

e-ISSN:2146-409X



SAKARYA
TIP DERGİSİ
MEDICAL JOURNAL

Cilt / Vol: 11

Sayı / Issue: 3

Eylül / September. 2021



Dergimizin değerli okuyucuları,

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

Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER
Editör

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

BAŞ EDİTÖR
Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER

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

BİYOİSTATİSTİK EDİTÖRÜ
Doç. Dr. Ünal ERKORKMAZ

İNGİLİZCE EDİTÖRÜ
Uzm. Dr. Mustafa Baran İNCİ

KAPAK TASARIM DİZGİ
Öğr. Gör. Selçuk SELANİK

SEKRETERYA
Arş. Gör. Mine KESKİN

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

YAYINCI
Sakarya Üniversitesi
Sakarya üniversitesi Esentepe Kampüsü 54187 / SAKARYA

ULUSLARARASI BİLİMSEL DANIŞMA KURULU

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



General Information:

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

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

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

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

Scientific Policies and Ethics Responsibility:

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

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

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

Review Process:

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

Copyright Statement:

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

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

Statistical Note:

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

Article Sections:

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

Original Research Articles:

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

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

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

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

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

Results Discussion References

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

Case Report/Series Articles:

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

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

Introduction Case Report Discussion References

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

Review Articles:

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

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

Introduction

Topic related titles Conclusion References

Letter to the Editor:

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

Keywords:

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

References:

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

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

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

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

Figures, Pictures, Tables and Graphics:

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

Conflict of Interest:

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

Acknowledgment:

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

Checklist for Submitted Articles:

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

Manuscripts lacking any of the above elements will be rejected from the review process.

DERGİ HAKEM HEYETİ

Prof Dr Koray Ak	Doç. Dr. Müjgan Ercan Karadağ
Prof. Dr. Bahri Teker	Doç. Dr. Pınar Öngürü
Prof. Dr. Mustafa Kösecik	Doç. Dr. Necati Tatarlı
Prof. Dr. Ali Nihat Annakkaya	Dr. Öğr. Üyesi Murat Öz Saraç
Prof. Dr. Ayhan Sarıtış	Dr. Öğr. Üyesi Emre Yılmaz
Prof. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu	Dr. Öğr. Üyesi M.Fatih Aydın
Prof. Dr. Aytekin Kaymakçı	Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Fatih Orhan
Prof. Dr. Turan Yıldız	Dr. Öğr. Üyesi Işıl Eser Şimşek
Prof. Dr. Ufuk Berberoğlu	Dr. Öğr. Üyesi Esra Yücel(Özek)
Prof. Dr. Muhsin Akbaba	Dr. Öğr. Üyesi Bülent Özlek
Prof. Dr. Ender Güçlü	Dr. Öğr. Üyesi Zülfünaz Özer
Prof. Dr. Murat Ünal	Dr. Öğr. Üyesi Semra Köse
Prof. Dr. Nihat Sapan	Dr. Öğr. Üyesi Nuray Bilge
Prof. Dr. Cevdet Duran	Dr. Öğr. Üyesi Güle Çınar
Prof. Dr. Adnan İncebiyık	Dr. Öğr. Üyesi Yücel Gültekin
Prof. Dr. Mehtap Yazıcıoğlu	Dr. Öğr. Üyesi Nihal Gördes Aydoğdu
Prof. Dr. Özcan Özdemir	Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Kar
Prof. Dr. Candan Öztürk	Dr. Öğr. Üyesi Okan Özkan
Prof. Dr. Mustafa Kösecik	Dr. Öğr. Üyesi Şükriye Özde
Prof. Dr. Melahat Akdeniz	Dr. Öğr. Üyesi Şevin Demir
Prof. Dr. Hüseyin Bakkaloglu	Dr. Öğr. Üyesi Tahir Öztürk
Doç. Dr. Can Türkler	Dr. Öğr. Üyesi Bilgehan Çatal
Doç. Dr. İbrahim Caner	Dr. Öğr. Üyesi Aysel Kaya Tekeşin
Doç. Dr. Volkan Öter	Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Yıldırım
Doç. Dr. Nagihan Bilal	Dr. Öğr. Üyesi Selen Güçlü Durgun
Doç. Dr. Mustafa Ceylan	Dr. Öğr. Üyesi Funda Demirtaş Korkmaz
Doç. Dr. Yavuz Tokgöz	Dr. Öğr. Üyesi Göktuğ Şirin
Doç. Dr. Serhat Güler	Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Avni Solgun
Doç. Dr. Zehra Dilek Kanmaz	Dr. Öğr. Üyesi Zühal Örnek
Doç. Dr. Gülfıdan Aras	Uzm. Dr. İlhan Yıldırım
Doç. Dr. Mehmet Asıl	Uzm. Dr. Ömer Sofulu
Doç. Dr. Murat Tulmaç	Uzm. Dr. Ömer Taşbulak
Doç. Dr. Hikmet Turan Süslü	Uzm. Dr. Özgür Baysal
Doç. Dr. Regayip Zehir	Op. Dr. Numan Kökten
Doç. Dr. Kamil Şahin	
Doç. Dr. Hasan Tahsin Gözdaş	
Doç. Dr. Gürkan Çıkım	

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLES (473-668)

- 473 **Ventricular Repolarization Variability in Children Diagnosed with COVID-19**
Covid-19 Tanısı Alan Çocuklarda Ventriküler Repolarizasyon Değişkenliği
Pınar Dervisoglu, Taliha Oner, Bahri Elmas, Onur Bircan
- 479 **COVID-19 Pandemisinde Acil Servise Başvuran Hastaların Kan Parametrelerinin Hastalığı Öngörmekteki Başarısının Değerlendirilmesi**
Evaluation of the Blood Parameters Success in Predicting the COVID-19 Patients Applying to the Emergency Room in the COVID-19 Pandemic
Fatih Güneysu, Ensar Durmuş, Yusuf Yürümez
- 489 **Çocuk Acil Servisinin En Küçük Misafirleri:Yenidoğanlar**
Newborns: The Little Guests in Pediatric Emergency Department
Öznur Eser, Aysun Boğa, Sümeyra Gedik Çalışkan, Ezgi Nafle Sayman, Mehmet Cengiz, Şirin Güven
- 496 **Delî Bal Tüketim Sebepleri**
Causes of Mad Honey Consumption
Ercan Aydın, Mehmet Yıldırım, Altuğ Ösken, Salih Şahinkuş, Ahmet Bilal Genç, Selçuk Yaylacı
- 500 **Evaluation of COVID-19 Patients Complaining of Balance Disorders with the Dizziness Handicap Inventory**
Denge Bozukluğu Bulunan COVID-19 Hastalarının Baş Dönmesi Engellilik Envanteri ile Değerlendirilmesi
Oğuz Kadir Eğilmez, Müge Özçelik Korkmaz, Mehmet Güven
- 507 **İç Hastalıkları Kliniğinde Tedavi Edilen Geriatrik Hastaların Değerlendirilmesi**
Evaluation of Geriatric Patients Treated in Internal Medicine Clinic
Türkan Paşalı Kilit, Kevser Onbaşı, Aydan Akalın
- 516 **Antagonist/Agonist İn Vitro Fertilizasyon Sikluslarında Hcg Günü Serum Progesteron Konsantrasyonu ile Oosit Maturasyonu, Embriyo Kalitesi ve İmplantasyon Başarısı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi**
Antagonist/Agonist In Vitro Fertilization Cycles Investigation of The Relationship Between Hcg Day Serum Progesterone Concentration and Oocyte Maturation, Embryo Quality and Implantation Success
Özcan Budak, Songül Doğanay, Seda Özküler, Nermin Akdemir, Nurettin Cengiz, A. Serhan Cevrioğlu
- 523 **Altered Serum Chitotriosidase Activity and Irisin Level in Obese Children**
Obez Çocuklarda Değişen Serum Kitotriosidaz Aktivitesi ve İrisin Düzeyi
Ferit Durankuş, Evrim Şenkal, Ramazan Durankuş, Eda Sünnetçi Silistre, Oya Sayın, Nihan Potas, Yakup Albayrak
- 533 **The Relationship Between Health Literacy Level of Pregnant Women and COVID 19 Knowledge, Attitudes and Behaviors**
Gebe Kadınların Sağlık Okuryazarlığı Düzeyinin COVID 19 Bilgi, Tutum ve Davranışlarıyla İlişkisi
Mehmet Doğan, Fatma Özdemir
- 542 **Meslek Yüksekokulu Öğrencilerinin Sigara Alışkanlıkları, İlgili Etmenler ve Sigara Konusundaki Bilgi Düzeyleri**
Smoking Habits of Vocational School Students, Related Factors and Their Knowledge Level on Smoking
Özgür Çelik, Figen Kadakal, Ergin Sarar, Sema Saraç, Ece Özdemir Babavatan
- 554 **Bir Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Çıkan Adenovirüs Konjonktiviti Salgınının Analizi**
Analysis of Adenovirus Conjunctivitis Outbreak in the Neonatal Intensive Care Unit
Meltem Karabay, Hande Toptan, Ertuğrul Güçlü, Burçin Çakır, İbrahim Caner
- 561 **Clinical and Laboratory Characteristics of Patients with Infective Endocarditis: A Single-Center Experience**
Enfektif Endokardit Hastalarının Klinik ve Laboratuvar Özellikleri: Tek Merkez Deneyimi
Sümeyye Kazancıoğlu, Esragül Akıncı, Burcu Özdemir, Aliye Baştuğ, Adalet Aypak, Hürrem Bodur
- 571 **D Vitamini Eksikliği Olan Yetişkinlerde Paraoksonaz ve Arilesteraz Aktiviteleri**
Paraoksonase and Arylesterase Activities In Adults with Vitamin D Deficiency
Filiz Alkan Baylan, Metin Kılınç, Yeliz Doboğlu, Hatice Sağer
- 576 **Kolistin ve Böbrek Yetmezliği İlişkisi: Tek Merkez Deneyimi**
Colistin and Renal Failure: Single Center Experience
Havva Kocayığıt, Kezban Özmen Süner, Özge Pekşen, Halil Kızıllık, Ali Fuat Erdem
- 583 **Siber Zorbalk Üçgeni Ölçeği: Geçerlilik ve Güvenirlik Çalışması**
Cyber Bullying Triangle Scale: Validity and Reliability Study
Emine Zahide Özdemir, Murat Bektaş
- 593 **The Effect of The Thrombolytic Treatment on Inflammatory Markers in Male Patients with Pulmonary Thromboembolism**
Pulmoner Tromboembolisi Olan Erkek Hastalarda Trombolitik Tedavinin İnflamatuvar Belirteçler Üzerindeki Etkisi
Hüseyin Oren, Ayhan Coşgun
- 601 **Mortality in Acute Arterial Mesenteric Ischemia: A Single-Center Experience**
Akut Arteriyel Mezenterik İskemide Mortalite: Tek Merkez Deneyimi
Guner Cakmak, Kayhan Ozdemir, Baris Mantoglu, Merve Yiğit, Ugur Can Dulger
- 608 **Hemşirelik Bölümünde Okuyan Öğrencilerin Özgencilik Düzeyinin Kan Bağışı Tutumuna Etkisi**
The Effect of Altruism Level of Students in the Nursing Department on the Attitudes of Donating Blood
Bahar Çiftçi, Gülcan Bahçecioglu Turan

- 616 **The Frequencies and Clinical Correlates of Neurological Symptoms in COVID-19**
COVID-19'da Nörolojik Semptomların Sıklığı ve Klinik Korelasyonlarının Araştırılması
Abdulkadir Tunç, Murat Alemdar, Meral Seferoğlu, Yonca Ünlübaş, Mustafa Karabacak, Sena Boncuk, Alper Eryılmaz, Tuna Eker
- 625 **The Role of MEG3 in the Activation of Toll Like Receptor 3 in Prostate Cancer Cells**
MEG3'ün Prostat Kanseri Hücrelerindeki Toll Benzeri Reseptör 3 Aktivasyonundaki Rolü
Merve Nur Ince, Asuman Devci Ozkan, Erhan Bezdegumeli, Ahmet Yasir Men, Bilge Nur Kucukacka, Gamze Guney Eskiler
- 631 **Deli Bal Zehirlenmesi Hastalarında Elektrokardiyografi Analizi**
Electrocardiography Analysis in Patients with Mad Honey Intoxication
Altuğ Ösken, Selçuk Yaylacı, Ercan Aydın, Neşe Çam
- 639 **The Effect of Clinical and Radiological Features on Prognosis in the Top of The Basilar Syndrome**
Baziller Tepe Sendromunda Klinik ve Radyolojik Bulguların Prognoz Üzerine Etkisi
Zeynep Özözen Ayas, Dilcan Kotan, Kiyasettin Asil
- 647 **Hereditör ve Ailesel Meme Kansellerinin Aile Öyküsü ile Klinikopatolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması; Tek Merkez Deneyimi**
Comparison of Family History and Clinicopathological Features of Hereditary and Familial Breast Cancers; Single Center Experience
Kayhan Özdemir, Merve Yiğit, Yasemin Anıl Eyüboğlu Tanrıverdi, Mine Urfalı, Belma Koçer
- 654 **Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Preterm Bebeklerde Retinol Metabolizması Değişkenlerinin Prematüre Retinopatisi ile İlişkisi**
The Relationship of Retinol Metabolism Variables with Retinopathy of Prematurity in Preterm Babies with Very Low Birth Weight
Kadir Şerafettin Tekgündüz, Dilara Dilek, Mustafa Kara, Mustafa Yıldırım, Sibel Ejder Tekgündüz
- 661 **Does The Surgical Approach Have an Impact On Treatment Outcomes and Complications in The Surgical Treatment of Pediatric Supracondylar Humeral Fractures?**
Pediatrik Suprakondiler Humerus Kırıklarının Cerrahi Tedavisinde Cerrahi Yaklaşımın Tedavi Sonuçları ve Komplikasyonları Üzerine Etkisi Var mıdır?
Fevzi Sağlam, Halil İbrahim Bekler

OLGU SUNUMU / CASE REPORTS (669-706)

- 669 **Araknoid Kistler ile İlişkili Subdural Hematomlar: İki Olgu Sunumu**
Subdural Hematoma Associated with Arachnoid Cyst: Reported of Two
Mustafa Kaya, Davut Ceylan, Tibet Kaçıra
- 675 **Çocuklarda Nadir Görülen Diyafragma Evantrasyonu**
Rarely Seen Diaphragmatic Eventration in Children
Öner Özdemir, Taha M. Daştan
- 680 **DRESS Syndrome After Lamotrigine Use in A Epilepsy Patient: A Case Report**
Epilepsi Hastasında Lamotrijin Kullanımından Sonra DRESS Sendromu: Bir Olgu Sunumu
Muhammet Mesut Nezir Engin, Özlem Kaya, Hacer Efnan Melek Arsoy, Serdar Pop, Öner Özdemir
- 687 **Eagle Sendromu: İki Olgu Sunumu**
Eagle Syndrome: Report of Two Cases
Mehmet Güven, Halil Elden, Ebru Mihriban Güven, Fatih Turan
- 693 **Pediatrik Hastada Görülen Akut Pankreatit: Olgu Sunumu**
Acute Pancreatitis in Pediatric Patient: A Case Report
Erkut Etçioğlu, Büşra Özoglu, İhsan Sarıkaya, Ahmet Talha Türkmen, Fatih Yıldız, Abdülkadir Aydın
- 698 **Total Diz Artroplastisi Sonrası Geç Dönemde Gelişen Peroneal Palsi: Vaka Sunumu**
Late Peroneal Palsy After Total Knee Replacement: Case Report
Kaya Turan, Haluk Çabuk, Osman Görkem Muratoğlu
- 702 **İnsan Bokavirüs'üne Bağlı Gelişen Bronşiolit**
Bronchiolitis Caused by Human Bocavirus
Öner Özdemir, Halime Çiçek

DERLEME / REVIEW (707-733)

- 707 **ERCP ve Biliyer Stentler: Hangi Stent Ne Zaman Kullanılmalı?**
ERCP and Biliary Stents: Which Stent Should Be Used When?
Aydın Şeref Köksal
- 716 **Ev Diyalizine Yönelik Yapılan Ekonomik Değerlendirme Çalışmalarının İncelenmesi**
Review of Economic Evaluation Studies for Home Dialysis
Hüseyin Demir, Pınar Yalçın Balçık
- 727 **Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz (G6PD) Eksikliğine Bağlı Hemolitik Anemi**
Hemolytic Anemia Due To Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD) Defect
Mehmet Fatih Orhan

EDİTÖRE MEKTUP / LETTER TO THE EDITOR (734-736)

- 734 **NSAIDs' Use In Covid-19 Disease**
Covid-19 Hastalığında Nsaid'lerin Kullanımı
Ayşegül Pala, Elif Şeker, Öner Özdemir

Ventricular Repolarization Variability in Children Diagnosed with COVID-19

Covid-19 Tanısı Alan Çocuklarda Ventriküler Repolarizasyon Değişkenliği

Pınar Dervisoglu¹, Taliha Oner², Bahri Elmas³, Onur Bircan³

¹ Sakarya University Medical Faculty Department of Pediatric Cardiology

² University of Health Sciences Ümraniye Training and Research Hospital Department of Pediatric Cardiology

³ Sakarya University Medical Faculty Clinic of Pediatrics

Yazışma Adresi / Correspondence:

Pınar Dervisoglu

Adnan Menderes street, Sakarya University Medical Faculty Department of Pediatric Cardiology, Sakarya, Turkey

T: +90 505 923 19 60

E-mail : pdervisoglu@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 24.05.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 23.08.2021

Orcid :

Pınar Dervisoglu <https://orcid.org/0000-0001-5726-0362>

Taliha Oner <https://orcid.org/0000-0002-3581-8510>

Bahri Elmas <https://orcid.org/0000-0001-9034-6109>

Onur Bircan <https://orcid.org/0000-0002-0920-7652>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(3):473-478) DOI: 10.31832/smj.942057

Abstract

Introduction	Although the childhood clinic of COVID-19 is more innocent than adults, its unknown aspects continue to cause concern among pediatricians. One of these unsettling aspects is the cardiovascular system effects. We investigate the role of ventricular repolarization parameters in predicting arrhythmia risk in pediatric COVID-19.
Materials and Methods	Twelve-channel surface electrocardiograms of a total of 166 participants, including children diagnosed with COVID-19 and healthy controls, were analyzed. The QT interval, corrected QT interval, QTc dispersion, Tpeak-Tend, Tp-e dispersion, Tp-e / QT and Tp-e / QTc ratio were calculated. The correlations between ventricular repolarization parameters and laboratory values were examined.
Results	In our study, the COVID-19 patients had a significantly longer Tpeak-Tend (64.51 ± 8.64 and 57.62 ± 7.96 ; $p < 0.001$), Tp-e dispersion (21.77 ± 6.4 and 18.01 ± 6.78 ; $p < 0.001$), and corrected QT interval (393.18 ± 20.06 and 380 ± 22.3 ; $p < 0.001$) duration than the control group. There was a significantly higher Tp-e / QT ratio (0.17 ± 0.02 and 0.15 ± 0.02 ; $p < 0.001$), Tp-e / QTc ratio (0.16 ± 0.02 and 0.15 ± 0.02 ; $p < 0.001$) in group with COVID-19 than the controls. In addition a positive correlation was found between Tpeak-Tend interval, Tp-e dispersion and white blood cells in the group with SARS CoV2 infection.
Conclusion	Evaluating these ventricular repolarization parameters in pediatric SARS CoV2 infection may be useful in predicting the risk of ventricular arrhythmia.
Keywords	COVID-19; child; ventricular repolarization abnormality

Öz

Amaç	COVID-19'un çocukluklardaki kliniği, yetişkinlere kıyasla daha masum seyretse de bilinmeyen yönleri pediatristler arasında endişe yaratmaya devam ediyor. Bu tedirgin edici yönlerinden biri de kardiyovasküler sistem etkileridir. Biz de bu çalışmada pediyatrik COVID-19'da aritmi riskini tahmin etmede ventriküler repolarizasyon parametrelerinin rolünü araştırmayı amaçladık.
Yöntem ve Gereçler	COVID-19 teşhisi konan çocuklar ve sağlıklı kontroller dahil olmak üzere toplam 166 katılımcının on iki kanallı yüzey elektrokardiyogramı analiz edildi. Tp-e intervali, Tp-e dispersiyonu, Tp-e / QT oranı, Tp-e / QTc oranı, QT intervali, QTc intervali ve QTc dispersiyonu değerleri hesaplandı. Ventriküler repolarizasyon parametreleri ile laboratuvar değerleri arasındaki korelasyonlar incelendi.
Bulgular	Çalışmamızda, COVID-19 hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede uzamış Tpeak-Tend (64.51 ± 8.64 ve 57.62 ± 7.96 ; $p < 0.001$), Tp-e dispersiyonu (21.77 ± 6.4 ve 18.01 ± 6.78 ; $p < 0.001$), ve corrected QT intervali (393.18 ± 20.06 ve 380 ± 22.3 ; $p < 0.001$) saptandı. COVID-19 olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek Tp-e / QT oranı (0.17 ± 0.02 'ye ve 0.15 ± 0.02 ; $p < 0.001$) ve Tp-e / QTc oranı (0.16 ± 0.02 'ye ve 0.15 ± 0.02 ; $p < 0.001$) vardı. Ayrıca SARS CoV2 enfeksiyonu olan grupta Tpeak-Tend aralığı, Tp-e dispersiyonu ve beyaz kan hücreleri arasında pozitif korelasyon bulundu.
Sonuç	Pediyatrik COVID-19 hastalarında bu ventriküler repolarizasyon parametrelerinin değerlendirilmesinin ventriküler aritmi riskini tahmin etmede faydalı olabileceğine inanıyoruz.
Anahtar Kelimeler	COVID-19; çocuk; ventriküler repolarizasyon anormalliği

INTRODUCTION

A new type of coronavirus infection emerged in China. In a very short period of time, this disease spread to almost all countries of the world. Like other members of the coronaviridae family, the SARS-CoV-2 virus enters the cell through the angiotensin converting enzyme 2 receptor (ACE-2). After viral replication, ACE-2 receptor is down-regulated and increased angiotensin 2 release causes clinical symptoms such as pulmonary edema and respiratory distress. We observed that SARS-CoV-2 affected adults more than children and the clinical course progressed more seriously. It is thought that the milder course of the disease in children compared to adults may be due to higher ACE-2 activity than adults.¹ Although the main targets of COVID-19 are the airways and lungs, significant cardiac involvement has been reported with an impact on prognosis. In one study, cardiac involvement was reported 12% in adults with COVID-19 and in another study, arrhythmia and myocardial damage were reported as 16.7% and 7.2%.^{2,3} Studies have shown that pre-existing cardiovascular disease in people have higher mortality with COVID-19. Therefore, there has been a growing awareness of the cardiovascular symptoms of COVID-19 and the negative impact of cardiovascular involvement on prognosis. Some electrocardiographic changes have been reported in COVID-19 patients. There are not many pediatric studies showing the true prevalence of these abnormalities. Ventricular repolarization is one of the important mechanisms of mortality in ventricular arrhythmias. QT interval, corrected QT interval (QTc) and QT dispersion (QTd) are used to determine ventricular repolarization abnormalities. In addition Tpeak-Tend (Tp-e), Tp-e / QT ratio, Tp-e / QTc ratio and Tp-e dispersion (Tp-ed) which are new parameters indicating the presence of ventricular repolarization, may also be used.⁴⁻⁷ This study investigated the role of new ventricular repolarization indicators in predicting the risk of arrhythmia in pediatric COVID-19.

MATERIALS and METHODS

This study is a cross-sectional descriptive study. The study

included total 83 children aged 0-18 years who were positive for COVID-19 RT-PCR and the same number, gender and age of children who were found healthy according to their examinations. The physical examinations of the participants were performed and blood samples were taken for biochemical values. Complete blood count, coagulation parameters, serum troponin value, aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase values were analyzed from the blood samples. The vital signs were recorded. Twelve-channel surface electrocardiograms (ECGs) of all patients were evaluated. The exclusion criteria for study were history of cardiac surgery, congenital anomalies, ventricular dysfunction, heart failure, presence of arrhythmia, electrolyte abnormalities. This study was designed in accordance with the Declaration of Helsinki Principles and received approval from the Sakarya University Faculty of Medicine Ethics Committee on 22 September 2020. (Ethics no:71522473/050.01.04/485)

Electrocardiography

All children rested for ten minutes. The ECGs were recorded in 12 channels, at a speed of 50 mm/s and standardization of 1 mV/cm. The recordings were magnified in photoshop and then analyzed. From these records ventricular repolarization parameters were interpreted by the same specialist. The QT interval was defined as the distance between the beginning of the QRS complex and the point where the T wave returns to the isoelectric line. The QTc interval was set arighted according to the Fridericia formula.⁸ The difference between the maximum QT interval and the minimum QT interval was measured as QTd.⁹ The Tp-e interval was calculated from the distance from the peak of the T wave to the end of the T wave. The peak of the T wave was described as the highest point of the T wave. The end of the T wave was defined as the tangent intersecting the downslope of the T wave and the isoelectric line. Tp-ed was the difference between the maximum Tp-e interval and minimum Tp-e interval.¹⁰ For all parameters, the average of three measurements were used in the analysis.

Statistical analysis

Descriptive statistics were used to elucidate the general features of the participants. The distribution of numerical variables was determined with the Kolmogorov-Smirnov test. If the data were normally distributed, comparison was made using independent group t tests, but if the data were non normally distributed, the Mann-Whitney test was used. The chi-square test was used for comparison of groups consisting of categorical variables. The Pearson correlation coefficient for numerical variables with normal distribution; the Spearman correlation coefficient was used for non-normal distribution. In all analyzes, the statistical significance was accepted as $p < 0.05$.

RESULTS

The group with COVID-19 had 59% girls and 41% boys, while the control group had 56% girls and 44% boys. The mean age of the group with COVID-19 was $9.57 (\pm 5.74)$ year and the mean age of the controls was $9.3 (\pm 5.54)$ year. The control group had a statistically significantly lower QTc interval than the group with COVID-19 (380 ± 22.3 and 393.18 ± 20.06 ; $p < 0.001$), but there was no statistically significant difference in the QT interval between the two groups (369.35 ± 18.4 and 368.84 ± 21.78 ; $p = 0.874$) and QTc dispersion (34.55 ± 11.58 and 32.2 ± 9.67 ; $p = 0.168$). Tp-ed (18.01 ± 6.78 and 21.77 ± 6.4 ; $p < 0.001$), Tp-e interval (57.62 ± 7.96 and 64.51 ± 8.64 ; $p < 0.001$), Tp-e/QT ratio (0.15 ± 0.02 and 0.17 ± 0.02 ; $p < 0.001$), and Tp-e/

QTc ratio (0.15 ± 0.02 and 0.16 ± 0.02 ; $p < 0.001$) were statistically significantly lower in the controls compared to the group with SARS CoV2 infection (Table 1). There was a significant positive correlation between Tp-e interval, Tp-ed, and white blood cells ($r = 0.248$, $p = 0.024$ and $r = 0.289$, $p = 0.008$). In addition, there was a correlation between lymphocyte, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, troponin and Tp-e, Tp-ed, Tp-e/QT ratio, and Tp-e/QTc ratio. Prothrombin time and international normalized ratio were correlated with Tp-e/QT ratio, Tp-e/QTc ratio and Tp-e interval. These correlation results are shown in Table 2, and the hematological parameters and laboratory findings in the COVID-19 population are shown in Table 3.

Table 1. The demographic and ECG characteristics of the groups

	COVID-19(n = 83)	Control (n = 83)	p value
Gender (M/F)	44/39	47/36	0.960
Age (year)	11.20 (11.13)	12 (10.88)	0.720
QT, ms	369.35 ± 18.4	368.84 ± 21.78	0.874
QTc, ms	393.18 ± 20.06	380 ± 22.3	<0.001
cQTd, ms	34.55 ± 11.58	32.2 ± 9.67	0.168
Tp-e interval, ms	64.51 ± 8.64	57.62 ± 7.96	<0.001
Tp-e dispersion, ms	21.77 ± 6.4	18.01 ± 6.78	<0.001
Tp-e/QT, ms	0.17 ± 0.02	0.15 ± 0.02	<0.001
Tp-e/QTc, ms	0.16 ± 0.02	0.15 ± 0.02	<0.001

Parameters were expressed as mean \pm Standard deviation and median. Student's t, Mann-Whitney U tests and χ^2 were performed. Data are given as mean \pm SD, median (IQR), M=Male; F=Female; ms: milliseconds; QTc: corrected QT interval; QTd: QT dispersion, the difference between the maximum and minimum QT intervals; cQTd: corrected QT dispersion; Tp-e: T-peak to T-end interval.

Table 2. The results of the correlation analyses between new VR indicators and hematological, biochemical parameters

	Tp-e interval, ms		Tp-e/QT, ms		Tp-e/QTc, ms		Tp-e dispersion, ms	
	r	p	r	p	r	p	r	p
WBC 10^3 uL	0.248	0.024	0.203	0.066	0.210	0.056	0.289	0.008
LYM 10^3 uL	0.363	<0.001	0.311	0.004	0.352	<0.001	0.268	0.014
AST, IU/L	0.416	<0.001	0.400	<0.001	0.402	<0.001	0.432	<0.001
ALT, IU/L	0.279	0.011	0.335	0.002	0.310	0.005	0.347	<0.001
Troponin ng/L	0.218	0.050*	0.267	0.015*	0.219	0.048*	0.361	<0.001
PT sec	0.240	0.036	0.301	0.008	0.279	0.014		
INR	0.229	0.044	0.269	0.017	0.249	0.028		

Pearson and Spearman correlation tests were performed and p value<0.05 was considered significant.
 *Spearman correlation
 Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; INR, international normalized ratio; LYM, lymphocyte count; PT, prothrombin time; VR, ventricular repolarization; WBC, white blood count

Table 3. Descriptive statistics of laboratory findings in the pediatric COVID-19 population.

