tanı almıştır. Ayırıcı tanıya bizim gibi diğer miksoid tümörler ve miksoid DFSP alınmıştır. Bizim olgumuzdan farklı olarak bu olguda hem DFSP, hem düşük dereceli MFS CD34 pozitifliği göstermektedir. Bu sebeple tek neoplazmın diverjan diferansiyasyonu olabileceğini düşünmüşlerdir. Ayrıca DFSP olgularında beklenen çevre dokuya düzensiz uzantılar halinde invazyon iki olguda da yoktur. Benzer şekilde iki olguda da MFS için tipik kabul edilen kurvilineer, elonge damar yapısı izlenmektedir²³.

Özetle; mevcut literatür taraması ile DFSP ve MFS'nin bitişik olarak bir tümör hücresi içinde görülmesi aşırı nadir bir durum olarak kabul edilebilir. Aynı tümör kitlesi içerisinde iki ayrı primer olarak görülebileceği gibi tek neoplazm olarak ortaya çıkıp birbirlerine diferansiyasyon olup olmadığı açısından yorum yapmak için benzer vakalara ve hücre kökenine yönelik genetik araştırmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Madden C, Spector A, Siddiqui S, Mirkin G, Yim J, Hao X. Dermatofibrosarcoma Protuberans on Adult Toes: A Case Report and Review of the Literature. *Anticancer Research*, 2019 39(4):2105–2111.
2. Brooks J, Ramsey ML. Dermatofibrosarcoma Protuberans. *StatPearls*; 2020.
3. Llombart B, Serra-Guillén C, Monteagudo C, López Guerrero JA, Sanmartín O. Dermatofibrosarcoma protuberans: a comprehensive review and update on diagnosis and management. *Semin Diagn Pathol* 2013;30(1):13–28.
4. Mentzel T, Schärer L, Kazakov DV, Michal M. Myxoid dermatofibrosarcoma protuberans: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analysis of eight cases. *Am J Dermatopathol* 2007;29(5):443–8.
5. Nakamura I, Kariya Y, Okada E, Yasuda M, Matori S, Ishikawa O, et al. A novel chromosomal translocation associated with COL1A2-PDGFB gene fusion in dermatofibrosarcoma protuberans: PDGF expression as a new diagnostic tool. *JAMA Dermatol* 2015;151(12):1330–1337.
6. Lopez LV, Yatsenko SA, Burgess M, Schoedel K, Rao UNM. Dermatofibrosarcoma protuberans with fibrosarcomatous transformation: our experience, molecular evaluation of selected cases, and short literature review. *Int J Dermatol* 2019;58(11):1246–1252.
7. Llombart B, Serra C, Requena C, Alsina M, Morgado-Carrasco D, Través V, et al. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Cutaneous Sarcomas: Dermatofibrosarcoma Protuberans. *Actas Dermosifiliogr* 2018;109(10):868–877.
8. Fletcher CD, Mertens F, Unni K. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics tumours of soft tissue and bone. In: Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens; 2002: IARC Publications.
9. Fletcher CD, Mertens F, Unni K. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics tumours of soft tissue and bone. In: Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens; 2002:102–104.
10. Qiubei Z, Cheng L, Yaping X, Shunzhang L, Jingping F. Myxofibrosarcoma of the sinus piriformis: case report and literature review. *World J Surg Oncol* 2012;10:245.
11. Willems SM, Debiec-Rychter M, Szuhai K, Hogendoorn PC, Sciot R. Local recurrence of myxofibrosarcoma is associated with increase in tumour grade and cytogenetic aberrations, suggesting a multistep tumour progression model. *Mod Pathol* 2006;19(3):407–16.
12. Trojani M, Contesso G, Coindre JM, Rouesse J, Bui NB, de Mascarel A, et al. Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer* 1984;33(1):37–42.
13. Mentzel T, Calonje E, Wadden C, Camplejohn RS, Beham A, Smith MA, et al. Myxofibrosarcoma: clinicopathologic analysis of 75 cases with emphasis on the low-grade variant. *Am J Surg Pathol* 1996;20(4):391–405.

14. Wiszniewska J, Roy A, Masand RP. Myxoid dermatofibrosarcoma protuberans of the vulva: case report of a rare variant in an unusual location, with unusual morphologic and immunohistochemical features. *Am J Dermatopathol* 2016;38(3):226–30.
15. Szollosi Z, Nemes Z. Transformed dermatofibrosarcoma protuberans: a clinicopathological study of eight cases. *J Clin Pathol* 2005;58(7):751–6.
16. Voth H, Landsberg J, Hinz T, Wenzel J, Bieber T, Reinhard G, et al. Management of dermatofibrosarcoma protuberans with fibrosarcomatous transformation: an evidence-based review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(12):1385–91.
17. Swaby MG, Evans HL, Fletcher CD, Prieto VG, Patel KU, Lev DC, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans with unusual sarcomatous transformation: a series of 4 cases with molecular confirmation. *Am J Dermatopathol* 2011;33(4):354–60.
18. Terrier-Lacombe MJ, Guillou L, Maire G, Terrier P, Vince DR, de Saint Aubain Somerhausen N, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans, giant cell fibroblastoma, and hybrid lesions in children: clinicopathologic comparative analysis of 28 cases with molecular data: a study from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Am J Surg Pathol* 2003;27(1):27–39.
19. Warbrick-Smith J, Hollowood K, Birch J. Dermatofibrosarcoma protuberans recurring as a hybrid dermatofibrosarcoma/giant cell fibroblastoma in an adult: A case report. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010;63(11): e785–7.
20. Frierson HF, Cooper PH. Myxoid variant of dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Surg Pathol* 1983;7(5):445–50.
21. Reimann JD, Fletcher CD. Myxoid dermatofibrosarcoma protuberans: a rare variant analyzed in a series of 23 cases. *Am J Surg Pathol* 2007;31(9):1371–7.
22. Smith SC, Poznanski AA, Fullen DR, Ma L, McHugh JB, Lucas DR, et al. CD34-positive superficial myxofibrosarcoma: a potential diagnostic pitfall. *J Cutan Pathol* 2013;40(7):639–45.
23. Zámečník M, Michal M, Mukenšnábl P. Composite tumor consisting of dermatofibrosarcoma protuberans and myxofibrosarcoma. *J Cutan Pathol* 1998;25(8):445–9.



Beslenme Durumunun ve Beslenme ile İlişkili Bazı Hastalıkların Saptanmasında Boyun Çevresi Ölçümü

Neck Circumference Measurement in Determination of Nutritional Status and Some Nutrition Related Diseases

Hatice Merve Bayram¹, Zehra Margot Çelik², Fatma Esra Güneş²

¹*İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü;* ²*Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye*

ABSTRACT

The balance between nutrient intake and nutritional requirement is important for optimal health; in this context, determining nutritional status is fundamental. Neck circumference (NC) is one of the anthropometric measurements used to determine the nutritional status; this is a simple technique that helps to reach the result without the need for more complex methods. In addition, NC is accessible and easy to measure; as this measurement does not change throughout the day, the usability of this method is currently being investigated. The purpose of this review is to evaluate the relationship between NC measurement and other anthropometric measurements, nutritional related diseases and related biochemical findings and metabolites. As a result of the literature review conducted for this purpose, NC is evaluated in comparison to other anthropometric measurements (body weight, body mass index, waist circumference, hip circumference and waist/hip ratio), as well as examined for high correlation for the risk of obesity and metabolic syndrome. In addition, NC also appears to be a measurement tool that can be used to identify insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia, cardiovascular diseases and obstructive sleep apnea syndrome.

Key words: neck; anthropometry; diet therapy; nutritional status

ÖZET

Besin ögeleri alımı ile besin ögeleri gereksinmesi arasındaki dengenin sağlanması optimal sağlık için önem taşımaktadır. Beslenme durumunun saptanması bu açıdan önemlidir. Boyun çevresi ölçümü (Neck circumference-NC) beslenme durumunun saptanmasında kullanılan antropometrik ölçümlerden biri olup, karmaşık yöntemlere gerek kalmadan sonuca ulaşmaya yardımcı olan basit bir tekniktir. Ayrıca NC erişilebilir ve ölçümü kolaydır, bunun yanı sıra gün içerisinde değişiklik göstermediği için kullanılabilirliği araştırılmaktadır. Bu derlemenin amacı, NC ölçümü ile diğer antropometrik ölçümlerin, beslenme ile ilişkili bazı hastalıkların, ilgili biyokimyasal bulguların ve metabolitlerin arasındaki ortaya konulmuş ilişkilerin

incelenmesidir. Bu amaçla yapılan literatür taraması sonucunda, NC obezite ve metabolik sendrom riski ile yüksek korelasyon göstermesinin yanı sıra diğer antropometrik ölçümlerle de (vücut ağırlığı, beden kütle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi ve bel/kalça oranı) ilişkili olabileceği görülmüştür. Ayrıca NC, insülin direnci, tip 2 diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalıklar ve obstrüktif uyku apnesi sendromunun tanımlanmasında kullanılacak bir ölçüm aracı olarak görülmektedir.

Anahtar kelimeler: boyun, antropometri; diyet tedavisi; beslenme durumu

Giriş

Beslenme, hastalıkların tedavisinde olduğu kadar sağlığın korunmasında ve geliştirilmesinde de esastır. Günümüzde kardiyovasküler hastalıklar (KVH), pek çok kanser türleri, obezite, hipertansiyon, diyabet ve osteoporoz gibi birçok kronik hastalığın önlenmesinde beslenmenin anahtar rol oynadığı bilinmektedir¹.

Bireylerin ihtiyaç duydukları besin ögelerini yeterli miktarlarda karşılayıp karşılamadıklarını tespit edebilmek için beslenme durumlarını saptamak önemlidir. Besin ögeleri alımı ile besin ögeleri gereksinmesi arasındaki dengenin sağlanması optimal sağlığın korunması için gereklidir². Beslenme durumunun saptanmasında kullanılan antropometrik ölçümler; büyümenin izlenmesi, yağsız vücut kütle ve vücut yağ kütesinin belirlenmesi ve vücutta bunların dağılımının göstergesi olması nedeniyle önem taşımaktadır³. Vücut ağırlığı, boy uzunluğu, üst orta kol çevresi (ÜOKÇ), baş çevresi, bel çevresi (BÇ), kalça çevresi (KÇ), boyun çevresi (neck

İletişim/Contact: Hatice Merve Bayram, İstanbul Gelişim Üniversitesi, SBF, İstanbul, Türkiye •
Tel: 0554 991 56 58 • **E-mail:** hmbayram@gelisim.edu.tr • **Geliş/Received:** 12.05.2020 • **Kabul/Accepted:** 29.08.2020

ORCID: Hatice Merve Bayram, 0000-0002-7073-2907 • Zehra Margot Çelik, 0000-0002-4622-9252 • Fatma Esra Güneş, 0000-0003-0334-7598

circumference-NC), deri kıvrım kalınlıkları (DKK) gibi ölçümler sıklıkla kullanılan antropometrik ölçüm yöntemleridir³.

Boyun çevresi (NC), ilk kez Vague ve ark.⁴ tarafından 1956 yılında tanımlanmıştır ve her iki cinsiyet ile her yaş aralığına uygun olarak, üst vücut yağ birikimini değerlendirmek için kullanılabilir bir parametre olarak bildirilmiştir. Üst vücut yağ birikimi ile karakterize edilen abdomina obezite; glukoz intoleransı, diyabet, hipertrigliseridemi vb. metabolik bozukluklarla ilişkilidir. NC ölçümü, baş dik durumda ve gözler tam karşıya bakarken tiroid kırıkdağının en çıkıntılı olduğu yerden, yere paralel düzlemde omuzlar serbest pozisyonda iken esnek olmayan bir mezura ile yapılmaktadır⁵. Bu ölçüm, karmaşık yöntemlere gerek kalmadan sonuca ulaşmaya yardımcı olan basit bir tekniktir⁶. Ayrıca erişilebilir ve ölçümünün kolay olmasının yanı sıra, gün boyunca değişmediği ve yeni doğandan itibaren her yaşta uygulanabilirliği olduğundan dolayı NC ölçümünün kullanılabilirliğini saptamak önemlidir⁷. Ölçümün birçok avantajının olmasının yanı sıra yatan hastalarda uygulaması zor olabileceği için kullanımı bu hastalarda pratik olmayabilir.

Bu derlemenin amacı, NC ölçümü ile diğer antropometrik ölçümlerin, beslenme ile ilintili bazı hastalıkların, ilgili biyokimyasal bulguların ve metabolitlerin arasındaki ortaya konulmuş ilişkilerin incelenmesidir. Bu amaçla, İngilizce makaleler için SCOPUS ve Türkçe makaleler için Google Scholar'da literatür taraması yapılmıştır. SCOPUS'a "neck circumference & nutrition" kelimeleri ile Türkçe makalelere ulaşabilmek adına da Google Scholar'a "boyun çevresi ölçümü & beslenme" anahtar kelimeleri yazılarak toplamda 102 makaleye ulaşılmıştır. Konu ile ilgili olmayan tüm makaleler bu derleme için dışlanmıştır. Sonuç olarak toplamda 88 olmak üzere, 52 araştırma makalesi derlemeye dâhil edilmiştir.

Obezite ile Boyun Çevresi Ölçümü Arasındaki İlişki

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) son yayınlanan raporuna göre Türkiye, Avrupa ülkeleri arasında %32,1'lik oranıyla en yüksek obezite prevalansına sahip ülkedir⁸. Türkiye genelini değerlendirmek üzere yapılan Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2017 (TBSA-2017) çalışmasına göre; Türkiye genelinde 15 yaş üstü bireylerde fazla kilolu ve obez olma sıklığı sırasıyla, erkeklerde %39,9 ve %23,3; kadınlarda ise %27,6 ve %32,7 olarak saptanmıştır. Tüm 15 yaş üstü bireylerde fazla kilolu olma sıklığı %34,0, obezite sıklığı ise

%27,8'dir. Morbid obez olma sıklığı 15 yaş üstü bireylerde %3,7'dir (E: %1,3, K: %6,4)⁹.

Beden Kütle İndeksi (BKİ) hesaplaması kolay ve pratik olduğu için hem çocuklarda hem de yetişkinlerde obeziteyi değerlendirmek amacıyla en çok kullanılan yöntem olmakla beraber¹⁰, yağsız vücut kütlesi yüksek olan sağlıklı bireyleri de obez olarak sınıflandırabilmesi nedeniyle, kesin olmayan bir tarama aracıdır^{11,12}. Ek ölçümler içeren tarama araçları, beslenme ile ilintili hastalıkları tanımlamak için daha iyi birer belirleyici olabilirler. Bu tarama araçlarından olan NC, BÇ, KÇ ve bel-kalça oranı kolayca elde edilen ölçümlerdir ve beslenme ile ilintili hastalıkları saptamada yararlı olabilirler^{13,14}.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, BÇ ölçümüne ek bir alternatif olarak, NC ölçümünün, tok veya aç karına olmaktan veya solunum hareketlerinden etkilenmeyen ve abdominal obeziteyi tespit etmek için daha tutarlı sonuçlar sağlayan basit, güvenilir ve pratik bir parametre olduğundan dolayı kullanılmasını önermektedir¹⁵⁻¹⁷. Pek çok çalışma hem kadınlarda hem de erkeklerde NC ile BKİ ve BÇ arasında pozitif yönde korelasyon göstermiştir. Bu çalışmalarda, BKİ ve BÇ arttıkça NC de artmıştır¹⁸⁻²⁴. TBSA-2107 verilerine göre Türk toplumunda boyun çevresi ortalamaları; 15 ve üzeri yaş; 38,9±3,51, 19 ve üzeri yaş; 39,2±3,42, 19-64 yaş; 39,1±3,40, 65 ve üzeri yaş; 39,8±3,47 cm olarak saptanmıştır⁹.

Pei ve ark.²⁵, 2018 yılında 1169 yetişkin ile yaptıkları çalışmalarında, NC; BÇ ve BKİ ile pozitif yönde orta derecede korelasyon bulmuşlardır. Obezite tanısı için NC'nin kesim noktalarını erkeklerde NC >37,1, kadınlarda NC >32,6 cm olarak göstermişlerdir. Wang ve ark.'nın²³ 2015 yılında 3307 yetişkin ile yürüttükleri çalışmada, NC her iki cinsiyette de BKİ, sistolik kan basıncı (SBP) ve BÇ ile pozitif korelasyon göstermiştir. Aynı çalışmada, obez erkeklerde NC ile açlık plazma glukozu (APG) arasında pozitif korelasyon ve NC ile yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) arasında negatif korelasyon bulmuşlardır. Bu çalışmada, erkeklerde NC ≥38,5 cm, kadınlarda NC ≥34,5 cm obeziteyi değerlendirmek için bulunan kesim noktalarıdır. NC ölçümü değerlendirmesinin sadece yetişkinler için değil, diğer yaş gruplarında da kullanılabilirliği gösterilmiştir. Örneğin; Giordano ve ark.²⁶, 2017 yılında 136 yetişkin ve yaşlıda yaptıkları çalışmalarında diğer çalışmalarla benzer olarak, NC ile BKİ ve BÇ arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Yan ve ark.²⁷, 2014 yılında 2092 yaşlı birey ile yaptıkları

çalışmalarında NC ile BKİ ve BÇ arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır. Ayrıca bu çalışmada obezite tanısı için erkeklerde NC ≥ 38 cm, kadınlarda NC ≥ 35 cm kesim noktaları olarak saptanmıştır.

Adölesanlar ile yapılan çalışmalar da benzerlik göstermektedir. De Souza ve ark.²⁸, 2016 yılında 1474 adölesan ile yürüttükleri çalışmalarında, NC ile BKİ ve BÇ arasında pozitif yönde korelasyon bulmuşlardır. NC'nin kesim noktaları ise; hafif kiloluluk için; 12–14 yaş erkeklerde NC $>34,1$ cm, kızlarda NC $>32,05$ cm; 15–17 yaş erkeklerde NC $>36,85$ cm, kızlarda NC $>32,95$ cm olarak ve obezite için; 12–14 yaş erkeklerde NC $>34,9$ cm, kızlarda NC $>33,85$ cm; 15–17 yaş erkeklerde NC $>38,4$ cm, kızlarda NC $>35,85$ cm olarak saptanmıştır. Ferreira ve ark.²⁹, 2019 yılında 45 adölesan ile yaptıkları çalışmalarında, NC, BÇ ve KÇ ölçümleri ile KVH riski, obezite ve metabolik sendrom (MetS) ile pozitif yönde korelasyon göstermiştir. Namazi ve ark.³⁰ tarafından 2018 yılında yapılan meta-analiz çalışması, NC ile BKİ ve BÇ arasındaki korelasyonu doğrulamaktadır. NC ölçümü ile BKİ ve BÇ korelasyonu dışında, NC; vücut ağırlığı^{15,31}, KÇ¹⁵, bel/kalça oranı ile de ilişkili bulunmuştur^{15,22,23}.

Metabolik Sendrom (MetS) ile Boyun Çevresi Ölçümü Arasındaki İlişki

Metabolik Sendrom (MetS) pek çok risk faktörünü bir arada bulunduran kompleks bir hastalıktır. MetS, “The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) (ATP III)” raporuna göre; aşağıdaki kriterlerden üç veya daha fazlasının bulunması şeklinde tanımlanmaktadır³³.