Parameters	COVID-19 (n = 83)
WBC, 10 ³ uL	6.34 (14.58)
LYM, 10 ³ uL	2.16 (13.29)
AST, IU/L	27.50 (83.00)
ALT, IU/L	12.50 (35.00)
Troponin ng/L	0.40 (53.40)
PT, sec	11.47 ± 2.60
APTT, sec	26.86 ± 3.49
INR	1.12 ± 0.26

Data are given as mean ± standart deviation and median (inter quartile range)
 Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; APTT activated partial thromboplastin time; INR, international normalized ratio; PT, prothrombine time; LYM, lymphocyte count; WBC, white blood count

DISCUSSION

The SARS-CoV-2 infection, which entered our lives in December 2019, spread rapidly all over the world and there are many unknown aspects. Serious fatal cardiovascular complications have been shown in SARS-CoV-2 infection, which reveal the association between cardiac involvement and poor prognostic outcomes. Our knowledge of SARS-CoV-2 is based on our experiences with other members of the family. Malignant arrhythmias are common in SARS-CoV infection.¹¹ In a recent SARS-CoV-2 study, arrhythmia was present in 16.7% of patients. Arrhythmias in COVID-19 may complicate the clinical course of the disease and worsen its prognosis.³ Ventricular repolarization abnormalities play an important role in malignant arrhythmias. Parameters such as the T wave, QT, QTc interval analysis are widely used to evaluate ventricular repolarization. Clinical studies show that heterogeneity in ventricular repolarization may trigger ventricular arrhythmias and this is very important for prognosis.^{12,13} The Tp-e interval is effective in demonstrating variability of ventricular repolarization in people with a normal QT interval.¹³ There are studies on the new myocardial repolarization index in structurally normal hearts in children.¹⁴ However, there have not been any studies on the association between

pediatric COVID-19 and ventricular repolarization variability. COVID-19 is thought to have a good prognosis in children, but mortality has also been reported. Based on this unknown aspect, we investigated the variability of ventricular repolarization in children with SARS-CoV-2 infection. In our study, the TP-e / QT, Tp-e / QTc, Tp-e and Tp-ed were lower in healthy controls compared to group with SARS-CoV-2. Therefore, we thought that children with COVID-19 infection may be at proarrhythmic risk. In fact, SARS-CoV-2 infection, like other similar viral infections, may cause proarrhythmic environment due to fever, stress, electrolyte disturbances. Especially systemic inflammation may cause arrhythmias by lowering the arrhythmogenic threshold. In many studies has been shown that inflammatory cytokines lead to prolongation of the QT interval by extending the action potential times of cardiomyocytes, especially through potassium and calcium channels.¹⁵⁻¹⁷ In addition, it has been reported that systemic inflammation may cause arrhythmia by disrupting the oxidative balance and triggering cell death.¹⁸ We showed a positive correlation between the Tp-e and Tp-e dispersion and white blood cells, we also showed a positive correlation between the Tp-e, Tp-ed, Tp-e/QT, Tp-e/QTc ratio and lymphocyte values. Similar to our study in a study with adults COVID-19, repolarization parameters were significantly longer compared to the healthy controls.¹⁹ Studies have shown that leukocytosis and lymphopenia / lymphocytosis are among common laboratory abnormalities in COVID-19 patients and also showed that the poor prognosis was in patients with leukocytosis.²⁰

The possible causes and mechanisms of arrhythmias due to inflammation are not fully understood yet. Myocardial dysfunction has been shown to trigger arrhythmia in different mechanism. It may be assumed that the inflammation seen in COVID-19 patients may impair myocardial function and result of this causing arrhythmia. Severe systemic inflammation, including infections, is known to cause reversible myocardial damage, leading arrhythmia. However, it remains to be established that mild to moderate

systemic inflammation may cause reversible myocardial damage and increase arrhythmia.²¹⁻²³

We showed our study that a positive correlation between the Tp-e interval, Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios and PT and INR in COVID-19 patients. Activation of the coagulation response may result in a predisposition to a variety of cardiac arrhythmias. A large-scale study demonstrated a strong and independent association of various hemostatic markers. Endothelial dysfunction and oxidative stress are thought to be potential indirect mechanisms underlying this relationship.²⁴

In our study no patient had a critical course, none of patient observed with arrhythmia and mortality. However the TP-e / QT and Tp-e / QTc ratio were higher, Tp-e and Tp-ed were longer in group with SARS-CoV-2 compared to the healthy control and a positive correlation was found between new ventricular repolarization parameters such as Tp-e interval, Tp-ed, Tp-e/QT, Tp-e/QTc and laboratory parameters such as AST, ALT, troponin levels.

In conclusion, pediatric COVID-19 is generally not critical, but we thought there might be ventricular repolarization abnormalities. Therefore, careful electrocardiographic monitoring might be used to detect arrhythmia. It is difficult to find exact results in the presence of all these uncertainties. We believe that evaluating these electrocardiographic repolarization parameters in addition to the QTc interval in pediatric COVID-19 will be useful in predicting the risk of ventricular arrhythmia. A large prospective study is needed to determine the usefulness of these parameters.

Highlights: Pediatric COVID-19 remains uncertain. Cardiovascular system disorders associated with mortality and morbidity. In these children, abnormalities were found in parameters indicating ventricular repolarization. We think that ventricular repolarization abnormalities may pose an arrhythmia risk in pediatric COVID-19.

Financial Support

No financial support was received for this research.

Conflicts of Interest

None declared.

Informed consent

Informed consent was obtained from all parents and individual participants.

Acknowledgement

Thanks for participants and our hospital staff.

Ethical approval

Ethics committee approval was given for this study from the Sakarya University Faculty of Medicine Ethics Committee on 22 September 2020 (Ethics no:71522473/050.01.04/485)

Professional editors have checked the English of this document. For a certificate, please see <http://www.textcheck.com/certificate/kvC0TE>

References

1. Patel NA. Pediatric COVID-19: Systematic review of the literature. *Am J Otolaryngol* 2020;41:102573.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
3. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-1069.
4. Kors JA, Ritsema van Eck HJ, van Herpen G. The meaning of the Tp-Te interval and its diagnostic value. *J Electrocardiol* 2008;41:575-80.
5. Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green J, T et al. T(p - e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol* 2008;41:567 -74.
6. Antzelevitch C, Sicouri S, Di Diego JM, Burashnikov A, Viskin S, Shimizu W et al. Does Tpeak Tend provide an index of transmural dispersion of repolarization? *Heart Rhythm* 2007;4:1114-1116.
7. Coşkun FY, Elboğa G, Altunbaş G, Vuruşkan E, Kaya B, Sucu M. Evaluation of ventricular repolarization features with Tp e, Tp e/QTc, JTc and JTd during electroconvulsive therapy. *J Electrocardiol* 2018;51:440-442.
8. Fridericia LS. Die systolendauer im elektrokardiogramm bei normalen menschen und bei herzkranken. *Acta Med Scand* 1920;53:469-86.
9. Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990;63:342-4.
10. Hevia CJ, Antzelevitch C, Barzaga TF, Sánchez MD, Balea FD, Zayas Molina R et al. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1828-1834.
11. Li SS, Cheng C, Fu C, Chan Y, Lee M, Chan WJ et al. Left ventricular performance in patients with severe acute respiratory syndrome: a 30-day echocardiographic follow-up study. *Circulation* 2003;108:1798-1803.
12. Panikkath R, Reinier K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Hattenhauer J, Mariani R et al. Prolonged Tpeak-to-tend interval on the resting ECG is associated with increased risk of sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:441-447.
13. Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990;63:342-44.
14. Das BB, Sharma J. Repolarization Abnormalities in Children with a Structurally Normal Heart and Ventricular Ectopy. *Pediatric Cardiology* 2004;25:354-6.
15. Antzelevitch C. Role of spatial dispersion of repolarization in inherited and acquired sudden cardiac death syndromes. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 2017;93:2024-2038.
16. Premer SB, Shah SJ, Goldberger JJ, Sauer A. Repolarization Heterogeneity: Beyond the QT Interval. *Journal of the American Heart Association* 2016;5:e003607.
17. Yan GX, Lankipalli RS, Burke JF, Musco S, Kowey PR. Ventricular repolarization components on the electrocardiogram: Cellular basis and clinical significance. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;42:401-409.
18. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HW, Verheugt FW, Wolbink GJ et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation* 1999;100:96-102.
19. Yenerçığ M, Arslan U, Doğduş M, Günel Ö, Öztürk Ç, Aksan G et al. Evaluation of electrocardiographic ventricular repolarization variables in patients with newly diagnosed COVID-19. *Journal of Electrocardiology* 2020;62:5-9.
20. Yamada T, Wakabayashi M, Yamaji T, Chopra N, Mikami T, Miyashita H et al. Value of leukocytosis and elevated C-reactive protein in predicting severe coronavirus 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020;509:235-243.
21. Yalta T, Yalta K. Systemic Inflammation and Arrhythmogenesis: A Review of Mechanistic and Clinical Perspectives. *Angiology* 2017;69:288-296.
22. Okazaki R, Iwasaki YK, Miyauchi Y, Hirayama Y, Kobayashi Y, Katoh T et al. Lipopolysaccharide induces atrial arrhythmogenesis via down-regulation of L-type Ca²⁺ channel genes in rats. *Int Heart J* 2009;50:353-363.
23. Court O, Kumar A, Parrillo JE, Kumar A. Clinical review: myocardial depression in sepsis and septic shock. *Crit Care* 2002;6:500-508.
24. Alonso A, Tang W, Agarwal SK, Soliman EZ, Chamberlain AM, Folsom AR. Hemostatic markers are associated with the risk and prognosis of atrial fibrillation: the ARIC study. *Int J Cardiol* 2012;155:217-222.

COVID-19 Pandemisinde Acil Servise Başvuran Hastaların Kan Parametrelerinin Hastalığı Öngörmedeki Başarısının Değerlendirilmesi

Evaluation of the Blood Parameters Success in Predicting the COVID-19 Patients Applying to the Emergency Room in the COVID-19 Pandemic

Fatih Güneysu, Ensar Durmuş, Yusuf Yürümez

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp A.B.D, Sakarya, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Fatih Güneysu

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Adapazarı / Sakarya/ Türkiye
T: +90 545 471 15 55 E-mail : fatihguneysu55@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 30.04.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 22.08.2021

Orcid :

Fatih Güneysu <https://orcid.org/0000-0002-8433-3763>

Ensar Durmuş <https://orcid.org/0000-0001-7722-6639>

Yusuf Yürümez <https://orcid.org/0000-0003-3917-9434>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(3):479-488) DOI: 10.31832/smj.930242

Öz

Amaç	Çalışmamızda pandemi süresince acil servise Covid-19 şüphesi ile başvuran hastaların klinik, laboratuvar ve görüntülemelerinin ilk başvuru sırasında hastalığı öngörmedeki başarısının ortaya konması amaçlanmıştır.
Gereç ve Yöntemler	Bu retrospektif çalışma 17 Mart - 1 Mayıs 2020 tarihleri arasında SEAH'a Covid-19 şüphesi ile başvuran 1040 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma kapsamında demografik özellikler, şikayetler, laboratuvar sonuçları, PCR testi, görüntüleme yöntemleri ve hastaneye yatış gereksinimleri elektronik tıbbi kayıtlardan elde edildi. Hastalar dört gruba ayrılarak da incelendi. Buna göre; Grup 1 [43 hasta]: BT pozitif - PCR pozitif, Grup 2 [199 hasta]: BT pozitif - PCR negatif, Grup 3 [154 hasta]: BT negatif - PCR pozitif, Grup 4 [644 hasta]: BT negatif - PCR negatif
Bulgular	Covid-19 hastalığı şüphesi olan 1040 hastanın verileri ile yapılan analize göre, başvuran hastaların ortalama yaşı 45,15 ± 18,14 ve hastaların %57,8'i erkek olarak tespit edildi. En sık başvuru şikayetlerinin ise sırasıyla öksürük (%40,4) ve ateş (%20,9) olduğu saptandı. Covid-19 şüphesi nedeniyle acil serviste değerlendirilen hastalarda en sık görülen ek hastalıklar ise HT (%16,7) ve DM (11,3%) oldu. Laboratuvar parametreleri arasında gruplar arasında analiz yapıldığında WBC, lenfosit, NLR, CRP, D-dimer, troponin, prokalsitonin, ferritin ve LDH değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı (sırasıyla; p=0.013, p<0.001, p<0.001, p<0.001, p=0.005, p=0.009, p<0.001, p<0.001, p<0.001).
Sonuç	Sonuç olarak; ilk başvuru esnasında özellikle pnömoninin eşlik etmediği Covid-19 hastalarını tanıyacak spesifik laboratuvar parametreleri saptanmamıştır. Ayrıca laboratuvar parametrelerinin dikkatli incelenmesi BT çekim sayısını azaltabilir.
Anahtar Kelimeler	COVID-19; klinik özellik; demografi; laboratuvar

Abstract

Objective	This study aimed to demonstrate the success of the patients' clinical findings, laboratory and imaging results who applied to the emergency room (ER) with the COVID-19 symptoms during the pandemic predicting the Covid-19 disease.
Material and Methods	This retrospective study was conducted with 1040 patients who applied to Sakarya Training and Research Hospital (SEAH) ER with Covid-19 symptoms between 17 March and 1 May 2020. The patients' demographic characteristics, complaints, laboratory and PCR test results, imaging methods applied to the patients, and their hospitalization requirements were obtained from electronic medical records. Patients were classified into four groups such as; Group 1 [43 patients]: Computed Tomography (CT) positive and PCR positive, Group 2 [199 patients]: CT positive and PCR negative, Group 3 [154 patients]: CT negative and PCR positive, Group 4 [644 patients]: CT negative and PCR negative.
Results	The patients' mean age was 45.15 (±18.14) years, and 57.8% were male. The most common complaints were cough (40.4%) and fever (20.9%), respectively. The most common co-morbidities in patients evaluated in the ER as possible Covid-19 were HT (16.7%) and DM (11.3%). A statistically significant difference was found between the patient groups in laboratory test results, including terms of WBC, lymphocyte, NLR, CRP, D-dimer, troponin, procalcitonin, ferritin, and LDH (respectively; p=0.013, p<0.001, p<0.001, p<0.001, respectively). p=0.005, p=0.009, p<0.001, p<0.001, p<0.001).
Conclusion	During the first ER admission with COVID-19 symptoms, specific laboratory parameters to diagnose Covid-19 without co-occurring pneumonia could not be determined. However, the number of CT scans can be reduced by careful examination of laboratory results.
Keywords	: COVID-19; clinical features; demographics; laboratory

GİRİŞ

Çin'in Wuhan şehrinde başlayan ve nedeni bilinmeyen pnömoni vakasının salgını Aralık 2019'dan beri devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Covid-19 olarak tanımlanan 2019 yeni koronavirüs akut solunum yolu hastalığı, resmi olarak SARS-CoV-2 olarak adlandırılan yeni bir koronavirüsten kaynaklanmaktadır.¹ Küresel olarak, 7 Temmuz 2020 günü saat 10:50 itibariyle, DSÖ'ye bildirilen 535.181 ölüm de dahil olmak üzere 11.468.979 onaylanmış Covid-19 vakası olmuştur.²

Covid-19 hastalığı başlangıçta hayvanları enfekte ettiğine ve daha sonra insanlara bulaştığına sonrasında insandan insana bulaşma olduğuna inanılır.³ Klinik olarak, hastalık ateş, nefes darlığı, öksürük ve yorgunluk ile karakterizedir.⁴ Üst solunum yolu semptomları belirgin değildir bununla beraber bazı hastalarda ishal bildirilmiştir.⁴ Covid-19 enfeksiyonunun klinik spektrumu geniştir, asemptomatik enfeksiyon, hafif üst solunum yolu hastalığı, solunum yetmezliği ve hatta ölümlü sonuçlanan şiddetli viral pnömoni ile seyredebilir.^{5,6} Şiddetli vakalarda akut respiratuar distres sendromu (ARDS) ve septik şok geliştiği gösterilmiştir.⁴

Acil servisler, özellikle akut durumlar için sağlık sistemlerine genellikle ilk erişimin sağlandığı yerdir.¹ Spesifik olmayan semptomlar, nispeten uzun 2 haftalık inkübasyon süresi ve hızlı tanı testlerinin olmaması acil servisleri sadece klinik ve epidemiyolojik şüphe üzerine hastaları ayırt etmeye zorlamaktadır.^{1,7}

Çalışmamızda ilk başvuru sırasında hastaların klinik, laboratuvar ve görüntülemelerinin hastalığı öngörmedeki başarısının ortaya konması amaçlanmıştır. Çalışmamız, Covid-19 hastalarının erken tanınmasının gerektiği acil servislerde klinisyenlere yol gösterebilir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Retrospektif, kesitsel ve tanımlayıcı çalışma 17 Mart - 1 Mayıs 2020 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim

ve Araştırma Hastanesi'ne (SEAH) Covid-19 şüphesi ile başvuran 1040 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma protokolü Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik komitesi tarafından onaylandı (Etik kurul no: 71522473/050.01.04-40040-382, tarih:02.05.2016). Çalışma Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yürütülmüştür.

Hastalar ve Çalışma tasarımı: Bu çalışma, acil servise başvuran 18 yaşından büyük erişkin hastaları kapsamaktadır. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Covid-19 rehberinde bulunan olası vaka tanımına uyan hastalar çalışmaya dahil edildi.⁸

Sakarya ili merkezinde yer alan SEAH 3. basamak bir hastanedir. Bu hastane 17 Mart 2020 tarihinde pandemi hastanesi ilan edildi. Çalışma kapsamında demografik özellikler, şikayetler, laboratuvar sonuçları (hematolojik, biyokimyasal ve serolojik testler), Polimeraz Zincir reaksiyonu (PCR) testi, görüntüleme yöntemleri (göğüs bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleme) ve hastaneye yatış gereksinimleri standart bir veri toplama formu kullanılarak elektronik tıbbi kayıtlardan elde edildi. Kayıtlarına ulaşılmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Ateş, en az 37,3°C aksiller sıcaklık olarak tanımlandı. Olası vaka tanımına uyan olgulardan moleküler yöntemlerle SARS-CoV-2 saptanan olgular kesin vaka kabul edildi. Aşağıdaki durumlardan birinin tespit edilmesi halinde hastaneye yatış verildi.

- 50 yaş üstü
- Kardiyovasküler hastalıklar, DM, HT, kanser, kronik akciğer hastalıkları başta olmak üzere diğer immüno-süpresif durumlar
- Görüntüleme bilateral yaygın pnömoni bulguları
- C- Reaktif Protein > 50mg/l
- Kan lenfosit sayısı <800K/uL
- Ferritin>500ng/ml
- D-dimer>1000 ng/ml

Hastalar dört gruba ayrılarak da incelendi. Buna göre;

- Grup 1 [43 hasta]: BT pozitif PCR pozitif
- Grup 2 [199 hasta]: BT pozitif PCR negatif
- Grup 3 [154 hasta]: BT negatif PCR pozitif
- Grup 4 [644 hasta]: BT negatif PCR negatif

Dahil edilme kriterleri

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı rehberine göre olası vaka kabul edilen 18 yaşın üzerindeki hastalar.

Dışlama kriterleri

18 yaş altı ve kayıtları bulunamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Göğüs BT protokolü ve görüntü analizi

Acil serviste yapılan BT taramaları bu çalışmaya dahil edildi. Tüm görüntüler BT sisteminde [Toshiba Alexion 16 Multi-Slice, Japonya] sırtüstü pozisyonda hastalar ile elde edildi. Göğüs BT'si Covid-19 açısından pozitif veya negatif olarak kaydedildi. COVID-19 pnömonisi için sıklıkla bildirilen aşağıdaki görüntüleme bulgularından biri olması halinde BT pozitif olarak kabul edildi;⁸

- Periferik, bilateral (multilober), Buzlu Cam Opasitele-ri (BCO) (konsolidasyon ve kaldırım taşı görünümü de eşlik edebilir.)
- Multifokal yuvarlak BCO (konsolidasyon ve kaldırım taşı görünümü de eşlik edebilir.)
- Ters hale veya organize pnömoninin diğer bulguları (konsolidasyon ve kaldırım taşı görünümü de eşlik edebilir.)

İstatistiksel Analiz

Gruplar için normal dağılıma uyan veriler için ortalama ve standart sapma değerleri kullanılırken, normal dağılıma uymayan veriler için ortance ve median değerler kullanıldı. Sürekli uç noktaların karşılaştırılması için Student t testi, Tek Yönlü ANOVA veya Mann-Whitney U testleri kullanıldı ve yüzde olarak ifade edilen uç noktaların karşılaştırılması için χ^2 veya Fisher's testi kullanıldı. Tüm

testler, 5%'lik bir iki taraflı anlamlılıkla yapılmıştır. Tüm analizler IBM SPSS 21'de yapıldı.

BULGULAR

17 Mart – 1 Mayıs 2020 tarihleri arasında SEAH Acil Servisine başvuran ve Covid-19 olası vaka kabul edilen 1040 hastanın genel özellikleri Tablo 1'de gösterildi. Başvuran hastaların ortalama yaşı $45,15 \pm 18,14$ ve hastaların %57,8'i erkek olarak tespit edildi. En sık başvuru şikâyetlerinin ise sırasıyla öksürük (%40) ve ateş (20,9%) olduğu saptandı. Covid-19 şüphesi nedeniyle acil serviste değerlendirilen hastalarda en sık görülen ek hastalıklar ise Hipertansiyon (HT) (%16,7) ve Diyabetes Mellitus (DM) (%11,3) oldu. Hastaneye başvuran hastaların %16,7'sinin sigara kullanımı olduğu saptandı. Acil servise başvuran Covid-19 hastalığı şüphesi olan hastalardan, klinisyenler tarafından istenilen kan tetkik sayıları analiz edildiğinde en çok istenilen tetkiklerin tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler ve CRP olduğu görüldü. Acil servise başvuran ve Covid-19 şüphesi nedeniyle PCR testi uygulanan hastaların %18,9'unun test sonucuyla hastalığı doğrulandı. Acil Servise başvuran hastaların %63,7'sinden klinisyenler tarafında BT istenirken, bu görüntülemeler sonucunda başvuran hastaların 23,3%'ünde pnömoni tespit edildi ve pnömoni tespit edilen hastaların çoğunluğunda multilober akciğer tutulumu (%17,6) olduğu görüldü. Acil serviste 87 hastaya (%8,4) nazal kanül ile O2 desteği verilirken, 2 hastaya (%0,2) non-invaziv mekanik ventilatör uygulandı ve 14 hasta (%1,3) entübe edildi. Hastalar sonlanım türleri açısından değerlendirildiğinde çoğunluğu taburcu edilirken (%69,8), 242 hastaya (%23,2) servis yatışı, 23 hastaya (%2,2) yoğun bakım yatışı uygun görüldü ve 45 hasta hastanede uygun yatış yeri bulunmadığından başka sağlık kampüslerine sevk edildi. Covid-19 şüphesiyle değerlendirilen 5 hasta ise acil serviste öldü.

Hastalardan elde edilen veriler, RT-PCR sonucuna göre Tablo 2'de gösterildi. PCR sonucu pozitif gelen hastaların yaş ortalamasının daha yüksek olduğu (PCR+: $47,55 \pm 17,95$; RT-PCR -: $45,22 \pm 18,17$) saptandı. ($p=0,046$) Cin-

Tablo 1: Olası Covid-19 Hastalarının Vakaların Genel Özellikleri			
Yaş (yıl) (Ortalama ± SS)		n =1040	%
		45,15 (18,14)	
Cinsiyet	Erkek (%)	601	57,8
	Kadın (%)	439	42,2
Semptomlar	Ateş (%)	217	20,9
	Öksürük (%)	420	40,4
	Solunum Sıkıntısı (%)	212	20,4
	Boğaz Ağrısı (%)	187	18,0
	Kırgınlık (%)	214	20,6
	Baş Ağrısı (%)	94	9,0
	Kusma (%)	32	3,1
	İshal (%)	48	4,6
	Kas/Eklem Ağrısı (%)	77	7,4
	Karın Ağrısı (%)	20	1,9
Ek Hastalıklar	Kardiyovasküler Hastalıklar (%)	81	7,8
	Diyabetes Mellitus (%)	117	11,3
	Hipertansiyon (%)	174	16,7
	Malignansi (%)	22	2,1
	Kronik Akciğer Hastalığı (%)	60	5,8
	İmmunopresupre Durum (%)	2	0,2
Sigara Kullananlar		174	16,7
PCR Sonucu	Pozitif (%)	197	18,9
	Negatif (%)	843	81,1
Sonlanım	Taburcu (%)	726	69,8
	Servis Yatış (%)	241	23,2
	Yoğun Bakım Yatış (%)	23	2,2
	Sevk (%)	45	4,3
	Mortalite (%)	5	0,5
Kan Tetkikleri	Tam Kan Sayımı (%)	703	67,6
	İstenme Sayıları	699	67,2
	CRP (%)	689	66,3
	D-dimer (%)	301	28,9
	Troponin I (%)	338	32,5
	Prokalsitonin (%)	284	27,3
	Ferritin (%)	581	55,9
	Kan gazı (%)	577	55,5
Kan Tetkikleri İstenme Sayıları	WBC (k/ul) (IQR)	8,37 (6,45-10,50)	
	Laboratuvar Bulguları	5,01 (3,61-6,95)	
	Lenfosit (k/ul) (IQR)	2,09 (1,35-2,86)	
	NLR (IQR)	2,24 (1,52-4,35)	
	CRP (IQR)	6,45 (1,61-32,40)	
	D-dimer (IQR)	435,00 (186,00-1170,00)	
	Troponin I (IQR)	3,25 (0,80-15,33)	
	Prokalsitonin (IQR)	0,03 (0,02-0,06)	
	Laboratuvar Bulguları	74,00 (33,03-169,74)	
	Laktat (IQR)	2,00 (1,50-2,70)	
LDH (IQR)	221,00 (187,00-270,00)		
Görüntüleme Yöntemleri	Akciğer Grafisi (%)	12 (1,2)	
BT Bulguları	Bilgisayarlı Tomografi (%)	662 (63,7)	
	Multilober Pnömoni (%)	183 (17,6)	
	Unilober Pnömoni (%)	59 (5,7)	
Solunum Destek Tedavileri	Oksijen Destegi (%)	87 (8,4)	
	NIMV (%)	2 (0,2)	
	Solunum Destek Tedavileri	14 (1,3)	

Tablo 2: Olası Covid-19 Hastalarının PCR Sonucuna Göre Karşılaştırılması				
		PCR + n =197	PCR - n =843	P
Yaş (yıl) (Ortalama ± SS)		47,55 (17,95)	45,22 (18,17)	0,046
Cinsiyet	Erkek (%)	101 (51,3)	500 (59,3)	0,040
	Kadın (%)	96 (48,7)	343 (40,7)	
Semptomlar	Ateş (%)	62 (31,5)	155 (18,4)	0,000
	Öksürük (%)	92 (46,7)	328 (38,9)	0,045
	Solunum Sıkıntısı (%)	28 (14,2)	184 (21,8)	0,017
	Boğaz Ağrısı (%)	31 (15,7)	156 (18,5)	0,362
	Kırgınlık (%)	62 (31,5)	152 (18,0)	0,000
	Baş Ağrısı (%)	26 (13,2)	68 (8,1)	0,024
	Kusma (%)	5 (2,5)	27 (3,2)	0,627
	İshal (%)	9 (4,6)	39 (4,6)	0,972
	Kas/Eklemler Ağrısı (%)	21 (10,7)	56 (6,6)	0,053
	Karın Ağrısı (%)	2 (1,0)	18 (2,1)	0,303
Ek Hastalıklar	Kardiyovasküler Hastalıklar (%)	10 (5,1)	71 (8,4)	0,115
	Diyabetes Mellitus (%)	32 (16,2)	85 (10,1)	0,014
	Hipertansiyon (%)	45 (22,8)	129 (15,3)	0,011
	Malignansi (%)	2 (1,0)	20 (2,4)	0,233
	Kronik Akciğer Hastalığı (%)	8 (4,1)	52 (6,2)	0,253
	İmmünyüpresyon Durumu (%)	0 (0,0)	2 (0,2)	1,000
Sigara Kullananlar		16 (8,1)	158 (18,7)	0,000
Sonlanım	Taburcu (%)	137 (69,5)	589 (69,9)	0,928
	Servis Yatış (%)	45 (21,8)	196 (21,8)	0,903
	Yoğun Bakım Yatış (%)	3 (1,5)	20 (2,5)	0,465
	Sevk (%)	11 (5,6)	34 (4,0)	0,336
	Mortalite (%)	1 (0,1)	4 (0,4)	1,000
Laboratuvar Bulguları	WBC (k/ul) (IQR)	8,33 (6,35-10,33)	8,40 (6,55-10,60)	0,854
	Nötrofil (k/ul) (IQR)	5,26 (3,77-6,91)	4,96 (3,58-6,96)	0,728
	Lenfosit (k/ul) (IQR)	2,11 (1,35-2,73)	2,07 (1,35-2,90)	0,906
	NLR (IQR)	2,44 (1,62-4,22)	2,23 (1,51-4,43)	0,735
	CRP (IQR)	7,57 (2,07-38,56)	5,81 (1,56-32,26)	0,444
	D-dimer (IQR)	466,00 (191,50-1090,00)	433,00 (185,00-1207,50)	0,940
	Troponin I (IQR)	4,35 (0,90-11,80)	2,90 (0,70-16,50)	0,517
	Prokalsitonin (IQR)	0,024 (0,020-0,049)	0,027 (0,020-0,058)	0,243
	Ferritin (IQR)	73,74 (32,50-167,21)	74,10 (34,59-170,75)	0,634
	Laktat (IQR)	1,90 (1,30-2,53)	2,00 (1,50-2,70)	0,146
LDH (IQR)	225,00 (192,50-268,00)	219,00 (187,00-271,50)	0,446	
BT Bulguları	Multilober Pnömoni (%)	36 (18,3)	147 (17,4)	0,781
	Unilober Pnömoni (%)	7 (3,6)	52 (6,2)	0,153
Solunum DesteK Tedavileri	Oksijen Desteği (%)	16 (8,1)	71 (8,4)	0,887
	NIMV (%)	0 (0,0)	2 (0,2)	1,000
	Entübasyon (%)	2 (1,0)	12 (1,4)	1,000

Tablo 3: Olası Covid-19 Hastalarının PCR ve BT Sonuçlarına Göre Karşılaştırılması

Gruplar n (%)		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	p
Yaş	Mean ±SS	47,04±18,16	43,43±17,63	47,69±17,94	46,08±18,26	0,031
Cinsiyet	Erkek n (%)	20 (46,5)	108 (54,3)	81 (52,6)	392 (60,9)	0,059
	Kadın n (%)	23 (53,5)	91 (45,7)	73 (47,4)	252 (39,1)	
Semptomlar	Ateş (%)	10 (23,3)	32 (16,1)	52 (33,8)	123 (19,1)	0,000
	Öksürük (%)	19 (44,2)	82 (41,2)	73 (47,4)	246 (38,2)	0,192
	Solunum Sıkıntısı (%)	8 (18,6)	43 (21,6)	20 (13,0)	141 (21,9)	0,095
	Boğaz Ağrısı (%)	10 (23,3)	43 (21,6)	21 (13,6)	113 (17,5)	0,200
	Kırgınlık (%)	11 (25,6)	40 (20,1)	51 (33,1)	112 (17,4)	0,000
	Baş Ağrısı (%)	5 (11,6)	13 (6,5)	21 (13,6)	55 (8,5)	0,110
	Kusma (%)	2 (4,7)	7 (3,5)	3 (1,9)	20 (3,1)	0,766
	İshal (%)	2 (4,7)	7 (3,5)	7 (3,5)	32 (5,0)	0,866
	Kas/Eklem Ağrısı (%)	3 (7,0)	12 (6,0)	18 (11,7)	44 (6,8)	0,173
Karın Ağrısı (%)	1 (2,3)	5 (2,5)	1 (0,6)	13 (2,0)	0,624	
Ek Hastalıklar	Kardiyovasküler Hastalıklar (%)	3 (7,0)	19 (9,5)	7 (4,5)	52 (8,1)	0,358
	Diyabetes Mellitus (%)	6 (14,0)	14 (7,0)	26 (16,9)	71 (11,0)	0,032
	Hipertansiyon (%)	7 (16,3)	25 (12,6)	38 (24,7)	104 (16,1)	0,022
	Malignansi (%)	1 (2,3)	4 (2,0)	1 (0,6)	16 (2,5)	0,564
	Kronik Akciğer Hastalığı (%)	2 (4,7)	15 (7,5)	6 (3,9)	37 (5,7)	0,524
	İmmunsuprese Durum (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,3)	0,589
Laboratuvar Bulguları	WBC (K/uL)*	7,69 (5,26-10,70)	7,92 (5,79-10,10)	8,60 (6,88-10,30)	8,65 (6,99-11,10)	0,013
	Nötrofil (K/uL)*	5,15 (3,00-7,71)	5,04 (3,38-7,37)	5,28 (3,94-6,76)	4,92 (3,61-6,86)	0,839
	Lenfosit (K/uL)*	1,57 (1,28-2,20)	1,66 (1,10-2,43)	2,37 (1,56-2,84)	2,31 (1,57-3,04)	0,000
	NLR*	3,08 (1,83-4,51)	2,78 (1,79-6,16)	2,13 (1,59-4,03)	2,03 (1,40-3,62)	0,000
	CRP (mg/L)*	15,80 (8,39-57,29)	20,82 (4,92-79,77)	4,90 (1,21-20,59)	3,19 (1,01-12,94)	0,000
	D-dimer	745,00 (390,50-1492,50)	547,00 (229,00-1555,00)	378,00 (121,00-807,00)	349,00 (152,50-981,00)	0,005
	Troponin I	6,05 (1,40-31,43)	4,50 (1,70-24,40)	4,00 (0,85-10,25)	2,05 (0,50-12,53)	0,009
	Prokalsitonin	0,03 (0,02-0,20)	0,05 (0,03-0,18)	0,02 (0,02-0,04)	0,02 (0,02-0,04)	0,000
	Ferritin	96,34 (55,10-239,05)	109,74 (60,19-325,85)	68,44 (30,88-110,65)	61,07 (23,02-125,29)	0,000
	Laktat	2,00 (1,30-2,88)	2,10 (1,50-2,80)	1,90 (1,30-2,50)	2,00 (1,50-2,70)	0,320
LDH	252,00 (212,50-336,50)	247,00 (198,00-309,50)	212,00 (185,25-252,75)	209,50 (179,00-252,50)	0,000	
Sonlanım	Taburcu n (%)	5 (11,6)	27 (13,6)	132 (85,7)	562 (87,3)	0,000
	Servis Yatış n (%)	27 (62,8)	132 (66,3)	18 (11,7)	64 (9,9)	0,000
	Yoğun Bakım Yatış n (%)	1 (2,3)	11 (5,5)	2 (1,3)	9 (1,4)	0,005
	Sevk n (%)	9 (20,9)	25 (12,6)	2 (1,3)	9 (1,4)	0,000
	Mortalite n (%)	1 (2,3)	4 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,002

Veriler, aksi belirtilmedikçe sayı (%) veya medyandır.

* Ortanca değerler (25p-75p), parametreler normal dağılıma uymadığı için belirtildi.

Grup 1: BT pozitif - PCR pozitif, Grup 2: BT pozitif - PCR negatif, Grup 3: BT negatif - PCR pozitif, Grup 4: BT negatif - PCR negatif

References

siyet dağılımı açısından değerlendirildiğinde PCR sonucu pozitif tespit edilen grupta kadın/erkek oranının, PCR sonucu negatif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla olduğu tespit edilmiştir. (p=0,040). Acil servise başvuru şikâyetleri değerlendirildiğinde PCR + tespit edilen hastalarda ateş, öksürük, solunum sıkıntısı, kırgınlık ve baş ağrısı şikâyetlerinin istatistiksel olarak anlamlı sıklıkta daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir. (sırasıyla; p:0,000, p:0,045, p:0,017, p:0,000, p:0,024) Ek hastalıklar açısından değerlendirildiğinde ise DM ve HT görülme sıklığı PCR + tespit edilen hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu saptandı. (sırasıyla; p:0,014, p:0,011) Sigara kullanımı sıklığına bakıldığında ise PCR sonucu negatif olan hastaların istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla sigara kullandığı tespit edildi. (p:0,000) Hastaların kan parametreleri, görüntüleme sonuçları, solunum destek tedavileri ve sonlanım türleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Covid-19 olası vakaların PCR ve BT sonuçlarına göre karşılaştırılması Tablo 3'de gösterildi Hastalar BT'de pnömoni olması durumu ve PCR sonuçlarına göre gruplar açısından değerlendirildiğimizde, yaş parametresi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (p=0.046). Alt grup analizi yapıldığında ise Grup 2 ve Grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p=0.036). Grupları semptomlar açısından analiz ettiğimizde sırasıyla ateş ve kırgınlık semptomlarının görülmesinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı oranda farklı olduğu saptandı (sırasıyla; p< 0.000, p< 0.000). Ateş semptomu açısından alt grup analizi yapıldığında sırasıyla Grup 2-3 ve Grup 3-4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla; p=0.001, p=0.003). Kırgınlık semptomu açısından da alt grup analizi yapıldığında ateş semptomunda olduğu gibi sırasıyla Grup 2-3 ve Grup 3-4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. (sırasıyla; p=0.039, p=0.001). Ek hastalıklar açısından gruplar

değerlendirildiğinde sırasıyla DM ve HT görülme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (sırasıyla; p=0.032, p=0.022). Ek hastalıklar açısından alt grup analizi yapıldığında sırasıyla DM ve HT açısından Grup 2-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (sırasıyla p=0.034, p=0.025). Laboratuvar parametreleri arasından gruplar arasında analiz yapıldığında Beyaz Kan Hücresi (WBC), lenfosit, Nötrofil-Lenfosit oranı (NLR), C-Reaktif Protein (CRP), D-dimer, troponin, prokalsitonin, ferritin ve Laktat Dehidrogenaz (LDH) değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı (sırasıyla; p=0.013, p<0,001, p<0,001, p<0,001, p=0.005, p=0.009, p<0,001, p<0,001, p=0.000). Laboratuvar değerleri açısından alt grup analizlerinde ise Lenfosit değerleri açısından sırasıyla Grup 1-4, Grup 2-3 ve Grup 2-4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (sırasıyla; p=0,023, p=0,002, p=0,000). NLR değerleri açısından ise sadece Grup 2-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,017). CRP değerleri açısından ise Grup 2-3 ve Grup 2-4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (sırasıyla; p=0,001, p<0,001). Ferritin değerleri açısından ise Grup 2-3 ve Grup 2-4 arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (sırasıyla; p=0.009, p=0.003).

TARTIŞMA

Bir bulaşıcı hastalık salgınının erken aşamalarında, uygun triyaj, izolasyonun sağlanması, yeni bir patojenin neden olduğu salgınlarda kıt olabilecek test kaynaklarını etkin kullanmak önemlidir.⁹ Covid-19 vakalarını erken dönemde saptamak ve acil servis yönetimini kolaylaştırmak için vaka sayısının yüksek olduğu çalışmalarla klinik, laboratuvar ve görüntüleme özelliklerinin ortaya konulmasının önemli olduğunu düşünüyoruz.

Covid-19 enfeksiyonu virüse maruz kalma yoluyla meydana geldiği için her yaş grubunda görülebilmektedir.¹⁰ Yapılan bir çalışmada doğrulanmış 44.672 Covid-19 vakasının % 77.8'inin 30-69 yaşları arasında olduğu rapor edildi.¹⁰

1099 doğrulanmış Covid-19 vakasının incelendiği başka bir çalışmada ise ortalama yaşın 49.50 olduğu saptandı.¹¹ Çalışmamızda ise acil servisimize Covid-19 şüphesi ile başvuran tüm hastaların yaş ortalaması 45.15 iken, doğrulanmış Covid-19 vakalarının yaş ortalaması ise 47.55 olarak literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

Covid-19 enfeksiyonu hem kadın hem de erkekleri etkileyebilir. Yapılan çalışmalarda Covid-19 enfeksiyonu erkeklerde daha sık görülmektedir.^{11,12} Kadınların viral enfeksiyonlara daha az yakalanması, doğuştan gelen ve adaptif bağışıklıkta önemli bir rol oynayan X kromozomu ve cinsiyet hormonlarının etkisine bağlanabilir.¹³ Covid-19 enfeksiyonunun erkeklerde daha sık görülmesi; çoğu hastalık için erkeklerde daha yüksek insidansa sahip olmaları ve genel olarak erkeklerde daha kısa bir yaşam ömrünün olması gerçeği ile ilişkilendirilmektedir.¹⁴ Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak hem Covid-19 şüphesiyle başvuran erkek sayısı (%57.8) hem de doğrulanmış vaka sayısı (Erkek %9.7, Kadın %9.2) daha fazlaydı.

Covid-19'un en çok bildirilen semptomları arasında ateş, öksürük, yorgunluk, baş ağrısı, ishal, hemoptizi ve nefes darlığı bulunur.¹⁵ Özellikle ateş, öksürük ve yorgunluk Covid-19 semptomlarının en başında gelmektedir.¹⁶ Hastalar ayrıca izole gastrointestinal semptomlar gibi klasik olmayan semptomlarla da başvurabilir.¹⁷ Çalışmamızda da ateş ve yorgunluk hem Covid-19 tanılı hastalarda hem de BT ve PCR sonucuna göre oluşturulan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı semptomlar olduğu bulundu. Çalışmamızda ayrıca gastrointestinal semptomlar Covid-19 hastalarının % 8.12'sinde saptanmıştır. Bu sonuçlar Covid-19 hastalarında sindirim sistemi yakınmalarının da nadir olmadığını ortaya koymaktadır.

Covid-19, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE-2) reseptörü aracılığıyla enfeksiyona yol açar. Kardiyovasküler hastalık gibi kalıcı endotel disfonksiyonu olan hastalarda ACE-2 düzeyi artmaktadır. Nitekim kronik hastalığı veya kalıcı endotel disfonksiyonu olan hastaların, Covid-19

enfeksiyonuna daha duyarlı olabilecekleri rapor edilmiştir.^{18,19} Çalışmamızda da endotel hasarına yol açan HT ve DM Covid-19 hastalarında en sık görülen ve gruplar arasında da istatistiksel anlamlılık arz eden ek hastalıklar olarak saptandı. Bu durum HT ve DM'si olan hastaların Covid-19 enfeksiyonuna yakalanma sıklığını arttırdığı düşündürmektedir.

Sigara içmenin bakteriyel ve viral enfeksiyonlar için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir.¹⁹ ACE-2'nin sigara içenlerde hava yolu epitelinde daha yüksek oranda bulunduğu rapor edilmiştir.²⁰ Artmış ACE-2 düzeyi olan hastalarda Covid-19 duyarlılığı artmış olmasına rağmen çalışmamız sigara içenlerin istatistiksel anlamlı olarak daha fazla PCR negatif saptandığı bulundu. Bu durumun sebebi sigara içenlerin üst solunum yolu sistemine ait semptomlarının sigara içmeyenlere göre daha fazla olması ve pandemi döneminde acil servise daha sık başvuruları olabilir. Laboratuvar parametreleri birçok hastalığın erken teşhisi, teşhisi ve tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır.²¹ Covid-19 laboratuvar anormallikleri arasında; albümin düşüklüğü; CRP, LDH ve sedimentasyon gibi parametrelerin artışı yer alır.¹² Çalışmamızda ise BT pozitif gruplarda lökosit ve lenfosit anlamlı düşük bulunurken NLR, CRP, D-dimer, troponin, prokalsitonin, ferritin ve LDH anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu durum bu parametrelerin BT pozitif hastaları öngörebileceğini göstermektedir. BT çekilen hasta sayısı bu parametrelerin dikkatli incelenmesi ile azaltılabilir.

D-dimer'in fibrin parçalanması sırasında üretildiği ve fibrinolitik aktivitenin bir göstergesi olduğu bilinmektedir.²² İnflamatuvar durumlarda, alveolar hemostatik dengenin protrombotik aktivitenin baskınlığına doğru kaydığına dair kanıtlar bulunmaktadır.²³ Ian Leonard-Lorant ve ark. yaptığı bir çalışmada yüksek D-dimer seviyeleri, sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun veya Covid-19'un doğrudan bir sonucu olduğunu göstermiştir.²⁴ Çalışmamızda D-dimer seviyelerin BT ve PCR pozitif olan grupta yüksek olması Ian Leonard-Lorant ve ark. çalışmasını destekle-

ACE-2, yetişkin kalp perisitlerinde yüksek oranda bulunmaktadır, bu da kalbin Covid-19'a duyarlılığını arttırmaktadır.²⁶ Yapılan çalışmalarda yüksek troponin seviyeleri Covid-19 şiddeti ile ilişkilendirilmiştir.^{26,27} Çalışmamızda PCR pozitif gruplardan ziyade BT pozitif gruplarda troponin seviyesinin yükselmesi BT pozitif hasta grubunda hastalığın daha şiddetli olacağını düşündürmektedir.

Çalışmamızda ayrıca NIMV, entübasyon, mekanik ventilatör gibi havayolu girişim gerektirebilecek solunum problemi olan kritik hasta sayısının 16 olduğu, BT çekilen toplam hasta sayısının ise 660 olduğu görülmektedir. Ayrıca çalışmamızda yoğun bakım yatışı gereken hastalarda BT pozitif gruplar ile negatif gruplar arasında hasta sayıları neredeyse eşit görünmektedir.

Sonuç olarak; ilk başvuru esnasında özellikle pnömoninin eşlik etmediği Covid-19 hastalarını öngörecektir spesifik laboratuvar parametreleri saptanmamıştır. Ek olarak laboratuvar parametrelerinin dikkatli incelenmesi BT çekim sayısını azaltabilir.

Çalışma Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 27.07.2020 tarihli IRB No: 71522473 / 050.01.04 / 438 sayılı onayı ile Helsinki Deklerasyonuna uyularak yapılmıştır.

Kaynaklar

1. Garcia-Castrillo L, Petrino R, Leach R, Dodt C, Behringer W, Khoury A, et al. European Society For Emergency Medicine position paper on emergency medical systems' response to COVID-19. *Eur J Emerg Med* 2020;27(3):174-177.
2. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. [cited 21 July 2020] Available from: <https://covid19.who.int>
3. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382:1199-1207.
4. Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y, et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *Journal of Medical Virology* 2020;92(7):797-806.
5. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *J. Am. Med. Assoc* 2020;323(15):1488-1494.
6. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020 17;323(11):1061-9.
7. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – Symptoms. Centers for Disease Control and Prevention. 2020. [cited 28 July 2020] Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>
8. Covid-19 Rehberi. 2020. [cited 21 July 2020] Available from: https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf
9. Wee LE, Fua T-P, Chua YY, Ho AFW, Sim XY, Conceicao EP, et al. Containing COVID-19 in the Emergency Department: The Role of Improved Case Detection and Segregation of Suspect Cases. *Academic Emergency Medicine* 2020;27(5):379-87.
10. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2020;41(2):145-151.
11. Guneyssu F, Yurumez Y, Guclu E, Koroglu M, Karacan A, Guner NG et al. The diagnostic process of COVID-19 in the emergency department: laboratory and imaging methods. *Revista da Associação Médica Brasileira* 2020;66:58-64.
12. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana, JP. et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020;34:101623.
13. Jaillon S, Berthenet K, Garlanda C. Sexual Dimorphism in Innate Immunity. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019;56(3):308-21.
14. Jin J-M, Bai P, He W, Wu F, Liu X-F, Han D-M, et al. Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality. *Front Public Health* 2020;8:152.
15. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020;55(5):105955.
16. Han R, Huang L, Jiang H, Dong J, Peng H, Zhang D. Early Clinical and CT Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia. *American Journal of Roentgenology* 2020;215(2):338-343.
17. Mao R, Qiu Y, He J-S, Tan J-Y, Li X-H, Liang J, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5(7):667-78.
18. He L, Mäe MA, Muhl L, Nahar K, Liebanas EV, Fagerlund MJ, et al. Pericyte-specific vascular expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 – implications for microvascular inflammation and hypercoagulopathy in COVID-19. *bioRxiv* 2020.
19. Mutlu H, Sert ET, Kokulu K, Sarutaş A. Anxiety Level in Pre-hospital Emergency Medical Services Personnel during Corona Virus Disease-2019 Pandemic. *Eurasian J Emerg Med* 2021;20(1):43-8
20. Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette smoking and infection. *Arch Intern Med* 2004;164(20):2206-2216.
21. Cai G. Bulk and single-cell transcriptomics identify tobacco-use disparity in lung gene expression of ACE2, the receptor of 2019-nCoV. *medRxiv* 2020:2020.02.05.20020107.
22. Plebani M, Laposata M, Lippi G. A manifesto for the future of laboratory medicine professionals. *Clin Chim Acta* 2019;489:49-52.
23. Yu B, Li X, Chen J, Ouyang M, Zhang H, Zhao X, et al. Evaluation of variation in D-dimer levels among COVID-19 and bacterial pneumonia: a retrospective analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2020;50:1-10.
24. Günther A, Mosavi P, Heinemann S, Ruppert C, Muth H, Markart P et al. Alveolar fibrin formation caused by enhanced procoagulant and depressed fibrinolytic capacities in severe pneumonia. Comparison with the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:454-462
25. Leonard-Lorant I, Delabranche X, Severac F, Helms J, Pauzet C, Collange O, et al. Acute Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19 at CT Angiography and Relationship to d-Dimer Levels. *Radiology* 2020;296(3):E189-E191.
26. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res* 2020;116(6):1097-100.
27. Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D, Biasco L, Pedrazzini G, Winterton D. Elevated Troponin in Patients With Coronavirus Disease 2019: Possible Mechanisms. *Journal of Cardiac Failure* 2020;26(6):470-5.

Çocuk Acil Servisinin En Küçük Misafirleri: Yenidoğanlar

Newborns: The Little Guests in Pediatric Emergency Department

Öznur Eser, Aysun Boğa, Sümeyra Gedik Çalışkan,
Ezgi Nafile Sayman, Mehmet Cengiz, Şirin Güven

S.B.Ü.Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Öznur Eser

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sancaktepe/İstanbul/Türkiye

T: +90 531 655 09 70 E-mail : oznur0642@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 29.04.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 28.06.2021

Orcid :

Öznur Eser, <https://orcid.org/0000-0002-2372-5026>

Aysun Boğa, <https://orcid.org/0000-0002-9574-9529>

Sümeyra Gedik Çalışkan, <https://orcid.org/0000-0002-9253-651X>

Ezgi Nafile Sayman, <https://orcid.org/0000-0001-6100-4302>

Mehmet Cengiz, <https://orcid.org/0000-0002-4009-7498>

Şirin Güven, <https://orcid.org/0000-0001-8727-5805>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(3):489-495) DOI: 10.31832/smj.929829

Öz

Amaç	Yenidoğan dönemi çocukluk çağıının en savunmasız dönemlerinden biridir. Çalışmamızda çocuk acil servisine getirilen yenidoğan bebeklerin başvuru nedenleri ile izlem özelliklerini değerlendirmeyi amaçladık.
Gereç ve Yöntemler	01.09.2018-01.09.2019 tarihleri arasında İstanbul Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Sancaktepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk acil servisine başvuran yenidoğanların demografik ve klinik bilgileri hastane veri tabanından alınarak geriye dönük olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru nedeni, başvuru zamanı ve klinik seyirleri değerlendirildi.
Bulgular	İncelenen 12 aylık süreçte çocuk acile başvuran hasta sayısı 209.030 idi. Yenidoğanlar (0-28 gün) başvuruların %1,54'ünü (3224) oluşturuyordu, %46,96'sı (1.514) kız, %53,04'ü (1.710) erkekti. Vakaların en sık başvuru yaşının %63,94 (2062) ile 7-28 günler arasında olduğu görüldü. Sarılık (n=1.193, %37) en sık başvuru nedeniydi. En fazla başvuru Ağustos ayında (n=428, %13,28) olduğu görüldü. Hastaların %89,61'i (2.890) ayakta, %10,39'u (334) yatırılarak izlendi. Takip sırasında kaybedilen olgumuz olmadı.
Sonuç	Çalışmamızda, yenidoğan başvurularının büyük çoğunluğunu normal sağlıklı yenidoğan bebeklerin oluşturduğu görülmüştür. Ailelere doğum öncesi ve sonrası eğitim verilmesinin acil servise gereksiz başvuruları azaltabileceğini ve ciddi bulguları olan bebeklerin erken başvurularını sağlayabileceğini düşünüyoruz.
Anahtar Kelimeler	Çocuk acil; Yenidoğan; Sarılık; Sepsis

Abstract

Objective	The neonatal period is one of the most vulnerable periods of childhood. In our study, we aimed to evaluate the reasons for admission and follow-up characteristics of newborn babies admitted to the pediatric emergency department.
Material and Methods	Demographic and clinical characteristics of newborns applied to the pediatric emergency department of Istanbul Sancaktepe Training and Research Hospital between 01.09.2018 and 01.09.2019 were taken from the hospital database and analyzed retrospectively. Age, gender, reason for admission, time of admission and clinical course of the patients were evaluated.
Results	The number of patients admitted to the pediatric emergency department during the 12-month period was 209.030. Newborns (0-28 days old) constituted 1.54% (3224) of the admission, 46.96% (1,514) were girls, 53.04% (1,710) were boys. The most of the cases (63.94%, n=2062) were between 7 and 28 days old. Jaundice (n=1,193, 37%) was the most common reason for admission. The highest number (n=428, 13.28%) of admissions was in August, 89.61% (2,890) of the patients were followed up outpatient and 10.39% (334) of them were hospitalized. We did not have any mortality cases during follow-up.
Conclusion	In our study, it was observed that the majority of newborn admissions consisted of normal healthy newborn babies. We think that providing education to families before and after delivery can reduce unnecessary admissions to the emergency department and provide early admissions of babies with severe symptoms.
Keywords	Pediatric emergency; Newborn; Jaundice; Sepsis.

GİRİŞ

Yenidoğan dönemi hayatın ilk 28 gününü kapsayan çocukluk döneminin başlangıcına verilen isimdir.¹ Bu dönemde bağışıklık sistemi başta olmak üzere birçok sistem ve organların fonksiyonları olgunlaşmamıştır. Ayrıca ailenin bebeğe, bebeğin ise extrauterin ortama uyum sağlama süreci bu dönemi özel kılan diğer etmenlerdir.

Doğum sonrası erken dönemde hastane taburculuğu, bebeklerin doğum sonrası hastanede bulunma sürelerini azaltmak, olası hastane enfeksiyonlarını engellemek ve bebek ile annenin konforunu en yüksek düzeyde tutmak için bütün dünyada kabul görmektedir. Ancak çoğu zaman erken taburculuk durumu anne bebek uyumunun bir sağlık profesyoneli tarafından daha kısa süreli değerlendirmesine neden olmaktadır.²

Yenidoğanların çocuk acil servis başvurularında çoğunlukla patolojik bir nedene rastlanmamasına rağmen, sarılık, bakteriyel enfeksiyonlar ve diğer ciddi sorunlar da görülebilmektedir.³

Acil serviste yenidoğanları değerlendiren hekim ve sağlık personelinin deneyimli ve dikkatli olması gerekir. Bu dönemde bebeklerdeki alarm bulgularını ebeveynlere öğretmek, ailelere verilebilecek diğer destek yöntemlerini tespit etmek oldukça önemlidir. Bu çalışmanın amacı, yenidoğan başvurularını değerlendirilerek, koruyucu hekimlik ile beraber çocuk acilde çalışan personele ayırıcı tanıya yol göstermek ve yardımcı olmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

İstanbul Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Sancaktepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Acil Servisine 01.09.2018-01.09.2019 tarihleri arasında başvuran yenidoğan (0-28 gün) bebeklerin tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Çalışmanın etik kurul kararı Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan 16.09.2019 tarihinde 2019-18-16 karar numarası ile alın-

dı. Çalışma kesitsel tipte tanımlayıcı çalışma olarak tasarlandı. Verilerin toplanması ve düzenlenmesinde Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak çalışıldı. Çalışmanın yapılandırılmasında ve raporlanmasında STROBE bildirimine uyulmuştur.⁴ Hastaların yaş grubu (0-3 gün, 4-7 gün, 7-28 gün), cinsiyet, çocuk acil başvuru nedenleri, hastanın tabibinin ne şekilde devam ettiği, yatış yapılmışsa endikasyonu ve yatış süresi değerlendirildi. Kayıtlarında eksiklik bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma başvuru sıklığı ve şikayetlerini değerlendirmeye yönelik olduğundan tekrarlayan başvurular çıkarılmadı.

İstatistiksel İncelemeler

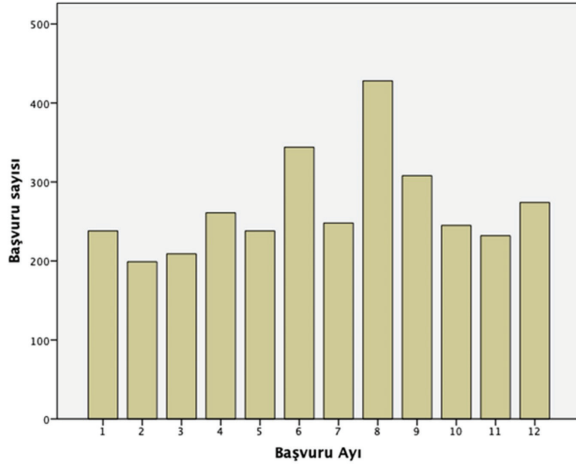
Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken, normal dağılım gösteren veriler ortalama +/- standart sapma (SS), normal dağılım göstermeyenler ise ortanca ve çeyrekler arası aralık ile değerlendirildi.

BULGULAR

Hastanemiz çocuk acil servisine 12 aylık süreçte başvuran hasta sayısı 209.030 idi, yenidoğan başvuru sayısı ise 3224 (%1,54) olarak bulundu. Yenidoğanların 1710'u (%53,04) erkek;1514'ü kız (%46,96) idi. Başvuru yaşlarına göre; 0-3 gün arası 367 (%11,38), 4-7 gün arası 795 (%24,66) ve 8-28 gün arası 2062 (%63,96) hasta saptandı (Tablo1).

Cinsiyet	Hasta sayısı	Yüzdesi (%)
Kız	1514	47.0
Erkek	1710	53.0
Başvuru Yaşı		
0 - 3 gün	367	11.4
4 - 7 gün	795	24.7
8 - 28 gün	2062	63.9

En fazla başvuru 428 hasta (%13,28) ile Ağustos ve en az 199 hasta (%6,17) ile Şubat ayına aitti. Başvuruların aylara göre dağılımı Şekil 1'de verilmiştir.

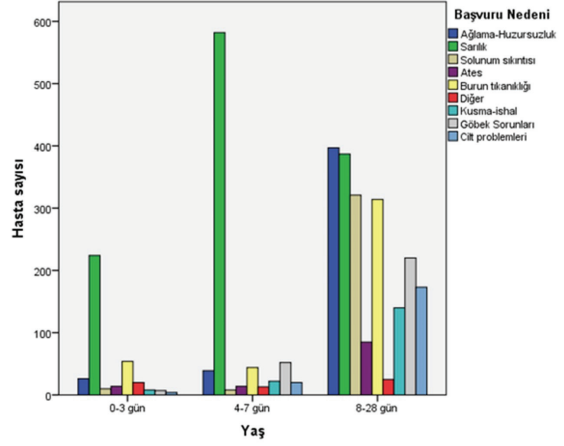


Şekil 1. Aylara göre başvuru sayılarının dağılımı

Başvuru şikayetlerinde en sık sarılık (1193 hasta, %37,00), ağlama-huzursuzluk (462 hasta, %14,33) ve solunum sıkıntısı (339 hasta, %10,51) saptandı (Tablo 2).

Başvuru Şikayeti	Hasta sayısı	Yüzdesi (%)
Sarılık	1193	37.0
Ağlama-Huzursuzluk	462	14.3
Burun tıkanıklığı	412	12.8
Solunum sıkıntısı	339	10.5
Göbek Sorunları	279	8.7
Cilt problemleri	197	6.1
Kusma-ışhal	170	5.3
Ateş	113	3.5
Diğer	58	1.8

Sarılık 0-3 gün (%61,03) ve 4-7 gün (%73,29) arası başvuruların en sık sebebiydi (%46), 8-28 gün arası ağlama-huzursuzluk (%19,25) en sık başvuru nedeni idi (Şekil2).



Şekil 2. Başvuru nedenlerinin günlere göre dağılımı.

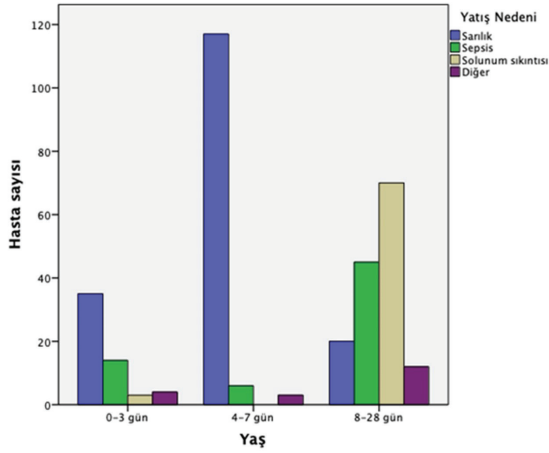
Başvuru nedenleri aylara göre değerlendirildiğinde aralık ayı dışında, sarılık en sık izlenen başvuru nedeni idi. Ancak aralık ayında 90 başvuru ile en sık nedenin solunum sıkıntısı olduğu görüldü (Tablo3).

	Ağlama Huzursuzluk	Sarılık	Solunum sıkıntısı	Ateş	Burun tıkanıklığı	Diğer	Kusma-ışhal	Göbek Sorunları	Cilt problemleri	Toplam
1	44	83	19	8	35	6	11	19	13	238
2	23	71	12	6	45	1	13	19	9	199
3	32	62	32	4	19	2	13	32	13	209
4	43	104	34	8	26	3	6	22	15	261
5	47	85	29	8	29	6	9	14	11	238
6	47	145	25	6	47	7	19	30	18	344
7	56	95	3	4	21	10	12	30	17	248
8	25	185	9	23	93	7	21	31	34	428
9	31	120	7	15	68	5	22	23	16	307
10	39	82	39	8	3	1	24	22	27	245
11	40	78	40	4	19	4	10	22	15	232
12	35	83	90	19	7	6	10	15	9	274
Toplam	462	1193	339	113	412	58	170	279	197	3224

Acil servise başvuran 3224 hastadan 2890'ına (%89,61) evde izlem önerilmiş; 334 (%10,39) hasta için ise yatış kararı alınmıştır. Yatış kararı alınan hastaların 172'si hastanemizin servis yoğunluğu nedeni ile dış merkezlere sevk edilmiştir (Tablo 4).