Bu kriterler:

Abdominal obezite (BÇ değerleri erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm)

Trigliserit ≥ 150 mg/dl

HDL değerleri; erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl

Kan Basıncı $\geq 130/ \geq 85$ mmHg

Açlık kan şekeri ≥ 110 mg/dl

Görüldüğü üzere BÇ, MetS'in visceral yağ ve abdominal obeziteyi temsil eden temel bir özelliğidir. BÇ, bel/kalça oranı ve bel/boy oranları, yağ dağılımını ve abdominal obeziteyi tanımlamak için yaygın olarak kullanılan antropometrik ölçümlerdir³⁴. Ancak, bu

ölçümlerin bazı sınırlılıkları vardır. Farklı BÇ ölçüm pozisyonlarının yanı sıra tokluk ve solunum hızları ölçülen değerlerde farklılıklara yol açabilir ve tekrarlanabilirliğini etkileyebilmektedir³⁵. Mevcut kanıtlara dayanarak, üst vücut yağ birikimi sistemik serbest yağ asidi mevcudiyetinde önemli bir faktördür ve kardiyometabolik bozuklukların insidansında önemli bir rol oynamaktadır^{36,37}. Boynun etrafında yağ birikmesi, üst subkütanöz yağ dokusunun bir göstergesidir ve bu ölçümün solunum ve mide dolgunluğundan bağımsız olması gibi bazı avantajları da vardır^{18,38}.

Türkiye’de ve farklı ülkelerde yapılan pek çok çalışma NC ölçümü ve MetS riski arasında pozitif yönde korelasyon göstermiştir^{27,32,38–40}. Hingorjo ve ark.³⁸, 2016 yılında 164 yetişkin ile yaptıkları çalışmalarında, NC erkeklerde BÇ ve kadınlarda vücut yüzey alanı ile güçlü pozitif yönlü bir korelasyon göstermiştir. MetS’yi değerlendirmek için kesim noktaları ise, erkeklerde NC >38 cm, kadınlarda NC >34 cm olarak bulunmuştur. Benzer olarak, Hoebel ve ark.⁴¹, 2010 yılında 200 yetişkinde yaptıkları çalışmalarında, MetS’li kadınlarda NC ile pozitif yönlü bir ilişki saptamışlardır. Ayrıca MetS’li kadınlarda NC ile mikroalbumineri arasında korelasyon gösterilmişken; yine böbrek yetmezliği olan kadınlarda NC ve BÇ arasında pozitif yönde korelasyon bulunmuştur. Ben-Noun ve ark.¹⁶, 2003 yılında 561 yetişkinde yaptıkları çalışmalarında, daha yüksek NC ölçümünün MetS risk faktörleri ile pozitif korelasyonu olduğunu bulmuşlardır. Stabe ve ark.¹⁸, 2013 yılında 1053 yetişkinin katıldığı çalışmalarında, NC hem erkeklerde hem de kadınlarda BÇ ve BKİ ile pozitif korelasyon göstermiştir. Her iki cinsiyette de NC; trigliserit (TG), APG, açlık insülini ve insülin direnci testi (HOMA-IR) ile pozitif bir korelasyon gösterirken; HDL ile negatif bir korelasyon göstermiştir. Türkiye’de Onat ve ark.²¹, 2009 yılında 1912 yetişkin ile yürüttükleri çalışmalarında, NC ölçümünün yüksek olmasının MetS riskini 2–3 kat arttırdığını tespit etmişlerdir. Gülmez ve ark.⁴⁰, 2017 yılında 179 yetişkinde yaptıkları çalışmalarında MetS tanısı olan hastalarda, NC ile visceral yağlanma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Kalkan ve ark.³², 2010 yılında 88 yetişkinde (36 MetS, 52 normal vücut ağırlığına sahip) yaptıkları çalışmalarında, MetS ile NC arasında pozitif yönlü bir korelasyon bulmuşlardır. MetS olan kadınlarda NC ile BKİ ve bel/kaça oranının; MetS olan erkeklerde ise NC ile BKİ, bel/kalça oranı, BÇ ve vücut yağ yüzdesinin pozitif yönde korele olduğunu saptamışlardır.

Yetişkinler dışında diğer yaş gruplarında da sonuçlar obezitede olduğu gibi benzerlik göstermektedir. Örneğin; Kurtoğlu ve ark.⁴², 2012 yılında 581 çocuk ve adölesanda yaptıkları çalışmalarında; pubertal erkek ve kızlarda APG ve pubertal kızlarda total kolesterol seviyeleri ile NC arasında bir korelasyon bulunamamış ancak NC; HDL ile negatif, BÇ, kan basıncı, insülin ve TG ile pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Hassan ve ark.⁷, 2015 yılında 100 çocukta (50 obez, 50 normal kilolu) yaptıkları çalışmalarında, MetS tanısı olmayan obez çocuklarda NC; yaş, vücut ağırlığı, boy uzunluğu, BÇ, KÇ ile pozitif, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ile negatif korelasyon; MetS tanısı olan çocuklarda ise NC; yaş, vücut ağırlığı, boy uzunluğu, BKİ, BÇ, KÇ ve diyastolik kan basıncı (DBP) ile pozitif korelasyonda olduğunu saptamışlardır. Silva ve ark.⁴³, 2014 yılında 388 çocuk ve adölesan ile yaptıkları çalışmalarında, NC hem çocuklukta hem de ergenlik döneminde BKİ ve BÇ ile pozitif bir korelasyon göstermiştir. MetS belirteçleri ile ilgili pubertal kızlarda NC; SBP, DBP, TG, plazma ürik asit, Gama-Glutamil Transpeptidaz (GGT) ve Alanin Transaminaz (ALT) ile pozitif, HDL ile negatif korelasyon gösterirken; prepubertal erkeklerde NC; SBP, DBP, plazma ürik asit ve GGT arasında pozitif; pubertal erkeklerde NC; SBP, DBP, LDL, TG, plazma ürik asit ve GGT ile pozitif; HDL ile negatif korelasyon göstermiştir. Formisano ve ark.⁴⁴ da 2016 yılında 15,673 çocukta yaptıkları çalışmalarında 5–6 yaş grubu hariç çocuklarda özellikle kız çocuklarında NC ölçümünün MetS'ye yakalanma riski ile güçlü bir korelasyonu olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada, MetS tanısı için NC değerleri; 4 yaş erkek çocuklarda NC >26,2 cm ve kız çocuklarda NC >24,9 cm; 9–10 yaş erkek çocuklarda NC >30,9 cm ve kız çocuklarda NC >29,6 cm olarak saptanmıştır.

İncelenen çalışmalar göstermektedir ki NC ölçümü MetS riski taşıyan hastaların erken teşhisinde kullanılabilir, basit, ucuz ve hata payı düşük bir antropometrik ölçümdür. NC ölçümü alacak olan personelin eğitilmesi ve ölçüm yönteminin standartlaştırılması gerekmektedir.

İnsülin Direnci ve Tip 2 Diyabet ile Boyun Çevresi Ölçümü Arasındaki İlişki

Diyabetes Mellitus (DM) temel özelliği hiperglisemi olmakla birlikte karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmalarında da bozukluklar görülen karmaşık bir hastalıktır⁴⁵. Özellikle tip 2 diyabetin (T2DM) gelişiminde ve ilerlemesinde obezite kritik bir role sahiptir. Artan vücut ağırlığı ve obezite prevalansı ile T2DM

görülme sıklığı artmaktadır⁴⁶. T2DM'li hastaların yaklaşık %80'inin obez olduğu rapor edilmiştir⁴⁷. Hatta BKİ >25 kg/m² olması erkeklerde 2, kadınlarda 8 kat ve BKİ >35 kg/m² olması erkeklerde 42 ve kadınlarda 93 kat T2DM riskini artırmaktadır⁴⁷.

Birçok çalışmada T2DM ve insülin direnci ile NC arasında pozitif yönlü korelasyon bulunmuştur^{18,20,39,43,48–51}. Khalangot ve ark.⁴⁸, 2016 yılında 202 kişi ile yaptıkları bir çalışmalarında diyabetin izlenmesinde NC ölçümünün kullanılabilirliğini göstermişlerdir. Assyov ve ark.³⁹, 2017 yılında 255 kişinin katıldığı çalışmalarında, erkeklerde NC ile APG, açlık insülini ve diyabet riskini ortaya koyan FINDRISC skorları arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır. ROC analizleri NC'nin T2DM, insülin direnci, MetS ve hipertansiyon ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Baena ve ark.²⁰, 2016 yılında 364 kişi ile yürüttükleri bir çalışmada, NC ile insülin direnci, kan basıncı, LDL ve HDL arasında korelasyon gözlemişlerdir. Luy ve ark.⁴⁹, 2018 yılında 323 prediyabet ve T2DM'li hasta ile yaptıkları çalışmalarında, bazal metabolizma hızı (BMH) ile erkek cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, BKİ, NC, bilek çevresi, BÇ, KÇ, bel/kalça oranı ve yağsız vücut kütlesi ile pozitif korelasyon; yaş ile negatif korelasyon göstermişlerdir. Yang ve ark.⁵⁰, 2010 yılında 3182 T2DM'li hasta ile yürüttükleri çalışmalarında NC ile BKİ, BÇ ve MetS ile pozitif yönlü bir korelasyon bulmuşlardır. T2DM ile ilişkili bir parametre olan ve insülin direnci tespiti için kullanılan HOMA-IR değeri de bazı çalışmalarda NC ile korele bulunmuştur^{18,43}. Silva ve ark.⁴³, pubertal ve prepubertal kızlarda insülin direncini tanımlamak için NC değerlerini kızlarda pubertallar için >34,1 cm ve prepubertallar için >32,0 cm; erkekler için ise sırası ile >34,8 cm ve >30,3 cm olarak önermiştir. Ayrıca Abdolahi ve ark.⁵¹, 2014 yılında 213 diyabetli kişide yaptıkları çalışmalarında erkeklerde veya kadınlarda farklı oral glikoz tolerans testi (OGTT) sonuçları arasında NC'de fark görülmemiştir fakat vücut ağırlığı, BKİ, BÇ ve KÇ her iki cinsiyette de NC ile güçlü pozitif korelasyon göstermiştir. KhushBakht ve ark.⁵², 2018 yılında diğer çalışmalardan farklı olarak NC'nin gestasyonel diyabet ile ilişkisini incelemek için 90 gebeyi değerlendirmiş ve 16 haftalık gebelerde ölçülen NC değeri ile 24. haftada OGTT yapıldıktan sonra gestasyonel diyabet tanısı alma oranı arasında pozitif yönlü bir korelasyon saptamışlardır.

Yapılan çalışmalar göstermektedir ki NC ölçümü insülin direnci ve T2DM hastalığının tanısında ve izleminde kullanılan birçok antropometrik ve biyokimyasal parametre ile ilişkili olan bir ölçüm aracıdır.

Gestasyonel diyabette kullanılabilirliği ile ilgili ise çalışmalar çok sınırlıdır. Bu nedenle kesinliği belirlemek adına daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Lipid Profili, Hipertansiyon ve Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH) ile Boyun Çevresi Ölçümü Arasındaki İlişki

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), kalp yetmezliği, hipertansiyon, inme, atriyal fibrilasyon ve ani kardiyak ölüm dâhil olmak üzere geniş bir hastalık spektrumuna sahiptir. Obezite, KVH morbiditesini ve mortalitesini doğrudan ve dolaylı olarak artırabilmektedir⁵³. Artan vücut ağırlığına uyum sağlamak için kardiyovasküler sistemin yapısal ve fonksiyonel adaptasyonlarının yanı sıra inflamasyon ve vasküler homeostaz üzerindeki adipokine aracılık ederek doğrudan etki gösterir. Dolaylı yoldan KVH risk faktörlerine etkisi ise obezite, insülin direnci, hiperglisemi, hipertansiyon ve dislipidemi gibi eşlik eden komplikasyonlar nedeniyle olabilmektedir⁵³. Yağ dokusunun toplam miktarı yanı sıra kalitesi ve işlevselliği, kardiyometabolik risk için daha önemlidir. Obezitede yağ dokusunun genişlemesinin sonuçları lokal ve sistemiktir. Bunlar lokal olarak; inflamasyon, hipoksi, düzensiz adipokin sekresyonu ve bozulmuş mitokondriyal fonksiyonlar ile sistemik olarak; insülin direnci, anormal glukoz/lipid metabolizması, hipertansiyon, pro-inflamatuar, pro-trombotik durumlar ve endotel disfonksiyonunu içerir. Bu durumların hepsi obezite ile KVH arasındaki ilişki için bağlantı mekanizmaları sağlar⁵³.

Viseral yağ kütlesi artışı ile birlikte üst vücut yağı kütlesindeki artış da KVH riskiyle ilişkilidir bu da metabolik riskte önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir¹⁹. Preis ve ark.¹⁹, 2010 yılında 3307 kişi ile yaptıkları bir çalışmada NC ile vücut yağ kütlesi ve BKİ arasında her iki cinsiyette ve aynı zamanda NC ile KVH arasında pozitif yönlü bir korelasyon bulmuştur. Selvan ve ark.⁵⁴, 2016 yılında 451 kişide yaptıkları çalışmalarında NC ile HDL arasında negatif bir korelasyon saptamışlardır. MetS'li hastalarda BÇ en iyi ölçüm aracı olarak tespit edilirken bunu sırasıyla boyun çevresi/boy uzunluğu (NHtR), NC ve BKİ izlemiştir, hatta NHtR'nin NC'ye göre KVH riskini tahmin etmede daha iyi bir indeks olabileceği görülmüştür.

Mondal ve ark.⁵⁵, 2018 yılında 188 kişide yaptıkları çalışmalarında da benzer olarak NHtR değeri yüksek olan prediyabetik bireylerde BKİ, hipertansiyon, MetS, APG, HOMA-IR, HbA1 c, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) seviyelerinin yüksek ve HDL seviyelerinin düşük olduğunu göstermişlerdir.

Ferreira ve ark.²⁹, 2019 yılında 45 kişide yaptıkları çalışmalarında BÇ, NC, KÇ ölçümleri KVH riski, obezite ve MetS riski ile pozitif korelasyon bulmuşlardır. Torriani ve ark.'nın³⁷ 2014 yılında 303 kişide yaptıkları çalışmalarında ise NC, KVH riski ile (özellikle kadınlarda); viseral yağ kütlesi ve TG ile pozitif yönde korelasyon göstermiştir. NC, kadınlarda SBP ile zayıf, erkeklerde DBP ile orta derecede korelasyon gösterirken; kadınlarda NC'nin HDL ve TG ile pozitif yönlü korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Turan ve ark.⁴⁵, 2015 yılında 264 kişi ile yürüttükleri çalışmalarında da benzer olarak her iki cinsiyette de NC ile SKB, DKB ve TG arasında pozitif; HDL ile negatif korelasyon gözlemişlerdir. Zhou ve ark.⁵⁶, 2013 yılında 4201 kişide yaptıkları çalışmalarında, her iki cinsiyette de (kadınlarda total kolesterol hariç) NC; SBP, DBP, APG, TG, total kolesterol ve LDL ile pozitif; HDL ile negatif korelasyon bulmuşlardır. Bu çalışmada kesim noktası olarak erkeklerde NC ≥ 37 cm ve kadınlarda NC ≥ 33 cm olarak saptanmıştır. Namazi ve ark.³⁰, 2018 yılında yaptıkları meta-analiz çalışmasında da NC ile HDL hariç diğer kan lipidleri, SBP ve DBP ile pozitif; HDL ile negatif korelasyon bulunmuştur.

Görüldüğü üzere yapılan çalışmalar, NC ölçümü ile KVH riski arasında bir korelasyon olduğunu saptamışlardır. Bunun en büyük nedeni obezite ile KVH riski arasındaki bağlantıdan kaynaklanmakta olup; yine kan lipidleri ile kan basıncı arasında da korelasyon göstermesi KVH riskini saptamak adına NC ölçümünün uygun bir ölçüm aracı olabileceğini göstermekle birlikte, kesin kanıt olarak kabul edilebilmesi adına daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ile Boyun Çevresi Ölçümü Arasındaki İlişki

Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), uyku sırasında yineleyen üst solunum yolunun tam veya parsiyel obstrüksiyonları ve sıklıkla buna eşlik eden artan solunum eforu, oksijen satürasyonunda azalma, intermittan hipoksi ve uyanma reaksiyonları ile karakterize bir sendromdur⁵⁷. Prevalansı birçok kronik hastalıkla (astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), T2DM ve koroner arter hastalığı gibi) karşılaştırılabilecek düzeyde olup⁵⁸, %9–38 arasında değiştiği ve yaşın ilerlemesi ile birlikte bu oranın %90'lara kadar çıktığı gösterilmiştir⁵⁹. Bu prevalans, obezite eşlik ettiği zaman hem çocuk hem yetişkinlerde daha fazla yükselebilmektedir⁶⁰.

Hastalığın tanısında polisomnografik (PSG) incelemenin altın standart tetkik olduğu bilinmektedir. Fakat PSG'nin pahalı, zaman alıcı ve özel ekipman gerektiren bir tetkik olması, ayrıca çalışma yapabilecek laboratuvar sayısının oldukça sınırlı olması nedeniyle PSG yapılacak hastaların seçilmesinde BKİ ve NC ölçümünün önemli parametreler olduğu düşünülmektedir⁶¹.

Hoffstein ve ark.⁶², 1992 yılında 670 kişi üzerinde yaptıkları çalışmalarında apneik hastalarda BKİ, NC ve BÇ değerlerinin, non-apneik hastalardan belirgin biçimde yüksek olduğunu saptamışlardır. Ayrıca NC ile BKİ ve horlama arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır. Sarı ve ark.⁶¹, 2011 yılında 100 kişi ile yaptıkları çalışmalarında, OSAS'lı hastalarda BKİ ve NC değerlerinin her iki cinsiyette de AHI (Apnea Hypoapnea Index) ile pozitif yönde korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Özellikle erkeklerde kadınlara oranla daha yüksek bir korelasyon gözlemlenmiştir. Yine Ayyıldız ve ark.⁶³, 2016 yılında 105 kişi ile yürüttükleri çalışmalarında, ağır OSAS'lı erkek bireylerin ortalama BKİ ve NC değerleri, orta OSAS'lı erkek bireylere göre daha yüksek bulunmuştur. Ağır OSAS'lı kadın bireylerin ortalama BÇ, BKİ değeri ve vücut yağ yüzdesi hafif OSAS'lı kadın bireylere göre daha yüksektir. LaBerge ve ark.¹⁷, 2009 yılında 101 çocuk ile yaptıkları çalışmalarında da yetişkinlerle benzer sonuçlar gözlenmiş olup; uyku apnesi sendromu ile NC ölçümü özellikle 6–10 ve 11–16 yaş grupları arasında güçlü bir korelasyon göstermiştir.

İncelenen çalışmalar hem çocuklarda hem de yetişkinlerde NC ile uyku apnesi sendromu arasındaki pozitif yönde olan korelasyonu göstermektedir. Obezite, uyku apnesi sendromu ve horlama arasındaki ilişki açık olduğu için NC değerinin artışı bu durumlarla ilişki bulunmuştur. Ayrıca OSAS tanı yönteminin pahalı ve zaman alıcı olması nedeniyle NC ölçümünün kullanılması ve geçerliliğinin uygunluğunun tespiti klinikte testlerin uygulanacağı kişilerin belirlenmesinde yarar sağlayabilecektir.

Bazı Biyokimyasal Parametreler ve Diğer Hastalıklar ile Boyun Çevresi Ölçümü Arasındaki İlişki

Adipoz doku, sadece enerji depolayan bir organ olmayıp, aynı zamanda toplu olarak adipositokinler olarak bilinen çoklu biyoaktif araçları salgılayan bir endokrin organdır. Bunlar enerji metabolizması, inflamasyon, diyabet ve ateroskleroz gibi birçok sürecin düzenlenmesinde yakından rol oynarlar⁶⁴. Adiponektin, leptin, tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interlökin-6 (IL-6), interlökin-10 (IL-10) ve diğer kemokinler gibi

anti-inflamatuar ve pro-inflamatuar adipositokinler, adipoz dokular tarafından üretilir ve bunların insülin direnci, adipogenez ve inflamasyon patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir⁶⁵. Attle ve ark.'nın⁶⁶ 2019 yılında, 90 obez kadında tükürük adipositokinleri ve bunun besin alımı ve fiziksel aktivite ile ilişkisini değerlendiren çalışmalarında, tükürük TNF- α 'sı, BKİ ve NC ile pozitif korelasyon gösterirken, adiponektin BKİ ile negatif korelasyon göstermiştir. Ayrıca ilginç bir şekilde diyet kalitesi ile NC arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur.