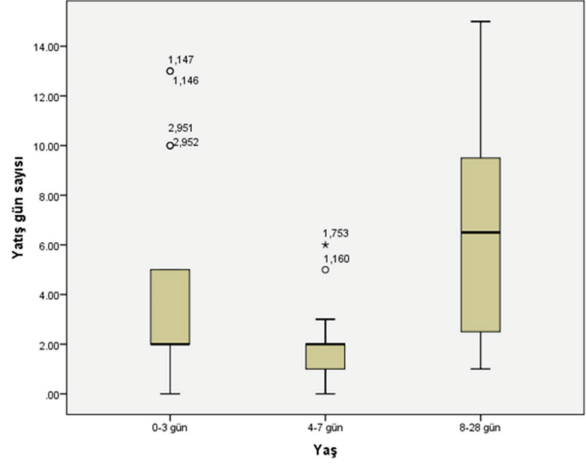
Muayene sonrası	Hasta sayısı	Yüzdesi (%)
Evde izlem	2890	89.6
Yatış	162	5.0
Sevk	172	5.3

0-3 gün ve 4-7 gün arasındaki yenidoğanlarda en sık yatış nedeni sarılıkken; 8-28 gün arasında solunum sıkıntısı ve sepsis ana yatış nedeni idi (Şekil 3).



Şekil 3. Yaş gruplarına göre yatış nedenleri sıklığının gösterilmesi

Hastanemizde yatırılan hastaların yatış gün sayısı ortalama $3,78 \pm 3,71$ gün olarak saptandı. Hastalar 7 gün altı ve 8 gün ve üzeri olarak iki gruba ayrılarak değerlendirildiğinde ilk 7 günde başvuran hastalarda %16,09, 8 gün ve üzerinde ise %7,12 hastaneye yatış oranı mevcuttu. Bu iki grubun hastaneye yatış sıklıkları arasında 2,3 kat fark mevcuttu (Şekil 4).



Şekil 4. Hastaların başvuru yaşları ile yatış gün sayılarının kıyaslanması

TARTIŞMA

Yenidoğan döneminin hayatın en hassas dönemi olduğu tartışmasızdır. Bu dönemde ailenin eğitim ve beceri eksikliği ve izlem yetersizliği nedeniyle çocuk acil başvuruları artabilmektedir. Ancak yenidoğan bebeklerin her bulgu ve belirtisi ivedilikle değerlendirilmelidir.

Araştırmamızın yapıldığı bir yıllık periyotta çocuk acile başvuran hasta sayısı 209.030 idi. Aynı dönemde başvuran yenidoğan hasta sayısı ise 3224 olarak bulundu. Bu sayı acile başvuran çocuk hastaların %1,54 oluşturmaktaydı ve literatür ile uyumlu olduğu görüldü.^{5,6} Yenidoğan bebeğin ailesi sıklıkla annenin postpartum uyum süreci, diğer bakım vericilerin heyecanları sosyal medyadan edinilen yanlış bilgiler nedeniyle bebeğin fizyolojik yapısını net değerlendirememektedirler. Bütün bu sebeplerle yenidoğan bebeklerin gereksiz olarak acil servise getirilme sıklığı artmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalar ailenin sosyoekonomik düzeyi, aile yapısı, annenin ilk gebeliği olması gibi faktörlerin yenidoğanın acil servis başvurularını etkileyebileceği gösterilmiştir.^{7,8} Doğum öncesi ya da hastane bakım sırasında yeterli eğitim verilen ailelerin bebeklerinde hastane başvurusu azalmaktadır.⁹ Çalışmamızda en sık başvuru geç yenidoğan (7-28 günlük kısım) döneminde idi. Ülkemizde yapılan benzer çalışmalarda da en yüksek

başvuru ilk yedi günlük süreçte saptanmıştır.^{6,10}

Acil başvuruların en sık nedeni olan sarılık yenidoğan döneminde en çok karşılaşılan problemdir ve büyük çoğunluğu fizyolojik sarılık ile ilişkilidir. Fizyolojik sarılığın nedeni yüksek fetal hemoglobin düzeyi ile hayata başlayan yenidoğanın eritrosit yıkımından açığa çıkan bilirubinin hem miktar olarak fazla olması hem de henüz olgunlaşmamış karaciğer enzimlerinin aynı hızda bilirubin yıkımı yapamamasıdır. Fizyolojik sarılık yenidoğan bebeklerin hemen tamamında izlenmesine rağmen risk faktörleri varlığında hızla patolojik değerlere ulaşabilir. Bu nedenle yenidoğan bebek özellikle hayatının ilk 10 gününde sarılık için sık kontrollerle değerlendirilmelidir.¹¹ Sarılığın acil başvurularında diğer sebeplere göre fazla olmasının nedeni erken taburculuklar sonrası sık kontrole çağrılan veya izlem için birinci basamak merkezlerden yönlendirilen bebekler olabilir. Dünyanın birçok ülkesinde uzun hastane yatışlarından hem anne bebek konfor ve sağlığı açısından hem de sağlık sektörüne getirdiği maliyetler açısından kaçınılmaktadır.¹² Ancak bu durum kesin ilişki gösterilemez de yenidoğanın sarılık açısından takibini güçleştirmektedir.¹³

Çalışmamızda sarılık dışındaki şikayetlerin neredeyse tamamı geç yenidoğan döneminde izlendi.

Başvuru nedenleri aylara göre değerlendirildiğinde hastaların sarılık dışındaki hemen tüm şikayetlerle başvuru sayılarının yıl içerisinde neredeyse eşit dağıldığını görüldü. Sarılık başvurusu ise en sık hava sıcaklıklarında artışa bağlı olarak bebeklerin sıvı kaybının arttığı ve anne sıvı alımının azaldığı yaz aylarında görülmekteydi. Solunum sıkıntısı şikayetinin ekim kasım aralık aylarında daha yüksek seviyede izlenmesi mevsim geçişi ve okul döneminin başlaması ile artan viral hastalıklarla ilişkilendirilebilir.

Acil servise getirilen 3224 hastadan 2890'una evde izlem önerilmiş; 334 hasta için ise hastaneye yatış kararı alınmıştır. Hastalar 7 gün altı ve 7 gün üzeri olarak iki gruba ayrı-

larak değerlendirildiğinde ilk 7 günde başvuran hastaların %16,09'una 7 gün üzerinde başvuranların ise %7,12'sına hastaneye yatış kararı verilmiştir. Grupların hastaneye yatış oranları arasında 2,3 kat fark mevcuttu. Geç dönem başvurularında ateş, solunum sıkıntısı şikayetleri daha fazla idi. Bu başvuruların sepsis ve solunum sıkıntısı ön tanılması ile yatırılması bu dönemdeki hastaların yatış süresinin diğer yaş gruplarına göre yüksek olmasının sebebi olabilir. Birçok çalışmada dikkat çekilen yenidoğanların acil başvurularının büyük yüzdelerle fizyolojik durumlardan kaynaklanması bizim çalışmamızda da benzer şekilde izlendi. Ankarada yapılan bir çalışmada fizyolojik değişiklikler nedeniyle acil servise başvuran ve değerlendirme sonrası patoloji saptanmayan hastalar için normal yenidoğan olarak bir tanı gruplandırması yapılmış ve bu hastalar toplam yenidoğan başvurularının %33,9'unu oluşturmuştur.⁵

Çalışmanın kısıtlamaları tek merkezden retrospektif olarak dizayn edilmiş olmasıdır. Bu çalışma çocuk acile başvuran hastaların semptomları ve sonuç tanıları ile çocuk acilde çalışan sağlık personellerine yönelik bir pencere açmak amacı ile yapıldı. Doğum öncesi ve sonrası ebeveyn eğitimlerinin artırılması ve evde bakım hizmetlerinin geliştirilmesi sonrasında acile başvuruları yeniden değerlendirecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışma yenidoğan dönemindeki acil başvurularında özellikle acil olmayan sebeplerin belirlenerek birinci basamaktaki eksikleri saptamak ve aileye verilecek eğitimlerin önemini vurgulamaktadır. Acilde çalışan hekimin yenidoğanların çoğu acil başvurusunun sebebi olan fizyolojik durumları değerlendirebilmesi gerekir. Ek olarak emme, huzursuzluk, ateş gibi diğer semptomların yenidoğan sepsisinin erken bulgusu olabileceği de her zaman akılda tutulmalıdır.

Çalışmanın etik kurul kararı Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan 16.09.2019 tarihinde 2019-18-16 karar numarası ile alınmıştır.

Çıkar ilişkisi

Yazarların herhangi bir kurum veya kuruluş ile herhangi bir çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

Katkı Oranı Beyanı

Verilerin toplanması; Ö.E., S.G.Ç., E.N.S, M.C., verilerin değerlendirilmesi; Ö.E., A.B., Ş.G., taslağın yazımı; Ö.E., A.B., S.G.Ç., M.C., son değerlendirme; A.B., Ş.G. Tüm yazarlar makalenin son halini okumuş ve onaylamıştır.

İstatistik değerlendirmeye katkılarından dolayı Dr. Mehmet Bilgin ESER'e teşekkürlerimizi sunarız.

Kaynaklar

1. Askin DF. What is Normal and What is Not? Part I: The Physiology of Transition. *Published online* 2007:33-40.
2. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *The Lancet*. 2017;390(10104):1770-1780. doi:10.1016/S0140-6736(17)31002-4
3. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ, Askin DF. Neonatal sepsis. *The Lancet*. 2007;390(10104):1770-1780. doi:10.1016/S0140-6736(17)31002-4
4. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *The Lancet*. 2007;370(9596):1453-1457. doi:10.1016/S0140-6736(07)61602-X
5. Batu ED, Yeni S, Teksam O. The factors affecting neonatal presentations to the pediatric emergency department. *Journal of Emergency Medicine*. 2015;48(5):542-547. doi:10.1016/j.jemermed.2014.12.031
6. Bozlu G, Fatih Sağcan M, Çelik Y, Kuyucu N. Çocuk acil servisine getirilen 624 yenidoğanın geriye dönük olarak değerlendirilmesi. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2018;11(1):7-12. doi:10.26559/mersinbd.395799
7. Calado CS, Pereira AG, Santos VN, Castro MJ, Maio JF. What Brings Newborns to the Emergency Department?: A 1-Year Study. *Pediatric Research*. 2009;25(4):244-248. doi:10.1097/PEC.0b013e31819e361d
8. Flanagan CF, Stewart M. Factors associated with early neonatal attendance to a paediatric emergency department. *Archives of Disease in Childhood*. 2014;99(3):239-243. doi:10.1136/archdischild-2013-304298
9. Uslu S, Bülbül A, Bolat F, Ba EK, Nuhu A. Annelere verilen yenidoğan sarılığı ve emzirme eğitimi ile erken yenidoğan poliklinik takibinin sarılık nedeniyle hastaneye yatış üzerine etkisi. 2012;8(2):16-21. <https://www.nobelmedicus.com/tr/Makale.aspx?m=329>
10. Çocuk Acil Bölümüne Başvuran Yenidoğan Olgularının Değerlendirilmesi | 2005, Volume 5, Issue 3 | Turkish Journal of Emergency Medicine. <https://turkjemergmed.com/abstract/484/tur>
11. Çoban A, Kaynak Türkmen M, Gürsoy T. Türk Neonatoloji Derneği yenidoğan sarılıklarında yaklaşım, izlem ve tedavi rehberi. *Published online* 2018. doi:10.5152/TurkPediatriArs.2018.01816
12. Ipek IO, Bozaykut A, Çaril SC, Sezer RG. Does cord blood bilirubin level help the physician in the decision of early postnatal discharge? *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2012;25(8):1375-1378. doi:10.3109/14767058.2011.636089
13. Lee K-S, Perlman M, Ballantyne M, Elliott I, To T. Association between duration of neonatal hospital stay and readmission rate. *The Journal of Pediatrics*. 1995;127(5):758-766. doi:10.1016/S0022-3476(95)70170-2

Deli Bal Tüketim Sebepleri

Causes Of Mad Honey Consumption

Ercan Aydın¹, Mehmet Yıldırım², Altuğ Ösken³, Salih Şahinkuş⁴,
Ahmet Bilal Genç⁵, Selçuk Yaylacı⁶

¹ Vakfıkebir State Hospital, Department of Cardiology, Trabzon

² Sakarya Education and Research Hospital, Internal Medicine, Sakarya

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

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

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

⁶ Sakarya Education and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Sakarya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ercan Aydın

Çarşı Mah. Gülbahar Hatun Sk. No:35 Kat:6 Vakfıkebir / Trabzon
T: +90 530 527 61 28 E-mail : ercanaydin112@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 18.03.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 22.08.2021

Orcid :

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

Mehmet Yıldırım <https://orcid.org/0000-0002-0526-5943>

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

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

Ahmed Bilal Genç <https://orcid.org/0000-0002-1607-6355>

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

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(3):496-499) DOI: 10.31832/smj.899603

Öz

Amaç	Deli bal tüketiminde; gastrointestinal sistem semptomları, kardiyak aritmiler ve nörolojik belirtiler görülebilir. Ülkemizde özellikle Doğu Karadeniz Bölgesi'nde sıklıkla geleneksel olarak şifa kaynağı olduğu düşünülerek yaygın bir şekilde tüketilmektedir. Çalışmamızda deli bal tüketimi sonrasında hastanemize başvuruda bulunan hastaların bu balı niçin tükettiklerinin analizi yapılmaya çalışılmıştır.
Gereç ve Yöntemler	Fındıklı Devlet Hastanesi acil servisine 2013-2015 yılları arasında deli bal tüketimi sonrası başvuruda bulunan 143 hastanın demografik özellikleri ve balı tüketim sebepleri dosya taraması yapılarak kaydedildi. Besin olarak tüketim yanında tansiyon düşürücü, kan şekeri düşürücü ve dengeleyici, cinsel istek artırıcı, mide bağırsak şikayetlerini önleyici ve kanser önleyici gibi kullanım amaçlarına dosya kayıtlarından ulaşıldı.
Bulgular	Çalışmaya dahil edilen 143 hasta, yaş ortalaması 52±14 (K/E: 31/112) idi. Tüm hastalar hastaneye başvuruda hipotansif olup 139 hasta bradikardik idi. Mortal seyreden hasta olmadı. Besin olarak tüketim yanında, tansiyon düşürücü (26 hasta, %18), kan şekeri düşürücü ve dengeleyici (1 hasta, %0.7), mide bağırsak şikayetlerini önleyici (21 hasta, %14.7) ve kanser tedavisinde (1 hasta, %0.7) kullandığını belirten hastalar tespit edildi.
Sonuç	Deli balın tüketim sebebi ile ilgili literatür incelemesinde nadir çalışmalar mevcut olup net veriler yoktur. Çalışmamızda genellikle hastaların alternatif tedavi amacıyla tansiyon düşürmek ve mide bağırsak şikayetlerini önlemek amacıyla kullandıkları tespit edildi. Ciddi kardiyak ve nörolojik problemler oluşabilmesi nedeniyle; deli bal tüketiminin alternatif tedavide kullanımının bilimsel incelemeler ve verilerin sonuçları neticesinde yapılmasının uygun olacağını düşünmekteyiz.
Anahtar Kelimeler	Deli bal; toksisite; alternatif tedavi

Abstract

Objective	Gastrointestinal symptoms, cardiac arrhythmias, and neurological symptoms may occur with mad honey consumption. In our country, especially in the Eastern Black Sea region, it is often consumed widely, considering that it is traditionally a source of healing. In our study, we tried to analyze mad honey intoxication patients who applied to our hospital considering the reasons for honey consumption.
Material and Methods	Demographics and reasons for honey consumption were recorded in 143 patients who applied to the Fındıklı State Hospital emergency department after mad honey consumption between 2013-2015. In addition to consumption as nutrients, the purposes of use such as lowering blood pressure, lowering and regulating glucose levels, increasing sexual desire, preventing gastrointestinal complaints, and preventing cancer were recorded.
Results	143 patients were included in the study with a mean age of 52±14 (K/E: 31/112). All patients were hypotensive at the time of admission to the hospital, and 139 patients had bradycardia. There was no reported mortality. In addition to consumption as nutrients, blood pressure lowering (18% in 26 patients), lowering and regulating blood glucose levels (0.7% in 1 patient), prevention for gastrointestinal complaints (14.7% in 21 patients) and cancer treatment (0.7% in 1 patient) were detected.
Conclusion	There are rare studies in the literature review about the reason for the consumption of mad honey and there is no clear data. In our study, it was determined that the majority of patients used it for an alternative therapy to lowering blood pressure and preventing gastrointestinal complaints. As a result of scientific studies and the results of these data, we think that it would be appropriate to use mad honey. Since serious cardiac and neurological problems can occur in case of intoxication, we believe that it would be only appropriate to use mad honey in alternative treatment as a result of scientific reviews and the results of these data.
Keywords	Mad honey; toxicity; alternative treatment

GİRİŞ

Deli bal tüketiminde; gastrointestinal sistem semptomları, kardiyak aritmiler ve nörolojik belirtiler görülebilir. Toksik etkiler balın içerdiği grayanotoksinden kaynaklanır.¹⁻⁴ Grayanotoksin, ormangülü türlerinin çiçek ve yapraklarından elde edilen balda bulunmaktadır.⁵ Ülkemizde özellikle Doğu Karadeniz Bölgesi'nde sıklıkla geleneksel şifa kaynağı olduğu düşünülerek yaygın bir şekilde tüketilmektedir.⁶ Grayanotoksin hipotansiyon ve bradiaritmi gibi potansiyel kardiyak yan etkilerden sorumludur.⁷ Deli bal içerisinde yer alan grayanotoksinler hücresel düzeyde voltaj bağımlı sodyum iyon kanalları üzerinde etki eder ve aksiyon potansiyeli iletimini engelleyerek sodyum kanal blokajı oluşturup bradiaritmilere sebep olur.⁸

Çalışmamızda deli bal tüketimi sonrasında hastanemize başvuruda bulunan hastaların bu balı niçin tükettikleri ve alternatif tıp amacı ile kullanıp kullanmadıkları analiz edilmeye çalışılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Fındıklı Devlet Hastanesi acil servisine 2013-2015 yılları arasında deli bal tüketimi sonrası başvuruda bulunan 143 hastanın demografik özellikleri ve deli balı tüketim sebepleri kaydedildi. Besin olarak tüketim yanında tansiyon düşürücü, kan şekeri düşürücü-dengeleyici, mide bağırsak şikayetlerini önleyici ve kanser önleyici gibi kullanım amaçlarında tüketildiği tespit edildi. Çalışmamız kesitsel tipte tanımlayıcı olup, Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak tasarlanmış ve Sakarya Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (protokol numarası: E-71522473-05.01.2021).

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz SPSS 22.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılması için, parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Kategorik değişkenler sayı veya yüzde, normal dağılımı olan sürekli değişkenler ise ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 143 hastanın yaş ortalaması 52 ± 14 (K/E: 31/112) idi. Tüm hastalar, hastaneye başvuru anında hipotansif olup 139 hasta ise bradikardik idi. Hastaların tümüne parenteral hidrasyon ve 124 hastaya atropin tedavisi uygulandı. Mortal seyreden hasta olmadı. Besin olarak tüketim yanında, tansiyon düşürücü (26 hasta, %18), kan şekeri düşürücü-dengeleyici (1 hasta, %0.7), mide bağırsak şikayetlerini önleyici (21 hasta, %14.7) ve kanser tedavisinde (1 hasta, %0.7) kullandığını belirten hastalar tespit edildi. Cinsel istek arttırıcı olarak kullandığını belirten hasta tespit edilmedi.

Tüketim Sebebi	n (%)
Tansiyon düşürücü	26 (%18)
Şeker düşürücü-dengeleyici	1 (%0.7)
Mide bağırsak şikayetlerini önleyici	21 (%14.7)
Kanser tedavisi	1 (%0.7)
Cinsel istek arttırıcı	0

TARTIŞMA

Deli bal tüketimine bağlı zehirlenmelerde hafif yan etkilerden hayati tehdit edici semptomlara kadar değişebilen belirtiler görülebilmektedir.^{1,4,6,9} Nadir de olsa deli bal zehirlenmesine bağlı hepatotoksisite, asistoli, miyokard enfarktüsü, atriyal fibrilasyon, AV tam blok, senkop ve geçici iskemik atak bildirilen vakalar mevcuttur.¹⁰⁻¹⁶ Buna rağmen alternatif tedavide yaygın kullanımı devam etmektedir. Çalışmamızda deli bal tüketimi ile başvuran hastaların bu balı niçin tükettiklerinin analizini yapmak ve bu balın alternatif tedavi olarak kullanılıp kullanılmadığı konusunda bilgi edinilmeye çalışılması amaçlanmıştır.

Deli balın tüketim sebebi ile ilgili literatür incelemesinde nadir çalışmalar mevcut olup net veriler yoktur. Gastrointestinal hastalıkların, diyabetin, hipertansiyonun, impotansin önlenmesinde ve seksüel performansın artırılmasında alternatif tedavi amacıyla kullanıldığı yönünde bilgiler mevcuttur.^{6,12,17-19} Çalışmamızda genellikle hastala-

rın deli balı alternatif tedavi amacıyla tansiyon düşürmek ve mide bağırsak şikayetlerini (%32.7) önlemek amacıyla kullandıkları tespit edildi.

Deli bal zehirlenmesi olgularının incelendiği olgu serilerinde, olguların çoğunun erkek olması (%81.9) dikkat çekicidir.⁴ Bizim çalışmamızda da kadın/erkek hasta sayıları 33/112 saptanıp, literatürü destekler tarzda erkek hasta sayısı belirgin yüksekti. Literatürde seksüel performans artırmak amacıyla evli çiftte deli bal tüketiminden 3 saat sonra inferior miyokard infarktüsü bildirilmiştir.¹² Çalışmamızda deli balı cinsel performans arttırmak için kullanılan hasta tespit edilmedi.

Çocukluk çağı epilepsisi nedeniyle takip edilen 305 vakanın 69'u (%22.6) tamamlayıcı ve alternatif tedavi amaçlı kullanmakta ve bu alternatif tedavilerin bir bölümünde de deli bal tüketimi tespit edilmiştir.²⁰ Astımlı 304 çocuk hastanın incelendiği bir çalışmada 150'sinin (%49) tamamlayıcı ve alternatif tedavi kullanmakta olduğu, bu tedavilerinde %26'sının deli bal olduğu tespit edilmiş. Çalışmada tamamlayıcı ve alternatif tedavinin kötü kontrollü astım vakalarını arttırdığı vurgulanmıştır.²¹ Literatürde erişkin vakalarda alternatif tedavilerde hangi hastalıklarda kullanıldığı konusunda başka bir çalışma bulunmadı. Çalışmamızda nörolojik belirtileri azaltma, tedavi etme ve akciğer problemleri için deli bal tüketimi olan vaka tespit edilmedi.

SONUÇ

Çalışmamızda genellikle hastaların deli balı alternatif tedavi amacıyla tansiyonu düşürmek ve mide bağırsak şikayetlerini önlemek amacıyla kullandıkları tespit edildi. Deli bal tüketimi ciddi kardiyak ve nörolojik problemler oluşabilmesi nedeniyle halk sağlığı açısından önemli bir problemdir. Deli balın alternatif tedavide kullanımının bilimsel incelemeler ve bu verilerin sonuçları neticesinde kullanılmasının uygun olacağını düşünmekteyiz. Belki de bu incelemeler sonucunda bu balın özellikle anti-hipertansif ve gastrointestinal sistem hastalıkları tedavisinde

kullanımı sağlanılacak ve medikal tedavi olarak da kullanılabilir.

Çalışma protokolü Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak tasarlanmış ve Sakarya Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (protokol numarası:E-71522473-05.01.2021).

Kaynaklar

1. Ozhan H, Akdemir R, Yazici M, Gündüz H, Duran S, Uyan C. Cardiac emergencies caused by honey ingestion: a single centre experience. *Emerg Med J* 2004 Nov;21(6):742-4.
2. Yaylacı S, Osken A, Aydın E, Genç AB, Demir MV, Kocayigit A, et al. Varım C. Deli Bal Zehirlenmeleri Genel Özellikler, Ulusal ve Uluslararası Literatürün İncelenmesi *J hum rhythm* 2015;1(4):139-142.
3. Yaylacı S, Kocayigit I, Aydın E, Osken A, Genç AB, Cakar MA, et al. Clinical and laboratory findings in mad honey poisoning: a single center experience. *Niger J Clin Pract* 2014 Sep-Oct;17(5):589-93.
4. Hancı V, Bilir S, Kırtaç N, Akkız S, Yurtlu S, Turan IO. Mad Honey Poisoning in Zonguldak Province: Analysis of 72 cases. *J Turk Anaesth Int Care* 2010; 38(4):278-284.
5. Silici S, Atayoglu AT. Mad honey intoxication: A systematic review on the 1199 cases. *Food Chem Toxicol.* 2015 Dec;86:282-90.
6. Yaylacı S, Ayyıldız O, Aydın E, Osken A, Karahallı E, Varım C, et al. Is there a difference in mad honey poisoning between geriatric and non-geriatric patient groups? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19 (23):4647-4653.
7. Hodgson E. Chapter Fourteen - Toxins and Venoms. *Progress in Molecular Biology and Translational Science. Volume 112*, 2012; 373-415.
8. Jansen SA, Kleerekooper I, Hofman ZL, Kappen IF, Stary-Weinzinger A, Heyden MA. Grayanotoxin poisoning: 'mad honey disease' and beyond. *Cardiovasc Toxicol.* 2012;12(3):208-215.
9. Gündüz A, Turedi S, Uzun H, Topbas M. Mad honey poisoning. *Am J Emerg Med* 2006;24:595-8
10. Çetin NG, Marçıl E, Kıldiran M, Ögüt S. Hepatotoxicity with mad honey. *Turk J Emerg Med* 2009;9:84-6.
11. Gündüz A, Durmus I, Turedi S, Nuhoglu I, Ozturk S. Mad honey poisoning related asystole. *Emerg Med J* 2007;24: 592-3.
12. Arlioglu M, Akpek M, Ardic I, Elcik D, Sahin O, Kaya MG. Mad-honey sexual activity and acute inferior myocardial infarctions in a married couple. *Tex Heart Inst J* 2011;38(5):577-80.
13. Osken A, Yaylacı S, Aydın E, Kocayigit I, Cakar MA, Tamer A, et al. Slow ventricular response atrial fibrillation related to mad honey poisoning. *J Cardiovasc Dis Res* 2012 Jul;3(3):245-7.
14. Oguzturk H, Ciftci O, Turtay MG, Yumrutepe S. Complete atrioventricular block caused by mad honey intoxication. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012 Nov;16(12):1748-50.
15. Alp A, Sapnak S, Sezer SD, Colak C, Ozbakkaloglu M. A rare cause of syncope among geriatric patients: mad honey intoxication. *Turkish Journal of Geriatrics* 2012; 15 (1) 115-118.
16. Bilir O, Ersunan G, Yavasi O, Kayayurt K, Bayramoglu A. Mad honey poisoning presenting as transient ischemic attack. *Turkish Journal of Geriatrics* 2014; 17 (2) 210-213.
17. Uzun H, Narci H, Tayfur I, Karabulut KU, Karcioglu O. Mad honey intoxication: what is wrong with the blood glucose? A study on 46 patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013 Oct;17(20):2728-31.
18. Demircan A, Keleş A, Bildik F, Aygencel G, Doğan ON, Gómez HF. Mad honey sex: therapeutic adventures from an ancient biological weapon. *Ann Emerg Med* 2009 Dec;54(6):824-9.
19. Oztasan N, Altınkaynak K, Akcay F, Gocer F, Dane S. Effects of mad honey on blood glucose and lipid levels in rats with Streptozocin-induced diabetes. *Turk J Vet Anim Sci* 2005;29:1093-1096.20.
20. Goker Z, Serin HM, Hesapcioglu S, Cakir M, Sonmez FM. Complementary and alternative medicine use in Turkish children with epilepsy. *Complement Ther Med* 2012 Dec;20(6):441-6.
21. Orhan F, Sekerel BE, Kocabas CN, Sackesen C, Adalioglu G, Tuncer A. Complementary and alternative medicine in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003 Jun;90(6):611-5.

Evaluation of COVID-19 Patients Complaining of Balance Disorders with the Dizziness Handicap Inventory

Denge Bozukluğu Bulunan COVID-19 Hastalarının Baş Dönmesi Engellilik Envanteri ile Değerlendirilmesi

Oğuz Kadir Eğilmez, Müge Özçelik Korkmaz, Mehmet Güven

Sakarya University Training and Research Hospital, Department of Otorhinolaryngology, Sakarya, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Oğuz Kadir Eğilmez

Department of Otorhinolaryngology, Sakarya University Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey

T: +90 264 888 40 00

E-mail : oguzegilmez@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 23.05.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 22.08.2021

Orcid :

Oğuz Kadir Eğilmez <https://orcid.org/0000-0001-9623-9152>

Müge Özçelik Korkmaz <https://orcid.org/0000-0003-4726-7987>

Mehmet Güven <https://orcid.org/0000-0002-3665-2428>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(3):500-506) DOI: 10.31832/smj.941460

This study was presented as an oral presentation at the Turkish National Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery Virtual Congress, 26th-28th of November, 2020.)