D vitamini eksikliği toplumlarında sıklıkla görülmektedir ve bu durumun bireysel bileşenleri (obezite, hiperlipidemi, dislipidemi) arasındaki ilişki son yıllarda oldukça tartışılmaktadır^{67,68}. D vitamini kalsiyum ve fosfor homeostazisinde önemli bir rol oynamaktadır. Çalışmalar, D vitamininin kalp, endotel ve düz kas fonksiyonları üzerindeki etkileri olduğunu ve özellikle kardiyovasküler sağlıkta önemli olduğunu göstermiştir⁶⁹. Fu ve ark.⁷⁰, 559 MetS'li adölesan ve genç bireyde D vitamini seviyesini değerlendirmek için yaptıkları bir çalışmada 25 (OH) D vitamini seviyelerinin HbA1c, vücut yağı, NC, LDL, APG ve OGTT ile negatif ilişkili olduğunu saptamışlardır.

Obezite, genellikle polikistik over sendromunun (PCOS) özellikleri, yani yumurtlama fonksiyonunun bozulması, infertilite ve androjen fazlalığı ile ilişkilidir⁷¹. Son 30 yılda, PCOS patogenezinde insülin direncinin anahtar rolü vurgulanmıştır ve PCOS'un, MetS'da olduğu gibi insülin direncinin bir sonucu olduğu kabul edilmektedir ve MetS'li kadınlarda PCOS gelişim riskinde artış olduğu görülmektedir⁷². Ayrıca PCOS, insülin direnci ve artmış testosteron seviyeleri nedeni ile yüksek OSAS riski ile ilişkilendirilmiştir⁷³. Dixon ve ark.⁷¹, 2002 yılında 107 kadında yaptıkları çalışmada, menapoz öncesi obez kadınlarda NC'nin androjen hormonları ile pozitif yönde korelasyonu olduğunu saptamışlardır.

Özellikle sanayileşmiş ülkelerde obezite, çocukluk döneminde görülen astım ile ilişkili olup, günümüzde artan obezite prevalansı nedeniyle bunun ilerde çok daha büyük sorunlara yol açabileceği düşünülmektedir⁷⁴. Hacıhamdioglu ve ark.⁷⁴, 2015 yılında 127 çocukta yaptıkları çalışmalarında ciddi astımı olan çocuklarda NC değerlerinin normale kıyasla daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Maltz ve ark.⁷⁵, 2016 yılında 116 çocuk ve adölesanda yaptıkları benzer bir çalışmada, özellikle yüksek NC değerinin erkek adölesanlarda ciddi astım ile pozitif yönlü korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır.

Akın ve ark.'nın⁷⁶ 2016 yılında 196 çocukta yaptıkları başka bir çalışmada ise benzer sonuçlara varılmış olup, NC değerleri 90. persentilden yüksek olan çocuklarda astım prevalansı daha yüksek olarak saptanmıştır.

NC ölçümünün obezite ve ilişkili hastalıklar kadar yetersiz beslenme için de bir araç olarak kullanılabilceği düşünülmektedir. Wakabayashi ve ark.⁷⁷, 2016 yılında uzun süreli bakım gerektiren yaşlı bireylerde NC ölçümü, disfaji ve beslenme yetersizliği arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için, 385 yaşlıda yaptıkları çalışmada NC'nin DSS (disfaji ağrı skalası) ile pozitif korelasyonlu olmadığı görülürken; beslenme yetersizlikleri ile pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Beslenme durumunun izlenmesinde NC ölçümünün uygun bir alternatif olabileceği vurgulanmıştır. Uygur ve ark.⁷⁸, 2013 yılında 5–12 yaşlarındaki 32 hemiplejik serebral palsi (HSP)'li çocuk ile kontrol grubu olarak da aynı yaş grubundaki 40 sağlıklı çocuğu dâhil ettikleri çalışmalarında, HSP'li çocukların baş antropometrik ölçümlerinin düşük olmasını beyin gelişiminin nörodejenerasyona bağlı olarak az olmasına ve NC'nin düşük olmasının nedenini de beslenme bozukluklarından kaynaklı olduğu sonucuna bağlamışlardır.

Yardimci ve ark.⁷⁹, 2015 yılında 36 diyaliz hastası ve 36 sağlıklı birey ile yaptıkları çalışmada el kavrama gücünün; boy uzunluğu, vücut ağırlığı, NC, ÜOKÇ, C-Reaktif Protein (CRP) ve total protein ile pozitif, HDL ve HbA1c ile negatif korelasyonu olduğu göstermişlerdir. Bu çalışmada cinsiyet, boy, NC, ÜOKÇ ve nöropati varlığı el kavrama gücü ile pozitif korelasyon göstermiştir.

İncelenen makaleler ışığında NC ölçümünün farklı hasta gruplarında beslenme ile ilintili hastalıkların takibinde hem fazla beslenme sonucu gelişen hastalıkların hem de farklı gruplarda (yaşlılar, kronik hastalığı olan çocuklar ve yetişkinler) yetersiz beslenme durumunun takibinde kullanılabilceği düşünülmektedir.

Metabolomikler ile Boyun Çevresi Ölçümü Arasındaki İlişki

Metabolomikler, patofizyolojik bir durumdaki düşük moleküler ağırlıklı metabolitlerde karakteristik değişiklikleri incelemek için kullanılan yüksek hassasiyetli, yüksek verimli bir profil oluşturma yöntemidir^{80,81}. Bu nedenle metabolitlerin ayrıntılı ölçümü hastalıkların tanısı için ideal bir yöntem olabilir⁸².

Xu ve ark.⁸³, 2016 yılında 60 OSAS'lı, 30 sağlıklı ve 30 sadece horlama problemi olan kişi ile yaptıkları

çalışmalarında; OSAS'lı kişilerde sağlıklı gruba göre NC değerlerini daha yüksek bulmuşlardır. Ayrıca sadece horlama problemi olan grubu sağlıklı gruptan ayıran 21 metabolit tespit etmişlerdir. Bunlardan, fosfolipid biyosentezinin yağ asitleri ve metabolomik profillerinin çoğu önemli ölçüde artmış olarak bulunmuştur. Aspartil-serin, izolösin-treonin (Ile-Thr) ve metiyonin seviyeleri horlama grubunda artarken, 3-hidroksiantanilic asit ve 5-hidroksitriptofan seviyesi azalmıştır. İndoller ve türevleri, glutamat metabolitleri, steroidler, nükleik asit ve trikarboksilik asit döngüsündeki (TCA) diğer ara maddelerin metabolitleri de önemli ölçüde değişiklik göstermiştir. Bunların yanı sıra OSAS olan hastalarda OSAS olmayanları ayıran toplam 28 metabolit saptanmıştır. Tüm verilerin analizi sonucunda ise OSAS'lı hastaları diğer gruplardan ayıran ve tanı için kullanılabilcek olan toplam 6 metabolit (4-hidroksipentenoik asit, arabinoz, GCDCA-3-sülfat, izolösin, serin ve ksantin) içeren bir model oluşturulmuştur. Benzer olarak, Cho ve ark.⁸⁴, 2017 yılında 48 erkek ile yaptıkları çalışmalarında da, NC ölçümünü OSAS'lı grupta yüksek bulmuşlardır. Ayrıca OSAS için idrar metabolik işaretleri olarak C14:1'in uzun zincirli doymamış asilkarnitinlerinin, simetrik dimetilargininin biyojenik aminlerinin ve sfingomiyelin C18:1'in artmış konsantrasyonlarını göstermişlerdir. Yine Lebkuchen ve ark.'nın⁸⁵ 2018 yılında 37 OSAS'lı ve 16 sağlıklı kişide yaptıkları çalışmalarında, OSAS'lı bireylerin NC değerlerinin yüksek olduğunu saptamışlardır. NC >40 cm değerinin OSAS tanısı için kullanılan NoSAS skorlarını 4 puan artmıştır. OSAS'lı hastalarda 6 metabolit ile 22 lipid kontrol grubuna göre farklı bulunmuştur. Tüm analiz yapıldıktan sonra ise OSAS tanısı için glukoz ve inflamatuvar yollarda yer alan üç metabolitin (glutamik asit, deoksi şeker ve araşidonik asit) ve üç lipidin (PE 35:1, SM d18:1/12:0 ve LPC 27:1) en iyi performansla sahip olduğu gösterilmiştir.

Troisi ve ark.⁸⁶, 2019 yılında 23 obez ve 18 normal kilolu çocukta yaptıkları çalışmalarında, NC değeri obez grupta daha yüksek bulunurken, karaciğer yağlanması olan obez çocuklarda anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca, obeziteyle ilişkili olarak de novo yağ asidi biyosentezi; doymuş yağ asidi β-oksidasyonu; bütanoat metabolizması; glikoliz ve glukoneogenez; trikarboksilik asit döngüsü; üre döngüsü; prolin, glutamat, aspartat ve asparagin metabolizması; valin, lösin ve izolösin (BCAA) bozulması; amino şeker metabolizması, pürin metabolizması ve gliserofosfolipid metabolizması metabolitleri bulunmuştur. Bu çalışma, tükürük metabolomiklerinin ek

bilgiler elde etmek için yararlı bir araç olabileceğini ve pediatrik obezitede de yeni hastalık tanısı biyobelirteç verilerini ayırmak için olası bir ipucu olabileceğini göstermektedir. Ayrıca yine kan ve idrar metabolitlerine bakıldığında dallı zincirli aminoasitlerden olan valin ve izolösinin obezite ile en ilişkili aminoasitler olduğu görülmektedir fakat NC değeri ile bu metabolitler arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır^{87,88}.

Görüldüğü üzere metabolik hastalıklar ile NC ölçümü arasında önemli bir korelasyon saptanmıştır. Fakat son yıllarda gündemde olan ve birçok hastalığın tanısında ve takibinde kullanılabileceği düşünülen metabolomikler ile NC arasında direkt bir ilişkiyi inceleyen çalışmalar literatürde oldukça sınırlıdır. Bu güncel alanda yapılacak çalışmalar ile NC ve metabolomikler arasındaki ilişkinin aydınlatılabileceği düşünülmektedir.

Sonuç

Boyun çevresi ölçümü, ön tanı ve tedavi sürecinin takibinde faydalı olabilecek uygulaması kolay, ucuz, tekrarlanabilirliği yüksek ve gün içerisinde farklı durumlardan etkilenmediği için değişiklik göstermeyen bir antropometrik ölçümdür. Beslenme durumunun saptanmasında kullanılabilecek pratik bir yöntem olarak görülmektedir. Son yıllarda ise kronik hastalıklar ve hastalıkların biyokimyasal bulguları ile oldukça ilişkili olduğu saptanan NC'nin tüm yaş grupları için değerlendirilerek ülkemize özgü kesim noktaları belirlenmesi önem arz etmektedir.

Sonuç olarak, boyun çevresi ölçümünün obezite ve obezite ile ilişkili olan metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, obstrüktif uyku apne sendromu ve tip 2 diyabet gibi kronik hastalıklara yakalanma riski ile yüksek korelasyon göstermesinin yanı sıra diğer antropometrik ölçümlerle de (vücut ağırlığı, beden kütle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi ve bel/kalça oranı) ilişkili olduğu bulunmuştur.

Kaynaklar

1. Baysal A. Beslenme ve sağlık. In: Baysal, A. ed. Beslenme. Turkey: Hatipoğlu Yayınları, 2012:9.
2. The British Dietetic Association. Assessment of nutritional status. In: Gandy, J. ed. Manual of Dietetic Practice. Chichester: Wiley, 2019:46.
3. Madden A, Smith S. Body composition and morphological assessment of nutritional status in adults: a review of anthropometric variables. *J Hum Nutr Diet* 2016;29(1):7–25.

4. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *The Am J Clin Nutr* 1956;4(1):20–34.
5. Vague J, Vague P, Jubelin J, Barre A. Fat distribution, obesities and health: evolution of concepts. In: Bouchard, C, Johnston, F. E. ed. Fat distribution during growth and later health outcome. New York: Alan R Liss, 1988:9–41.
6. Saka M, Türker P, Ercan A, Kızıltan G, Baş M. Is neck circumference measurement an indicator for abdominal obesity? A pilot study on Turkish Adults. *Afr Health Sci* 2014;14(3):570–5.
7. Hassan NE, Atef A, El-Masry S, Ibrahim A, Al-Tohamy M, Rasheed EA. Is neck circumference an indicator for metabolic complication of childhood obesity? *Open Access Maced J Med Sci* 2015;3(1):26–31.
8. World Health Organisation (WHO). Obesity-adult prevalence rate(%), <https://www.indexmundi.com/g/g.aspx?c=tu&v=2228/;2016> [accessed 23 03 2020].
9. T. C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2017. Ankara, 2019.
10. Giugliano R, Melo AL. Diagnosis of overweight and obesity in schoolchildren: utilization of the body mass index international standard. *Jornal de Pediatria* 2004;80(2):129–34.
11. da Silva Pinto IC, Arruda I, da Silva Diniz A, da Silva A, Cavalcanti A. Prevalence of overweight and abdominal obesity according to anthropometric parameters and the association with sexual maturation in adolescent school children. *Cadernos de Saúde Pública* 2010;26:1727–37.
12. Rezende FAC, Rosado LEFPL, Franceschini SCC, Rosado GP, Ribeiro RCL. The body mass index applicability in the body fat assessment. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte. Rev Bras Med Esporte* 2010;16(2):90–4.
13. Brann LS. Classifying preadolescent boys based on their weight status and percent body fat produces different groups. *J Am Diet Assoc* 2008;108(6):1018–22.
14. Portilla MG. Body mass index reporting through the school system: potential harm. *J. Acad Nutr Diet* 2011;111(3):442–5.
15. Ben Noun L, Sohar E, Laor A. Neck circumference as a simple screening measure for identifying overweight and obese patients. *Obes Res* 2001;9(8):470–7.
16. Ben Noun L, Laor A. Relationship of neck circumference to cardiovascular risk factors. *Obes Res* 2003;11(2):226–31.
17. LaBerge RC, Vaccani JP, Gow RM, Gaboury I, Hoey L, Katz SL. Inter and intratester reliability of neck circumference measurements in children. *Pediatr Pulmonol* 2009;44(1):64–9.
18. Stabe C, Vasques ACJ, Lima MMO, Tambascia MA, Pareja JC, Yamanaka A et al. Neck circumference as a simple tool for identifying the metabolic syndrome and insulin resistance: results from the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Clin Endocrinol* 2013;78(6):874–81.
19. Preis SR, Massaro JM, Hoffmann U, D'Agostino Sr RB, Levy D, Robins SJ et al. Neck circumference as a novel measure of cardiometabolic risk: the Framingham Heart study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(8):3701–10.

20. Baena CP, Lotufo PA, Fonseca MG, Santos IS, Goulart AC, Bensenor IMJ. Neck circumference is independently associated with cardiometabolic risk factors: cross-sectional analysis from ELSA-Brasil. *Metab Syndr Relat Disord* 2016;14(3):145–53.
21. Onat A, Hergenç G, Yüksel H, Can G, Ayhan E, Kaya Z. Neck circumference as a measure of central obesity: associations with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome beyond waist circumference. *Clin Nutr* 2009;28(1):46–51.
22. Ben-Noun L, Laor A. Relationship between changes in neck circumference and cardiovascular risk factors. *Exp Clin Cardiol* 2006;11(1):14–20.
23. Wang X, Zhang N, Yu C, Ji Z. Evaluation of neck circumference as a predictor of central obesity and insulin resistance in Chinese adults. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(10):19107–13.
24. Kumar NV, Ismail MH, Mahesha P, Girish M, Tripathy M. Neck circumference and cardio-metabolic syndrome. *J Clin Diagn Res* 2014;8(7):23–5.
25. Pei X, Liu L, Imam MU, Lu M, Chen Y, Sun P. Neck circumference may be a valuable tool for screening individuals with obesity: findings from a young Chinese population and a meta-analysis. *BMC public health* 2018;18(1):529–39.
26. Giordano F, Berteotti M, Budui S, Calgaro N, Franceschini L, Gilli F. Multidimensional improvements induced by an intensive obesity inpatients rehabilitation programme. *Eat Weight Disord* 2017;22(2):329–38.
27. Yan Q, Sun D, Li X, Zheng Q, Li L, Gu C, et al. Neck circumference is a valuable tool for identifying metabolic syndrome and obesity in Chinese elder subjects: A community-based study. *Diabetes Metab Res Rev* 2014;30(1):69–76.
28. de Souza MFC, Gurgel RQ, Barreto ID, Saravanan S. Neck circumference as screening measure for identifying adolescents with overweight and obesity. *J Hum Growth Dev* 2016;26(2):260–6.
29. Ferreira YAM, Kravchychyn ACP, Vicente SCF, da Silveira Campos RM, Tock L, Oyama LM. An interdisciplinary weight loss program improves body composition and metabolic profile in adolescents with obesity: Associations with the dietary inflammatory index. *Front Nutr* 2019;6:77–89.
30. Namazi N, Larijani B, Surkan PJ, Azadbakht L. The association of neck circumference with risk of metabolic syndrome and its components in adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018;28(7):657–74.
31. Remacre MLTC, Sousa RV, Ferreira CDSM. Cut-off points of neck circumference for identification of overweight in adults: Transversal study. *Nutricion Clinica y Dietetica Hospitalaria* 2018;38(4):90–4.
32. Kalkan İH, Savaş ÖÖ, Yılmaz T, Suher M. Can neck circumference be used as a new anthropometric measurement to detect metabolic syndrome? *Turk J Med Sci* 2009;3(2):10–3.
33. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486–97.
34. Bener A, Yousafzai MT, Darwish S, Ah-Hamaq AO, Nasralla EA, Abdul-Ghani M. Obesity index that better predict metabolic syndrome: body mass index, waist circumference, waist hip ratio, or waist height ratio. *J Ones* 2013;2013:269038.
35. World Health Organisation (WHO). Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva 8–11 December 2008;2011.
36. Jensen MD. Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(11_supplement_1):57–63.
37. Torriani M, Gill CM, Daley S, Oliveira AL, Azevedo DC, Bredella MA. Compartmental neck fat accumulation and its relation to cardiovascular risk and metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2014;100(5):1244–51.
38. Hingorjo MR, Zehra S, Imran E, Qureshi MA. Neck circumference: a supplemental tool for the diagnosis of metabolic syndrome. *J Pak Med Assoc* 2016;66(10):1221–6.
39. Assyov Y, Gateva A, Tsakova A, Kamenov Z. A comparison of the clinical usefulness of neck circumference and waist circumference in individuals with severe obesity. *Endocr Res* 2017;42(1):6–14.
40. Gülmez H, Kut A. Metabolik sendromu olan hastalarda visceral yağlanma oranı ve boyun çevresi arasındaki ilişki. *Genel Tıp Dergisi* 2017;27(1):15–22.
41. Hoebel S, De Ridder JH, Malan L. The association between anthropometric parameters, the metabolic syndrome and microalbuminuria in black Africans: the SABPA study. *Cardiovasc J Afr* 2010;21(3):148–52.
42. Kurtoglu S, Hatipoglu N, Mazicioglu MM, Kondolot M. Neck circumference as a novel parameter to determine metabolic risk factors in obese children. *Eur J Clin Invest* 2012;4(6):623–30.
43. Silva CC, Zambon MP, Vasques AC, Rodrigues AMB, Camilo DF, Antonio MA, et al. Neck circumference as a new anthropometric indicator for prediction of insulin resistance and components of metabolic syndrome in adolescents: Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Rev Paul Pediatr* 2014;32(2):221–9.
44. Formisano A, Bammann K, Fraterman A, Hadjigeorgiou C, Herrmann D, Iacoviello L, et al. Efficacy of neck circumference to identify metabolic syndrome in 3–10 year-old European children: Results from IDEFICS study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016;26(6):510–6.
45. Turan E, Savut B, Kulaksizoglu M, Uyar M, Turan Y, Kaya A. Diabetik hastalarda bel ve boyun çevresi ölçümü ile glukoz, lipid ve HbA1c parametreleri arasındaki ilişki. *Bozok Tıp Dergisi* 2015;5(2):16–8.
46. Genser L, Mariolo JC, Gisse LC, Panagiotopoulos S, Rubino F. Obesity, type 2 diabetes, and the metabolic syndrome: pathophysiologic relationships and guidelines for surgical intervention. *Surgical Clinics* 2016;96(4):681–701.
47. Narayan KV, Boyle JP, Thompson TJ, Gregg E, Williamson DF. Effect of BMI on lifetime risk for diabetes in the US. *Diabetes care* 2007;30(6):1562–6.