Öz

Objective	Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2), the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) agent, affects many systems in the body due to its rapidly developing nature and creates new findings every day. Loss of balance has recently begun to be identified as a clinical manifestation of COVID-19. In this study, the effects on the quality of life and the relationship between the degree of the disease were investigated by applying the "Dizziness Handicap Inventory" to patients who had COVID-19 and experienced balance problems during the active phase of the disease.
Materials and Methods	COVID-19 patients who were hospitalized and followed up between April 2020 and July 2020 were identified by digitally scanning from the hospital registry system, and 300 patients who met the inclusion criteria were sent a "Google survey" link and asked to participate in the survey. Patients who returned to the questionnaire and answered all questions were included in the study and the data obtained were evaluated statistically.
Results	Sixty four patients who answered all questions in the questionnaire were included in the study. Patients between the ages of 35-44 and 45-54 most frequently participated in the study. The mean for total inventory score was 35.90 ± 24.30 (min. 4-max. 88) in all patients. The inventory score means were higher in patients who were hospitalized and those with significant pathology on CT, and a statistically significant difference was also found ($p < 0.05$).
Conclusion	It should be kept in mind patients with COVID-19 may show disequilibrium symptoms and necessary precautions like prevention of falls in the elderly and additions of symptomatic treatment for dizziness should be considered.
Keywords	COVID-19; dizziness; vertigo; Dizziness Handicap Inventory

Abstract

Amaç	Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) ajanı olan Şiddetli Akut Solunum Sendromu-Koronavirüs-2 (SARS-CoV-2), hızla gelişen yapısı nedeniyle vücuttaki birçok sistemi etkilemekte ve her geçen gün yeni bulgular oluşturmaktadır. Denge kaybı, son zamanlarda COVID-19'un klinik bir belirtisi olarak tanımlanmaya başlandı. Bu çalışmada, COVID-19 olan ve hastalığın aktif döneminde denge sorunları yaşayan hastalara "Baş Dönmesi Engellilik Envanteri" uygulanarak yaşam kalitesi üzerine etkileri ve hastalığın derecesi arasındaki ilişki araştırılmıştır.
Gereç ve Yöntem	Nisan 2020-Temmuz 2020 tarihleri arasında hastaneye yatırılarak takip edilmiş COVID-19 hastaları hastane kayıt sisteminden dijital olarak taranarak tespit edildi ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun 300 hastaya "Google anket" bağlantısı gönderilerek anketle katılmaları istendi. Anketle geri dönen ve tüm soruları cevaplayan hastalar çalışmaya dahil edildi ve elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildi.
Bulgular	Anketteki tüm soruları yanıtlayan 64 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların çoğunluğunu 35-44 ve 45-54 yaş gruplarındaki hastalar oluşturdu. Toplam envanter puanı ortalaması tüm hastalarda 35.90 ± 24.30 (min. 4-maks. 88) idi. Envanter skor ortalamaları, hastaneye yatırılan ve BT'de anlamlı patoloji olanlarda daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$).
Sonuç	COVID-19 hastalarının denge bozuklukları gösterebileceği akıldan tutulmalı ve yaşlılarda düşmelerin önlenmesi ve baş dönmesi için semptomatik tedavi eklenmesi gibi gerekli önlemler alınmalıdır.
Anahtar Kelimeler	COVID-19; dizziness; baş dönmesi; Baş Dönmesi Engellilik Envanteri

INTRODUCTION

A novel coronavirus (severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2: SARS-CoV-2) arose from the city of Wuhan, Hubei Province, China in December 2019 and has rapidly expanded into other countries due to its highly contagious transmission from human-to-human.¹ In March 2020, the World Health Organization (WHO) named this recent viral infection as Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) and declared it as a pandemic.² Indeed it is responsible for >1,530,000 deaths worldwide.³

The most common findings of this disease since the beginning of the pandemic are fever, cough and fatigue. In addition, headache, dyspnea and diarrhea are the other detected symptoms.⁴ But in severe cases, pneumonia, acute respiratory distress syndrome and multi-organ failure may also develop.⁵ Although the most important symptoms of COVID-19 are respiratory-related, neurotropic and neuroinvasive features of coronavirus have been reported.⁶ COVID-19 can show a great diversity in the type and severity of neurological manifestations. The first reported mild neurological symptoms that emerged quickly after the outbreak were headache and dizziness among central nervous system (CNS) symptoms, and hyposmia, hypogeusia, diplopia, ophthalmoplegia and muscle pain among peripheral nervous system manifestations.⁷⁻¹⁴

Unlike other known upper respiratory infectious agents, COVID has neurotrophic properties and it is thought that different complaints may occur with the effects of active cytokines. In terms of otolaryngological findings, the most focused point has been smell and taste disorders. However, with the increasing number of publications, it is seen that the virus may show different symptoms in terms of otolaryngology. Another finding that occurs with the neurotrophic effects of the virus is balance problems and/or vertigo.¹⁵ Mao et al. reported the rate of patients having dizziness in their study as 16.8% and Korkmaz et al. reported 31%.^{16,17} As it is known, loss of balance can have negative effects on people's daily life. For this reason, it is important to evalu-

ate the effects of balance complaints that may develop due to COVID 19 with objective tests in terms of additional treatment possibilities. However, so far, no study has been conducted to evaluate the symptoms of patients suffering from imbalance that may be associated with COVID-19.

For this purpose, in our study, the impact of disequilibrium findings was investigated by applying the "Dizziness Handicap Inventory (DHI)" to patients who had COVID-19 and had balance problems during the active phase of the disease. Questioning the balance problems that patients experience due to COVID 19 will provide us more information, as well as drawing attention to other neuro-otological effects of COVID-19 and developing treatment options.

MATERIALS and METHODS

Our study was a cross-sectional descriptive study and initiated after permission from the Sakarya University Faculty of Medicine Ethics Committee (No: 10.07.2020 / 401). COVID-19 patients who were hospitalized and followed up between April 2020 and July 2020 were digitally scanned from the hospital registry system and those included were:

- Patients between the ages of 18-65
- Patients whose with positive nasopharyngeal swab for SARS-CoV-2 Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction test (RT-PCR) (first positive swab > 30 days- < 60 days before questionnaire administration)
- Have had an outpatient follow up period or hospitalized for COVID 19 infection
- Patients who had no known:
 - History of hearing loss or ear surgery
 - Balance disorder or history of vestibular system disease
 - Serious neurological deficit or a history of nervous system disease
 - Drug use affecting the central nervous system or vestibular system

The identified patients were contacted by phone and questioned whether they experienced a balance problem during the illness. After determining the patients who meet the study criteria, general information as age and gender of the patients in addition to clinical data (fever, myalgia, dyspnea), laboratory tests, and thorax computed tomography (CT) results were recorded. The clinical severity was evaluated based on laboratory, radiologic and clinical data. Whether there was any evidence of lung involvement in the thorax CT, the level of the disease was determined. The way of hospitalization or outpatient treatment were recorded. They were asked to participate in a survey through a "Google survey" link that could be reached online and that was sent via a short message service (SMS) so they could answer questions concerning the findings they experienced during the illness period. The survey contained questions of the DHI questionnaire. The study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki Principles and informed consent was obtained from all participating patients.

DHI is a 25-item questionnaire method developed by Jacobson and Newman in 1990 that determines the factors aggravating dizziness and balance disorders as well as sensory and functional outcomes in vestibular system diseases. 18 Sub-inventories are aimed at determining the physical, sensory and functional effects of vestibular system diseases. Questions 1, 4, 8, 11, 13, 17 and 25 for physical disability; questions 2, 9, 10, 15, 18, 20, 21, 22 and 23 for emotional disability and questions 3, 5, 6, 7, 12, 14, 16, 19 and 24 are structured for measuring functional disability. Each question consists of yes (4 points), no (0 points) and sometimes (2 points) answers. In scoring the sub-units of the inventory, 28 points were recommended as the limit to determine physical disability and 36 points for functional and sensory disability. High scores are interpreted as the patient's complaint of dizziness preventing his life from being at an advanced level. In our study, we applied the Turkish version of this inventory to our patients. Reliability and validity for the Turkish version of DHI were studied

by Canbal et al and it was reported that the Turkish version had satisfactory validity and reliability coefficients¹⁹

The patients are categorized in terms of age range (18-24, 25-34, 35-44, 45-54, 55-65), severity of disease as mild (1) or moderate (2) according to thorax CT results and laboratory test results taken while diagnosing the disease (compatible with COVID-19 or not) and questions about hospitalization or outpatient treatment and obtained score averages are compared according to these parameters.

Statistical analysis

Statistical analyses were done using the SPSS v22.0 program. Since it was determined that the data obtained in the Kolmogorov Smirnov test were distributed significantly differently, non-parametric tests were used to evaluate the data. Independent samples were analyzed with the Mann-Whitney U test, while the Kruskal Wallis test was used for analysis of differences between groups. The minimum, maximum and median values were given and $p < 0.05$ was considered significant.

RESULT

Hospital registry system records of 300 patients who were hospitalized and followed up between April 2020 and July 2020 were scanned and from them who met the inclusion criteria and experienced balance complaints during the process of the disease were included in our study. When the survey results were examined, it was found that 72 patients participated in the survey. Questionnaire results of 8 patients were not completed and were excluded from the study. Therefore, 64 patients (28 female, 36 male) who answered all questions were included in the study.

Eight patients (12%) between the ages of 18-24, 14 patients (22%) between 25-34, 17 patients (27%) between 35-44, 16 patients (25%) between 45-54 and 9 patients (14%) between 55-65 participated in the study (Figure 1). Of the 64 patients who fully answered the questionnaire and were included in the study, 31 of them were hospitalized and 33

were followed up on an outpatient basis. According to the laboratory and lung involvement levels of the patients, 30 of them were in moderate group and 34 of them were in mild group in terms of disease severity.

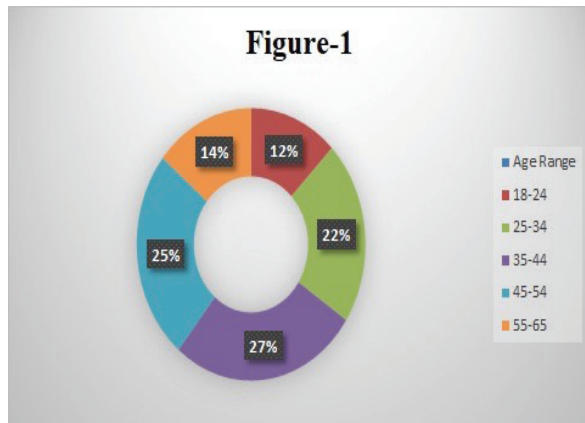


Figure 1: Age ranges of patients included in the study

The mean for total inventory score was 35.90 ± 24.30 (min. 4-max. 88; median 27) for all patients. From the sub-inventories, the mean score for physical disability was 11.80 ± 6.80 (min. 0-max. 24; median 10), for emotional disability was 10.90 ± 8.80 (min. 0-max. 32; median 8) and for functional disability was 13.10 ± 10.10 (min. 0-max. 36; median 8) (Table-1). In the inventory subgroups, the highest mean score was obtained for the 25th question (2.12 ± 1.60) in the physical disability subgroup, and the lowest mean score was obtained for the 15th question in the emotional disability subgroup (0.91 ± 1.42).

	n	Median	Min.	Max.
Physical Disability Scores	64	10	0	24
Emotional Disability Scores	64	8	0	32
Functional Disability Score	64	8	0	36
Total Inventory Score	64	27	4	88

n: Number; Min.=Minimum; Max.=Maximum

When the relationship between severity of disease and inventory scores was evaluated, a statistically significant difference was found between the total and sub-inventory

(physical, emotional, functional) scores between those who were in moderate and mild groups ($p < 0.001$, $p = 0.01$, $p < 0.01$, $p < 0.01$, respectively) (Table-2). When the scores of the patients were evaluated in terms of treatment type (hospitalization/outpatient), a significant difference was found in physical and functional scores ($p = 0.019$, $p = 0.034$, respectively), while no statistically significant difference was found in emotional and total scores ($p > 0.05$, $p = 0.06$, respectively) (Table-3). When the relationship between age range and inventory scores was analyzed, no statistically significant difference was found between the groups ($p > 0.05$) (Table-4) (Figure 2).

		Physical Disability Scores	Emotional Disability Scores	Functional Disability Score	Total Inventory Score
Moderate	n	30	30	30	30
	Median	16	14	17	51
	Min.	0	0	2	4
	Max.	24	28	36	88
Mild	n	34	34	34	34
	Median	8	6	6	20
	Min.	2	0	0	6
	Max.	22	32	32	86
	p*	<0.001	0.01	0.008	0.002

n=Number; Min.=Minimum; Max.=Maximum; *=Mann-Whitney U test

		Physical Disability Scores	Emotional Disability Scores	Functional Disability Score	Total Inventory Score
Hospitalization	n	33	33	33	33
	Median	10	6	6	22
	Min.	2	0	0	6
	Max.	22	32	32	86
Outpatient	n	31	31	31	31
	Median	16	12	18	52
	Min.	0	0	2	4
	Max.	24	28	36	88
	p*	0.019	0.202	0.034	0.06

n=Number; Min.=Minimum; Max.=Maximum; *=Mann-Whitney U test

Table-4: The relationship between age range and inventory scores

Age Range		Physical Disability Scores	Emotional Disability Scores	Functional Disability Score	Total Inventory Score
18-24 (n=8)	Median	9	4	6	18
	Min.	2	0	2	8
	Max.	22	28	32	76
25-34 (n=14)	Median	14	12	20	52
	Min.	4	0	2	8
	Max.	24	28	36	88
35-44 (n=17)	Median	10	8	6	22
	Min.	2	2	0	6
	Max.	24	32	32	86
45-54 (n=16)	Median	9	6	10	27
	Min.	0	0	4	4
	Max.	20	20	24	58
55-65 (n=9)	Median	18	16	18	58
	Min.	4	0	4	8
		24	28	36	84
p*		0.029	0.102	0.275	0.299

n=Number; Min.=Minimum; Max.=Maximum; * Kruskal Wallis test

DISCUSSION

To our knowledge, this is the first study in which DHI was used to evaluate the complaint levels of patients with balance problems during the period of COVID-19 and its effect on quality of life. DHI is one of the most frequently used questionnaires to evaluate the effects of dizziness. When dizziness is seen in other diseases, the characteristic and fluctuation periods can vary significantly. In a holistic approach, objectively measuring how dizziness is perceived by patients in all age groups, particularly in elderly individuals, is important in patient follow-up.²⁰ DHI is frequently used to determine the effects of subjective dizziness on quality of life in patients with peripheral and central vestibular pathology.¹⁸ Therefore, we decided to use this questionnaire in our study.

When the data were examined, the total mean score of the

inventory was 35.90, and it was determined that the balance problem experienced by the patients had no small effect on the quality of life. The highest results were found in physical and functional disability subgroups, and the average score was found to be the lowest in the emotional disability subgroup. When evaluated individually, the question with the highest average score was found in the physical disability subgroup, while the lowest was found in the emotional disability subgroup. Although there was no statistically significant difference between age groups, the inventory score averages were higher in patients who were hospitalized and those in moderate group, and a statistically significant difference was also found. This shows that an increase in the severity of the disease had a greater effect on balance problems and quality of life.

A receptor that is found in many organs, including the nervous system and skeletal muscles, ACE2, was identified as the functional receptor for SARS-CoV-2 in January 2020.²¹ In light of this information, the expression and distribution of ACE2 shows that the virus may cause neurologic findings through direct or indirect mechanisms.¹⁶ In addition to the direct cytopathic effect of the SARS-CoV-2, inflammatory response, cytokine storm and cerebrovascular accidents, particularly in the posterior circulation, may also induce balance problems associated with COVID-19.^{16,22,23} Also, neurologic symptoms were examined in 3 categories: peripheral nervous system (PNS) symptoms such as taste/smell/vision impairment, and nerve pain; central nervous system (CNS) symptoms such as headache, acute cerebrovascular disease, impaired consciousness, ataxia, seizure and dizziness; and skeletal muscular injury symptoms.¹⁶ In addition, drugs used for COVID-19 have a high potential to cause oto-vestibulotoxic side effects. It has been reported that drugs such as hydroxychloroquine and azithromycin, which were more commonly used in the early stages of the pandemic, were prescribed at a rate of up to 12% in Europe, and balance problems may be observed due to the side effects of these drugs.²⁴ The disequilibrium findings that may occur due to these side effects may be confused

with findings of COVID-19.

There are very few studies in the literature examining vestibular symptoms associated with COVID-19, and sufficient information cannot be obtained from these studies. Although in recent studies it has been reported that COVID-19 patients experience more vestibular findings, much less emphasis was placed on the early stages of the pandemic. This was due to the fact that vertigo and dizziness were either not very common symptoms, or perhaps the focus was more on life-threatening symptoms.²⁵ Karadas et al. reported the rate of dizziness as 6.70% in their study in which they evaluated neurological manifestations.²⁶ In the study of Mao et al. in which 214 patients were examined, neurological findings were found in 78 patients; among these, the CNS findings were the highest (53 patients), and the highest rate (16.80%) among the CNS findings was dizziness (36 patients).¹⁶ In the study of Özçelik et al., 116 PCR (+) patients were evaluated and 31.80% of them had dizziness and 6% had true vertigo, and this rate seems to be the highest in the literature up to now.¹⁷ In the study conducted by Viola et al.,¹⁸ 40% of the patients were found to have disequilibrium findings, and 94.10% of them had dizziness and 5.90% had vertigo attacks.²⁷ In this study, the patients were asked whether there was a complaint of imbalance that started with COVID-19, and in the study reported by Özçelik et al.¹⁷, the level of imbalance complaint experienced by the patients was evaluated with VAS. Although it is overlooked in terms of otolaryngological complaints, the complaint of imbalance can be an important complaint in COVID-19. The extent to which the quality of life is affected due to imbalance has not been analyzed in detail in the studies conducted so far. We preferred to use DHI because it is the most commonly used questionnaire about this topic in the literature. Although it was mostly developed for chronic balance disorders; in our study, it was observed that the survey scores of the patients were significantly higher. Considering that the effect of quality of life due to loss of smell and taste has been emphasized so far in terms of otolaryngology, this study highlights

the necessity to consider balance disorders. No additional treatment options are mentioned in the publications yet. However, in future detailed studies, it will become clear whether the situation is due to the involvement of the vestibular system and additional treatment options may come to the fore. Our study can be considered as a preliminary study on this subject and our aim is to draw attention to the possible vestibular system involvement of the SARS-CoV-2 virus. One of the limitations of our study is the lack of objective examination methods. In the future, studies to be carried out with objective tests (e.g. VHIT, VNG) as well as surveys will be more guiding in this regard.

CONCLUSION

In conclusion, it should be kept in mind that patients with COVID-19 may experience balance problems. The effects on quality of life in addition to other symptoms should be taken into account and necessary precautions such as for prevention of falls in the elderly and addition of symptomatic treatment for dizziness should be applied. More studies are needed to focus on balance problems in patients with COVID-19.

Acknowledgment

The authors declare no conflict of interest.

Disclosure statement

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

Our study was initiated after permission from the Sakarya University Faculty of Medicine Ethics Committee (No: 10.07.2020 / 401).

Kaynaklar

1. Freni F, Meduri A, Gazia F, Nicastro V, Galletti C, Aragona P, et al. Symptomatology in head and neck district in coronavirus disease (COVID-19): A possible neuroinvasive action of SARS-CoV-2. *Am J Otolaryngol* 2020; 41: 102612. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102612.
2. World Health Organization. <https://www.who.int/>
3. Johns Hopkins University and Medicine (2020) Coronavirus resource center. <https://coronavirus.jhu.edu/>. (Accessed 6 December 2020).
4. Kuiken T, Fouchier RA, Schutten M, Rimmelzwaan GF, van Amerongen G, van Riel D, et al. Newly discovered coronavirus as the primary cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 362: 263-70. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13967-0.
5. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020; 92: 552-5. doi: 10.1002/jmv.25728.
6. Wenting A, Gruters A, van Os Y, Verstraeten S, Valentijn S, Ponds R, et al. COVID-19 Neurological Manifestations and Underlying Mechanisms: A Scoping Review. *Front Psychiatry* 2020; 11: 860. doi: 10.3389/fpsy.2020.00860.
7. Gautier JF, Ravussin Y. A New Symptom of COVID-19: Loss of Taste and Smell. *Obesity (Silver Spring)* 2020; 28: 848. doi: 10.1002/oby.22809.
8. Das G, Mukherjee N, Ghosh S. Neurological Insights of COVID-19 Pandemic. *ACS Chem Neurosci* 2020; 11: 1206-9. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00201.
9. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci* 2020; 413: 116832. doi: 10.1016/j.jns.2020.116832.
10. Liu K, Pan M, Xiao Z, Xu X. Neurological manifestations of the coronavirus (SARS-CoV-2) pandemic 2019-2020. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91: 669-70. doi: 10.1136/jnnp-2020-323177.
11. Baig AM. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS Neurosci Ther* 2020; 26: 499-501. doi: 10.1111/cns.13372.
12. Finsterer J, Stollberger C. Causes of hypogeusia/hyposmia in SARS-CoV2 infected patients. *J Med Virol* 2020; 10.1002/jmv.25903. doi: 10.1002/jmv.25903. Epub ahead of print.
13. Carod-Artal FJ. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. *Rev Neurol* 2020; 70: 311-22. English, Spanish. doi: 10.33588/rn.7009.2020179.
14. Baig AM. Updates on What ACS Reported: Emerging Evidences of COVID-19 with Nervous System Involvement. *ACS Chem Neurosci* 2020; 11: 1204-5. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00181.
15. Samiasaya J, Kulasegarah J. Dizziness and COVID-19. *Ear Nose Throat J* 2020; 145561320959573. doi: 10.1177/0145561320959573. Epub ahead of print.
16. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77: 683-90. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
17. Özçelik Korkmaz M, Eğilmez OK, Özçelik MA, Güven M. Otolaryngological manifestations of hospitalised patients with confirmed COVID-19 infection. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020; 1-11. doi: 10.1007/s00405-020-06396-8. Epub ahead of print.
18. Jacobson GP, Newman CW. The development of the Dizziness Handicap Inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116: 424-7. doi: 10.1001/archotol.1990.01870040046011.
19. Canbal M, Cebeci S, Duyan GÇ, Kurtaran H, Arslan İ. Baş Dönmesi Engellilik Envanterinin Türkçe Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması. *TJFM&PC* 2016; 10: 19-24. doi: 10.5455/tjfm.198514
20. Tinetti ME, Gill TM. Dizziness among older adults: a possible geriatric syndrome. *Ann Intern Med* 2000; 132: 337-44.
21. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: 756-9. doi: 10.1164/rccm.202001-0179LE.
22. Ashrafi MR, Azizimalamiri R, Badv RZ, Tavasoli AR, Nikkha A, Montazerlotfelahi H, et al. Coronavirus, its neurologic manifestations, and complications. *Iran J Pediatr Epub* 2020; 30: e102569. <https://doi.org/10.5812/ijp.102569>
23. Venhovens J, Meulstee J, Verhagen WIM. Acute vestibular syndrome: a critical review and diagnostic algorithm concerning the clinical differentiation of peripheral versus central aetiologies in the emergency department. *J Neurol* 2016; 263: 2151-7. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8081-8>
24. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, Van Laethem Y, Cabaraux P, Mat Q, et al; COVID-19 Task Force of YO-IFOS. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *J Intern Med* 2020; 288: 335-44. doi: 10.1111/joim.13089.
25. Almuftarij I, Uus K, Munro KJ. Does coronavirus affect the audio-vestibular system? A rapid systematic review. *Int J Audiol* 2020; 59: 487-91. doi: 10.1080/14992027.2020.1776406.
26. Karadaş Ö, Öztürk B, Sonkaya AR. A prospective clinical study of detailed neurological manifestations in patients with COVID-19. *Neurol Sci* 2020; 41: 1991-5. doi: 10.1007/s10072-020-04547-7.
27. Viola P, Ralli M, Pisani D, Malanga D, Sculco D, Messina L, et al. Tinnitus and equilibrium disorders in COVID-19 patients: preliminary results. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020; 1-6. doi: 10.1007/s00405-020-06440-7. Epub ahead of print.

İç Hastalıkları Kliniğinde Tedavi Edilen Geriatrik Hastaların Değerlendirilmesi

Evaluation of Geriatric Patients Treated in Internal Medicine Clinic

Türkan Paşalı Kilit¹, Kevser Onbaşı², Aydan Akalın³

¹ Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye

² Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Kütahya, Türkiye,

³ Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Kütahya, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Türkan Paşalı Kilit

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 43050, Kütahya, Türkiye

T: +90 532 549 98 00 E-mail: turkandr@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 27.04.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 22.08.2021

Orcid:

Türkan Paşalı Kilit <https://orcid.org/0000-0003-1126-7336>

Kevser Onbaşı <https://orcid.org/0000-0003-2230-9263>

Aydan Akalın <https://orcid.org/0000-0002-3094-127X>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(3):507-515) DOI: 10.31832/smj.927899

Öz

Amaç	İç Hastalıkları Kliniğinde tedavi gören geriatrik hastaların demografik özelliklerini, hastaneye yatış nedenlerini, kronik hastalıklarını ve laboratuvar sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.
Gereç ve Yöntemler	Çalışmaya Ocak 2015 ile Aralık 2017 tarihleri arasında İç Hastalıkları Kliniğinde yatarak tedavi gören 65 yaş ve üzeri toplam 370 hasta alındı. Hastaların demografik verileri ve laboratuvar sonuçları retrospektif olarak incelendi.
Bulgular	En sık hastaneye yatış nedenleri sırasıyla hiperglisemi (%29,7), anemi (%15,1), pnömoni (%10,8), akut böbrek yetmezliği (%7) ve beslenme bozukluğu (%6,8). Hastane içi mortalite oranı %3,5'dü ve ölen hastalarda en sık yatış nedeni beslenme bozukluğu (%38,5). Anemi nedeniyle hastaneye yatırılan 56 hastada en sık anemi nedeni demir eksikliği anemisiydi (%62,5). En sık görülen kronik hastalıklar sırasıyla hipertansiyon (%72,4), diabetes mellitus (%62,4) ve anemiydi (%46,5). Hastaların %15,1'ine girişimsel işlem yapıldı. En sık yapılan girişimsel işlem alt ve üst gastrointestinal sistem endoskopisiydi (n=24, %6,5). Polifarmasi oranı tüm yaş gruplarında %75,7 olup 65-79 yaş grubunda %77,9, 80 yaş ve üzeri hasta grubunda %68,9 olarak saptandı (p=0,085).
Sonuç	Geriatrik yaş grubunda hiperglisemi en sık yatış nedenidir. Beslenme bozukluğu tanısı ile yatırılan hastalarda hastane içi ölüm oranı yüksektir. Anemi, geriatrik yaş grubunda sık görülmekte ve hastaneye yatış nedenleri içerisinde de önemli bir yer tutmaktadır. Bu yaş grubunda polifarmasi oranı da yüksektir.
Anahtar Kelimeler	Geriatri; Hastanede ölüm; Komorbidite; Malnutrisyon; Anemi

Abstract

Objective	We aimed to evaluate the demographic characteristics, reasons for hospitalization, chronic diseases and laboratory results of geriatric patients treated in the Internal Medicine Clinic.
Materials and Methods	A total of 370 patients aged 65 and over who were hospitalized in the Internal Medicine clinic between January 2015 and December 2017 were included in the study. Demographic data and laboratory results of the patients were analyzed retrospectively.
Results	The most common reasons for hospitalization were hyperglycemia (29.7%), anemia (15.1%), pneumonia (10.8%), acute renal failure (7%) and malnutrition (6.8%) respectively. The in-hospital mortality rate was 3.5% and the most common reason for hospitalization in the deceased patients was malnutrition (38.5%). In 56 patients hospitalized for anemia, the most common cause of anemia was iron deficiency anemia (62.5%). The most common chronic diseases were hypertension (72.4%), diabetes mellitus (62.4%) and anemia (46.5%), respectively. Interventional procedures were performed in 15.1% of the patients. The most common invasive procedure was upper endoscopy with colonoscopy (n = 24, 6.5%). The rate of polypharmacy was 75.7% in all age groups, and it was found to be 77.9% in the 65-79 age group and 68.9% in the patient group aged 80 and over (p = 0.085).
Conclusion	Hyperglycemia is the most common reason for hospitalization in the geriatric age group. In-hospital mortality is high in patients hospitalized with a diagnosis of malnutrition. Anemia is common in the geriatric age group and has an important place among the reasons for hospitalization. In this age group, the rate of polypharmacy is also high.
Keywords	Geriatrics; Hospital mortality; Comorbidity; Malnutrition; Anemia

GİRİŞ

Doğumdan yaşamın ilerlemesine kadar geçen zaman, kronolojik yaşlanma olarak tanımlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 65 yaş ve üzeri bireyleri yaşlı, 85 yaş ve üzerini ise çok yaşlı olarak tanımlamıştır. Geriatrikler ise 65-74 yaş arasını genç yaşlılık, 75-84 yaş arasını orta yaşlılık, 85 yaş üzerini ise ileri yaşlılık dönemi olarak sınıflandırmışlardır.¹ Dünyada yaşam standartlarının iyileşmesiyle birlikte yaşlı nüfusu artmaktadır. Dünyada yaşlı nüfusunun oranının 2050 yılında %22'lere ulaşması beklenmektedir.² Türkiye İstatistik Kurumunun (TÜİK) son verilerine göre Türkiye'de yaşlı nüfusun toplam nüfus içindeki oranı 1935 yılına göre 2,3 kat artarak 2019 yılında %9,1'e yükselmiştir. Ülkemiz için nüfus projeksiyonlarına göre yaşlı nüfus oranının 2030 yılında %12,9, 2040 yılında %16,3, 2060 yılında %22,6 ve 2080 yılında %25,6 olacağı öngörülmektedir. Yaşlı nüfusun %62,8'i 65-74 yaş arası grupta yer almaktadır. Seksen beş yaş üzeri yaşlı nüfusun oranı ise %9,1'dir. Kütahya ilindeki yaşlı nüfus oranı ise %13,1 olarak saptanmıştır.³

Yaşlı popülasyonun artmasıyla birlikte bu yaş grubunda sık gözlenen kronik hastalıklar ve bunların tedavileri önemli hale gelmiştir. TÜİK tarafından 2019 yılında yapılan araştırmada, 65 yaş ve üzeri bireylerde ölümlerin %38'inin dolaşım sistemi hastalıklarından, %19'unun benign veya malign tümörlerden, %12'sinin ise solunum sistemi hastalıklarından kaynaklandığı rapor edilmiştir.³

Bu çalışmada, İç Hastalıkları Kliniğinde yatarak tedavi gören geriatrik hastaların demografik özelliklerinin, hastaneye yatış nedenlerinin, yatış sürelerinin, kronik hastalıklarının ve laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi ve hastane içi mortalite nedenlerinin saptanması amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Tek merkezli, tanımlayıcı tipte ve retrospektif olarak tasarlanan çalışmaya Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi İç Hastalıkları Kliniğinde Ocak 2015 ile Aralık 2017 tarihleri arasında yatırılarak tedavi edilen 65 yaş ve üzeri 370 hasta

dahil edildi. Hastaların verileri tıbbi kayıtlardan retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yatış nedenleri, klinik öyküleri, kronik hastalıkları, kullanmakta oldukları ilaçlar, yapılan girişimsel işlemler, hastanede yatış süreleri ve laboratuvar sonuçları kaydedildi. DSÖ kriterlerine göre hemoglobin değerlerinin kadınlarda 12 g/dl'nin, erkeklerde 13 g/dl'nin altında olması anemi olarak kabul edildi.⁴ Polifarmasi, beş ve üzeri sayıda ilaç kullanımı olarak kabul edildi ve hastaların yatış öncesi kullandıkları ilaç sayısı göz önüne alındı.⁵ Çalışma öncesinde Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Etik kurul tarihi ve protokol numarası 24.07.2019, 2019/08-7) ve çalışma, Helsinki İlkeler Deklarasyonuna uygun olarak gerçekleştirildi.