48. Khalangot M, Gurianov V, Okhrimenko N, Luzanchuk I, Kravchenko V. Neck circumference as a risk factor of screen-detected diabetes mellitus: community-based study. *Diabetol Metab Syndr* 2016;8(1):12–20.
49. Luy SC, Dampil OA. Comparison of the Harris-Benedict Equation, Bioelectrical Impedance Analysis, and Indirect Calorimetry for Measurement of Basal Metabolic Rate among Adult Obese Filipino Patients with Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus. *JAFES* 2018;33(2):152.
50. Yang GR, Yuan SY, Fu HJ, Wan G, Zhu LX, Bu XL, et al. Neck circumference positively related with central obesity, overweight, and metabolic syndrome in Chinese subjects with type 2 diabetes: Beijing Community Diabetes Study. *Diabetes care* 2010;33(11):2465–7.
51. Abdolahi H, Iraj B, Mirpourian M, Shariatifar B. Association of neck circumference as an indicator of upper body obesity with cardio-metabolic risk factors among first degree relatives of diabetes patients. *Adv Biomed Res* 2014;3:237–62.
52. KhushBakht SM, Mazhar S, Bhalli A, Rashid A, Khan K, Jahanzaib U. Correlation between neck circumference and gestational diabetes mellitus and associated risk factors during pregnancy. *Cureus* 2018;10(5):1–10.
53. Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism* 2019;92:8–107.
54. Selvan C, Dutta D, Thukral A, Nargis T, Kumar M, Mukhopadhyay S, et al. Neck height ratio is an important predictor of metabolic syndrome among Asian Indians. *Indian J Endocrinol Metab* 2016;20(6):831–7.
55. Mondal SA, Dutta D, Kumar M, Singh P, Basu M, Selvan C, Mukhopadhyay S. Neck Circumference to Height Ratio is a Reliable Predictor of Liver Stiffness and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Prediabetes. *Indian J Endocrinol Metab* 2018;22(3):347–354.
56. Zhou JY, Ge H, Zhu MF, Wang LJ, Chen L, Tan YZ et al. Neck circumference as an independent predictive contributor to cardio-metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12(76):1–7.
57. Aydin S, Ozdemir C. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı ve Tedavisinde Güncel Güçlükler. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topic* 2018;11(2):161–7.
58. Kohli P, Balachandran JS, Malhotra A. Obstructive sleep apnea and the risk for cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2011;13(2):138–46.
59. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: a systematic review. *Sleep Med Rev* 2017;34:70–81.
60. Dong Z, Xu X, Wang C, Cartledge S, Maddison R, Islam SMS. Association of overweight and obesity with obstructive sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Medicine* 2020;17:100185.
61. Sarı H, Tekin M, Özdamar Oİ, Yakut H, Acar G. Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda vücut kitle indeksi ve boyun çevresi ölçümlerinin apne hipopne indeksiyle korelasyonu. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 2011;49(4):67–73.
62. Hoffstein V, Mateika S. Differences in abdominal and neck circumferences in patients with and without obstructive sleep apnea. *Eur Respir J* 1992;5(4):377–81.
63. Ayyıldız F, Toka O, Köktürk O, Rakıcıoğlu N. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Antropometrik Ölçümler ve Vücut Bileşimi ile İlişkili midir? *Beslenme ve Diyet Dergisi* 2016;44(2):132–43.
64. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol* 2006;64(4):355–65.
65. Srikanthan K, Feyh A, Visweshwar H, Shapiro JI, Sodhi K. Systematic review of metabolic syndrome biomarkers: a panel for early detection, management, and risk stratification in the West Virginian population. *Int J Med Sci* 2016;13(1):25–38.
66. Attlee A, Hasan H, AlQattan A, Sarhan N, Alshammari R, Ali S, et al. Relationship of salivary adipocytokines, diet quality, physical activity, and nutrition status in adult Emirati females in United Arab Emirates. *Diabetes Metab Syndr* 2019;13(1):40–6.
67. Murni IK, Sulistyoningrum DC, Oktaria V. Association of vitamin D deficiency with cardiovascular disease risk in children: implications for the Asia Pacific Region. *Asia Pac J Clin Nutr* 2016;25(Suppl 1):8–19.
68. Bener A, Al-Hamaq AO, Kurtulus EM, Abdullatef WK, Ziric M. The role of vitamin D, obesity and physical exercise in regulation of glycemia in Type 2 Diabetes Mellitus patients. *Diabetes Metab Syndr* 2016;10(4):198–204.
69. Wimalawansa SJ. Non-musculoskeletal benefits of vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018;175:60–81.
70. Fu J, Han L, Zhao Y, Li G, Zhu Y, Li Y, et al. Vitamin D levels are associated with metabolic syndrome in adolescents and young adults: The BCAMS study. *Clin Nutr* 2019;38(5):2161–7.
71. Dixon JB, O'Brien PE. Neck circumference a good predictor of raised insulin and free androgen index in obese premenopausal women: changes with weight loss. *Clin Endocrinol* 2002;57(6):769–78.
72. Pasquali R. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome, in metabolic syndrome consequent to endocrine disorders. In: Popovic V, Korbonits M editors. *Metabolic Syndrome Consequent to Endocrine Disorders*. Basel: Karger; 2018;114–130.
73. Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, Pittman SD, Dunaif A, White DP. Increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(3):1175–80.
74. Hacıhamdioglu B, Arslan M, Yeşilkaya E, Gök F, Yavuz ST. Wider neck circumference is related to severe asthma in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26(5):456–60.
75. Maltz L, Matz EL, Gordish-Dressman H, Pillai D, Teach SJ, Camargo CA. Sex differences in the association between neck circumference and asthma. *Pediatr Pulmonol* 2016;51(9):893–900.
76. Akın O, Sarı E, Arslan M, Yeşilkaya E, Hacıhamdioglu B, Yavuz ST. Association of wider neck circumference and asthma in obese children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116(1):514–17.

77. Wakabayashi H, Matsushima M. Dysphagia assessed by the 10-item Eating Assessment Tool is associated with nutritional status and activities of daily living in elderly individuals requiring long-term care. *J Nutr Health Aging* 2016;20(1):22–7.
78. Uygur R, Özen O, Baş O, Uygur E, Songür A. Hemiplejik Serebral Palsili Çocuklarda Gövde Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirilmesi. *Int J Basic Clin Med* 2013;1(1):7–14.
79. Yardımcı B, Sumnu A, Kaya I, Gursu M, Aydın Z, Karadağ S. Is handgrip strength and key pinch measurement related with biochemical parameters of nutrition in peritoneal dialysis patients? *Pak J Med Sci* 2015;31(4):941–5.
80. Davies SK, Ang JE, Revell VL, Holmes B, Mann A, Robertson FP et al. Effect of sleep deprivation on the human metabolome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111(29):10761–6.
81. Weljie AM, Meerlo P, Goel N, Sengupta A, Kayser MS, Abel T, et al. Oxalic acid and diacylglycerol 36:3 are cross-species markers of sleep debt. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112(8):2569–74.
82. Gibney MJ, Walsh M, Brennan L, Roche HM, German B, Ommen BV. Metabolomics in human nutrition: opportunities and challenges. *Am J Clin Nutr* 2005;82(3):497–503.
83. Xu H, Zheng X, Qian Y, Guan J, Yi Q, Zou J, et al. Metabolomics profiling for obstructive sleep apnea and simple snorers. *Sci Rep* 2016;6:30958.
84. Cho K, Yoon DW, Lee M, So D, Hong IH, Rhee CS et al. Urinary metabolomic signatures in obstructive sleep apnea through targeted metabolomic analysis: A pilot study. *Metabolomics* 2017;13(88):1–11.
85. Lebkuchen A, Carvalho VM, Venturini G, Salgueiro JS, Freitas LS, Dellavance A et al. Metabolomic and lipidomic profile in men with obstructive sleep apnoea: implications for diagnosis and biomarkers of cardiovascular risk. *Sci Rep* 2018;8:11270.
86. Troisi J, Belmonte F, Bisogno A, Pierri L, Colucci A, Scala G et al. Metabolomic salivary signature of pediatric obesity related liver disease and metabolic syndrome. *Nutrients* 2019;11(2):274–91.
87. Goffredo M, Santoro N, Trico D, Giannini C, D'Adamo E, Zhao H et al. A branched-chain amino acid-related metabolic signature characterizes obese adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients* 2017;9(7):642–54.
88. Wu N, Wang W, Yi M, Cheng S, Wang D. Study of the metabolomics characteristics of patients with metabolic syndrome based on liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *Ann Endocrinol* 2018; 79(1):37–44.



Karaciğer Fibrozisinde Sitokinlerin Rolü

Role of Cytokines in Liver Fibrosis

Merve Anapalı, Eda Balkan

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Erzurum, Türkiye

ABSTRACT

Liver fibrosis is a characterized by activation of hepatic stellate cells (HSCs) that mainly associated with collagen production which initiate the expression of a series of proteins such as the α -smooth muscle actin (α -SMA) protein that causes accumulation of extracellular matrix (ECM) in different regions of the hepatic parenchyma. In worldwide, Liver fibrosis occurs as a result of various chronic liver disorders including steatohepatitis due to viral infections, alcohol intake or metabolic syndrome, autoimmune diseases and cholestasis due to biliary obstruction. Liver fibrosis is an important health problem that results in severe morbidity. The release of inflammatory cells and profibrogenic cytokines collected in the damaged area plays a critical role in the pathogenesis of the disease. Inflammatory response occurs in 3 ways in liver pathogenesis. Type 1 inflammation which is characterized by the production of IL-1 β , IL-6, TNF- α and IFN- γ is proinflammatory, anti-fibrogenic and associated with liver inflammation. Type 2 inflammation characterized by the production of IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-25 and IL-33 is associated with liver progression and associated with reduced hepatic inflammation. The current theory is that the imbalance between type 1 and type 2 inflammation triggers liver fibrosis. Type 3 inflammation is characterized by IL-17A, IL-17F, IL-22 and IL-26, group 3 initiating lymphoid cell (ILC3), T helper cell 17 (Th17) and T helper cell 22 (Th22). Type 3 cytokines have a pathologically important role in tissue homeostasis. The disorder that occurs in type 3 immunity is associated with abnormal tissue repair, chronic inflammatory diseases, bowel and lung cancers. In our study, we aim to review the role of cytokines in liver fibrosis.

Key words: T lymphocyte; liver fibrosis; cytokines

ÖZET

Karaciğer fibrozisi, hepatik parankimanın farklı bölgelerinde ekstraselüler matriks (ECM) birikimine neden olan α -smooth muscle actin (α -SMA) proteinini gibi bir seri proteinin ekspresyonunu başlatan ve esas olarak kolajen üretimi ile ilişkili olan hepatik stellat hücrelerinin (HSCs) aktivasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Tüm dünyada yaygın olarak görülen karaciğer fibrozisi; viral enfeksiyonlar, alkol alımı veya metabolik sendrom sebebiyle steatohepatit, otoimmün hastalıklar ve safra tıkanıklığına bağlı olarak kolestaz da dahil olmak üzere çeşitli kronik karaciğer bozukluklarının bir sonucu olarak

ortaya çıkmaktadır. Karaciğer fibrozisi, ciddi morbidite oranı ile sonuçlanan önemli bir sağlık sorunudur. Hastalığın patogeneğinde hasarlı bölgeye toplanan inflamatuvar hücrelerin ve profibrogenik sitokinlerin salınımı kritik rol oynamaktadır. Karaciğer patogeneğinde inflamatuvar yanıt 3 yolla oluşmaktadır. IL-1 β , IL-6, TNF- α ve IFN- γ üretimi ile karakterize olan tip 1 inflamasyon proinflamatuvar ve anti-fibrogenik özellikte olup karaciğer inflamasyonu ile ilişkilidir. IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-25 ve IL-33 üretimi ile karakterize olan tip 2 inflamasyon karaciğer progresyonu ile ilişkili olup azalan hepatik inflamasyonla ilişkilidir. Mevcut teori tip 1 ve tip 2 inflamasyon arasındaki dengesizliğin karaciğerdeki fibrozisi tetiklediği yönündedir. Tip 3 inflamasyon ise IL-17A, IL-17F, IL-22 ve IL-26, grup 3 başlatıcı lenfoid hücre (ILC3), T yardımcı hücre 17 (Th17) ve T yardımcı hücre 22 (Th22) ile karakterizedir. Tip 3 sitokinler doku homeostazında patolojik olarak önemli bir role sahiptir. Tip 3 immünitede meydana gelen bozukluk anormal doku tamiri, kronik inflamatuvar hastalıklar, bağırsak ve akciğer kanserleri ile ilişkilidir. Bu çalışma ile sitokinlerin karaciğer fibrozisi üzerindeki rolünü derlemeyi amaçladık.

Anahtar kelimeler: T lenfosit; karaciğer fibrozisi; sitokinler

Giriş

Karaciğer metabolik faaliyetlerin düzenlenmesi, büyüme ve sindirim için gerekli biyokimyasalların sentezlenmesi, glikojenin depolanması, hormon sentezi ve metabolitlerin detoksifiye edilmesi gibi birçok metabolik olayda rol oynayan önemli bir organdır¹. Tüm bunların dışında içerdiği immün hücrelerle inflamatuvar süreçte rol oynamaktadır. İnflamasyonun ortadan kaldırılmasında meydana gelen bozukluk fibrozis ve siroz ile ilişkili olarak karaciğer hasarına neden olmaktadır². Karaciğer fibrozisi ekstraselüler matriks birikimi ile karakterize kronik karaciğer hasarıdır. İleri düzeyde karaciğer hasarı genellikle karaciğer transplantasyonu gerektiren siroz, karaciğer yetmezliği ve portal

İletişim/Contact: Merve Anapalı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Erzurum, Türkiye • **Tel:** 0536 935 15 69 • **E-mail:** merveanapali@atauni.edu.tr • **Geliş/Received:** 20.05.2020 • **Kabul/Accepted:** 12.09.2020

ORCID: Merve Anapalı, 0000-0003-0212-3760 • Eda Balkan, 0000-0002-7065-8161

hipertansiyona neden olmaktadır. Aktif hepatik stellat hücreleri, portal fibroblastlar ve kemik iliği orijinli miyofibroblastlar hasarlı karaciğerde kolajen üretiminden sorumlu ana hücrelerdir. Bu hücreler fibrojenik sitokinler varlığında aktive edilmektedir. Sitokinler fizyolojik ve patolojik şartlar altında pek çok hücre tarafından üretilen küçük proteinlerdir. Sitokinler hedef hücredeki spesifik hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak proliferasyon, adezyon, göç ve apoptoz gibi hücreysel fonksiyonlar üzerinde etkili olan sinyal kaskadında görev almaktadır³. Ayrıca sitokinler hepatik fibrozisin gelişiminde ve kronik hasara karşı karaciğerin yara iyileşme cevabında kritik rol oynamaktadır. Karaciğer patogenezinde inflammatuar yanıt 3 yolla oluşmaktadır⁴. IL-1 β , IL-6, TNF- α ve IFN- γ üretimi ile karakterize olan tip 1 inflamasyon proinflammatuar özellikte olup karaciğer inflamasyonu ile ilişkilidir ancak antifibrojeniktir^{5,6}. IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-25 ve IL-33 üretimi ile karakterize olan tip 2 inflamasyon azalan hepatik inflamasyonla ilişkilidir ancak karaciğer fibrozisinin progresyonu ile uyumludur⁶. Mevcut teori tip 1 ve tip 2 inflamasyon arasındaki dengesizliğin karaciğerdeki fibrozisi tetiklediği yönündedir⁷. Tip 3 inflamasyon ise IL-17A, IL-17F, IL-22 ve IL-26, grup 3 başlatıcı lenfoid hücre (ILC3), T yardımcı hücre 17 (Th17) ve T yardımcı hücre 22 (Th22) ile karakterizedir⁴. Tip 3 sitokinler doku homeostazında patolojik olarak önemli bir role sahiptir. Tip 3 immünitede meydana gelen bozukluk anormal doku tamiri, kronik inflammatuar hastalıklar, bağırsak ve akciğer kanserleri ile ilişkilidir⁸. Bu çalışmada sitokinlerin patolojik rolünü dikkate alarak karaciğer üzerindeki etkisini derlemeyi amaçladık.

Karaciğer

Karaciğer endokrin sistemin kontrolü, kolesterol ve lipid metabolizmasının düzenlenmesi, vitaminlerin depolanması ve ksenobiyotiklerin degradasyonunu gibi birçok metabolik olayda rol oynayan fizyolojik açıdan önemli bir organdır¹. Tüm bunların yanı sıra içerdiği immün hücrelerle akut faz proteinlerine, kompleman bileşenlerine, sitokin ve kemokinlere yanıt oluşturmaktadır^{9,10}. İnflamatuar süreç ek sinyallerle birlikte hepatotropik patojenler, malign hücreler ve metabolik aktivitenin toksik ürünleri varlığında uyarılmaktadır. İnflamasyonun ortadan kaldırılmasında meydana gelen bozukluk patolojik inflamasyona, fibrozis, siroz ve karaciğer hasarıyla ilişkili olarak bozulmuş doku homeostazına neden olmaktadır². Profesyonel antijen sunucu hücreler (ASH) ve miyeloid hücrelerin yanı sıra doğal ve edinsel lenfoid hücreler gibi konak

immün hücreler Disse boşluğu olarak adlandırılan ve lenfositlerin toplanarak portal alan boyunca lenfatik kanallara aktığı sub-endotelial alanda ve karaciğer sinüzoidlerinde bulunmaktadır¹¹⁻¹³. Ek olarak, karaciğer içerdiği sinüzoidal endotelial hücreler (LSECs) ile kanın hızlı bir şekilde hepatositlere ulaşmasını ve bakteriyel endotoksin gibi immünolojik moleküllerin degradasyonunu kolaylaştırmaktadır². Hepatositler ve Kupffer hücreleri eksprese ettikleri tanıma reseptörleri ile mikrobiyal ilişkili moleküler yapılara (MAMP) ve hasar ilişkili moleküler yapılara (DAMP) bağlanmaktadır¹⁴⁻¹⁶. Bu yapılar hepatositler ve Kupffer hücreleri tarafından degrid edilmektedir. Bu verilerden yola çıkarak sağlıklı bir karaciğerde bulunan immün hücreler inflamasyonun düzenlenmesinde ve organ homeostazının sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadır.

CD4⁺ T Lenfositleri

T lenfositler immün sistemin önemli bir parçasıdır. Kemik iliğinde üretilir ve timusta olgunlaşır. CD4⁺ ve CD8⁺ T lenfositler olmak üzere iki ana hücre tipine ayrılmaktadır. CD4⁺ ve CD8⁺ T hücreler timusta öncül T lenfositlerinden gelişmektedir. Pozitif ve negatif seçilimi takiben periferde salınan olgun naif T hücreleri dalak ve lenf nodülleri arasında dolaşmaktadır. Antijen sunan hücreler aracılığıyla antijenleri tanıyan T lenfositleri çok sayıda efektör hücreye farklılaşarak enfeksiyon bölgesindeki enfekte hücreleri temizlemektedir. Enfeksiyon temizlendikten sonra efektör hücrelerin büyük bir kısmı apoptoza uğrarken çok az bir kısmı bellek hücresi olarak dolaşımda uzun süre bulunmaktadır¹⁷. CD4⁺ T hücreleri Th1, Th2, Th17, Tfh (T foliküler hücre) ya da çevresel faktörlere bağlı olarak Treg ve Tr1 hücreleri gibi düzenleyici hücrelere farklılaşmaktadır^{18,19}. Her bir hücre fenotipik olarak karakteristiktir ve her bir hücrenin belirli özellikleri bulunmaktadır. Th1, Th2 ve Th17 intraselüler patojenler, ekstraselüler parazit, bakteri ve mantarlar üzerinde etkiliyken Tfh hücreleri B hücrelerine yardım etmektedir. Treg hücreleri ise immün dengenin sağlanmasında önemli rol oynamaktadır. Her bir CD4⁺ T hücresi spesifik gen ekspresyonu ve sitokin salınımını uyararak transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonu ile tanımlanmaktadır¹⁷.

CD4⁺ T Lenfositleri ve Alt Grupları

CD4⁺ T hücreleri, inflammatuar yanıtlarını enfeksiyona göre uyarlayarak güçlendirmekte ve fibroziste rol oynayan birçok hücreyi koordine etmektedir²⁰⁻²². CD4⁺ T hücrelerinin karaciğer inflamasyonu ve karaciğer

fibrozisi üzerindeki etkisi bildirilmiştir²³. IL-17, IL-17A ve IL-22 gibi sitokinlerin salınımının düzenlenmesiyle birlikte pek çok otoimmün hastalıkta ve konak hücre savunmasında rol oynamaktadır²⁴. Gu ve ark çalışmalarında IL-17A ve IL-22 seviyesinin hepatik stellat hücre (HSCs) aktivasyonu ile ilişkili olarak karaciğer fibrozisi üzerinde etkili olduğunu bildirmiştir²⁵. Bu sebeple karaciğer dokularında tespit edilen IL-17A ve IL-22 seviyesi karaciğer fonksiyonlarının ölçülmesinde bir kriter olarak değerlendirilebilmektedir. CD4⁺ T hücreleri Th17, Th9, Th22, T foliküler yardımcı hücreler (Tfh) ve düzenleyici T hücreleri (Treg) ve Th1 ve Th2 hücreler olmak üzere 7 alt gruba ayrılmaktadır²⁶. Th1 hücreleri spesifik olarak antiviral immün yanıt oluşturan ve doku fibrozisinin iyileşmesinde rol oynayan yüksek oranda interferon-gama (IFN- γ) üretmektedir^{22,27}. Th2 hücrelerinin yara iyileşmesinde rol oynadığı ve Th2 hücre farklılaşması ile fibrozis arasında bir bağlantı olduğu gösterilmiştir^{20,21,28}. Th2 hücreleri hepatit B virüsü (HBV) replikasyonu ile ilişkili olarak kronik karaciğer immunopatolojisine neden olmaktadır. Ayrıca, fibroblastlarda kolajen sentezini uyarak fibrozis ile ilişkili olan IL-4, IL-5 ve IL-13 sitokinlerini üretmektedir^{22,27,29}. Th17 hücre seviyesinin karaciğer hastalıklarında arttığı ve karaciğer fibrozisini uyardığı bildirilmiştir³⁰. Yapılan çalışmalarla Th17 ve Treg hücreleri arasındaki dengesizliğin karaciğer fibrozisinin ana belirteci olabileceği rapor edilmiştir^{25,31}. Xuan ve ark çalışmalarında karbontetra klorür (CCl₄) ile oluşturulan karaciğer fibrozis modelinde Th17 oranının, artan IL-17A ve IL-22 seviyesinin yanı sıra karaciğerde görülen fonksiyon bozukluğunun bir belirteci olan artan AST ve ALT seviyesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir³².

1. T helper 17 (th17) hücreleri

Çalışmalarda Th17 hücrelerinin karaciğer hasarı ve karaciğer fibrozisi üzerindeki rolü bildirilmiştir³³⁻³⁶. İntrahepatik Th17 hücre sayısı hepatit B virüsü (HBV)-enfekte hastalarda ve HBV-ilişkili akut/kronik karaciğer hastalıklarında artmaktadır. Th17 ile ilişkili olarak IL-17 seviyesi karaciğer hasarında ve inflamasyon gelişiminde etkilidir^{33,34}. Pek çok çalışma ile IL-17'nin nötrofil ve monositleri biraraya toplayarak hepatik stellat hücrelerini (HSCs) etkilediği gösterilmiştir³⁵⁻³⁷. Antijen aktivasyonu esnasında TGF- β ve IL-6'ya maruz kalan naif CD4⁺ T hücrelerin Th17 hücre-spesifik transkripsiyonel faktör retinoid orphan nükleer reseptör γ 'nin regülasyonunu artırarak Th17 hücrelerine farklılaştığı bildirilmiştir^{38,39}. Aktivasyondan sonra,

Th17 hücreleri IL-17, IL-21, IL-22, IL-6, IL-9 ve TNF- α gibi sitokinleri salgılamaktadır. Th17 hücreleri tarafından üretilen IL-22'nin CCl₄ ile uyarılan akut karaciğer hasar modelinde, HBC ya da HCV'nin sebep olduğu kronik hepatitlerde ve alkolik karaciğer hastalığı gibi farklı karaciğer hastalıklarında hepatoprotektif ya da patolojik etkilere neden olduğu bildirilmiştir⁴⁰⁻⁴³. Zhao ve ark IL-22'nin karaciğer sirkozisli HBV-enfekte hastalarda hepatit ve fibrozis ile ilişkili olduğunu ve HBV transgenik fare modelinde IL-22'nin Th17 hücre yığılmasını artırarak kronik hepatit ve fibrozisi artırdığını bildirmiştir⁴³. Ancak bazı araştırmacılar kronik hepatit B (CHB) hastalarında IL-22 seviyesinde azalma tespit etmiştir⁴⁴. Diğer bir Th17 hücre ilişkili sitokin IL-21'dir. Çalışmalarda karaciğer hasarı ile IL-21⁺CD3⁺CD8⁺ T hücre sayısı ve intrahepatik IL-21 seviyesi arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir^{42,45,46}.

2. T düzenleyici hücreler (treg)

CD4⁺CD25⁺ Treg hücreleri Forkhead box P3 (FoxP3) faktör ekspresyonu ve TGF- β üretimi ile karakterize CD4⁺ T hücre soyudur⁴⁷. Treg hücreleri IL-10, TGF- β ve IL-35 gibi inhibitör sitokinler salgılayarak hücre ile direkt etkileşime girerek immünsupresif olarak etki göstermektedir. IL-10, antijen sunucu hücreler aracılığıyla Th1 ve Th2 hücre cevabını inhibe edebilmektedir⁴⁸. Ayrıca, IL-10'nun Th17 hücre cevabının başlamasını engelleyebildiği ancak Th17 hücre aracılı kronik inflamasyon üzerinde baskılayıcı etkisinin olmadığı bildirilmiştir⁴⁹. Hepatit B virüsünün (HBV) neden olduğu hastalık progresyonunda IL-10'nun pro-inflamatuar Th17 hücre cevabını düzenleyen negatif feedback mekanizması olarak rol aldığı bildirilmiştir⁵⁰. IL-35 Treg hücreleri tarafından üretilen bir diğer inhibitör sitokindir. Bardel ve ark.⁵¹, insanlarda yeterli miktarda IL-35'in eksprese edilmediğini bildirmesine rağmen çalışmalar kronik hepatit B (CHB) hastalarından izole edilen CD4⁺ T hücrelerinde IL-35'in tespit edildiğini ve IL-35'in karaciğer sirkozisi (LC) ve hepatit B ilişkili karaciğer fibrozisi (HBVLF) patogenezini inhibe edebildiğini göstermiştir^{52,53}. Karaciğer fibrozisi ile Treg/Th17 oranı arasında negatif ilişki olduğu bildirilmiştir³⁰. Ancak bazı araştırmacılar ise HBV ilişkili LC hastaları ile fare modellerindeki karaciğer fibrozisi arasında Treg/Th17 oranında bir korelasyon olduğunu bildirmiştir^{31,54}. Xu ve ark.⁵⁵, otolog kemik iliği mezenkimal kök hücrelerden yapılan transplantasyon sonrası karaciğer fonksiyonundaki gelişmenin Treg/Th17 oranındaki değişim ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir. Yu ve ark.⁵⁴, CCl₄ ile karaciğer fibrozis modeli

oluşturulan farelerde Treg hücreleri üzerinde baskın olan Th17 hücrelerinin HSC'yi aktive ettiğini göstermiştir. Çalışmalar karaciğer fibrozisi ile Treg ve Th17 hücreleri arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir^{30,31,54}.

3. T helper 9 hücreleri (th9), t helper 22 hücreleri (th22) ve t foliküler yardımcı hücreleri (tfh)

Yüksek seviyedeki TGF- β ve IL-4 varlığında, naif CD4⁺ T hücreleri IL-9 üreten Th9 hücrelerine farklılaşmaktadır⁵⁶. Th9 hücrelerinin alerjik inflamasyon, otoimmün hastalıklar ve tümör immünitesindeki rolü pek çok çalışma ile gösterilmekle birlikte karaciğer hasarı üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir⁵⁷. Th22, IL-6 ve TNF- α varlığında naif CD4⁺ T lenfositlerinden farklılaşmaktadır ve ağırlıklı olarak IL-22 üretmektedir⁵⁸. Th22 hücrelerinin ve intrahepatik IL-22'nin ilaçla uyarılmış hepatoselüler hasar modelindeki hepatoprotektif etkisi rapor edilmiştir⁵⁹. Ancak HBVLF'de Th22 ve IL-22'nin rolü tam olarak bilinmemektedir. IL-22 özellikle Th17 hücreleri olmak üzere diğer hücreler tarafından da üretilmektedir. Tfh hücreleri yüksek seviyede kemokin reseptör 5, indüklenbilir ko-stimülatör, programlanmış hücre ölüm proteini 1 (PD-1) ve CD40L ekspres etmektedir⁶⁰. IL-4 ve IL-21 sitokinleriyle birlikte bu yüzey moleküllerinin ekspresyonu Tfh hücrelerinin T ve B hücrelerini düzenlemesine olanak sağlamaktadır. HCC hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla IL-21 üretiminde bozulma ile birlikte dolaşımdaki Tfh hücrelerinde azalma olduğu bildirilmiştir⁶¹.

Treg ve th17 hücreleri ile ilişkili sitokinler

• IL-17A

IL-17A, Th1 ve Th2 hücrelerinden farklılaşan proinflamatuvar özelliklere sahip spesifik CD4⁺ T hücrelerinin bir alt grubu olan Th17 hücrelerinden üretilmektedir. IL-17A, IL-17 sitokin ailesinin üyesidir. IL-17A ve IL-17F birbirleriyle yakın ilişkilidir. Bu 2 molekülün aminoasit dizi homolojileri %50 oranında benzemektedir. Çalışmalar IL-17A ve IL-17F'nin inflamatuvar cevaba ilişkili olarak benzer biyolojik aktivitelerinin olduğunu bildirmiştir^{62,63}. IL-17'nin profibrojenik rolü deri, akciğer ve karaciğer fibrozisinde gösterilmiştir^{37,64,65}. Th17 hücrelerinin farklılaşması için IL-1 β , TGF- β , IL-6 ve IL-23 sitokinlerinin aktivasyonu gerekmektedir^{66,67}. Aktif Kupffer hücreleri ve diğer hücreler tarafından uyarılan bu sitokinler Th17 hücrelerinin gelişimi için gerekli olan soy-spesifik transkripsiyon faktör orphan nükleer reseptör retinoik asit reseptör

(ROR γ t, farelerde) ya da RORc (insanlarda) ekspresyonunu uyarmaktadır. IL-17A nötrofil birikimi, angiogenesis, inflamasyon, IL-17AR ve MAPK sinyal yolağı aracılığıyla pulmoner ve kardiyak fibrozisi kapsayan otoimmün hastalıklarda rol almaktadır⁶⁶. Pek çok çalışma ile IL-17A'nın karaciğer fibrozisi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir⁶⁸. Tan ve ark çalışmalarında CCl₄ ile uyarılmış karaciğer hasar modelinde fibrotik karaciğer dokusunda IL-17A'nın regülasyonunda artış ve karaciğer fibrozisi ile IL-17AR'nın arasında bir ilişkili olduğunu bildirmiştir³⁷. Dolayısıyla IL-17A karaciğer fibrozisinin patogeneğinde kritik bir öneme sahiptir. Bu bulgular karaciğerde artan kolajen ve α -SMA seviyeleriyle ilişkilidir³⁷. IL-17A inflamasyonun düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Fareler üzerinde yapılan çalışmalarla CD4⁺ T hücrelerinin, NKT hücrelerinin ve $\gamma\delta$ T hücrelerinin IL-17A ürettiği gösterilmiştir⁶⁹⁻⁷¹. Concanavalin A ile uygulanan farelerde bloke edilen IL-17A ile α -SMA ekspresyonunda ve serum alanin aminotransferaz (ALT) seviyesinde azalma görüldüğü bildirilmiştir. Sonuçlar bu durumun fibrozis ve ilişkili olarak karaciğer hasarında iyileşmeyi uyardığını göstermektedir³⁰. Tan ve ark. ise IL-17A reseptör-eksik farelerde yaptıkları çalışmada yabancı tip farelere kıyasla proinflamatuvar sitokin seviyesinde, nötrofil yığılımında ve hepatoselüler nekroziste azalma olduğunu bildirmiştir³⁷. Zheng ve ark.⁷², kemik iliğinden elde edilen kök hücreleri HBV-aracılı dekompanse sirkozis hastalarına naklettiklerinde IL-17 seviyesinde azalma tespit etmişlerdir. Bu hastaların karaciğer fonksiyonunda ciddi anlamda iyileşme görüldüğü rapor edilmiştir. IL-17A nötralizasyonunun kronik hepatit ve karaciğer fibrozisi hastalar için faydalı olabileceği düşünülmektedir.

• IL-21

IL-21, tip I sitokin ailesi üyelerinden biridir⁷³. IL-21, aktif doğal öldürücü (NK) hücrelerden, efektör ve bellek CD4⁺ T hücrelerinden ve farklılaşmış T yardımcı (Th) hücrelerinden üretilmektedir⁷⁴⁻⁷⁶. IL-21 makrofajların aktivasyonunu ve makrofajlarda IL-4 ve IL-13 ekspresyonunu artırarak Th2 cevabını desteklemektedir. IL-21 Th17 hücrelerinin uyarılmasında, büyümesinde ve farklılaşmasında önemli bir role sahiptir^{77,78}. Korn ve ark., IL-21 reseptöründen eksik T hücrelerini IL-6 ve TGF- β ile inkübe ettiğinde Th17 hücre sıklığında %50 azalma olduğunu ve IL-21'in, IL-6-eksik farelerde TGF β -odaklı FoxP3 + Treg hücre farklılaşmasının önlenmesinde IL-6'ya en etkili alternatif sitokinlerden biri olduğunu bildirmiştir⁷⁸. IL-21

tek başına hem plazma hücresi farklılaşması için gerekli olan B lenfosit kaynaklı olgunlaşma proteini-1'i (Blimp 1) hem de germinal merkez için gerekli olan transkripsiyon faktörü Bcl-6'yı doğrudan uyarabilmektedir⁷⁹. Farklılaşmış T foliküler hücreler (Tfh) IL-21, IL-21 reseptörü, indüklenebilir ko-stimülatör (ICOS), CXC kemokin reseptör (CXCR) ve programlanmış hücre ölüm proteini-1 (PD-1)'i eksprese etmektedir. IL-21 ve ICOS T foliküler hücre (Tfh) oluşumu ve B hücrelerinin yardımcı fonksiyonu için önemlidir. Dahası, IL-21 CD8⁺ T hücrelerinin ve diğer immün ve immün olmayan hücrelerin aktivitesini düzenleyebilmektedir. Önceki çalışmalar IL-21 ve IL-21R'nün immünoglobulin üretimi, otoantikör üretimi ve B lenfosit hiperaktivitesi ile ilişkili olduğunu bildirdiğinden IL-21'in otoimmün hastalıkların patogenezi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir⁸⁰⁻⁸⁴.

• IL-23

IL-23, IL-6 süper ailesinin bir üyesidir. Doğal immünite ile ilişkili olan IL-23'ün kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalıklardaki rolü bildirilmiştir. IL-23, CD4⁺ T hücrelerinin Th17 hücrelerine farklılaşmasında, Th17 hücre proliferasyonunda ve Th17 hücre fonksiyonunun düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Nötrofil kemoatraktan ve proinflamatuvar sitokin olan IL-17 salınımını düzenlemektedir⁸⁵. IL-23R, Th17 hücrelerinin fonksiyonel olarak aktivasyonu ve gelişimiyle sonuçlanan STAT3 yolağının aktivasyonunu uyarılmaktadır⁸⁶. IL-23R aracılı sinyalin başlaması için makrofajlardan ve dentritik hücrelerden salınan IL-23 sitokininin reseptörüne bağlanmasını gerektirmektedir. Karaciğerde, yüksek orandaki IL-23 seviyesi ile Th17 hücre farklılaşması primer safra sirkozisi ile ilişkilidir⁸⁷⁻⁹⁰. Wang ve ark.⁹¹, çalışmalarında HBV-enfekte konjenital kalp yetmezliği (CHB) ve akut kronik karaciğer hasarı (ACLF) hastalarında IL-23 ve IL-23R'nin yüksek seviyede olduğunu ve IL-23 nötralize edici antikorların dikkate değer biçimde *in vitro* olarak IL-17 üretimini azalttığını bildirmiştir.

• IL-22

IL-22, Th17 ve Th22 hücreleri tarafından üretilen IL-10 sitokin ailesinin bir üyesidir⁹². IL-22, IL-10R1 ve IL-22R2 heterodimerik transmembran reseptörlerinin de yardımıyla Janus-kinaz sinyal dönüştürücüyü, STAT3, Jak1 ve tyk2 gibi transkripsiyon moleküllerinin aktivatörlerini aktive etmektedir^{93,94}. Fare modelleri ile yapılan çalışmalar IL-22 uygulamasının karaciğer fibrozisini iyileştirdiğini gösterse de Zhao ve ark.⁴³, HBV

transgenik farelerde bloke edilen IL-22'nin Th17 hücre birikimini azalttığını, karaciğer fibrozisi ve inflamasyonu iyileştirdiğini bildirmiştir. Diğer bir HBV transgenik fare modelinde Zhang ve ark.⁴⁰, HBV-immünize farelerle yaptıkları çalışmada IL-22 nötralizasyonunun karaciğerde lökosit alt tiplerinin ve intrahepatik kemokin ekspresyonunu azaltarak karaciğer hasarında iyileşmeyi uyardığını bildirmiştir. IL-22 akut karaciğer hasarı boyunca hepatoprotektif etki gösterilmiş olsa da gösterdiği bu fonksiyonel etki tartışmalıdır^{95,96}. *In vivo* çalışmalarda gerek IL-22 sinyal eksikliğinin gerek IL-22'nin farmakolojik olarak inhibisyonunun hepatik fibrozisi azalttığı bildirilmiştir⁹⁷. IL-22'nin hepatik fibrozisi azalttığına dair bildirilen verilerden farklı olarak IL-22'nin karaciğer ve akciğer üzerindeki etkisinin hasarın süresi ve etiyojisine bağlı olarak değiştiği rapor edilmiştir^{41,43,98}. IL-22'nin HSC'ler üzerinde pro- veya antifibrojenik fonksiyon gösterip göstermediği tartışmalıdır⁹⁹. Bazı çalışmalar, *in vitro* olarak IL-22'nin 24 saat sonra p21 veya β -katenin indüksiyonu yoluyla HSC'lerin yaşlanmasını uyardığını, ancak apoptoza karşı koruduğunu bildirmiştir^{42,100}. Buna karşılık, Fabre ve ark.⁹⁷, çalışmalarında 48. saat RNA-seq analizinde, IL-22'nin yaşlanmayı değil, primer HSC'lerde p21 degradasyonunu uyardığını rapor etmiştir.