Çalışma verilerinin analizi için SPSS (Statistical Package for Social Science, sürüm 22) programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen veriler ortanca ile çeyrekler arası aralık (yüzde 25 ve 75) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki farklılıklar, normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik parametreler Ki-kare testi ve Fisher exact test kullanılarak analiz edildi. P<0,05 tüm testler için istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 65 yaş üstü toplam 370 yatan hasta alınmış olup, hastaların 150'si erkek, 220'si kadındı (Tablo 1). Geriatrik yaş grubundaki 370 yatan hastanın 13'ü (%3,5) hastanede tedavileri sırasında vefat etti. Ölen 13 hasta değerlendirildiğinde en sık yatış nedeni beslenme bozukluğu (n=5, %38,5). Hastaneye yatış en çok mart ayında (%11,6), en az ise ağustos ayında (%4,9) gerçekleşti. En sık hastaneye yatış sebepleri sırasıyla hiperglisemi (%29,7), anemi (%15,1), pnömoni (%10,8), akut böbrek yetmezliği (%7) ve beslenme bozukluğu (%6,8) (Tablo 2). Cinsiyete göre yatış nedenlerinin dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.

Her iki cinsiyet için de ilk 3 yatış nedeni benzerdi. Anemi nedeniyle hastaneye yatırılan 56 hastada anemi nedenleri sırasıyla demir eksikliği anemisi (%62,5), kronik hastalık anemisi (%26,8) ve kronik böbrek yetmezliği (%10,7). Anemi nedeniyle yatırılan 56 hastanın 44'üne (%78,6) eritrosit transfüzyonu yapıldı. Demir eksikliği anemisi olan 35 hastanın 20'sine (%57,1) alt ve/veya üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapıldı.

Parametre	n = 370
Yaş, yıl	74 (69-79)
Erkek cinsiyet, n (%)	150 (40,5)
Hastanede yatış süresi, gün	8 (6-12)
İlaç sayısı, n	6,5 (5,0-9,0)
Transfüzyon, n (%)	72 (19,5)
Mortalite, n (%)	13 (3,5)
Hipertansiyon, n (%)	268 (72,4)
Diabetes mellitus, n (%)	231 (62,4)
Anemi, n (%)	172 (46,5)
Hiperlipidemi, n (%)	132 (35,7)
Koroner arter hastalığı, n (%)	95 (25,7)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, n (%)	53 (14,3)
Kronik böbrek yetmezliği, n (%)	48 (13,0)
Konjestif kalp yetmezliği, n (%)	34 (9,2)
Malignite, n (%)	26 (7,0)
Hipotiroidi, n (%)	25 (6,8)
Atriyal fibrilasyon, n (%)	23 (6,2)
Serebrovasküler hastalık, n (%)	17 (4,6)
Alzheimer/Demens, n (%)	16 (4,3)
Hipertroidi, n (%)	15 (4,1)
Astım, n (%)	13 (3,5)

Değerler; yüzde veya çeyrekler arası (yüzde 25-75) aralıklı ortanca değerler olarak sunulmuştur.

Yatış nedeni	Olgu sayısı	Yüzdesi
Hiperglisemi	110	29,7
Anemi	56	15,1
Pnömoni	40	10,8
Akut böbrek yetmezliği	26	7,0
Beslenme bozukluğu	25	6,8
Kronik böbrek yetmezliğinin akut alevlenmesi	20	5,4
Diabetik ayak	19	5,1
Üriner sistem enfeksiyonu	18	4,9
Konjestif kalp yetmezliği	15	4,1
Elektrolit bozukluğu	8	2,2
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	6	1,6
KontROLSÜZ hipertansiyon	5	1,4
Gastroenterit	4	1,1
Selülit	3	0,8
Anjiyoödem	2	0,5
Gastrointestinal kanama	2	0,5
Hipoglisemi	2	0,5
Osteoporoz	2	0,5
İntoksikasyon	1	0,3
Karaciğer fonksiyon bozukluğu	1	0,3
Karın ağrısı	1	0,3
Kolanjit	1	0,3
Kolesistit	1	0,3
Romatoid artrit	1	0,3
Siroz	1	0,3

Toplam 370 geriatrik hastanın 56'sına (%15,1) girişimsel işlem yapıldı. Hastalara yatışları esnasında en sık yapılan girişimsel işlem alt ve üst gastrointestinal sistem endoskopiydi (n=24, %6,5). Ayrıca 9 hastaya alt gastrointestinal sistem endoskopisi (%2,4), 8 hastaya tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (%2,2) ve 3 hastaya (%0,8) üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapıldı. Hastalarda en sık görülen kronik hastalıklar sırasıyla hipertansiyon (%72,4), diabetes mellitus (%62,4) ve anemiydi (%46,5). Cinsiyete göre eşlik eden kronik hastalıkların sıklığı karşılaştırıldığında, erkeklerde anemi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve malignite, kadınlarda hipotiroidi ve bronşiyal astım görülme sıklığı anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo

3). Çalışmamızdaki erkek ve kadın hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4'te gösterilmiştir. Hastalar 65-79 yaş (n=280) ve 80 yaş ve üzeri (n=90) olmak üzere iki yaş grubuna ayrılarak incelendiğinde, 80 yaş ve üzeri hasta grubunda ilaç sayısı, kan transfüzyon gereksinimi, diyabet, hiperlipidemi ve KOAH görülme sıklıkları anlamlı olarak daha düşük bulundu (Tablo 5). Tüm

çalışma grubunda polifarmasi oranı %75,7 olup, 65-79 yaş grubunda %77,9 (n=218), 80 yaş ve üzeri hasta grubunda %68,9 (n=62) olarak saptandı (p=0.085). 65-79 yaş grubunda en sık hastaneye yatış nedenleri sırasıyla hiperglisemi (%33,9), anemi (%14,3) ve pnömoni (%10,7) iken 80 yaş ve üzeri hasta grubunda anemi (%17,8), hiperglisemi (%16,7) ve beslenme bozukluğuydu (%12,2) (Şekil 2).

Tablo 3. Cinsiyete göre demografik özelliklerin ve eşlik eden hastahkların karşılaştırılması

Parametre	Erkek (n = 150)	Kadın (n = 220)	P
Yaş, yıl	74,0 (68,8-79,3)	74,0 (70,0-79,0)	0,842
Hastanede yatış süresi, gün	9 (6-14)	8 (6-11)	0,066
İlaç sayısı, n	6 (4-9)	7 (5-9)	0,167
Transfüzyon, n (%)	35 (23,3)	37 (16,8)	0,120
Mortalite, n (%)	8 (5,3)	5 (2,3)	0,116
Hipertansiyon, n (%)	101 (67,3)	167 (75,9)	0,070
Diabetes mellitus, n (%)	91 (60,7)	140 (63,6)	0,563
Anemi, n (%)	88 (58,7)	84 (38,2)	<0,001
Hiperlipidemi, n (%)	50 (33,3)	82 (37,3)	0,437
Koroner arter hastalığı, n (%)	45 (30,0)	50 (22,7)	0,116
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, n (%)	28 (18,7)	25 (11,4)	0,049
Kronik böbrek yetmezliği, n (%)	19 (12,7)	29 (13,2)	0,885
Konjestif kalp yetmezliği, n (%)	11 (7,3)	23 (10,5)	0,308
Malignite, n (%)	18 (12,0)	8 (3,6)	0,002
Hipotiroidi, n (%)	5 (3,3)	20 (9,1)	0,030
Atriyal fibrilasyon, n (%)	5 (3,3)	18 (8,2)	0,058
Serebrovasküler hastalık, n (%)	8 (5,3)	9 (4,1)	0,575
Alzheimer/Demens, n (%)	3 (2,0)	13 (5,9)	0,070
Hipertroidi, n (%)	7 (4,7)	8 (3,6)	0,622
Astım, n (%)	0 (0)	13 (5,9)	0,002

Değerler; yüzde veya çeyrekler arası (yüzde 25-75) aralıklı ortanca değerler olarak sunulmuştur.

Tablo 4. Cinsiyete göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

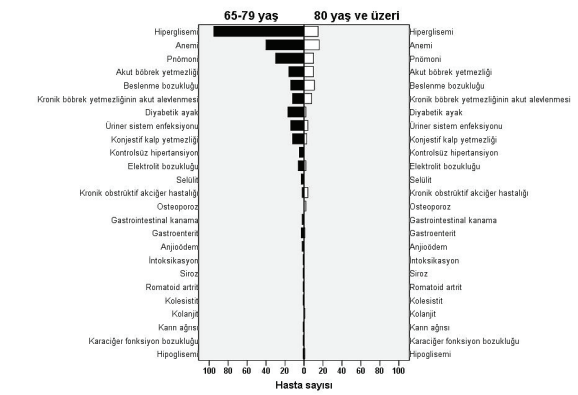
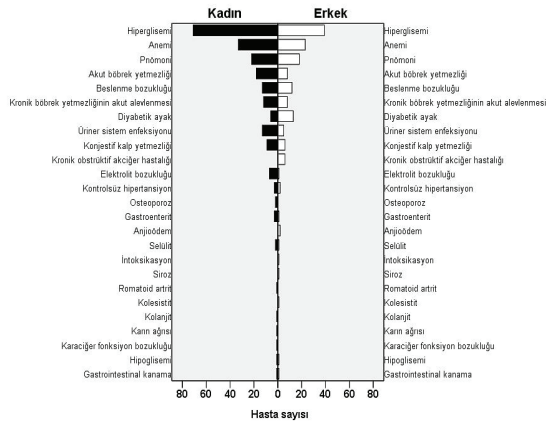
Parametre	Erkek (n = 150)	Kadın (n = 220)	P
Hemoglobin, g/dL	12,0 (9,9-13,3)	12,1 (10,0-13,5)	0,786
MCH, pg	28,0 (25,5-29,6)	28,0 (26,3-29,4)	0,975
MCV, fL	85,3 (79,5-89,4)	85,7 (80,3-88,1)	0,968
RDW, %	15,5 (13,9-17,6)	14,3 (13,5-16,3)	<0,001
Platelet, x1000/ μ l	246 (196-327)	254 (200-303)	0,876
Lökosit sayısı, / μ l	8020 (6288-10500)	8000 (6525-9975)	0,995
Nötrofil sayısı, / μ l	5300 (4075-8103)	5300 (3800-7075)	0,582
Lenfosit sayısı, / μ l	1440 (1000-2000)	1800 (1200-2400)	0,001
Eozinofil sayısı, / μ l	100 (0-200)	100 (0-200)	0,701
Nötrofil-lenfosit oranı	3,6 (2,4-6,3)	3,2 (1,9-4,8)	0,011
Platelet-lenfosit oranı	170 (115-258)	144 (98-207)	0,006
Vitamin B12, ng/L	305 (201-541)	334 (204-557)	0,513
Ferritin, ug/L	82 (32-177)	56 (21-113)	0,005
TSH, mIU/L	1,0 (0,6-1,7)	1,2 (0,6-1,9)	0,367
Serbest T4, ng/dL	1,0 (0,9-1,1)	1,1 (0,9-1,2)	0,027
Açlık kan şekeri, mg/dL	152 (107-255)	169 (108-288)	0,298
Üre, mg/dL	49 (39-73)	48 (36-67)	0,408
Kreatinin, mg/dL	1,2 (1,0-1,7)	1,1 (0,9-1,5)	<0,001
Sodyum, mmol/L	138 (135-139)	137 (135-140)	0,965
Potasyum, mmol/L	4,4 (4,0-4,8)	4,4 (4,1-4,9)	0,274
Kalsiyum, mg/dL	8,9 (8,5-9,2)	9,1 (8,6-9,4)	0,017
AST, U/L	20,0 (15,8-29,3)	20,0 (16,0-28,0)	0,785
ALT, U/L	16,0 (11,0-25,0)	17,0 (12,0-24,0)	0,473
Albumin, g/L	3,6 (3,1-3,9)	3,7 (3,3-4,0)	0,004
Total Kolesterol, mg/dL	156 (127-184)	175 (142-217)	<0,001
Trigliserid, mg/dL	114 (84-165)	144 (98-204)	0,001
LDL-C, mg/dL	91 (70-112)	102 (77-138)	0,008
HDL-C, mg/dL	36 (29-42)	42 (34-49)	<0,001
CRP, mg/L	23,4 (5,3-67,1)	9,0 (3,2-29,0)	0,001

Değerler çeyrekler arası (yüzde 25-75) aralıklı ortanca değerler olarak sunulmuştur. MCH: Ortalama korpüsküler hemoglobini, MCV: Ortalama korpüsküler volüm, RDW: Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği, TSH: Tiroid uyarıcı hormon, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, LDL-C: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, HDL-C: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, CRP: C-reaktif protein.

Tablo 5. Yaş gruplarına göre demografik özelliklerin ve eşlik eden hastalıkların karşılaştırılması

Parametre	65-79 yaş (n = 280)	80 yaş ve üzeri (n =90)	p
Yaş, yıl	72 (68-75)	84 (82-86)	-
Hastanede yatış süresi, gün	8 (6-11)	8 (6-13)	0,867
İlaç sayısı, n	7 (5-10)	6 (4-8)	0,002
Transfüzyon, n (%)	43 (15,4)	29 (32,2)	<0,001
Mortalite, n (%)	8 (2,9)	5 (5,6)	0,319
Hipertansiyon, n (%)	208 (74,3)	60 (66,7)	0,159
Diabetes mellitus, n (%)	194 (69,3)	37 (41,1)	<0,001
Hiperlipidemi, n (%)	115 (41,1)	17 (18,9)	<0,001
Koroner arter hastalığı, n (%)	78 (27,9)	17 (18,9)	0,090
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, n (%)	34 (12,1)	19 (21,1)	0,035
Kronik böbrek yetmezliği, n (%)	36 (12,9)	12 (13,3)	0,907
Konjestif kalp yetmezliği, n (%)	22 (7,9)	12 (13,3)	0,118
Malignite, n (%)	19 (6,8)	7 (7,8)	0,749
Hipotiroidi, n (%)	20 (6,8)	5 (5,6)	0,602
Atriyal fibrilasyon, n (%)	19 (6,8)	4 (4,4)	0,424
Serebrovasküler hastalık, n (%)	13 (4,6)	4 (4,4)	0,938
Alzheimer/Demans, n (%)	11 (3,9)	5 (5,6)	0,552
Hipertroidi, n (%)	12 (4,3)	3 (3,3)	0,927
Astum, n (%)	12 (4,3)	1 (1,1)	0,202

Değerler; yüzde veya çeyrekler arası (yüzde 25-75) aralıklı ortanca değerler olarak sunulmuştur



Şekil 1. Cinsiyete göre hastaneye yatış nedenleri.

Şekil 2. Yaş gruplarına göre hastaneye yatış nedenleri.

TARTIŞMA

Çalışmamızda, hastanede yatarak tedavi edilen geriatrik hastaların yatış endikasyonları, laboratuvar değerleri, mortalite oranları ortaya kondu. TÜİK'in 2019 yılı verilerine göre yaşlı nüfusun %44,2'sini erkekler, %55,8'ini kadınlar oluşturmaktadır.³ Çalışmamızda ise hastaların %40,5'i erkek, %59,5'i kadındı. Çalışma popülasyonunun cinsiyet dağılımı Türkiye nüfus verilerine benzerdi.

Yaşlı nüfusun artması ile kronik hastalıkların yönetimi ön plana çıkmıştır. Yaşlı bireylerde kronik hastalıkların görülme sıklığı yüksek olup %80'inde en az bir ve %50'sinde en az iki kronik hastalık tespit edilmiştir.⁶ Ülkemizde yapılan bir çalışmada, geriatrik bireylerin %70-90'ında en az bir kronik hastalık saptanmıştır.⁷ Ünsal ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada, 65 yaş ve üzeri bireylerin %59,2'sinde bir kronik hastalık, %35'inde iki kronik hastalık, %5,8'inde üç ve üzeri sayıda kronik hastalık olduğu gösterilmiştir.⁸ Çalışmamızdaki hastalar incelendiğinde hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı ve KOAH'ın en sık görülen kronik hastalıklar olduğunu görüyoruz. Çakmur ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde çalışmamızda da en sık görülen kronik hastalık hipertansiyondur.⁹

Anemi, yaşlılarda en sık hastaneye yatış nedenlerinden biridir. Nalbant ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada geriatrik hastalarda hastaneye yatışın en sık nedeni anemi olarak bulunmuştur (%60).¹⁰ Çalışmamızda ise anemi, geriatrik hastalarda her iki cinsiyette de hastaneye yatışın ikinci en sık nedeni olarak saptandı. Çalışmamızda anemi nedeniyle yatış sıklığının daha düşük olmasının nedeninin, anemi tanımlı hastaların hastanemizdeki mevcut bulunan gastroenteroloji ve hematoloji gibi kliniklere de yatırılıyor olması olduğunu düşünüyoruz. Gaskell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastanede yatan 65 yaş üstü hastaların %61'inde anemi saptanmıştır.¹¹ Çalışmamıza ise bu oran %46,5 olarak bulundu. Petrosyan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hastanede anemi nedeniyle yatan geriatrik hastalarda aneminin en sık nedenleri inflamasyon, kronik hastalık

anemisi ve kronik böbrek yetmezliği olarak bulunmuştur.¹² Sezer ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada hastaneye yatan geriatrik hastaların %74,4'ünde anemi tespit edilmiş olup en sık anemi nedenleri sırasıyla inflamasyon, kronik böbrek yetmezliği ve demir eksikliğiydi.¹³ Guralnik ve arkadaşlarının Amerika Birleşik Devletleri'nde anemisi olan geriatrik yaş grubunda yaptıkları çalışmada, hastaların üçte birinde kronik hastalık anemisi olduğunu gösterilmiştir.¹⁴ Çalışmamızda aneminin sebepleri sırasıyla demir eksikliği anemisi (%62,5), kronik hastalık anemisi (%26,8) ve kronik böbrek yetmezliğiydi (%10,7). Geriatrik bireylerde aneminin erken dönemde saptanması, etkin bir şekilde tedavi edilmesi ve yeterli gıda alımının sağlanması, anemi nedeniyle hastaneye yatışları azaltabilir.

Atherton ve arkadaşları, geriatrik bireylerde hastaneye yatışların en sık yaz aylarında, Diehl ve arkadaşları ise mayıs-ağustos ayları arasında olduğunu bildirmişlerdir.^{15,16} Çalışmamızda ise hastaneye yatışlar en çok mart ayında, en az ise ağustos ayında gerçekleşmiştir. Kütahya ilinin karasal iklimin hâkim olduğu bir bölgede olması ve yaz aylarında kırsal bölgelere göç ile birlikte tarım işinin yoğun olması nedeniyle hastaneye yatış daha az olmuş olabilir.

Çalışmamızdaki erkek geriatrik hastalarda kadın hastalara kıyasla kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW), nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranı (NLO) ve platelet sayısının lenfosit sayısına oranı (PLO) daha yüksek bulundu. NLO ve PLO'nun, inflamatuvar ve kardiyovasküler hastalıklar ile kanserlerde prognoz göstergesi olarak kullanılabilenliği gösterilmiştir.^{17,18} Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da NLO, erkek geriatrik hastalarda kadın geriatrik hastalara kıyasla yüksek bulunmuş olup NLO'nun yaşlanma ile birlikte arttığı gösterilmiştir.¹⁹ Çalışmamızda da NLO erkek hastalarda, kadın hastalara göre yüksek bulunmuştur.

Çalışmaya alınan geriatrik hastalardan kaybedilen 13 hasta değerlendirildiğinde en sık yatış nedeni beslenme bozukluğuydu (n=5, %38,5). Yaşlı bireylerde birçok faktöre bağlı

olarak besin alımı azalır ve yetersiz beslenme riski artar. Yaşlanma anoreksisi bu bağlamda çok önemlidir ve birçok sağlık sorununa yol açabilmektedir.²⁰ Malnutrisyonun görüme sıklığı evinde yaşayan yaşlılarda %5-10 iken hastaneye yatırılan ya da huzurevinde kalan yaşlılarda %30-60'a kadar yükselmektedir.²¹ Bu nedenle geriatrik hastalar beslenme bozukluğu açısından yakından izlenmeli ve gerekli destek sağlanmalıdır.

Polifarmasi tanım olarak hastanın ihtiyacından fazla ilaç kullanması olarak tanımlanmaktadır.²² Polifarmasi, özellikle de geriatrik bireylerde önemli bir sorundur. Polifarmasi, hastanın tedaviye uyumunun azalmasına, ilaç-ilaç etkileşimlerine, yanlış ilaç kullanımına, ilaç yan etkilerine, acil servis başvurularında ve hastaneye yatışlarda artışa neden olmaktadır.²³ Slovakya'da geriatrik yatan hastalarda yapılan bir çalışmada polifarmasi sıklığı %60,3 olarak bulunmuştur.²⁴ Sekiz farklı Avrupa ülkesinde bakımevlerinde yaşayan geriatrik bireylerde yapılan bir başka çalışmada polifarmasi görülme sıklığı %74 olarak bulunmuştur.²⁵ Cankara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, geriatrik yatan hastalarda polifarmasi sıklığı %74,52 olarak bulunmuştur.²⁶ Çalışma popülasyonumuzda ise beş ve üzeri sayıda ilaç kullanımı olarak tanımlanan polifarmasi sıklığı %75 olarak bulunmuştur. Yaş gruplarına göre incelendiğinde 65-79 yaş arasında %77, 80 yaş üzerinde ise %70 olarak bulundu. Hem yurt içi hem de yurt dışında yapılan çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde çalışmamızda da her iki yaş grubunda polifarmasi oranı yüksekti. Geriatrik hastalarda renal fonksiyonlarda azalma olması ve ilaç-ilaç etkileşimlerin daha sık görülmesinden dolayı polifarmasiden kaçınılması gerekmektedir. Geriatrik hastalarda tedaviler en az sayıda ve en düşük dozda ilaçlarla planlanmalıdır.

Sonuç olarak, geriatrik yaş grubunda hiperglisemi, İç Hastalıkları Kliniklerine en sık yatış nedenidir. Geriatrik yaş grubu diyabetik bireylerde uygun yaşam tarzı değişiklikleri ve diyet ile beraber uygun anti-diyabetik tedavi ile hipergliseminin önlenmesi, yatış gereksinimlerini azal-

tabilir. Mortalite oranı yüksek olan beslenme bozukluğu nedeniyle hastaneye yatışların azaltılabilmesi, geriatrik bireylerin gıda alımının yakından izlenmesi ve gerektiğinde de desteklenmesiyle mümkün olabilir. Anemi, geriatrik yaş grubunda sık görülmekte ve hastaneye yatış nedenleri içerisinde de önemli bir yer tutmaktadır. Aneminin erken tanı ve tedavisi ile kan transfüzyonu için hastaneye yatış gereksinimi büyük oranda azaltılabilir. Geriatrik bireylerde polifarmasi oranı da yüksek olup bu yaş grubunda ilaç kullanımını gerekli olmadıkça önerilmemelidir.

Çıkar ilişkisi

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışmalarının olmadığını beyan eder.

Yazarlar herhangi bir maddi destek kullanılmadığını beyan eder.

Bu çalışmada ulusal ve uluslararası etik kurallara uyulmuştur.

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, Tarih: 24.07.2019, Karar no: 2019/08-7.

Katkı Oranı Beyanı

Tüm yazarlar çalışma tasarımına katkıda bulunmuştur. Veri toplama işlemleri Türkan Paşalı Kilit, Aydan Akalın ve Kevser Onbaşı tarafından yapılmıştır. Analiz, Türkan Paşalı Kilit tarafından yapıldı. Yazının ilk taslağı Türkan Paşalı Kilit ve Aydan Akalın tarafından yazıldı ve tüm yazarlar yazının gözden geçirilmesi ve düzeltilmesinde görev aldılar. Tüm yazarlar makalenin son halini okudu ve onayladı.

Kaynaklar

1. World Health Organization, 1984. *The uses of epidemiology in the study of the elderly, Report of a WHO Scientific Group on the Epidemiology of Aging*. World Health Organization Technical Report Series, Geneva, 706.
2. Kanasi E, Ayilavarapu S, Jones J. *The aging population: demographics and the biology of aging*. Periodontol 2000 2016;72:13-18.
3. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). *Türkiye İstatistik Yıllığı 2019*. www.tuik.gov.tr adresinden 05.03.2021 tarihinde ulaşılmıştır.
4. World Health Organization. *Nutritional Anaemias. Report of a WHO Scientific Group*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1968. Technical Report Series No. 405:1-40.
5. Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T, et al. *Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly*. J Clin Epidemiol 2002;55:809-817.
6. Centers for Disease Control and Prevention and The Merck Company Foundation. *The State of Aging and Health in America 2007*. The Merck Company Foundation, Whitehouse Station, NJ 2007. Available at: http://www.cdc.gov/aging/pdf/saha_2007.pdf (Accessed on April 01, 2021).
7. Gülbayrak C, Açık Y, Oğuzöncül AF, Deveci SE, Ozan AT. *Yenimahalle eğitim araştırma sağlık ocağına başvuran yaşlılardaki kronik hastalıkların sıklığı ve maliyeti*. Eurasion J Medicine 2003;35:7-12.
8. Ünsal A, Demir G, Çoban-Özkan A, Gürol Arslan G. *Huzurevindeki yaşlılarda kronik hastalık sıklığı ve ilaç kullanımları*. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2011;12:5-10.
9. Çakmur H, Erem T, Koç M, et al. *Kanser Tanısı Alan Geriatrik Olguların Demografik İncelemesi*. Türk Geriatri Dergisi 2000;3:11-14.
10. Nalbant A, Varım C, Kaya T, Tamer A. *İç Hastalıkları Kliniğinde Yatarak İzlenen 65 Yaş ve Üzeri Genel Dahiliye Hastalarında Tamsal Dağılımın Araştırılması*. Sakarya Tıp Dergisi 2013;3:181-185.
11. Gaskell H, Derry S, Andrew Moore R, McQuay HJ. *Prevalence of anaemia in older persons: systematic review*. BMC Geriatr 2008;8:1.
12. Petrosyan I, Blaison G, Andres E, Federici I. *Anaemia in the elderly: an aetiological profile of prospective cohort of 95 hospitalized patients*. Eur J Intern Med 2012;23:524-528.
13. Sezer SD, Demir B, Güllü S, Topaloğlu Ö, Akyurt MH. *Incidence and Etiology of Anemia in the Hospitalized Geriatric Patients*. Tepecik Eğit Hast Derg 2013;23:61-64.
14. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. *Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia*. Blood 2004;104:2263-2268.
15. Atherton WG, Harper WM, Abrams KR. *A year's trauma admissions and the effect of the weather*. Injured 2005;36:40-46.
16. Diehl AK, Morris MD, Mammis SA. *Use of calendar and weather data to predict walk-in attendance*. South Med J 1981;74:709-712.
17. Pichler M, Hutterer GC, Stoeckigt C, et al. *Validation of the pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a large European cohort of renal cell carcinoma patients*. Br J Cancer 2013;108:901-907.
18. de Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, et al. *Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit*. Crit Care 2010;14:192.
19. Öztürk ZA, Yeşil Y, Kuyumcu ME, Bilici M, Öztürk N, Yeşil NK, et al. *Inverse relationship between neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and bone mineral density (BMD) in elderly people*. Arch Gerontol Geriatr 2013;57:81-85.
20. Cin P, Tanrıöver Ö. *Geriatrik popülasyonda yaşlanma anoreksisi*. Jour Turk Fam Phy 2020;11: 29-40.
21. Vellas BLaque S, Andrea S, Pourhashemi F, Rolland Y, Baumgartner R, Garry P. *Nutrition assessment in the elderly*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2001;4:5-8.
22. Tjia J, Velten SJ, Parsons C, Valluri S, Briesacher BA. *Studies to reduce unnecessary medication use in frail older adults: a systematic review*. Drugs Aging 2013;30:285-307.
23. Zed PJ, Abu-Laban RB, Balen RM, Loewen PS, Hohl CM, Brubacher JR, et al. *Incidence, severity and preventability of medication-related visits to the emergency department: a prospective study*. CMAJ 2008;178:1563-1569.
24. Wawruch M, Zikavska M, Wsolova L, Kuzelova M, Tisonova J, Gajdosik J, et al. *Polypharmacy in elderly hospitalized patients in Slovakia*. Pharm World Sci 2008;30:235-242.
25. Onder G, Liperoti R, Fialova D, Topinkova E, Tosato M, Danese P, et al.; SHELTER Project. *Polypharmacy in nursing home in Europe: results from the SHELTER study*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2012;67:698-704.
26. Cankara F, Açıcı H, Sönmez Y. *Üniversite hastanesinde yatan hastaların profili, hekimlerin ilaç tercihleri ve polifarmasi varlığı*. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2015;6:20-25.

Antagonist/Agonist İn Vitro Fertilizasyon Sikluslarında Hcg Günü Serum Progesteron Konsantrasyonu ile Oosit Maturasyonu, Embriyo Kalitesi ve İmplantasyon Başarısı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Antagonist/Agonist in Vitro Fertilization Cycles Investigation of The Relationship Between Hcg Day Serum Progesterone Concentration and Oocyte Maturation, Embryo Quality and Implantation Success

Özcan Budak¹, Songül Doğanay², Seda Özküler¹, Nermin Akdemir³,
Nurettin Cengiz¹, A. Serhan Cevrioğlu³

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Sakarya/TÜRKİYE

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Sakarya/TÜRKİYE

³ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Sakarya/TÜRKİYE

Yazışma Adresi / Correspondence:

Özcan Budak

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Sakarya/TÜRKİYE

T: +90 546 895 18 73

E-mail: ozcanbudak@sakarya.edu.tr

Geliş Tarihi / Received: 19.05.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 22. 08.2021

Orcid:

Özcan Budak <https://orcid.org/0000-0002-2617-3175>

Nermin Akdemir <https://orcid.org/0000-0002-9129-2103>

Songül Doğanay <https://orcid.org/0000-0002-1730-1331>

Nurettin Cengiz <https://orcid.org/0000-0002-2486-5901>

Seda Özküler <https://orcid.org/0000-0001-5585-0289>

A.Serhan Cevrioğlu <https://orcid.org/0000-0002-3810-6519>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(3):516-522) DOI: 10.31832/smj.939080

Öz

Amaç	Kontrollü overyan hiperstimülasyon (KOH) tedavilerinde, Prematür Lüteinizasyon (PL) ve gebelik sonucunu saptamak için net bir progesteron (P) eşik değeri yoktur. Her kliniğin PL için P eşik değeri belirlemesi önerilmektedir. Çalışmamızda kliniğimizdeki PL nedeni olan P eşik değerini elde etmeyi amaçladık.
Gereç ve Yöntemler	Tüp bebek merkezimize in vitro fertilizasyon (IVF) tedavisi için gelen 119 çiftimize ait tedavi protokolleri retrospektif olarak değerlendirildi. Human Koryonik Gonadotropini (HCG) günü serum P seviyelerinin 1,2 ng/mL konsantrasyonlarının üzerinde ve altındaki değerlerde olmasının IVF- İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI) siklus parametrelerine etkisi incelendi. Parametre kriterleri olarak toplam oosit sayısı, metafaz II (M II) oosit sayısı, fertilize oosit sayısı, transfer günü grade 1 embriyo sayıları ve transfer sonrası saptanan HCG pozitiflikleri incelendi.
Bulgular	Serum P eşik seviyesi 1,2 ng/mL sınır olarak alındığında PL görülme oranı %28,6' dı. Çalışma grubunun genel tedavi çıktıları incelendiğinde agonist (n:42) veya antagonist (n:77) protokolleri arasında, M II oosit sayısı ve endometriyum kalınlığı antagonist grupta agonist gruba kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla; p=0,038; p=0,017). Siklus tipi dahil edilmeden P eşik değeri 1,2 ng/mL olarak kabul edildiğinde bu değer altındaki(n:85) ve üstündeki(n:34) bulunan sikluslar karşılaştırıldı. HCG günü Estadiol (E2) ve P değerleri ile fertilize oosit sayısı, Grade1 embriyo sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar görüldü. (sırasıyla p=0,041; p=0,000; p=0,041 ve p= 0,003).
Sonuç	Serum P eşik değeri 1,2 ng / mL alındığında, bu değer altındaki ve üstündeki P değerlerinde gruplar karşılaştırıldığında, serum P eşik değeri 1,2 ng / mL altında olan grup lehine fertilize oosit sayısı, transfer günü Grade1 embriyo sayıları ile E2 hormon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar görüldü. Bu bulgulara rağmen iki grubun gebelik oranları arasında farklılık bulunamadı. Konu hakkında daha etkin sonuçlara ulaşmak için daha fazla hasta sayısı yapılan çalışma verilerine ihtiyaç duyulmaktadır.
Anahtar Kelimeler	Progesteron; Prematür Lüteinizasyon; İn vitro fertilizasyon.