• IL-10

IL-10, nötrofil infiltrasyonunu kontrol eden ve pek çok pro-inflamatuvar mediatörü baskılayan anti-inflamatuvar bir faktördür¹⁰¹. IL-10 karaciğerde hepatositlerden, Kupffer hücrelerinden, HSClerden, düzenleyici B (Breg) ve T (Treg) hücrelerinden üretilmektedir¹⁰². Karaciğer fibrozisi ve hepatosit proliferasyonunu düzenlemektedir. IL-10 uygulaması pro-inflamatuvar sitokin salınımını azaltıp hepatosit apoptozunu önleyerek hepatik dokunun nekrozunu geciktirmektedir^{103,104}. IL-10 HSC aktivasyonunu engellemenin yanı sıra Th1, Th2 ve Th17 cevabını inhibe etmektedir¹⁰⁵. CCl₄ ile uyarılmış fare modelinde, IL-10 geninin delesyonunun fibrozisle sonuçlandığı bildirilmiştir¹⁰⁶. Ek olarak, thioasetamid ile uyarılmış IL-10 knockout farelerde IL-10 geninin ekzojen uygulamasının mevcut hepatik fibrozisi geri çevirebildiği rapor edilmiştir¹⁰⁷. Tüm bunlar dikkate alındığında IL-10'nun karaciğer fibrozisinde ve HBV enfeksiyonunda potansiyel bir tedavi olarak kullanılabilirliği düşünülmektedir.

• IL-35

IL-35 immünsupresif/anti-inflamatuvar IL-12 ailesinin bir üyesidir¹⁰⁸. IL-35, Treg ve Breg hücreleri, dentritik

hücreler, endotelial hücreler ve monositler tarafından üretilmektedir¹⁰⁹⁻¹¹². Son çalışmalar IL-35'in HBVLF ve sirközis patogeneziye negatif olarak etki ettiğini bildirmiş olsa da IL-35 ve kronik HBV enfeksiyonu arasındaki ilişki sınırlıdır⁵². IL-12p35 alt ünitesinin kodlandığı genin silindiği farelerde Th17 cevabının uyarıldığı, Th1 hücre cevabının inhibe edildiği ve karaciğer fibrozisinin görüldüğü rapor edilmiştir¹¹³. Tüm bu sonuçlar IL-35'in karaciğer fibrozisi ile yakın ilişkili olduğunu göstermektedir.

• IL-33

IL-1 sitokin ailesinin bir üyesi olan IL-33, kronik hepatitle birlikte karaciğer hasarı ve karaciğer fibrozisi ile yakın ilişkilidir^{114,115}. Karaciğerde bulunan IL-33 aktif HSCler ve sinüzoidal endotelial hücreler tarafından üretilmektedir¹¹⁵. IL-33, Th2 hücre cevabını uyararak IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi Th2 sitokinlerinin üretimini artırmaktadır¹¹⁴⁻¹¹⁶. Marvie ve ark.¹¹⁵, kronik karaciğer hasarında IL-33'ün fibrozis ile yakından ilişkili olduğunu rapor etmiştir. Fibrotik karaciğerde IL-33'ün primer kaynağının hepatositler olduğu bildirilmiştir. Hepatosit hasarında, IL-33 kolajen salınımına neden olan HSC'ler üzerine direkt olarak etki etmektedir¹¹⁷. Farelerde CCl₄ ve tiyoasetamid (TAA) ile uyarılmış karaciğer fibrozis modelinde ve *Schistosoma mansoni* enfeksiyonunda IL-33 ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir¹¹⁸. Zhao ve ark., IL-33'ün HBV'ye karşı humoral immüniteyi hızlandıran Tfh hücrelerini aktive ettiğini rapor etmiştir¹¹⁹. IL-33 karaciğerde bulunan konak lenfoid hücre tipi II (ILC2)'de IL-13 üretimini uyarır. IL-13 sinyali daha sonra karaciğer fibrozisini uyararak HSC'lerde IL-4R α ve STAT6 aracılığıyla TGF- β sinyalini artırmaktadır¹¹⁸. Li ve ark.¹²⁰, IL-33'ün inflamatuvar hücreleri biraraya getirerek pulmonar fibrozisin başlamasını uyardığını ve hastalığın progresyonunu tetiklediğini bildirmiştir.

• CD4+ T hücrelerindeki yüzey molekülleri

CD4⁺ T hücreleri PD-1, sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen 4, T hücre immünoglobulin domain ve musin domain-içeren molekül 3 (TIM-3), lenfosit aktivasyon gen 3 ve CD244'ü kapsayan yüzey ko-inhibitör moleküllerini eksprese etmektedir. Yüzey molekülleri antijen sunan hücrelerde eksprese olan ligandlar ile etkileşime girerek sitokin üretimi ile hücre proliferasyonu ile ilişkili olan sinyal yollarında rol almaktadır¹²¹.

PD-1: CD279 olarak da bilinen programlanmış hücre ölüm proteini-1 (PD-1), CD28 süperailisinin bir üyesidir. PD-1, sitokin reseptörleri ve T hücre antijen

reseptörleri aracılığıyla T hücrelerinde indüklenen 288 aminoasitlik bir proteindir¹²². PD-1 aktif T hücrelerinde, B hücrelerinde ve miyeloid hücrelerde eksprese edilmektedir¹²³. T hücrelerinde PD-1 transkripsiyonu NFAT'in nükleer translokasyonunu ve NFATc1 (NFAT2)'in *PDCDI* promotörüne bağlanmasını gerektirmektedir¹²⁴. PD-L1 ve PD-L2 farklı ekspresyon kalıplarına sahip PD-1 ligandlarıdır¹²². PD-L1 (B7-H1 ya da CD274) ve ya PD-L2 (B7-DC ya da CD273) ligandlarına bağlanarak T hücrelerinin aktivasyonunda immünregülatör olarak rol oynamaktadır¹²⁵. PD-L1 antijen sunucu hücrelerin yanı sıra vasküler endotelial hücreler, pankreatik adacık hücreleri, plasenta, testis ve göz gibi hematopoetik olmayan hücre tiplerinde düşük seviyede eksprese edilmektedir¹²⁵. PD-L1 ekspresyonu tip I ve II interferon, TNF- α ve VEGF gibi proinflamatuar sitokinler tarafından uyarılmaktadır. PD-L2 dentritik hücreler ve makrofajlar tarafından eksprese edilmektedir. PD-L1 regülasyonunda rol oynayan sitokinler PD-L2 regülasyonunda da rol oynamaktadır¹²⁵. Murin karaciğerinde PD-L1 hepatositlerde, HSC'lerde, karaciğer sinüzoidal endotelial hücrelerde ve Kupffer hücrelerinde eksprese edilirken PD-L2 karaciğer sinüzoidal hücrelerde, Kupffer hücrelerinde ve intrahepatik lökositlerde eksprese edilmektedir¹²³. PD-1'in Treg hücreleri üzerindeki etkisi karaciğerde immün tolerans ile ilişkilidir¹²⁶. Raziorrouh ve ark.¹²⁷, DRB1*01-sınırlı MHC sınıf II tetramer kullanarak CD4⁺ T hücrelerinde artan PD-1 ekspresyonu tespit etmiştir. Kronik HCV enfeksiyonlu hastalardan elde edilen CD4⁺ T hücrelerinde PD-1 ekspresyonunun arttığı ve bloke edilen PD-L1/PD-IL2, IL-10 ve TGF- β 1'in CD4⁺ T hücrelerinin yayılımını artırdığı rapor edilmiştir¹²⁸. Xu ve ark.¹²⁹, PD-1 ekspresyonunun LC ve HCC durumunda arttığını bildirmesine rağmen PD-1 ve karaciğer hasarı arasındaki direkt ilişki ile ilgili veriler literatürde sınırlıdır.

Tim-3: T hücre immünoglobulin (Ig) ve musin domain protein 3 (Tim-3), T hücre immünoglobulin musin protein (Tim) ailesinin bir üyesidir. Yapılan çalışmalarla Tim-3'ün aktif Th1 hücre yüzeyinde eksprese edildiği ancak Th2 hücrelerinde eksprese edilmediği gösterilmiştir^{130,131}. Tim-3, Th1 hücrelerini negatif olarak düzenleyen galektin-9 ligandına bağlanarak Th1 hücre apoptozunu uyarır^{132,133}. Tim-3 ayrıca doğal immün yanıtı düzenleyen makrofajlar, NK hücreleri ve dentritik hücreler gibi doğal immün yanıtın bir parçası olan hücrelerin yüzeyinde eksprese edilmektedir¹³⁴⁻¹³⁶. Tim-3 sinyal yolağı makrofaj aktivasyonunu düzenlemektedir¹³⁷. Tim-3 regülasyonundaki azalmanın pek

çok immün hastalıkta T hücre fonksiyonunu artırdığı gösterilmiştir¹³⁰. Doğal bağışıklık hücreleri üzerinde etkili olan Tim-3 sinyalleri edinsel bağışıklığın düzenlenmesinde de önemli rol oynamaktadır¹³⁷⁻¹³⁹. Tim-3, inflamasyonu artırmak için Toll benzeri reseptör (TLR) sistemi ile birlikte sinerjik olarak hareket edebilmektedir. Th1 hücre aktivasyonunu takiben Tim-3 ekspresyonu farklılaşmış Th1 hücrelerinde artmaktadır. Bu sebeple, Tim-3 doğal ve edinsel immün sistemde rol oynayan hücreler üzerinde farklı sinyalleri uyatabilmektedir¹³⁵. Tim-3/galectin-9 aksisi ayrıca Treg hücrelerinin homeostazı için önemlidir^{140,141}. Zhao ve ark.¹⁴², farelerde CCl₄ ile oluşturdukları karaciğer hasar modelinde Tim-3 ekspresyon seviyesinde artış tespit etmiştir. Son çalışmalar sağlıklı kontrol grubuna kıyasla CHB hastalarında CD4⁺ T hücrelerinde Tim-3 ekspresyonunun arttığını ve HBV enfeksiyonu ile Tim-3 seviyesi arasında pozitif olarak bir ilişki olduğunu bildirmiştir^{121,143}. Ek olarak, antiviral tedavi sonrası Tim-3 seviyesinin azaldığı rapor edilmiştir¹⁴³. Raziorrouh ve ark.¹²⁷, CHB hastalarında Tim-3 seviyesindeki azalmanın ve bloke edilen Tim-3'ün CD4⁺ T hücre fonksiyonu üzerinde çok az bir etkisi olduğunu bildirmiştir. Tim-3'ün negatif düzenleyici etkisi göz önüne alınarak erken karaciğer hasarında terapötik bir ajan olarak kullanılabilirliği düşünülmektedir.

Cannabinoid reseptör 2 (CB2): CB2 birçok tüm immün hücrelerde eksprese edilmektedir¹⁴⁴. Yüzey reseptörlerinden biri olan CB2'nin fare karaciğerindeki anti-inflamatuar ve anti-fibrotik özellikleri bildirilmiştir¹⁴⁵. Safra kanalı ligasyonu yapılan CB2-eksik farelerde intrahepatik Th17 hücreleri ve IL-17 seviyesinin yabani tip farelere kıyasla arttığı görülmüştür¹⁴⁵. CCl₄ ile uyarılmış CB2-eksik farelerde ALT seviyesi ve hepatosit apoptozunda artış görüldüğü ve karaciğer rejenerasyonunda gecikme olduğu rapor edilmiştir¹⁴⁶.

Tartışma

Dünya genelinde alkol kullanımı, hepatik viral enfeksiyonlar ve alkolik olmayan steatohepatit; karaciğer fibrozisi, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinomaya neden olan kronik karaciğer inflamasyonu ve karaciğer hasarının ana sebepleridir. Karaciğer fibrozisi ağırlıklı olarak aktif hepatik stellat hücreleri tarafından üretilen ekstraselüler matriks proteinlerinin birikimi ile karakterizedir. Çalışmalar hepatik stellat hücreleri ile immün hücreleri arasındaki etkileşimin fibrogenesis ile ilişkili olduğunu göstermiştir¹⁴⁷. CD8⁺ T hücreleri hepatik stellat hücrelerinin aktivasyonu ile karaciğer fibrozisini

uyarmaktadır¹⁴⁸. Ancak, doğal öldürücü hücreler (NK) aktif hepatik stellat hücrelerinin ortadan kaldırarak karaciğer fibrozisini inhibe etmektedir¹⁴⁹. CD4⁺ T hücreleri, inflamatuvar yanıtları kontrol ederek fibroziste rol oynayan birçok hücreyi koordine etmektedir²⁰⁻²². Yapılan çalışmalarla CD4⁺ T hücrelerinin karaciğer inflamasyonu ve karaciğer fibrozisi üzerindeki etkisi bildirilmiştir²³. Sitokinler fizyolojik ve patolojik şartlar altında pek çok hücre tarafından üretilen küçük proteinlerdir. Hedef hücredeki spesifik hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak pek çok hücre fonksiyon üzerinde rol oynamaktadır³. CD4⁺ T hücreleri Th17, Th9, Th22, T foliküler yardımcı hücreler (Tfh) ve düzenleyici T hücreleri (Treg) ve Th1 ve Th2 hücreler olmak üzere 7 alt gruba ayrılmaktadır²⁶. Bu hücrelerin ve ilişkili sitokinlerinin karaciğer fibrozisi üzerindeki etkisi yapılan çalışmalarla bildirilmiştir^{20-22,27,28}. Bu çalışmada karaciğerde bulunan immün hücreler ile hücreler arası sinyal kaskadında rol oynayan sitokinlerin karaciğer fibrozisi üzerindeki rolü derlenmiştir.

Kaynaklar

1. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Curr Biol* 2017;27(21):R1147-R51.
2. Robinson MW, Harmon C, O'Farrelly C. Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. *Cell Mol Immunol* 2016;13(3):267-76.
3. Balkwill F. *The Cytokine Network*. Oxford University Press 2000.
4. Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(3):626-35.
5. Baroni GS, D'Ambrosio L, Curto P, Casini A, Mancini R, Jezequel AM, et al. Interferon gamma decreases hepatic stellate cell activation and extracellular matrix deposition in rat liver fibrosis. *Hepatology* 1996;23(5):1189-99.
6. Gieseck RL, 3rd, Wilson MS, Wynn TA. Type 2 immunity in tissue repair and fibrosis. *Nat Rev Immunol* 2018;18(1):62-76.
7. Hernandez-Gea V, Friedman SL. Pathogenesis of liver fibrosis. *Annu Rev Pathol* 2011;6:425-56.
8. Brockmann L, Giannou AD, Gagliani N, Huber S. Regulation of TH17 Cells and Associated Cytokines in Wound Healing, Tissue Regeneration, and Carcinogenesis. *Int J Mol Sci* 2017;18(5)
9. Crispe IN. The liver as a lymphoid organ. *Annu Rev Immunol* 2009;27:147-63.
10. Nemeth E, Baird AW, O'Farrelly C. Microanatomy of the liver immune system. *Semin Immunopathol* 2009;31(3):333-43.
11. Kelly A, Fahey R, Fletcher JM, Keogh C, Carroll AG, Siddachari R, et al. CD141(+) myeloid dendritic cells are enriched in healthy human liver. *J Hepatol* 2014;60(1):135-42.

12. Doherty DG, Norris S, Madrigal-Estebas L, McEntee G, Traynor O, Hegarty JE, et al. The human liver contains multiple populations of NK cells, T cells, and CD3+CD56+ natural T cells with distinct cytotoxic activities and Th1, Th2, and Th0 cytokine secretion patterns. *J Immunol* 1999;163(4):2314–21.
13. Norris S, Collins C, Doherty DG, Smith F, McEntee G, Traynor O, et al. Resident human hepatic lymphocytes are phenotypically different from circulating lymphocytes. *J Hepatol* 1998;28(1):84–90.
14. Janeway CA, Jr. The immune system evolved to discriminate infectious nonself from noninfectious self. *Immunol Today* 1992;13(1):11–6.
15. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 2010;140(6):805–20.
16. Kubes P, Mehal WZ. Sterile inflammation in the liver. *Gastroenterology* 2012;143(5):1158–72.
17. Brummelman J, Pilipow K, Lugli E. The Single-Cell Phenotypic Identity of Human CD8(+) and CD4(+) T Cells. *Int Rev Cell Mol Biol* 2018;341:63–124.
18. Tubo NJ, Jenkins MK. TCR signal quantity and quality in CD4(+) T cell differentiation. *Trends Immunol* 2014;35(12):591–6.
19. Christie D, Zhu J. Transcriptional regulatory networks for CD4 T cell differentiation. *Curr Top Microbiol Immunol* 2014;381:125–72.
20. Henderson NC, Iredale JP. Liver fibrosis: cellular mechanisms of progression and resolution. *Clin Sci (Lond)* 2007;112(5):265–80.
21. Holt AP, Salmon M, Buckley CD, Adams DH. Immune interactions in hepatic fibrosis. *Clin Liver Dis* 2008;12(4):861–82, x.
22. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* 2008;214(2):199–210.
23. Zhang S, Liang R, Luo W, Liu C, Wu X, Gao Y, et al. High susceptibility to liver injury in IL-27 p28 conditional knockout mice involves intrinsic interferon-gamma dysregulation of CD4+ T cells. *Hepatology* 2013;57(4):1620–31.
24. Shigematsu K, Nakano H, Watanabe Y, Sekimoto T, Shimizu K, Nishizawa A, et al. Characteristics, risk factors and mortality of stroke patients in Kyoto, Japan. *BMJ Open* 2013;3(3)
25. Gu L, Deng WS, Sun XF, Zhou H, Xu Q. Rapamycin ameliorates CCl4-induced liver fibrosis in mice through reciprocal regulation of the Th17/Treg cell balance. *Mol Med Rep* 2016;14(2):1153–61.
26. Cheng LS, Liu Y, Jiang W. Restoring homeostasis of CD4(+) T cells in hepatitis-B-virus-related liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2015;21(38):10721–31.
27. Marra F, Aleffi S, Galastri S, Provenzano A. Mononuclear cells in liver fibrosis. *Semin Immunopathol* 2009;31(3):345–58.
28. Sandler NG, Mentink-Kane MM, Cheever AW, Wynn TA. Global gene expression profiles during acute pathogen-induced pulmonary inflammation reveal divergent roles for Th1 and Th2 responses in tissue repair. *J Immunol* 2003;171(7):3655–67.
29. Navarro-Partida J, Martinez-Rizo AB, Gonzalez-Cuevas J, Arrevillaga-Boni G, Ortiz-Navarrete V, Armendariz-Borunda J. Pirfenidone restricts Th2 differentiation in vitro and limits Th2 response in experimental liver fibrosis. *Eur J Pharmacol* 2012;678(1–3):71–7.
30. Li J, Qiu SJ, She WM, Wang FP, Gao H, Li L, et al. Significance of the balance between regulatory T (Treg) and T helper 17(Th17) cells during hepatitis B virus related liver fibrosis. *PLoS One* 2012;7(6): e39307.
31. Sun XF, Gu L, Deng WS, Xu Q. Impaired balance of T helper 17/T regulatory cells in carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice. *World J Gastroenterol* 2014;20(8):2062–70.
32. Xuan J, Guo SL, Huang A, Xu HB, Shao M, Yang Y, et al. MiR-29a and miR-652 Attenuate Liver Fibrosis by Inhibiting the Differentiation of CD4+ T Cells. *Cell Struct Funct* 2017;42(2):95–103.
33. Zhang JY, Zhang Z, Lin F, Zou ZS, Xu RN, Jin L, et al. Interleukin-17-producing CD4(+) T cells increase with severity of liver damage in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;51(1):81–91.
34. Yang B, Wang Y, Zhao C, Yan W, Che H, Shen C, et al. Increased Th17 cells and interleukin-17 contribute to immune activation and disease aggravation in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Immunol Lett* 2013;149(1–2):41–9.
35. Sun HQ, Zhang JY, Zhang H, Zou ZS, Wang FS, Jia JH. Increased Th17 cells contribute to disease progression in patients with HBV-associated liver cirrhosis. *J Viral Hepat* 2012;19(6):396–403.
36. Du WJ, Zhen JH, Zeng ZQ, Zheng ZM, Xu Y, Qin LY, et al. Expression of interleukin-17 associated with disease progression and liver fibrosis with hepatitis B virus infection: IL-17 in HBV infection. *Diagn Pathol* 2013;8:40.
37. Tan Z, Qian X, Jiang R, Liu Q, Wang Y, Chen C, et al. IL-17A plays a critical role in the pathogenesis of liver fibrosis through hepatic stellate cell activation. *J Immunol* 2013;191(4):1835–44.
38. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, et al. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol* 2005;6(11):1123–32.
39. Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol* 2005;6(11):1133–41.
40. Zhang Y, Cobleigh MA, Lian JQ, Huang CX, Booth CJ, Bai XF, et al. A proinflammatory role for interleukin-22 in the immune response to hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2011;141(5):1897–906.
41. Kong X, Feng D, Wang H, Hong F, Bertola A, Wang FS, et al. Interleukin-22 induces hepatic stellate cell senescence and restricts liver fibrosis in mice. *Hepatology* 2012;56(3):1150–9.
42. Kong X, Feng D, Mathews S, Gao B. Hepatoprotective and anti-fibrotic functions of interleukin-22: therapeutic potential for the treatment of alcoholic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28 Suppl 1:56–60.

43. Zhao J, Zhang Z, Luan Y, Zou Z, Sun Y, Li Y, et al. Pathological functions of interleukin-22 in chronic liver inflammation and fibrosis with hepatitis B virus infection by promoting T helper 17 cell recruitment. *Hepatology* 2014;59(4):1331–42.
44. Xiang X, Gui H, King NJ, Cole L, Wang H, Xie Q, et al. IL-22 and non-ELR-CXC chemokine expression in chronic hepatitis B virus-infected liver. *Immunol Cell Biol* 2012;90(6):611–9.
45. Pan Q, Yu Y, Tang Z, Xi M, Jiang H, Xun Y, et al. Increased levels of IL-21 responses are associated with the severity of liver injury in patients with chronic active hepatitis B. *J Viral Hepat* 2014;21(9): e78–88.
46. Hu X, Ma S, Huang X, Jiang X, Zhu X, Gao H, et al. Interleukin-21 is upregulated in hepatitis B-related acute-on-chronic liver failure and associated with severity of liver disease. *J Viral Hepat* 2011;18(7):458–67.
47. Walker MR, Kasprovicz DJ, Gersuk VH, Benard A, Van Landeghen M, Buckner JH, et al. Induction of FoxP3 and acquisition of T regulatory activity by stimulated human CD4+CD25- T cells. *J Clin Invest* 2003;112(9):1437–43.
48. Sabat R, Grutz G, Warszawska K, Kirsch S, Witte E, Wolk K, et al. Biology of interleukin-10. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010;21(5):331–44.
49. Naundorf S, Schroder M, Hoflich C, Suman N, Volk HD, Grutz G. IL-10 interferes directly with TCR-induced IFN-gamma but not IL-17 production in memory T cells. *Eur J Immunol* 2009;39(4):1066–77.
50. Wu W, Li J, Chen F, Zhu H, Peng G, Chen Z. Circulating Th17 cells frequency is associated with the disease progression in HBV infected patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25(4):750–7.
51. Bardel E, Larousserie F, Charlot-Rabiega P, Coulomb-L'Hermine A, Devergne O. Human CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells do not constitutively express IL-35. *J Immunol* 2008;181(10):6898–905.
52. Shi M, Wei J, Dong J, Meng W, Ma J, Wang T, et al. Function of interleukin-17 and -35 in the blood of patients with hepatitis B-related liver cirrhosis. *Mol Med Rep* 2015;11(1):121–6.
53. Liu F, Tong F, He Y, Liu H. Detectable expression of IL-35 in CD4+ T cells from peripheral blood of chronic hepatitis B patients. *Clin Immunol* 2011;139(1):1–5.
54. Yu X, Guo R, Ming D, Su M, Lin C, Deng Y, et al. Ratios of regulatory T cells/T-helper 17 cells and transforming growth factor-beta1/interleukin-17 to be associated with the development of hepatitis B virus-associated liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29(5):1065–72.
55. Xu L, Gong Y, Wang B, Shi K, Hou Y, Wang L, et al. Randomized trial of autologous bone marrow mesenchymal stem cells transplantation for hepatitis B virus cirrhosis: regulation of Treg/Th17 cells. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29(8):1620–8.
56. Kaplan MH. Th9 cells: differentiation and disease. *Immunol Rev* 2013;252(1):104–15.
57. Schmitt E, Klein M, Bopp T. Th9 cells, new players in adaptive immunity. *Trends Immunol* 2014;35(2):61–8.
58. Raphael I, Nalawade S, Eagar TN, Forsthuber TG. T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases. *Cytokine* 2015;74(1):5–17.
59. Lai R, Xiang X, Mo R, Bao R, Wang P, Guo S, et al. Protective effect of Th22 cells and intrahepatic IL-22 in drug induced hepatocellular injury. *J Hepatol* 2015;63(1):148–55.
60. Ma CS, Deenick EK, Batten M, Tangye SG. The origins, function, and regulation of T follicular helper cells. *J Exp Med* 2012;209(7):1241–53.
61. Jia Y, Zeng Z, Li Y, Li Z, Jin L, Zhang Z, et al. Impaired function of CD4+ T follicular helper (Tfh) cells associated with hepatocellular carcinoma progression. *PLoS One* 2015;10(2): e0117458.
62. Toy D, Kugler D, Wolfson M, Vanden Bos T, Gurgel J, Derry J, et al. Cutting edge: interleukin 17 signals through a heteromeric receptor complex. *J Immunol* 2006;177(1):36–9.
63. Iwakura Y, Nakae S, Saijo S, Ishigame H. The roles of IL-17A in inflammatory immune responses and host defense against pathogens. *Immunol Rev* 2008;226:57–79.
64. Gasse P, Riteau N, Vacher R, Michel ML, Fautrel A, di Padova F, et al. IL-1 and IL-23 mediate early IL-17A production in pulmonary inflammation leading to late fibrosis. *PLoS One* 2011;6(8): e23185.
65. Nakashima T, Jinnin M, Yamane K, Honda N, Kajihara I, Makino T, et al. Impaired IL-17 signaling pathway contributes to the increased collagen expression in scleroderma fibroblasts. *J Immunol* 2012;188(8):3573–83.
66. Hammerich L, Heymann F, Tacke F. Role of IL-17 and Th17 cells in liver diseases. *Clin Dev Immunol* 2011;2011:345803.
67. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med* 2009;361(9):888–98.
68. Lafdil F, Miller AM, Ki SH, Gao B. Th17 cells and their associated cytokines in liver diseases. *Cell Mol Immunol* 2010;7(4):250–4.
69. Cua DJ, Tato CM. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nat Rev Immunol* 2010;10(7):479–89.
70. Sharma AK, LaPar DJ, Zhao Y, Li L, Lau CL, Kron IL, et al. Natural killer T cell-derived IL-17 mediates lung ischemia-reperfusion injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(11):1539–49.
71. Hamada S, Umemura M, Shiono T, Tanaka K, Yahagi A, Begum MD, et al. IL-17A produced by gammadelta T cells plays a critical role in innate immunity against listeria monocytogenes infection in the liver. *J Immunol* 2008;181(5):3456–63.
72. Zheng L, Chu J, Shi Y, Zhou X, Tan L, Li Q, et al. Bone marrow-derived stem cells ameliorate hepatic fibrosis by down-regulating interleukin-17. *Cell Biosci* 2013;3(1):46.
73. Zeng R, Spolski R, Casas E, Zhu W, Levy DE, Leonard WJ. The molecular basis of IL-21-mediated proliferation. *Blood* 2007;109(10):4135–42.
74. Liu Z, Yang L, Cui Y, Wang X, Guo C, Huang Z, et al. IL-21 enhances NK cell activation and cytolytic activity and induces Th17 cell differentiation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(8):1133–44.

75. Parrish-Novak J, Foster DC, Holly RD, Clegg CH. Interleukin-21 and the IL-21 receptor: novel effectors of NK and T cell responses. *J Leukoc Biol* 2002;72(5):856–63.
76. Wang T, Diaz-Rosales P, Costa MM, Campbell S, Snow M, Collet B, et al. Functional characterization of a nonmammalian IL-21: rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* IL-21 upregulates the expression of the Th cell signature cytokines IFN- γ , IL-10, and IL-22. *J Immunol* 2011;186(2):708–21.
77. Fina D, Sarra M, Fantini MC, Rizzo A, Caruso R, Caprioli F, et al. Regulation of gut inflammation and th17 cell response by interleukin-21. *Gastroenterology* 2008;134(4):1038–48.
78. Korn T, Bettelli E, Gao W, Awasthi A, Jager A, Strom TB, et al. IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory T (H)17 cells. *Nature* 2007;448(7152):484–7.
79. Ettinger R, Kuchen S, Lipsky PE. Interleukin 21 as a target of intervention in autoimmune disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67 Suppl 3: iii83–6.
80. Ozaki K, Spolski R, Feng CG, Qi CF, Cheng J, Sher A, et al. A critical role for IL-21 in regulating immunoglobulin production. *Science* 2002;298(5598):1630–4.
81. Young DA, Hegen M, Ma HL, Whitters MJ, Albert LM, Lowe L, et al. Blockade of the interleukin-21/interleukin-21 receptor pathway ameliorates disease in animal models of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56(4):1152–63.
82. Pesce J, Kaviratne M, Ramalingam TR, Thompson RW, Urban JF, Jr., Cheever AW, et al. The IL-21 receptor augments Th2 effector function and alternative macrophage activation. *J Clin Invest* 2006;116(7):2044–55.
83. Hesse M, Modollel M, La Flamme AC, Schito M, Fuentes JM, Cheever AW, et al. Differential regulation of nitric oxide synthase-2 and arginase-1 by type 1/type 2 cytokines in vivo: granulomatous pathology is shaped by the pattern of L-arginine metabolism. *J Immunol* 2001;167(11):6533–44.
84. Duffield JS, Forbes SJ, Constandinou CM, Clay S, Partolina M, Vuthoori S, et al. Selective depletion of macrophages reveals distinct, opposing roles during liver injury and repair. *J Clin Invest* 2005;115(1):56–65.
85. Li L, Huang L, Vergis AL, Ye H, Bajwa A, Narayan V, et al. IL-17 produced by neutrophils regulates IFN- γ -mediated neutrophil migration in mouse kidney ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 2010;120(1):331–42.
86. Lee PW, Smith AJ, Yang Y, Selhorst AJ, Liu Y, Racke MK, et al. IL-23R-activated STAT3/STAT4 is essential for Th1/Th17-mediated CNS autoimmunity. *JCI Insight* 2017;2(17)
87. Yamaguchi R, Sakamoto A, Yamamoto T, Narahara S, Sugiuchi H, Yamaguchi Y. Differential regulation of IL-23 production in M1 macrophages by TIR8/SIGIRR through TLR4- or TLR7/8-mediated signaling. *Cytokine* 2017;99:310–5.
88. Bao S, Zheng J, Li N, Huang C, Chen M, Cheng Q, et al. Role of interleukin-23 in monocyte-derived dendritic cells of HBV-related acute-on-chronic liver failure and its correlation with the severity of liver damage. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2017;41(2):147–55.
89. Wang X, Sun R, Wei H, Tian Z. High-mobility group box 1(HMGB1)-Toll-like receptor (TLR)4-interleukin (IL)-23-IL-17A axis in drug-induced damage-associated lethal hepatitis: Interaction of gammadelta T cells with macrophages. *Hepatology* 2013;57(1):373–84.
90. Yang CY, Ma X, Tsuneyama K, Huang S, Takahashi T, Chalasani NP, et al. IL-12/Th1 and IL-23/Th17 biliary microenvironment in primary biliary cirrhosis: implications for therapy. *Hepatology* 2014;59(5):1944–53.
91. Wang Q, Zhou J, Zhang B, Tian Z, Tang J, Zheng Y, et al. Hepatitis B virus induces IL-23 production in antigen presenting cells and causes liver damage via the IL-23/IL-17 axis. *PLoS Pathog* 2013;9(6): e1003410.
92. Eyerich S, Eyerich K, Pennino D, Carbone T, Nasorri F, Pallotta S, et al. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. *J Clin Invest* 2009;119(12):3573–85.
93. Dumoutier L, Louahed J, Renauld JC. Cloning and characterization of IL-10-related T cell-derived inducible factor (IL-TIF), a novel cytokine structurally related to IL-10 and inducible by IL-9. *J Immunol* 2000;164(4):1814–9.
94. Wolk K, Witte E, Witte K, Warszawska K, Sabat R. Biology of interleukin-22. *Semin Immunopathol* 2010;32(1):17–31.
95. Zenewicz LA, Yancopoulos GD, Valenzuela DM, Murphy AJ, Karow M, Flavell RA. Interleukin-22 but not interleukin-17 provides protection to hepatocytes during acute liver inflammation. *Immunity* 2007;27(4):647–59.
96. Radaeva S, Sun R, Pan HN, Hong F, Gao B. Interleukin 22(IL-22) plays a protective role in T cell-mediated murine hepatitis: IL-22 is a survival factor for hepatocytes via STAT3 activation. *Hepatology* 2004;39(5):1332–42.
97. Fabre T, Molina MF, Soucy G, Goulet JP, Willems B, Villeneuve JP, et al. Type 3 cytokines IL-17A and IL-22 drive TGF- β -dependent liver fibrosis. *Sci Immunol* 2018;3(28)
98. Sonnenberg GF, Nair MG, Kirn TJ, Zaph C, Fouser LA, Artis D. Pathological versus protective functions of IL-22 in airway inflammation are regulated by IL-17A. *J Exp Med* 2010;207(6):1293–305.
99. Molina MF, Abdelnabi MN, Fabre T, Shoukry NH. Type 3 cytokines in liver fibrosis and liver cancer. *Cytokine* 2019;124:154497.
100. Hu BL, Shi C, Lei RE, Lu DH, Luo W, Qin SY, et al. Interleukin-22 ameliorates liver fibrosis through miR-200a/ beta-catenin. *Sci Rep* 2016;6:36436.
101. Frangogiannis NG, Mendoza LH, Lindsey ML, Ballantyne CM, Michael LH, Smith CW, et al. IL-10 is induced in the reperfused myocardium and may modulate the reaction to injury. *J Immunol* 2000;165(5):2798–808.
102. Hammerich L, Tacke F. Interleukins in chronic liver disease: lessons learned from experimental mouse models. *Clin Exp Gastroenterol* 2014;7:297–306.
103. Zhang LJ, Wang XZ. Interleukin-10 and chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2006;12(11):1681–5.

104. Louis H, Le Moine O, Peny MO, Quertinmont E, Fokan D, Goldman M, et al. Production and role of interleukin-10 in concanavalin A-induced hepatitis in mice. *Hepatology* 1997;25(6):1382–9.
105. Wang SC, Ohata M, Schrum L, Rippe RA, Tsukamoto H. Expression of interleukin-10 by in vitro and in vivo activated hepatic stellate cells. *J Biol Chem* 1998;273(1):302–8.
106. Thompson K, Maltby J, Fallowfield J, McAulay M, Millward-Sadler H, Sheron N. Interleukin-10 expression and function in experimental murine liver inflammation and fibrosis. *Hepatology* 1998;28(6):1597–606.
107. Hung KS, Lee TH, Chou WY, Wu CL, Cho CL, Lu CN, et al. Interleukin-10 gene therapy reverses thioacetamide-induced liver fibrosis in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;336(1):324–31.
108. Luo M, Peng H, Chen P, Zhou Y. The immunomodulatory role of interleukin-35 in fibrotic diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 2019;15(4):431–9.
109. Collison LW, Chaturvedi V, Henderson AL, Giacomini PR, Guy C, Bankoti J, et al. IL-35-mediated induction of a potent regulatory T cell population. *Nat Immunol* 2010;11(12):1093–101.
110. Collison LW, Workman CJ, Kuo TT, Boyd K, Wang Y, Vignali KM, et al. The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function. *Nature* 2007;450(7169):566–9.
111. Dixon KO, van der Kooij SW, Vignali DA, van Kooten C. Human tolerogenic dendritic cells produce IL-35 in the absence of other IL-12 family members. *Eur J Immunol* 2015;45(6):1736–47.
112. Choi J, Leung PS, Bowls C, Gershwin ME. IL-35 and Autoimmunity: a Comprehensive Perspective. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015;49(3):327–32.
113. Tsuda M, Zhang W, Yang GX, Tsuneyama K, Ando Y, Kawata K, et al. Deletion of interleukin (IL)-12p35 induces liver fibrosis in dominant-negative TGFβ receptor type II mice. *Hepatology* 2013;57(2):806–16.
114. Wang J, Cai Y, Ji H, Feng J, Ayana DA, Niu J, et al. Serum IL-33 levels are associated with liver damage in patients with chronic hepatitis B. *J Interferon Cytokine Res* 2012;32(6):248–53.
115. Marvie P, Lisbonne M, L'Helgoualc'h A, Rauch M, Turlin B, Preisser L, et al. Interleukin-33 overexpression is associated with liver fibrosis in mice and humans. *J Cell Mol Med* 2010;14(6B):1726–39.
116. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity* 2005;23(5):479–90.
117. Tan Z, Liu Q, Jiang R, Lv L, Shoto SS, Maillat I, et al. Interleukin-33 drives hepatic fibrosis through activation of hepatic stellate cells. *Cell Mol Immunol* 2018;15(4):388–98.
118. McHedlidze T, Waldner M, Zopf S, Walker J, Rankin AL, Schuchmann M, et al. Interleukin-33-dependent innate lymphoid cells mediate hepatic fibrosis. *Immunity* 2013;39(2):357–71.
119. Zhao PW, Shi X, Li C, Ayana DA, Niu JQ, Feng JY, et al. IL-33 Enhances Humoral Immunity Against Chronic HBV Infection Through Activating CD4(+)CXCR5(+)TFH Cells. *J Interferon Cytokine Res* 2015;35(6):454–63.
120. Li D, Guabiraba R, Besnard AG, Komai-Koma M, Jabir MS, Zhang L, et al. IL-33 promotes ST2-dependent lung fibrosis by the induction of alternatively activated macrophages and innate lymphoid cells in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(6):1422–32 e11.
121. Wang L, Zhao C, Peng Q, Shi J, Gu G. Expression levels of CD28, CTLA-4, PD-1 and Tim-3 as novel indicators of T-cell immune function in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Biomed Rep* 2014;2(2):270–4.
122. Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *Int Immunol* 2007;19(7):813–24.
123. Affolter T, Llewellyn HP, Bartlett DW, Zong Q, Xia S, Torti V, et al. Inhibition of immune checkpoints PD-1, CTLA-4, and IDO1 coordinately induces immune-mediated liver injury in mice. *PLoS One* 2019;14(5): e0217276.
124. Oestreich KJ, Yoon H, Ahmed R, Boss JM. NFATc1 regulates PD-1 expression upon T cell activation. *J Immunol* 2008;181(7):4832–9.
125. Boussiotis VA. Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway. *N Engl J Med* 2016;375(18):1767–78.
126. Makarova-Rusher OV, Medina-Echeverez J, Duffy AG, Greten TF. The yin and yang of evasion and immune activation in HCC. *J Hepatol* 2015;62(6):1420–9.
127. Raziourrouh B, Heeg M, Kurktschiev P, Schraut W, Zachoval R, Wendtner C, et al. Inhibitory phenotype of HBV-specific CD4+ T-cells is characterized by high PD-1 expression but absent coregulation of multiple inhibitory molecules. *PLoS One* 2014;9(8): e105703.
128. Raziourrouh B, Ulsenheimer A, Schraut W, Heeg M, Kurktschiev P, Zachoval R, et al. Inhibitory molecules that regulate expansion and restoration of HCV-specific CD4+ T cells in patients with chronic infection. *Gastroenterology* 2011;141(4):1422–31, 31 e1–6.
129. Xu P, Chen YJ, Chen H, Zhu XY, Song HF, Cao LJ, et al. The expression of programmed death-1 in circulating CD4+ and CD8+ T cells during hepatitis B virus infection progression and its correlation with clinical baseline characteristics. *Gut Liver* 2014;8(2):186–95.
130. Sanchez-Fueyo A, Tian J, Picarella D, Domenig C, Zheng XX, Sabatos CA, et al. Tim-3 inhibits T helper type 1-mediated auto- and alloimmune responses and promotes immunological tolerance. *Nat Immunol* 2003;4(11):1093–101.
131. Kuchroo VK, Umetsu DT, DeKruyff RH, Freeman GJ. The TIM gene family: emerging roles in immunity and disease. *Nat Rev Immunol* 2003;3(6):454–62.
132. Zhu C, Anderson AC, Schubart A, Xiong H, Imitola J, Khoury SJ, et al. The Tim-3 ligand galectin-9 negatively regulates T helper type 1 immunity. *Nat Immunol* 2005;6(12):1245–52.