Abstract

Objective	There is no clear progesterone (P) threshold value to detect Premature Luteinization (PL) and pregnancy outcome in controlled ovarian hyperstimulation (COH) treatments. Therefore, clinics are advised to set their P thresholds for PL. Our study aimed to obtain the P threshold value, which is the cause of PL in our clinic.
Materials and Methods	Treatment protocols of 119 couples who came to our assisted reproductive techniques centre for in vitro fertilization (IVF) treatment were evaluated retrospectively. In our study, the effect of serum P levels above and below the 1.2 ng/mL threshold value on the day of Human Chorionic Gonadotropin (HCG) on IVF- Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) cycle parameters were investigated. During the evaluation, the total number of oocytes, the number of metaphase II (M II) oocytes, the number of fertilized oocytes, the number of grade 1 embryos on the day of transfer and the HCG positivity values detected after the transfer were examined.
Results	In the case of serum P threshold value of 1.2 ng/mL, the incidence of PL was 28.6%. When the treatment results of the study group were examined, M II oocyte count and endometrial thickness were found to be statistically significantly higher in the antagonist group in terms of using agonist (n:42) or antagonist (n:77) protocol (respectively; p=0.038; p=0.017). Regardless of the protocol of cycle, patients with a P threshold value (1.2 ng/mL) below (n:85) and above (n:34) were compared. There were statistically significant differences between Estradiol (E2) and P values on the HCG day and the number of fertilized oocytes and Grade1 embryos in this evaluation. (p=0.041; p=0.000; p=0.041 and p= 0.003), respectively.
Conclusion	When the serum P threshold value was taken as 1.2 ng / mL, statistically significant differences were observed between the number of fertilized oocytes, the number of Grade1 embryos on the day of transfer and E2 hormone levels in favour of the patient group below this value. However, found no difference between the two groups in terms of pregnancy rates. Study data with a more significant number of patients are needed to reach more effective results on the subject.
Keywords	Progesterone; Premature Luteinization; In vitro fertilization.

GİRİŞ

İn vitro fertilizasyon (IVF) sikluslarında Gonadotropin Salgılayıcı Hormon (GnRH) agonist veya antagonistleri ile endojen lüteinleştirici hormon (LH) baskılanması sonucu P seviyesi geç folüküler faz aşamasında yükselmeye başlar. KOH'a rağmen çok sayıda araştırmacı PL rapor etmiştir.¹⁻³ PL, folüküler fazın son aşamasında oosit maturasyonu için HCG uygulandığı gün serum P konsantrasyonunun belli bir değerin üzerine çıkması olarak açıklanmaktadır. Kabul edilen sınır bir P düzeyi bulunmadığı için PL görülme durumu %5 ile %30 arasında değişkenlik göstermektedir.⁴⁻⁶ IVF tedavilerinin bu aşamasında P değerlerinin kontrol edilmesi rutin kullanılan bir yöntem olmadığı için, P ile alakalı sınır değerleri net olarak ortaya koyulamamıştır.⁷

Preovulatar folükül büyüklüğü fazla olan, oosit toplama işlemlerinde fazla sayıda oosit elde edilen ve yüksek E2 seviyelerine sahip hastalarda daha başarılı tedavi sonuçları alınmakla beraber aynı grup hastalarda daha yüksek P değerleri gözlenmiştir.⁸ IVF tedavilerinde P ile ilgili negatif bildirimler, özellikle anne yaşının yüksek olduğu, bölünme ve blastosist aşamasındaki kötü, orta ve iyi kaliteli embriyo transferlerinde görülmüştür.^{9,10} Antral folükül sayısı, vücut kitle indeksi (VKİ), bazal folükül stimüle edici hormon (FSH), LH değerleri ve E2 konsantrasyonları gibi belirteçler gebelik elde edilememesi için prediktif birer parametre değildirler.¹¹ Bununla beraber, bazal P konsantrasyonu,¹² erken folüküler P,¹³⁻¹⁵ P maruziyet süresi,¹⁶ bir önceki siklusa P konsantrasyonu yükselmesi,¹⁵ veya stimülasyon için yüksek FSH seviyelerine ihtiyaç duyulan ve daha uzun süre stimülasyon gerektiren durumlarda,¹⁷ P yüksekliği gebelik elde etmek için ön görücü bilgi verebilir.

P seviyesinin yüksekliğinin gebelik oranlarını düşürdüğü görüşü, endometriyum ve embriyo gelişimi arasında bir eş zamanlılık olmadığı fikrine dayandırılmaktadır.⁸ Bu düşünceye karşıt olarak P konsantrasyonunun yükselmesinin oosit veya embriyo kalitesinin üzerine negatif etkilerinin olmadığını gösteren çalışma sonuçları da yayınlanmıştır.¹⁸ Yine P seviyesinin yüksek olduğu taze sikluslarda gebelik

sonuçlarının etkilenmediği, aynı siklusa elde edilen ve dondurma çözme işlemi uygulanmış embriyoların transferlerinde de negatif etki görülmediği bildirilmiştir.^{19,20} P konsantrasyonunun yükselmesinin, fertilizasyon ve embriyo kalitesi üzerine negatif etkileri olduğunu gösteren çalışmalarda son dönemlerde görülmektedir.²¹ Aynı şekilde düşük canlı doğum oranını gösteren birden fazla P eşiği (0,5;1;1,2;1,5 ng/ml) gösterilmiştir.²² Özellikle son dönemlerde P konsantrasyonunun yükselmesinin IVF sikluslarında gebelik ve canlı doğum üzerine etkileri merak konusu olmuş ve bu konuda farklı sonuçlar bulunmuştur. Serum P konsantrasyon seviyesinin canlı doğum oranı üzerindeki etkisini bildiren tüm çalışmalardan elde edilen bilgilere rağmen bir prognoz modeli olarak kullanımı bugüne kadar ortaya konulamamıştır. Çalışmalarda P değerlerinin PL nin siklus başarısına etki etmediği düşünülerek kontrol edilmesinin tedavi protokolüne katkı sağlamadığı düşünülmüştür. Çalışmamızın amacı, IVF merkezimizdeki verilerin geriye dönük olarak değerlendirilip, KOH sikluslarındaki P değerlerinin 1.2 ng/mL konsantrasyonları üzerinde ve altında bulunan olgularda IVF başarılarına etkilerinin değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamız Sakarya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul 15.12.2019 tarihi ve 404 nolu onayı alınarak yapılmıştır. Çalışma Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yürütülmüştür. Çalışmamız 01.09.2019 ile 01.12.2019 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi IVF merkezinde KOH siklus tedavisi yapılan hastalarımızın verilerini içermektedir. Çalışmamız P değerinin KOH sikluslarında etkinliğinin tanımlamak üzere retrospektif, gözleme dayanan, tek merkezli kesitsel tipte tanımlayıcı bir çalışmadır. Çalışmamızdaki tüm hastalara, long agonisti veya antagonist protokolü uygulandı. Hastaların stimülasyonu rekombinant FSH (Gonal f, Serono-Merck) veya rekombinant FSH ile beraber ek LH (Menopur, Ferring-Merional-IBSA) ilavesi protokoller uygulanarak gerçekleştirildi. Protokol ve gonadotropin seçimi hastaların özelliklerine göre yapıldı. En az üç olgun 17

mm çapında folikül gözlemlendiğinde tüm vakalarda trigger işlemi için rekombinant HCG (Ovitrelle,Serono-Merck) kullanıldı. Oosit toplama ve ICSI prosedürlerinden sonra, embriyoların transferleri elde edilen embriyoların sayısına ve hasta yaşına göre siklusun 2.-3. veya 5. günlerinde gerçekleştirildi. Luteal faz, serum beta-HCG tespitine kadar 14 gün süreyle eksojen P (Crinone %8 vaginal gel; Serono-Merck) takviyesi ile desteklendi. 14 gün sonra gebelik sonuçları değerlendirilip çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamızda, vakalarımızdaki kadın yaşları, daha önceki deneme sayısı, VKİ demografik özellikleri kaydedildi. Stimülasyon gün sayısı, kullanılan toplam gonadotropin miktarı, HCG günü serum E2 ve P konsantrasyonları, HCG günü endometrial kalınlık, elde edilen toplam oosit sayısı, MII oosit sayısı, fertilize oosit sayısı, fertilizasyon yüzdesi ve gebelik sonuçları karşılaştırıldı. Hormonal analizler hastanemiz biyokimya laboratuvarında, Cobas e-411 (Roche Diagnostics, Basel, İsviçre)kullanılarak gerçekleştirildi. Alt saptama sınırı hassasiyet derecesi 0,05 ng / ml idi ve test içi ve testler arası varyasyon sırasıyla% 2,5-3,3 ve% 3,7-5,3, hata payı..ile gerçekleştirildi. Ayrıca P' nun 1.2 ng/mL değerinin üzerine çıkması PL olarak kabul edilerek, PL oluşan grupla oluşmayan gruplarda tedavide elde edilen sonuçlar karşılaştırıldı ve serum P düzeyinin implantasyon üzerine etkisi incelendi.

İstatiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler SPSS 24.0 paket programı (SPSS Inc. ve Lead Tech. Inc. Chicago. ABD) kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğunda Kolmogrov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren numerik verilerde Student t-test, normal dağılmayan numerik verilerde Mann Whitney testi, kategorik verilerde yerine göre ki-kare ya da Fisher Exact test ile yapıldı. Sonuçlar sürekli değişkenlerde ortalama (ort), standart sapma (SS), medyan, 1. ve 3. çeyreklikler (Q1-Q3), katagorik verilerde yüzde (%) ve sayı (n) olarak verildi. Anlamlılık değeri p<0,05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 119 çiftin demografik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Kadın yaş ortalamalarında agonist ve antagonist gruplar arasında anlamlı farklılık vardı (p=0,005). Total Gonadotropin düzeyleri antagonist ve agonist gruplar arasında yüksek düzeyde anlamlı bulundu (p=0,000). Hastalar infertilite etyolojisi açısından değerlendirildiğinde erkeklerde infertilite nedeni %31,3 oranında erkek faktörü iken, kadınlarda başlıca endikasyon nedeninin %26,9 oranında anovulasyon olduğu bulundu (Tablo 2).

Parametre	Antagonist (n=77)	Agonist (n=42)	p değeri
	Ort±SS Medyan[Q1-Q3]	Ort±SS Medyan [Q1-Q3]	
Kadın yaş @	30[28-34]	33[29-38]	0,005*
BKİ@	23,20[21,15-25,89]	24,03[21,86-28,06]	0,392
Deneme sayısı@	1[1-1]	1[1-2]	0,050
Total gonadotropin#	2111,95±733,07	3669,94±1111,52	0,000*
İnfertilite Etiyolojisi			
İnfertilite nedeni	Antagonist (n=77)	Agonist (n=42)	Toplam (n=119)
Endikasyon Kadın	n (%)	n (%)	n (%)
Anovulasyon @	13 (16,9)	19 (45,2)	32 (26,9)
Açıklanamayan- infertilite @	15 (19,5)	11(26,2)	26 (21,8)
Endometriozis@	14 (10,7)	6 (14,3)	20 (16,8)
Tubal faktör @	11 (14,2)	4 (9,5)	15 (12,6)
PCOS@	14 (18,2)	2 (4,8)	16(13,4)
Endikasyon Erkek	n (%)	n (%)	n (%)
Erkek faktörü@	19 (59,3)	13 (40,6)	32 (31,3)

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Q1: 1. Çeyreklik, Q3: 3. Çeyreklik.
*p<0,05 @:ortanca,medyan #:Mean ± standard sapma ÜYTE: Üremeye Yardımcı Tedavi

Tablo 2. Çalışmaya alınan ÜYTE merkezine gelen çiftlerin embriyolojik ve stimülasyon özellikleri yönünden karşılaştırılması

Parametre	Antagonist (n=77)	Agonist (n=42)	p değeri
	Ort±SS Medyan[Q1-Q3]	Ort±SS Medyan [Q1-Q3]	
Hcg estradiol (pg/mL) @	1712[977-2980]	1291 [804-2219,50]	0,185
Hcg progesteron (ng/mL) @	1,05[0,73-1,36]	1,05[0,73-1,36]	0,187
MII sayısı@	6[3-9]	4[2-7]	0,038*
MI sayısı@	1[0-2]	1[0-2]	0,743
Gv sayısı@	1[0-2]	1[0-2]	0,460
Endometrium kalınlığı (mm) #	10,31±2,28	9,42±1,61	0,017*
Fertilize oosit sayısı@	4[2,50-8]	4[2-5,25]	0,072
oosit_sayısı@	7[4,50-14,00]	6[2-10,25]	0,071
Fertilizasyon oranı@	75[57,50-95]	85[50-100]	0,182
Grade 1@	2[1-5]	2[1-3]	0,110
Et günü@	3[3-5]	3[2-3]	0,002
Stim gün_sayısı @	10[9-10]	10[9-11]	0,515

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, MII: Metafaz II oosit, MI: Metafaz I oosit, GV:germinal vezikül, Q1: 1. Çeyreklik, Q3: 3. Çeyreklik. @:ortanca,medyan #:Mean ± standard sapma *p<0,05. ÜYTE: Üremeye Yardımcı Tedavi

Çalışmaya alınan çiftlerin embriyolojik ve stimülasyon verilerinin karşılaştırılması Tablo 2'de sunulmuştur. Agonist grupta HCG günü P seviyesi, stimülasyon gün sayısı ve fertilizasyon oranı daha yüksekti. Ancak gruplar arası istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu. (p>0.05). Toplanan toplam oosit sayısı, fertilize oosit sayısı, MI oosit sayısı, HCG günü E2 seviyesi transfer günü Grade 1 embriyo sayısı medyan değerleri agonist gruba kıyasla antagonist grupta daha yüksek olmasına rağmen gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05). MII oosit sayısı ve endometrium kalınlığı antagonist grupta agonist gruba kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulundu (Sırasıyla; p= 0,038; p=0,017) (Tablo 2).

P eşiği 1,2 ng/mL olarak alındığında stimülasyon ve embriyoloji özellikleri Tablo 3'te sunulmuştur. Tüm popülasyonun %71,4'ünde P düzeyleri 1,2 ng/mL nin altındaydı. Bu eşiğe göre HCG günü E2 düzeyi ile MII ve MI oosit

sayıları, endometrium kalınlığı, fertilize oosit sayısı, toplam oosit sayısı, stimülasyon gün sayısı P<1,2 ng/mL olan grupta yüksek bulundu. P>1,2 ng/mL grubu ile karşılaştırıldığında HCG günü E2 ve P düzeyleri, fertilize oosit sayısı ve grade 1 embriyo açısından gruplar arası istatistiksel açıdan anlamlı farklılık vardı (p<0,05).

Tablo 3. ÜYTE merkezine gelen hastaların progesteron eşğine göre stimülasyon ve embriyolojik özelliklerinin karşılaştırılması

Parametre	P<1,2 ng/mL (n= 85)	P>1,2 ng/mL (n=34)	p değeri
	Medyan[Q1-Q3]	Medyan[Q1-Q3]	
Hcg estradiol (pg/mL)	1779 [956,50-2980]	1211,50 [736,75-2170]	0,041*
Hcg progesteron (ng/mL)	0,70[0,50-0,91]	1,41[1,25-2,10]	0,000*
MII sayısı	6[3-9]	4[2-6,50]	0,066
MI sayısı	1[0-2]	1[0-2]	0,562
Gv sayısı	1[0-2]	1[0-2]	0,728
Endometrium kalınlığı (mm)	10[8,70-11,35]	9,30[8,65-11,27]	0,975
Fertilize oosit sayısı	4[2,50-8]	3[2-5,25]	0,041*
Oosit_sayısı	7[4,50-12]	6[3,75-10]	0,110
Fertilizasyon oranı	75[57,50-100]	77,50[53,75-100]	0,993
Grade 1	2[1-5]	2[1-2]	0,003*
Et günü	3[3-3]	3[2-5]	0,342
Stim gün_sayısı	10[9-10]	10[9-10]	0,902

MII:Metafaz II MI:MetafazI, GV:Germinal vezikül, Q1: 1. Çeyreklik, Q3: 3. Çeyreklik. P:Progesteron. Stim: Stimülasyon.Et: Embriyo transferi. *p<0,05. ÜYTE: Üremeye Yardımcı Tedavi

P eşğine göre implantasyon başarı oranlarının gerçekleşme durumu açısından yapılan değerlendirmelerde P düzeyi P<1,2 ng/mL olan toplam 84 kadında 33'ünde, P>1,2 ng/mL olan 34 kadının 11'inde gebelik gerçekleştiği bulundu (Tablo 4). P eşik değerine göre gruplar arasında İstatistiksel açıdan anlamlı farklar görülmedi.

Tablo 4. ÜYTE merkezine gelen hastaları progesteron düzeylerine göre gebelik gerçekleşme yüzdeleri

Progesteron (ng/mL)	Gebelik (%)	p değeri
P<1,2 ng/ml	39,3	0,380
P>1,2 ng/mL	32,4	

ÜYTE: Üremeye Yardımcı Tedavi

TARTIŞMA

Çalışmamızda GnRH antagonisti ve agonisti ile KOH yapılan karışık popülasyonda PL insidansını ve bu durumun oosit, embriyo ve implantasyon başarısı üzerine olan etkilerini inceledik. PL için 1,2 ng/ml P konsantrasyonunu eşik değeri olarak kabul ettik. HCG günü P konsantrasyonu 1,2 ng/mL altında saptanan kadınların serum E2 konsantrasyonları, fertilize oosit sayıları ve transfer günü elde edilen grade 1 embriyo sayılarının, HCG günü P konsantrasyonu 1,2 ng/mL üstünde saptanan kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla olduğunu saptadık. Serum P değeri olarak 1.2 ng/ml altında olan grupta, üzerinde olan gruba göre gebelik oranları daha fazla olmakla birlikte (% 39,3 e karşı % 32,4) bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değere ulaşmadı (Tablo 4). Bosh ve arkadaşları P eşik değerini 1,2 ng/ml olarak kabul ettikleri çalışmalarında, PL görülen sikluslarda düşük implantasyon ve klinik gebelik sonuçlarını elde ettiklerini bildirmişlerdir.¹ P eşik değerini 1,2 ng/ml olarak kabul edilen başka bir çalışmada ise PL görülen ve görülmeyen sikluslar arasında gebelik sonuçları arasında herhangi bir farklılık görmediklerini belirtmişlerdir.⁴ Bizde çalışmamızda KOH stimülasyonlarında GnRH agonisti ya da antagonisti kullanılmasının, PL insidansı için anlamlı bir fark oluşturmadığını gözlemledik.

Serum LH konsantrasyonunun belli seviyelerini eşik değeri olarak kabul ederek gerçekleştirilen bir çalışmada PL tespit edilen 164 siklus ile PL gözlenmeyen tubal faktör nedeniyle 143 siklusunu inceledikleri retrospektif çalışmada; PL tespit edilen hastaların 129'unda oosit toplama işleminin öne çekilmesinin siklus iptal riskini azaltmada etkin olmadığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada oosit toplama işleminin öne çekildiği hastalarda klinik gebelik ve abortus oranlarının istatistiksel olarak yüksek olduğunu bildirmişlerdir²⁴. Başka bir çalışmada, polikistik over sendromlu (PCOS) hastalara uygulanan antagonist protokollü KOH tedavisinde PL insidansını %23.3 olarak bildirmişlerdir. PL gelişen sikluslarda, PL gelişmemiş sikluslara göre elde edilen oosit sayısı ve döllenmiş oosit oranının daha yüksek

olduğunu, ancak gebelik sonuçlarında anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir.²⁵ Bizim çalışmamızda PL insidansı için eşik değeri P konsantrasyonun 1,2 ng/mL olarak alındığında tüm hasta popülasyonunda %28,6 olarak bulundu. PL için eşik P değerinin farklı alındığı yayınlarda, PL oranı olarak %13 ile 71 arasında değişen değerler literatürde bildirilmiştir.²⁶

Serum P değerinin 1,2 ng/mL üzerine çıktığında PL engellemek için düşük dozlarda HCG uygulanıp, foliküllerin aspire edilmesi ve siklusun bitirilmesi önerilmektedir.²⁶ HCG günü P/E2 oranının over rezervi normal olan ve GnRH agonisti kullanılan hastalarda IVF tedavisi sonucunu öngörmede etkin bir parametre olmadığı bildirilmiştir.²⁷ Otuz PCOS hastasında yapılan GnRH antagonist kullanımında PL gözlenen ve gözlenmeyen hastaların IVF sonuçları karşılaştırılmış. P için eşik değeri 1.3 ng/mL olarak kabul edilmiş ve %28 oranında PL görüldüğü bildirilmiştir. PL lu sikluslarda elde edilen toplam oosit sayısı ve MII oosit sayısının daha yüksek olmasına rağmen, elde edilen grade I embriyo sayılarının PL olan ve olmayanlar siklusları arasında bir fark görülmemiş, gebelik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen PL gelişmeyen olgularda daha yüksek gebelik oranları gözlenmiştir.²⁸ Yine P eşik değerinin 1.2 ng/mL olarak alındığı bir çalışmada, PL' nun görüldüğü 120 oosit donasyon siklusu ile PL'nun görülmediği 120 oosit donasyon vakası karşılaştırıldığında, PL grubunda elde edilen toplam oosit sayısı ve MII oosit sayısının daha fazla olduğu fakat fertilizasyon oranları ve embriyo kaliteleri arasında bir fark görülmediği bildirilmiştir.²⁹ Bosch ve ark. Antagonist protokolü uyguladıkları 81 IVF hastasında PL eşik değerini 1.2 ng/mL aldıklarında, PL görülme oranını %38.3 olarak bildirmişlerdir. PL gelişen sikluslarının gebelik ve implantasyon oranlarının, PL gelişmeyen siklus oranlarından anlamlı derecede düşük olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmalara karşı olarak, farklı P değerlerini PL için eşik değeri olarak kabul eden 133 agonist protokol uygulanan KOH sikluslarında, PL durumuna göre P değerlerinin altında ve üstünde kalan vakaların gebelik oranları arasında farklılık

bildirilmemiştir². Yine IVF tedavisi alan agonist protokol uygulanan 171 hastada 1.1 ng/mL eşik değeri olarak alınmış ve PL insidansını %13.4 olarak bildirmişlerdir. Bu vakalarda IVF sonuçlarında kötü cevap alınmamıştır.⁴ Bizde P eşik değerini 1,2 ng/mL olarak kabul ettiğimizde, implantasyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamadık fakat fertilizasyon oranları ve transfer günü grade 1 embriyolar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar bulduk.

Literatürde PL için P eşik değerleri itilafı bir konu olmaya devam etmektedir. PL için P değerini 1 ng/mL ve 1.5 ng/mL olarak ayrı ayrı değerlendiren bir çalışmada, 1 ng/mL üstündeki değerlerde gebelik elde ettiklerini fakat 1.5 ng/mL üstündeki değerlerde gebelik gözlenmediğini bildirmişlerdir.³⁰ Antagonist protokolle tedavi edilen KOH sikluslarının yer aldığı bir çalışmada siklus süresince serum P konsantrasyonlarının 1.5 ng/mL ve üzerindeki değerlerde de benzer şekilde gebelik elde edilemediği bildirilmiştir.³¹ Genel olarak PL için HCG gününde P konsantrasyonlarının 0.4 ile 2 ng/mL arasında başarılı sonuçlar alındığını bu değerler üzerinde ise PL için yüksek P varlığı olarak tanımlayan çalışmalarda bildirilmiştir.³² Buna benzer çok sayıda çalışmadan bahsetmek mümkün olmakla beraber son dönemlerde yapılan bir çalışmada günümüze kadar yapılan çalışmaların aksine, tedavi protokollerindeki trigger günü ve bir gün öncesindeki serum P konsantrasyonlarının 0.9 ng/mL olan blastosist embriyo transferlerinde gebeliğin öngörülme olasılığının belirleyiciliğini ortaya koyduğunu bildirmişlerdir.³³ Bu çalışmanın sonuçları dikkat çekici olsada, çalışmada beşinci gün embriyoları için pozitif sonuçlar elde edilmiştir ve bu çalışmadaki hasta sayıları kesin bir yargı oluşturabilmek için yeterli gözükmemektedir. Ayrıca çalışmaya göre bölünme aşamasındaki embriyolar için hala serum P eşik değeri tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir.

PL için halen kabul edilen kesin bir P sınır değeri rutin tedavilerde yerini almamıştır. Aynı şekilde PL'nun IVF sonuçlarına menfi yönde etki ettiğini gösteren bulgular da

kesinlik kazanmamıştır. Biz çalışmamızda P değeri 1.2 ng/mL altında olan sikluslarımızda PL insidansının düştüğünü ve bu değer üstünde P konsantrasyonlarda az sayıda olmasına rağmen hastalarımızda implantasyon elde ettik. Bu sonuçlarla beraber PL görülen sikluslarda fertilize oosit sayısı ve elde edilen grade 1 embriyo sayısının azaldığını da gözledik. İstatistiksel olarak implantasyon başarıları arasında P eşik değerinin altında ve üstündeki sikluslarda istatistiksel olarak anlamlı farklar göremesekte, PL görülen sikluslarda IVF sonuçlarının daha başarısız olduğunu gördük. Bu durumun implantasyon başarısında etkili olacağını düşünmekteyiz. Bundan dolayı P eşik değerine göre PL saptanan olgularda, ET'nin sonraki siklusa ertelenmesinin gebelik kaybını önlemede faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Etik Kurul Onamı

Sakarya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul 15.12.2019 tarihi ve 404 nolu onayı alınarak yapılmıştır.