133. Niwa H, Satoh T, Matsushima Y, Hosoya K, Saeki K, Niki T, et al. Stable form of galectin-9, a Tim-3 ligand, inhibits contact hypersensitivity and psoriatic reactions: a potent therapeutic tool for Th1- and/or Th17-mediated skin inflammation. *Clin Immunol* 2009;132(2):184–94.
134. Yan W, Liu X, Ma H, Zhang H, Song X, Gao L, et al. Tim-3 fosters HCC development by enhancing TGF-beta-mediated alternative activation of macrophages. *Gut* 2015;64(10):1593–604.
135. Anderson AC, Anderson DE, Bregoli L, Hastings WD, Kassam N, Lei C, et al. Promotion of tissue inflammation by the immune receptor Tim-3 expressed on innate immune cells. *Science* 2007;318(5853):1141–3.
136. Chiba S, Baghdadi M, Akiba H, Yoshiyama H, Kinoshita I, Dosaka-Akita H, et al. Tumor-infiltrating DCs suppress nucleic acid-mediated innate immune responses through interactions between the receptor TIM-3 and the alarmin HMGB1. *Nat Immunol* 2012;13(9):832–42.
137. Frisancho-Kiss S, Coronado MJ, Frisancho JA, Lau VM, Rose NR, Klein SL, et al. Gonadectomy of male BALB/c mice increases Tim-3(+) alternatively activated M2 macrophages, Tim-3(+)T cells, Th2 cells and Treg in the heart during acute coxsackievirus-induced myocarditis. *Brain Behav Immun* 2009;23(5):649–57.
138. Frisancho-Kiss S, Nyland JF, Davis SE, Barrett MA, Gatewood SJ, Njoku DB, et al. Cutting edge: T cell Ig mucin-3 reduces inflammatory heart disease by increasing CTLA-4 during innate immunity. *J Immunol* 2006;176(11):6411–5.
139. Monney L, Sabatos CA, Gaglia JL, Ryu A, Waldner H, Chernova T, et al. Th1-specific cell surface protein Tim-3 regulates macrophage activation and severity of an autoimmune disease. *Nature* 2002;415(6871):536–41.
140. Ju Y, Shang X, Liu Z, Zhang J, Li Y, Shen Y, et al. The Tim-3/galectin-9 pathway involves in the homeostasis of hepatic Tregs in a mouse model of concanavalin A-induced hepatitis. *Mol Immunol* 2014;58(1):85–91.
141. Wang F, Wan L, Zhang C, Zheng X, Li J, Chen ZK. Tim-3-Galectin-9 pathway involves the suppression induced by CD4+CD25+ regulatory T cells. *Immunobiology* 2009;214(5):342–9.
142. Zhao L, Liang J, Rao W, Cui M, Ren S, Zhang L, et al. Cross-regulation by TLR4 and T cell Ig mucin-3 determines severity of liver injury in a CCL4-induced mouse model. *Scand J Immunol* 2020;91(4): e12851.
143. Wu W, Shi Y, Li J, Chen F, Chen Z, Zheng M. Tim-3 expression on peripheral T cell subsets correlates with disease progression in hepatitis B infection. *Virology* 2011;8:113.
144. Basu S, Dittel BN. Unraveling the complexities of cannabinoid receptor 2(CB2) immune regulation in health and disease. *Immunol Res* 2011;51(1):26–38.
145. Guillot A, Hamdaoui N, Bizy A, Zoltani K, Souktani R, Zafrani ES, et al. Cannabinoid receptor 2 counteracts interleukin-17-induced immune and fibrogenic responses in mouse liver. *Hepatology* 2014;59(1):296–306.
146. Teixeira-Clerc F, Belot MP, Manin S, Deveaux V, Cadoudal T, Chobert MN, et al. Beneficial paracrine effects of cannabinoid receptor 2 on liver injury and regeneration. *Hepatology* 2010;52(3):1046–59.
147. Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008;134(6):1655–69.
148. Safadi R, Ohta M, Alvarez CE, Fiel MI, Bansal M, Mehal WZ, et al. Immune stimulation of hepatic fibrogenesis by CD8 cells and attenuation by transgenic interleukin-10 from hepatocytes. *Gastroenterology* 2004;127(3):870–82.
149. Melhem A, Muhanna N, Bishara A, Alvarez CE, Ilan Y, Bishara T, et al. Anti-fibrotic activity of NK cells in experimental liver injury through killing of activated HSC. *J Hepatol* 2006;45(1):60–71.



How Does the COVID-19 Pandemic Affect School-Age Children?

COVID-19 Pandemisi Okul Çağı Çocuklarını Nasıl Etkiliyor?

Gül Yücel¹, Elcin Balcı²

¹Department of Pedodontics, Faculty of Dentistry; ²Department of Public Health, Faculty of Medicine, Erciyes University, Kayseri, Turkey

To The Editor,

COVID-19 pandemic, which affects the whole world, is a global crisis element today, and it affects almost every age group in different ways. Health problems caused by the transmission of the virus, impoverishment as a result of the impact of the global economy, quarantine practices and the psychological and physical consequences arising from the closure of schools are striking in childhood.

According to the report of UNESCO, since the start of the COVID-19 outbreak, schools have closed full-time in 31 countries with more than 800 million students worldwide (more than half of the student population in the world), and significant changes ranging from reduced or part-time academic programs are continuing in 48 countries¹. As a result, many educational institutions try to continue their programs as online education. Considering that the socioeconomic conditions of each student are not equal, problems arise in terms of internet infrastructure and access to technological devices which are necessary for distance education and differences among students are gradually increasing. This situation causes academic activities to lag and students' interest in the lesson decreases over time.

It has been reported that sitting in front of the computer for more than 4 hours causes musculoskeletal pain such as shoulder, back and neck pain². In addition, as a result of prolonged screen exposure, the risk of internet use becoming an addiction rather than a need³. Studies have reported that internet addiction, which is a major problem for today's children, can be accompanied by substance use, attention deficit hyperactivity disorder, social anxiety, and depression. Parents should be very careful in this period in terms of comorbid conditions^{4,5}. Again, children who have been exposed to screens for a long time due to online education may encounter inconvenient images, videos or sites on the internet or may be exposed to cyberbullying. Children should be warned of pedophilia so that they must not share their personal information, images and videos, and visit inappropriate sites.

Since face-to-face education cannot be done due to the pandemic, the time spent with friends at school, the lack of social activities such as outdoor playing, lack of physical activity and quarantine practices increases the time spent at home and as a result, a more sedentary lifestyle emerges. This situation causes an increase in childhood obesity in the coming years and invites the increase in Type 2 diabetes and cardiovascular diseases in adulthood⁶. At the same time, the mental health of children who experience uncertainty about how long the pandemic will last and how it will end is affected so that their anxiety levels increase. This situation may pave the way for psychological disorders that progress with anxiety increase in the future.

During the COVID-19 pandemic, due to the disruption of the routine examinations of children with chronic systemic diseases, exacerbations of the disease may be missed and there may be difficulties in accessing treatment. Children may have to face permanent problems of their existing systemic diseases. In addition, different outbreaks may occur in societies as a result of a decrease in immunization rate due to the inability to access preventive health services. At the same time, disruptions may occur in the treatment and education of children with special needs.

İletişim/Contact: Gül Yücel, Department of Pedodontics, Faculty of Dentistry, Erciyes University, Kayseri, Turkey • **Tel:** 0555 261 12 52 •
E-mail: drgulyucel@gmail.com • **Geliş/Received:** 09.03.2021 • **Kabul/Accepted:** 23.03.2021

ORCID: Gül Yücel, 0000-0001-7152-1127 • Elçin Balcı, 0000-0003-3203-198X

Although health problems such as hospitalization and staying in intensive care due to COVID-19 are less common in childhood compared to adults, the situation is traumatic for children who lose their relatives for this reason. In the Ebola epidemic in 2015, it was reported that at least 16.600 children in Africa lost one of their parents or caregivers, and 3.600 children lost both parents⁷. Therefore, it can be thought that feelings of hopelessness, despair, fear of death and loneliness increase significantly in children. In addition, it is thought that the rate of exposure to domestic violence has increased within the scope of quarantine measures. In this period, such acts of violence are more likely to occur as a result of increased stress and anxiety levels due to families staying at home for a long time⁸. Every precaution should be taken to protect children from physical, emotional and sexual abuse.

As a result, during the pandemic period, the mental health of children should be closely taken care of, all kinds of conditions that could harm them should be determined and necessary security measures should be taken. Their worries should be reduced by answering the questions about the disease, and the time spent with the family should be increased. Screen exposure and time spent without physical activity should be reduced as much as possible.

Conflict of Interest

None.

Financing Support

None.

References

1. UNESCO figures show Two thirds of an academic year lost on average worldwide due to Covid-19 closures UNESCO.
2. Ben Ayed H, Yaich S, Trigui M, Ben Hmida M, Ben Jemaa M, Ammar A, Jedidi J, Karray R, Feki H, Mejdoub Y, Kassis M, Damak J. Prevalence, Risk Factors and Outcomes of Neck, Shoulders and Low-Back Pain in Secondary-School Children. *J Res Health Sci* 2019;26;19(1):e00440. PMID: 31133629; PMCID: PMC6941626.
3. Kuss DJ, Griffiths MD, Karila L, Billieux J. Internet addiction: a systematic review of epidemiological research for the last decade. *Curr Pharm Des* 2014;20(25):4026–52. doi: 10.2174/13816128113199990617. PMID: 24001297.
4. Weinstein A, Lejoyeux M. Internet addiction or excessive internet use. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2010;36(5):277–83. doi: 10.3109/00952990.2010.491880. PMID: 20545603.
5. Jorgenson AG, Hsiao RC, Yen CF. Internet Addiction and Other Behavioral Addictions. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2016;25(3):509–20. doi: 10.1016/j.chc.2016.03.004. Epub 2016 Apr 11. PMID: 27338971.
6. Weihrauch-Blüher S, Wiegand S. Risk Factors and Implications of Childhood Obesity. *Curr Obes Rep* 2018;7(4):254–259. doi: 10.1007/s13679-018-0320-0. PMID: 30315490.
7. More than 16, 000 children lost parents or caregivers to Ebola - many are taken in by the communities: UNICEF | Africa Renewal.
8. Aşkın R, Bozkurt Y, Zeybek Z. Covid-19 Pandemisi: Psikolojik etkileri ve terapötik müdahaleler. *İstanbul Ticaret Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi Covid-19 Sosyal Bilimler Özel Sayısı Yıl:19 Sayı:37 Bahar (Özel Ek)*. s. 304–318.

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE

| | |
|--|-----|
| Kadınların Genital Hijyene İlişkin Davranışlarının Belirlenmesi 1 Determination of Genital Hygiene Behaviors of Women <i>Duygu Akca, Rukiye Türk</i> doi: 10.5505/kjms.2021.30633 | 1 |
| Can Total Antioxidant Capacity Predict Clomiphene Citrate Resistance in Polycystic Ovary Syndrome Patients? 10 Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Total Antioksidan Düzeyi Klomifen Sitrat Direncini Öngörebilir mi? <i>Hasan Cılıç</i> doi: 10.5505/kjms.2021.25991 | 10 |
| Pasif Sigara İçici Bebeklerde Serum Antioksidan Vitamin Düzeyleri ve Beslenme Tipiyle İlişkisi 16 The Relationship Between Serum Antioxidant Vitamin Levels and Type of Nutrition in Passive Smoker Infants <i>Döndü Ülker Üstebay, Handan Alp, Sefer Üstebay</i> doi: 10.5505/kjms.2021.90692 | 16 |
| Yaşlılarda Obezite Cerrahisi 23 Bariatric Surgery in Elderly Patients <i>Fatih Çiftçi, Turgut Anuk</i> doi: 10.5505/kjms.2021.24540 | 23 |
| Doğu Anadolu Bölgesi Gelişimsel Kalça Displazisi Rastlantısal İnsidans Çalışması 27 Incidental Incidence Study of Developmental Dysplasia of Hip in Eastern Anatolia Region <i>Sultan Tuna Akgöl Gür, Mehmet Cenk Turgut, Ahmet Köse, Serdar Toy</i> doi: 10.5505/kjms.2021.37132 | 27 |
| Eyde Bakım Biriminden Hizmet Alan Hastaların Yakınlarında Ruhsal Sağlık Durumunun ve Bakım Yükünün İncelenmesi 31 Investigation of the General Mental Health Status and Caregiver Burden of Relatives of Patients Using Home Care Services <i>Rıdvan Doğan, Nevin Onan</i> doi: 10.5505/kjms.2021.07992 | 31 |
| Retroaortik Sol Renal Ven Basit Renal Kist Oluşumunda Predispozan Bir Faktör mü? 40 Is Retroaortic Left Renal Vein a Predisposing Factor in Simple Renal Cyst Formation? <i>Hasan Erdoğan</i> doi: 10.5505/kjms.2021.28003 | 40 |
| Prenatal Dönemdeki Gebe Kadınların Gebeliğe ve Anneliğe Uyumu ile İlişkili Faktörler 45 Factors Associated with Pregnancy and Maternity Adjustment of Pregnant Women in the Prenatal Period <i>Pınar Döner Güner, Hande Bölükbaşı, Elif Tezcan, İlay Gözükara, Ali Ulvi Hakverdi, Cahit Özer</i> doi: 10.5505/kjms.2021.76768 | 45 |
| Gebe Okulları Doğum Korkusunu Azaltmada Etkili Bir Uygulama mıdır? 52 Is Pregnant Schools an Effective Application in Reducing Fear of Birth? <i>Abdullah Tok, Hilal Sakallıoğlu</i> doi: 10.5505/kjms.2021.79989 | 52 |
| Ölivotol'un SHSY-5Y Nöroblastoma Hücrelerinin Proliferasyonu ve İnvazyonu Üzerindeki İnhibe Edici Etkileri 57 The Inhibitory Effects of Olivetol on Cell Proliferation and Invasion of SHSY-5Y Neuroblastoma Cells <i>Harun Un, Rüstem Anıl Ugan</i> doi: 10.5505/kjms.2021.56688 | 57 |
| Evaluation of Patients with Iron Toxicity in Emergency Department 63 Acil Servise Demir İntoksikasyonu Olan Hastaların Değerlendirilmesi <i>Ermine Emektar, Ozge Oztekin, Seda Dagar, Huseyin Uzunosmanoglu, Yunsur Cevik</i> doi: 10.5505/kjms.2021.75875 | 63 |
| In Patients with Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis, Effects of Hand Physical Features on Hand Function 68 Osteoartrit ve Romatoid Artritli Hastalarda Elin Fiziksel Özelliklerinin El Fonksiyonu Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi <i>Gulnihal Deniz, Ahmet Kavaklı, Ozen Kan Sikoglu, Ahmet Zafer Perilioglu, Yıldız Ece, Murat Ogeturk, Furkan Bilek</i> doi: 10.5505/kjms.2021.05935 | 68 |
| Nefroloji Polikliniğinde Hiperpotasemi Saptanan Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri 76 Clinical and Laboratory Features of Patients with Hyperpotasemia in Nephrology Outpatient Clinic <i>Didem Eroğlu Divriklioğlu, Erkan Sengül</i> doi: 10.5505/kjms.2021.35556 | 76 |
| What Has Changed in the Indications and Outcomes of Cervical Mediastinoscopy for Mediastinal Staging in Non-small Cell Lung Cancer Over the Years? 82 Yıllar İçerisinde Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinin Mediastinal Evrelemesinde, Servikal Mediastinoskopi Endikasyonu ve Sonuçlarında Neler Değişti? <i>Volkan Erdoğan, Yunus Aksoy, Atilla Pekcolaklar, Muzaffer Metin</i> doi: 10.5505/kjms.2021.87513 | 82 |
| Opere Edilen Lomber Disk Hernili Hastalarda Sagittal Denge Parametreleri ile Herniasyon Seviyesi Arasındaki İlişki 89 Correlation Between Sagittal Balance Parameters and Herniation Levels in Patients Operated for Lumbar Disc Herniation <i>Safiye Kafadar, İnan Gezgün, Seyho Cem Yücetaş</i> doi: 10.5505/kjms.2021.88786 | 89 |
| OLGU SUNUMU / CASE REPORT | |
| Aynı Kitle İçerisinde Dermatofibrosarkom Protuberans ve Miksofibrosarkom, Çok Nadir Olgu Sunumu 94 Dermatofibrosarcoma Protuberans and Myxofibrosarcoma in the Same Mass, Very Rare Case Report <i>Elif Gökçe Devicioğlu, Nazlı Sena Şeker</i> doi: 10.5505/kjms.2021.03708 | 94 |
| DERLEME / REVIEW | |
| Beslenme Durumunun ve Beslenme ile İlişkili Bazı Hastalıkların Saptanmasında Boyun Çevresi Ölçümü 100 Neck Circumference Measurement in Determination of Nutritional Status and Some Nutrition Related Diseases <i>Hatice Merve Bayram, Zehra Margot Çelik, Fatma Esra Güneş</i> doi: 10.5505/kjms.2021.60476 | 100 |
| Karaciğer Fibrozisinde Sitokinlerin Rolü 111 Role of Cytokines in Liver Fibrosis <i>Merve Anapalı, Eda Balkan</i> doi: 10.5505/kjms.2021.75537 | 111 |
| EDİTÖRYAL / EDITORIAL | |
| How Does the COVID-19 Pandemic Affect School-Age Children? 123 COVID-19 Pandemişi Okul Çağı Çocuklarını Nasıl Etkiliyor? <i>Gül Yücel, Elcin Balci</i> doi: 10.5505/kjms.2021.39297 | 123 |