Kaynaklar

1. Bosch E, Valencia A., Escudero E., Crespo J, Simo'n C, Remohi J, et al. Premature luteinization during gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles and its relationship with in vitro fertilization outcome. *Fertility and sterility* 2003;VOL. 80.
2. Hofmann GE, Bentzien F, Bergh PA, Premature luteinization in controlled ovarian hyperstimulation has no adverse effect on oocyte and embryo quality. *Fertility and Sterility* 1993;60(4):675-679.
3. Legro RSS, Paulson RJ, Stanczyk FZ., Sauer MV. Premature luteinization as detected by elevated serum progesterone is associated with a higher pregnancy rate in donor oocyte in vitro fertilization. *Human Reproduction* 1993;vol.8:1506-1511.
4. Ubaldi F., Wisanto A., Joris H., Schiettecatte J., Derde MP, Borkham E et al. Oocyte and embryo quality as well as pregnancy rate in intracytoplasmic sperm injection are not affected by high follicular phase serum progesterone. *Human Reproduction* 1995;vol. 10 :3091-3096.
5. Fanchin R, Ziegler D, Taieb J, Hazout A, Frydman R. Premature elevation of plasma progesterone alters pregnancy rates of in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertility and Sterility* 1993;59(5):1090-1094.
6. Givens CR, Schriock ED, Dandekar PV, Martin MC. Elevated serum progesterone levels on the day of human chorionic gonadotropin administration do not predict outcome in assisted reproduction cycles. *Fertility and Sterility* 1994;62(5):1011-1017.
7. Patton PE, Lim JY, Hickok LR, Kettel LM, Larson JM, Pau KY. Precision of progesterone measurements with the use of automated immunoassay analyzers and the impact on clinical decisions for in vitro fertilization *Fertil Steril* 2014;101(6):1629-1636.
8. Bourgain C., Ubaldi F., Tavaniotou A., Smitz J, Andre C., Steirteghem V, et al. Endometrial hormone receptors and proliferation index in the periovulatory phase of stimulated embryo transfer cycles in comparison with natural cycles and relation to clinical pregnancy outcome. *Fertility And Sterility* 2002;VOL. 78, NO. 2.
9. Alan L. Schmeier TF, Janis F, Corrine K., Judith A., GERALYN M. et al. Dynamic Changes in the Intrafollicular Inhibin/Activin/ Follistatin Axis during Human Follicular Development: Relationship to Circulating Hormone Concentrations*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000;Vol. 85,.
10. Kyrrou D, Al-Azemi M, Papanikolaou EG.. The relationship of premature progesterone rise with serum estradiol levels and number of follicles in GnRH antagonist/recombinant FSH-stimulated cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;162(2):165-168.
11. Park JH, Jee BC, Kim SH. Factors influencing serum progesterone level on triggering day in stimulated in vitro fertilization cycles. *Clin Exp Reprod Med* 2015;42(2):67-71.
12. Papaleo E, Corti L, Vanni VS.. Basal progesterone level as the main determinant of progesterone elevation on the day of hCG triggering in controlled ovarian stimulation cycles. *Arch Gynecol Obstet* 2014;290(1):169-176.
13. Erdem M, Mutlu MF, Erdem A, Mutlu I, Guler I, Oktm M. The predictive value of early follicular progesterone on preovulatory progesterone rise in IVF cycles with GnRH antagonist protocol. *Fertility and Sterility* 2015;104(3).
14. Hamdine O, Macklon NS, Eijkemans MJ.. Elevated early follicular progesterone levels and in vitro fertilization outcomes: a prospective intervention study and meta-analysis. *Fertil Steril* 2014;102(2):448-454 e441.
15. Venetis CA, Kolibianakis EM, Bosdou JK. Basal serum progesterone and history of elevated progesterone on the day of hCG administration are significant predictors of late follicular progesterone elevation in GnRH antagonist IVF cycles. *Hum Reprod* 2016;31(8):1859-1865.
16. Kyrrou D, Kolibianakis EM, Fatemi HM.. High exposure to progesterone between the end of menstruation and the day of triggering final oocyte maturation is associated with a decreased probability of pregnancy in patients treated by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection *Fertil Steril* 2011;96(4):884-888.
17. Hugues JN, Masse-Laroche E, Reboul-Marty J, Boiko O, Meynant C, Cedrin-Durnerin I. Impact of endogenous luteinizing hormone serum levels on progesterone elevation on the day of human chorionic gonadotropin administration. *Fertil Steril* 2011;96(3):600-604.
18. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Hudson C, Thomas S. Embryo cryopreservation rescues cycles with premature luteinization. *Fertil Steril* 2010;93(2):636-641.
19. Healy MW, Patounakis G, Connell MT. Does a frozen embryo transfer ameliorate the effect of elevated progesterone seen in fresh transfer cycles? *Fertil Steril* 2016;105(1):93-99 e91.
20. Yang S, Pang T, Li R. The individualized choice of embryo transfer timing for patients with elevated serum progesterone level on the HCG day in IVF/ICSI cycles: a prospective randomized clinical study. *Gynecol Endocrinol* 2015;31(5):355-358.
21. Racca A, Santos-Ribeiro S, De Munck N. Impact of late-follicular phase elevated serum progesterone on cumulative live birth rates: is there a deleterious effect on embryo quality? *Hum Reprod* 2018;33(5):860-868.
22. Venetis CA, Kolibianakis EM, Bosdou JK, Tarlatzis BC. Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and meta-analysis of over 60 000 cycles. *Hum Reprod Update* 2013;19(5):433-457.
23. Smitz J, Ron-El R, Tarlatzis BC. The use of gonadotrophin releasing hormone agonists for in vitro fertilization and other assisted procreation techniques: Experience from three centres. *Human Reproduction* 1992;7(suppl_1):49-66.
24. Choi MH, Cha SH, Park CW.. The effectiveness of earlier oocyte retrieval in the case of a premature luteinizing hormone surge on hCG day in in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Clin Exp Reprod Med* 2013;40(2):90-94.
25. Peng C, Guo Z, Long X, Lu G. Progesterone levels on the hCG day and outcomes in vitro fertilization in women with polycystic ovary syndrome. *J Assist Reprod Genet* 2012;29(7):603-607.
26. Elnashar A. Progesterone rise on the day of HCG administration (premature luteinization) in IVF: An overdue update. *J Assist Reprod Genet* 2010;27:149-155.
27. Lai TH, Lee FK, Lin TK. An increased serum progesterone-to-estradiol ratio on the day of human chorionic gonadotropin administration does not have a negative impact on clinical pregnancy rate in women with normal ovarian reserve treated with a long gonadotropin releasing hormone agonist protocol. *Fertil Steril* 2009;92(2):508-514.
28. Segal S, Glatstein I, McShane P, Hotamisligil S, Ezcurra D, Carson R. Premature luteinization and in vitro fertilization outcome in gonadotropin/gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2009;91(5):1755-1759.
29. Melo MA, Meseguer M, Garrido N, Bosch E, Pellicer A, Remohi J. The significance of premature luteinization in an oocyte-donation programme. *Hum Reprod* 2006;21(6):1503-1507.
30. Santos-Ribeiro S, Racca A, Roelens C, De Munck N, Mackens S, Drakopoulos P, et al. Evaluating the benefit of measuring serum progesterone prior to the administration of HCG: effect of the duration of late-follicular elevated progesterone following ovarian stimulation on fresh embryo transfer live birth rates. *Reprod BioMed Online* 2019;38:647-54
31. Golbasi H, Ince O, Golbasi C, Ozer M, Demir M, Yilmaz B. Effect of progesterone/estradiol ratio on pregnancy outcome of patients with high trigger-day progesterone levels undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist intracytoplasmic sperm injection cycles: a retrospective cohort study. *J Obstet Gynaecol* 2019;39:157-63.
32. Kaponis A, Chronopoulou E, Decavalas G. The curious case of premature luteinization. *J. Assist. Reprod. Genet* 2018; 35: 1723-1740
33. Merviel P, Bouée S, Jacamon AS, Chabaud JJ, Le Martelot MT, Roche S, et al.. Progesterone levels on the human chorionic gonadotropin trigger day affect the pregnancy rates for embryos transferred at different stages of development in both general and selected IVF/ICSI populations. *BMC Pregnancy Childbirth* 2021 May 6;21(1):363. doi: 10.1186/s12884-021-03832-3. PMID: 3395788

Altered Serum Chitotriosidase Activity and Irisin Level in Obese Children

Obes Çocuklarda Değişen Serum Kitotriosidaz Aktivitesi ve İrisin Düzeyi

Ferit Durankuş¹, Evrim Şenkal¹, Ramazan Durankuş¹, Eda Sünnetçi Silistre², Oya Sayın³,
Nihan Potas⁴, Yakup Albayrak⁵

¹ İstanbul Medeniyet University, Göztepe Education and Research Hospital, Department of Pediatrics, İstanbul, Turkey

² İstanbul Training and Education Hospital, Department of Pediatrics, İstanbul, Turkey,

³ Research Laboratory, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, İzmir, Turkey,

⁴ Ankara Hacıbayram Veli Univ. Faculty of Economics and Administrative Science, Dept. of Healthcare Management, Ankara, Turkey

⁵ Tekirdağ Namık Kemal University, Medical School, Department of Psychiatry and Behavioural Neuroscience, Tekirdağ, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ferit Durankuş

İstanbul Medeniyet University, Göztepe Education and Research Hospital 34035, Kadıköy, İstanbul

T: +90 505 915 01 61

E-mail : feritdr35@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 18.02.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 22.08.2021

Orcid :

Ferit Durankuş <https://orcid.org/0000-0002-3337-8419>

Evrime Şenkal <https://orcid.org/0000-0002-3075-2348>

Ramazan Durankuş <https://orcid.org/0000-0001-6131-9822>

Yakup Albayrak <https://orcid.org/0000-0002-1926-1695>

Eda Sünnetçi Silistre <https://orcid.org/0000-0002-6871-8858>

Oya Sayın <https://orcid.org/0000-0003-0879-9091>

Nihan Potas <https://orcid.org/0000-0002-0393-3135>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(3):523-532) DOI: 10.31832/smj.882608

Öz

Objective	In this study, we aimed to investigate serum chitotriosidase (ChT) activity and irisin levels in children with obesity and compare them to those of healthy counterparts.
Materials and Methods	A total of 91 obese and 83 normal-weight children were included in the study. Serum ChT activity and irisin levels of children with obesity were compared to those of normal-weight children.
Results	The mean ChT value in the obese group was 1825.332 ± 4804.147 nmol/L/h and was significantly higher than that in the control group. In contrast, the mean irisin level, 2679.663 ± 5473.58 pg/ml, was lower than that in the control group. The cutoff point of the continuous variable selected in the model for ChT was 601, with 31.9% sensitivity, 90.6% specificity, and an area under the curve of 0.596. The cutoff point for irisin was 901.4, with 83.5% sensitivity, 42.4% specificity, and an area under the curve of 0.617.
Conclusion	This study is the first to show decreased serum both serum ChT activity and irisin level and ChT's association with irisin levels in children with obesity. We argue that ChT and irisin should be considered potential biomarkers of metabolic syndrome in children with obesity.
Keywords	Obesity; Childhood; Irisin; Chitotriosidase; Biomarker

Abstract

Amaç	Bu çalışmada obez çocuklar ile sağlıklı çocukların serum kitotriosidaz (ChT) aktivitesi ve irisin düzeylerini araştırmayı karşılaştırmayı amaçladık.
Gereç ve Yöntem	Çalışmaya 91 obez ve 83 normal kilolu çocuk dahil edildi. Obeziteye sahip çocukların serum ChT aktivitesi ve irisin düzeyleri normal kilolu çocuklarla karşılaştırıldı.
Bulgular	Obez grupta ortalama ChT değeri 1825.332 ± 4804.147 nmol / L / h idi ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Buna karşılık, ortalama irisin seviyesi 2679.663 ± 5473.58 pg / ml, kontrol grubuna göre daha düşüktü. ChT için seçilmiş sürekli değişken modelde cutoff değeri 601, duyarlılık % 31.9, özgüllük % 90.6 ve eğri altında bir alan 0.596 idi. İrisin için cutoff değeri 901,4, duyarlılık % 83,5, özgüllük % 42,4 ve eğri altındaki alan 0,617.
Sonuç	Bu çalışma, obezitesi olan çocuklarda serum ChT aktivitesi ve irisin düzeyinin azaldığını ve ChT'nin irisin düzeyleri ile ilişkisini gösteren ilk çalışmadır. ChT ve irisin'in obezitesi olan çocuklarda metabolik sendromun potansiyel biyobelirteçleri olarak kabul edilmesi gerektiğini savunuyoruz.
Anahtar Kelimeler	Obezite; Çocukluk çağı; İrisin, Kitotriosidaz; Biyobelirteç

INTRODUCTION

Childhood obesity is a serious and growing public health problem worldwide.¹⁻⁴ It is associated with short- and long-term comorbidities, including insulin resistance (IR), arterial hypertension, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, obstructive sleep apnea syndrome, as well as psychological problems during childhood and adolescence. Childhood obesity commonly persists as a problem in adulthood, and it can pose a higher risk of early mortality.⁵⁻⁸ Childhood obesity is described as an excessive accumulation of body fat, which undermines health according to the World Health Organization (WHO).⁸

The association between chronic low-grade inflammation and obesity is well established.^{9,10} Although the exact mechanism of action of this association is not clear, it has been suggested that obesity-related inflammation might be responsible for the impairment of various systems of the body.¹¹⁻¹³ Several inflammatory markers, including C-reactive protein (CRP), TNF- α , IL-6, IL-10, and adiponectin, have been investigated to clarify the association between obesity-related inflammation and cardiovascular events and tissue injury.^{14,15}

In the last decade, chitotriosidase (ChT) has been considered a promising inflammatory marker. ChT belongs to the human chitinase glycosyl hydrolase family 18, and it is produced in activated macrophages.¹⁶⁻¹⁸ Adipokines (i.e., adipocyte-secreted proteins) and myokines (i.e., myocyte-secreted proteins) are known to be involved in the pathophysiology of obesity-associated metabolic and vascular diseases. It has recently been suggested that irisin, a member of the myokine family, could reduce obesity and improve glucose metabolism.¹⁹

In this study, we aimed to investigate the serum ChT activity and irisin levels in children with obesity and compare them to those of healthy counterparts. We hypothesized that serum ChT activity and irisin levels would differ between obese and healthy children and would be associated

with each other, as well as with other metabolic parameters.

MATERIAL and METHODS

Study Population

The study was conducted at Istanbul Training and Education Hospital and Istanbul Medeniyet University, Department of Pediatrics, between January and September 2019. The study group consisted of children with obesity. The inclusion criteria were as follows: obesity, as defined by WHO Reference 2017 (body mass index–standard deviation score [BMI-SDS] above 2) and the mean BMI-SDS by gender, no endocrinological diseases, no comorbid diseases, ability to cooperate for anthropometric measurements, no psychiatric disorders, mental retardation, or autism spectrum disorder, and willingness of their parents to consent to their children's participation.²⁰ Children who had comorbid diseases, mental retardation, or autism spectrum disorder and children whose parents did not consent to their participation were excluded. The control group consisted of children whose weight was normal (BMI-SDS between –1 and 1). The inclusion criteria were as follows: ability to cooperate in anthropometric and other measurements that would be used in the study and willingness of their parents to consent to their participation. Children whose parents did not consent were excluded. According to the inclusion and exclusion criteria, 91 obese and 83 normal-weight children were included. All parents signed written informed consent forms after being provided with a detailed description of the study. Present study was designed as case –control comparison. The present study was approved by Medeniyet University Non-Invasive Clinic Research Ethical Committee (Date: 03 July 2019; Approval Number: 2019/303). This study was performed according to the standards for biomedical research on human subjects set by the Declaration of Helsinki. Before the operations, all patients provided that their records could be used in the present study.

Anthropometric Assessments

Anthropometric measurements, as body weight and height were assessed by authors. The measurements were made while the children wore only underclothes and no shoes. Height was measured to the nearest 0.1 cm, with a portable SECA stadiometer Model 213 (SECA, Hamburg, Germany). Body weight was taken to the nearest 0.1 kg using a SECA digital weighing scale Model 803 (SECA, Hamburg, Germany). Measurements were made two times for confirmation of the results. Body mass index (BMI) was calculated by dividing the measured weight (kg) by the square of height (m²). Anthropometric status was classified according to the age- and sex-specific WHO growth reference using the WHO AnthroPlus 1.0.3 (World Health Organisation, Geneva, Switzerland). The values were follows; WHO Reference 2017, that is: Low weight (BMI-SDS \leq -1); normal weight (BMI-SDS $>$ -1 and \leq 1; overweight (BMI-SDS $>$ 1 and \leq 2) and obese (BMI-SDS $>$ 2).

Blood Sampling

A biochemistry technician who was blinded to the study groups performed the blood sample analyses. The blood samples were obtained in the morning after 12 hours of overnight fasting and placed in tubes with EDTA (1 mg/ml). The plasma was split by centrifugation at 4 °C and stored at -80 °C.

Biochemical Analysis

Blood glucose and glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c) were assessed by the glucose-oxidase method and anion-exchange high-performance liquid chromatography (HPLC). The serum insulin levels were measured by radioimmunoassay. The homeostasis model assessment of IR (HOMA-IR) and insulin secretion (HOMA- β) were calculated using the following equations: HOMA - IR = fasting insulin FINS microunits/milliliter \times FBG millimoles/liter \div 22.5 and HOMA - β = 20 \times FINS microunits/milliliter \div FBG millimoles/liter - 3.5. Total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and low-density lipoprotein cholesterol

(LDL-C) were measured using an enzymatic autoanalyzer (Beckman Coulter, CA, USA). The liver and renal function profiles were also determined with an autoanalyzer (Beckman Coulter, CA, USA). Hemogram analysis was also performed using an autoanalyzer (Sysmex 1500, Sysmex Europe, Germany).

Serum Chitotriosidase Activity and Irisin Level Measurements

Blood samples for irisin and chitotriosidase measurements were centrifuged immediately after collection, and the serum samples were stored at -80°C until the day of analysis. Serum human irisin measurements were performed using a human irisin enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) commercial kit (catalog No. SG10179; Sinogeneclon Co., Ltd., Hangzhou, China) according to the manufacturer's protocol (sensitivity: 1.0 pg/ml; intra-assay coefficient of variation [CV]: $<$ 8%; inter-assay CV: $<$ 10%). Serum human chitotriosidase (CHIT1) measurements were performed using a human chitotriosidase ELISA commercial kit (catalog No. SG1188; Sinogeneclon Co., Ltd., Hangzhou, China) according to the manufacturer's protocol (sensitivity: 7.8 pg/ml; intra-assay CV: $<$ 8%; inter-assay CV: $<$ 10%).

Statistical Analysis

Power analysis was performed to determine whether the sample size was sufficient for the study. For the comparisons between the obese and control groups, the t-test, Mann-Whitney U test, and Pearson chi-square test were performed for two independent samples. At the same time, the normal distribution assumptions Shapiro-Wilk normality test was used. The Mann-Whitney U test was performed for data that did not fit the normal distribution. In the correlation analysis, Pearson's correlation coefficient was assumed to be normally distributed. However, as chitotriosidase and irisin did not fit the normal distribution, Spearman's correlation coefficient was used for the correlation analysis. Receiver operating characteristic (ROC) analysis was used to choose the most appropriate cutoff

points for chitotriosidase and irisin. We also tried to predict chitotriosidase and irisin levels using multiple regression with the ordinary least squares (OLS) method. However, assumptions were not provided because the errors were not normally distributed and there were too many outliers in the obese group to be excluded from the study. Therefore, we used quantile regression (QR) as a more robust method to predict the chitotriosidase and irisin levels. The statistical analyses were performed with R 3.5.3, SPSS Statistics 23.0, and G*Power 3.1. Type 1 error was accepted as 0.05

Power Analysis

In order to calculate the power of the study, the t-test results were used in the multiple regression. Since the independent variables were tested at significance (alpha) levels of both 0.01 and 0.05, the powers were examined according to both. With an alpha level of 0.05, a sample size of 70 achieved 82.9% power to detect an effect size (f^2) of 0.1248 using a t-test. With an alpha level of 0.01, a sample size of 110 achieved 85.9% power. In the case of a sample size of 170, the power was over 95% with both alpha levels (Figure 1).

RESULTS

The differences in chitotriosidase activity, irisin levels, age, weight, weight-SDS, height-SDS, BMI, BMI-SDS, waist circumference, waist-height ratio, WBC, platelet (Plt), AST, ALT, TC, triglycerides, HDL-C, LDL-C, insulin, HOMA-IR, ISI, and HbA1c between the obese and the control group were statistically significant. The mean value of ChT in the obese group was 1825.332 ± 4804.147 nmol/L/h and was significantly higher than that in the control group. In contrast, the mean irisin level, 2679.663 ± 5473.58 pg/ml, was lower than that in the control group (Table 1).

The correlations between irisin and other variables and between ChT and other variables were investigated for overall observations. Then, all correlation analyses were repeated for the obese group. Overall, ChT and irisin showed a

low, negative, and significant correlation. The correlations between ChT and weight, weight-SDS, BMI, BMI-SDS, hemoglobin (Hgb), and hematocrit (Hct) were low, very positive, and significant. The correlations between irisin and weight-SDS, BMI, BMI-SDS, waist circumference, and waist-height were low, very negative, and significant. In the obese group, ChT and irisin showed a low, negative, and significant correlation as well. The correlations of ChT with Hgb and Hct were low, positive, and significant. Irisin showed no significant correlations in the obese group (Table 2).

The cutoff point of the continuous variable selected in the model for ChT was 601, with 31.9% sensitivity, 90.6% specificity, and an area under the curve of 0.596. The cutoff point for irisin was 901.4 with 83.5% sensitivity, 42.4% specificity, and an area under the curve of 0.617. In both models, the predictions seemed to overlap. Both cutoff points were between the 60% and 80% quantiles. For this reason, we also considered those cutoff points in the quantile regressions to ensure accuracy of the optimal threshold values (Figure 2).

Multiple regression assumptions were also examined. Normal distribution of the residuals (errors), homoscedasticity, multicollinearity, and independence of residuals were examined. However, assumptions were not provided. In particular, there were too many outliers that could not be excluded from the study. We tried some basic transformation of variables, but this did not help in providing assumptions.

The OLS model for irisin as a dependent variable explained approximately 18.25% of the changes in irisin. The model was significant at a 5% significance level. BMI-SDS and urea had a statistically significant effect on irisin. In the QR model for ChT as a dependent variable, age had a statistically significant effect on ChT at each of the quantiles. Interestingly, BMI-SDS and glucose were statistically significant at the 80th percentile, where the cutoff point

Table 1.Descriptive Statistics Test Statistics Results according to Control and Obese Group					
	Group	Control (n=83)	Obese (n=91)	Test -statistics	p
Chitotriosidase (nmol/L/h)	$\bar{x}\pm s$	438.892±151.31	1825.332±4804.147	3123.00 b	0.028
Irisin (pg/ml)	$\bar{x}\pm s$	2679.663±5473.58	702.136±399.83	2963.500b	0.007
Age(years)	$\bar{x}\pm s$	13.106±2.405	12.332±2.406	2.130 a	0.035
Gender	Female	44(51.8)	44(48.4)	0.205c	0.651
	Male	41(48.2)	47(51.6)		
Weight (kg)	$\bar{x}\pm s$	46.082±12.229	66.703±18.933	1333.00 b	<.001
Weight-SDS (SD)	$\bar{x}\pm s$	-.422±.911	2.157±.966	-18.183 a	<.001
Weight Percentile (%)	Min.	0.29	35.90		
	Max.	98.30	99.90		
Height (cm)	$\bar{x}\pm s$	155.410±14.168	155.510±13.010	-0.046 a	.964
Height -SDS (SD)	$\bar{x}\pm s$	-.014±1.012	.708±1.153	-4.410 a	<.001
Height Per.(%)	Min.	1.30	1.30		
	Max.	99.10	99.10		
BMI(kg/m2)	$\bar{x}\pm s$	18.771±2.798	27.074±4.142	-15.471 a	<.001
BMI-SDS	$\bar{x}\pm s$	-.498±1.028	2.032±.668	-19.485 a	<.001
BMI Percentile (%)	Min.	0.10	51.90		
	Max.	92.10	99.90		
Waist around (cm)	$\bar{x}\pm s$	67.959±7.461	87.956±13.173	-12.275 a	<.001
Waist/Heightn(cm/kg)	$\bar{x}\pm s$.438±.041	.565±.065	424.00 b	<.001
WBC (103/uL)	$\bar{x}\pm s$	7217.760±1733.176	7991.320±2215.720	3072.00 b	.019
Hemoglobin (g/dL)	$\bar{x}\pm s$	13.031±1.1855	13.107±.971	3690.50 b	.600
Hematocrit (%)	$\bar{x}\pm s$	37.972±2.929	38.604±2.752	-1.477 a	.141
Platelet (103/uL)	$\bar{x}\pm s$			3160.50 b	.036
Glucose (mg/dL)	$\bar{x}\pm s$	90.130±6.871	91.240±13.485	3776.50 b	.787
AST (U/L)	$\bar{x}\pm s$	23.916±10.1078	25.586±9.272	3111.50 b	.025
ALT(U/L)	$\bar{x}\pm s$	15.710±10.792	22.04±13.296	2329.00 b	<.001
Urea (mg/dL)	$\bar{x}\pm s$	23.053±6.423	23.132±5.841	3769.00 b	.770
Creatine (mg/dL)	$\bar{x}\pm s$.539±.127	.508±.116	3239.00 b	.063
Total Cholesterol (mg/dL)	$\bar{x}\pm s$	155.560±28.971	167.650±34.814	3096.50 b	.022
High density lipoprotein (mg/dL)	$\bar{x}\pm s$	53.580±11.364	49.758±10.214	2.349 a	.020
Triglyceride (mg/dL)	$\bar{x}\pm s$	78.865±32.619	109.571±52.305	2400.50 b	<.001
Low density lipoprotein (mg/dL)	$\bar{x}\pm s$	86.204±24.732	95.852±30.898	3162.50 b	.037
Insulin (mU/L)	$\bar{x}\pm s$	8.982±4.277	14.565±9.862	2258.50 b	<.001
HOMA-IR	$\bar{x}\pm s$	2.026±1.026	3.305±2.309	2323.50 b	<.001
ISI	$\bar{x}\pm s$	12.726±6.782	8.503±4.756	2238.50 b	<.001
HbA1c (%)	$\bar{x}\pm s$	5.300±.181	5.403±.260	2780.50 b	.001
TSH (mIU/L)	$\bar{x}\pm s$	3.2484±4.535	3.352±1.729	3170.50 b	.039
FT4	$\bar{x}\pm s$.8186±.1126	.808±.109	0.612 a	.633

a: Independent t-Test Statistic; b: Mann Whitney –U Test Statistic; c : Pearson χ^2 Test Statistic

Spearman's ρ	Overall (n=176)				Obese (n=91)			
	(a)	p	(b)	p	(a)	p	(b)	p
Chitotriosidase (nmol/L/h) (a)	1.000	-	-.188*	.03	1.000	-	.211*	.0009
Irisin (pg/ml) (b)	-.188*	.03	1.000	-	.211*	.0009	1.000	-
Age(years)	.097	.201	.039	.604	.143	.175	.062	.559
Weight (kg)	.157*	.038	-.099	.193	.052	.623	.139	.188
Weight -SDS(SD)	.155*	.040	-.172*	.023	-.031	.771	.055	.606
Height (cm)	.064	.400	.052	.495	.091	.394	.080	.453
Height -SDS (SD)	-.025	.746	-.064	.401	-.121	.254	-.117	.270
BMI(kg/m2)	.181*	.016	-.164*	.030	.015	.886	.175	.098
BMI-SDS	.169*	.025	-.190*	.011	-.019	.857	.102	.334
Waist around (cm)	.146	.053	-.149*	.049	-.025	.811	.094	.377
Waist/Heightn(cm/kg)	.117	.121	-.179*	.018	-.043	.685	.033	.757
WBC (103/uL)	-.078	.303	.000	1.000	-.075	.479	-.061	.563
Hemoglobin (g/dL)	.176*	.019	-.019	.800	.285**	.006	.116	.274
Hematocrit (%)	.159*	.035	-.040	.602	.220*	.036	.018	.867
Platelet (103/uL)	-.010	.896	.013	.868	-.068	.525	.056	.596
Glucose (mg/dL)	-.056	.459	-.014	.857	-.154	.145	-.029	.784
AST (U/L)	.015	.841	-.091	.229	.107	.313	-.073	.494
ALT(U/L)	-.001	.995	-.116	.126	-.001	.993	-.049	.643
Urea (mg/dL)	-.079	.295	.106	.162	.022	.835	-.064	.547
Creatine (mg/dL)	-.005	.950	-.065	.391	.019	.862	-.133	.208
Total Cholesterol (mg/dL)	.033	.664	-.048	.524	.067	.527	-.063	.552
High density lipoprotein (mg/dL)	.041	.585	.043	.571	.070	.509	.028	.791
Triglyceride (mg/dL)	-.005	.946	-.096	.205	-.126	.232	-.026	.805
Low density lipoprotein (mg/dL)	.020	.797	-.070	.354	.104	.326	-.080	.452
Insulin (mU/L)	.036	.635	-.121	.110	-.178	.091	-.013	.899
HOMA-IR	.023	.760	-.113	.136	-.205	.052	-.005	.962
ISI	-.072	.342	.132	.081	.118	.264	.036	.734
HbA1c (%)	.009	.907	-.072	.342	-.096	.365	-.082	.438
TSH (mIU/L)	-.026	.732	-.028	.716	-.048	.650	-.102	.334
FT4	-.027	.721	.000	.998	-.070	.509	-.038	.722

**p<0.01, * p<0.05 (2-tailed); Chitotriosidase(a), Irisin (b)

Table 3. Quantile Regression and Multiple Linear Regression Analyses Results for Dependent Variables Chitotriosidase(a) and Irisin (b)

	Variables	OLS	Quantile Regression (QR)								
			%10	%20	%30	%40	%50	%60	%70	%80	%90
(a)	Age	247.18**	13.16*	15.16*	19.40*	22.35*	26.48*	23.19	19.99	15.92	59.41*
	BMI-SDS	596.58**	14.12	16.16	12.82	19.84	23.68	37.07*	33.17*	55.10**	89.37**
	Glucose(mg/dL)	-27.10*	0.98	1.05	1.07	1.02	1.03	2.02	3.12	4.62*	0.30
(b)	BMI-SDS	-521.04 **	-42.35	-22.12	-15.00	-12.47	-42.71	-99.09*	-97.91*	-157.29**	-370.73*
	Urea (mg/dL)	87.89 **	15.70**	18.47**	22.88**	25.17**	30.80**	40.54**	46.61**	60.04**	104.94**

**p<0.01, * p<0.05; Chitotriosidase(a), Irisin (b); OLS: Ordinary Least Square

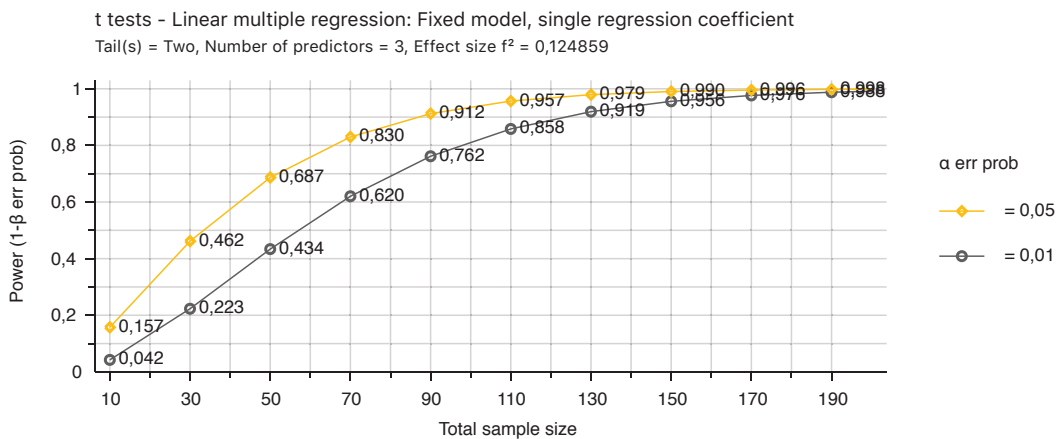


Figure 1. Results of Power Analysis according to 0.01 and 0.05 Alpha Error Probabilities

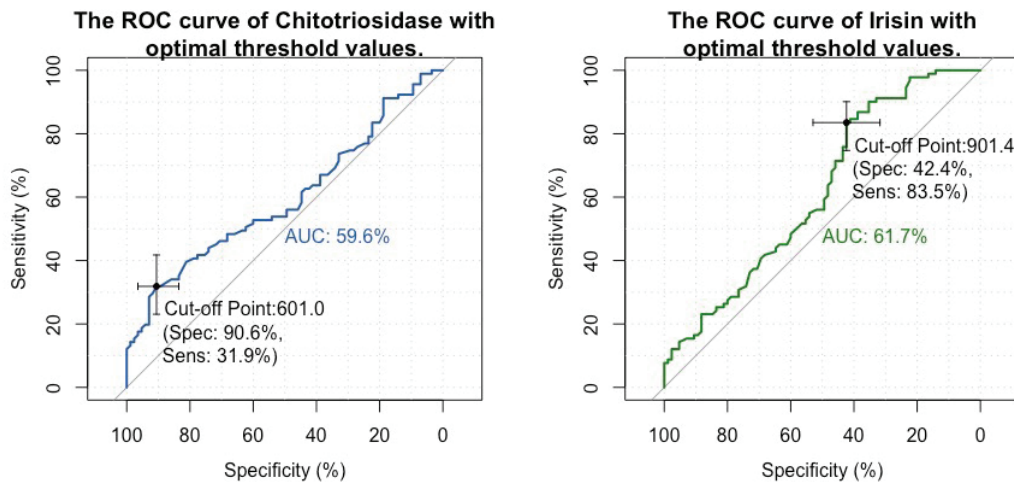


Figure 2. The ROC curve analysis of Chitotriosidase and Irisin according to Groups

was found. In the QR model for irisin as a dependent variable, urea had a statistically significant effect at each of the quantiles. As in the other QR model, BMI-SDS was statistically significant at the 60th percentile, where the cutoff point was found. Based on the results of both QR models, we concluded that these cutoff points were accurate (Table 3).

The red solid lines in Figures 3 (a–c) and 4 (a–b) show the coefficients of the OLS model. The red dashed lines show the 95% confidence intervals. The black fixed-point lines show the values of the coefficients of the QR model at different quantiles. The gray ranges around them show the 95% confidence intervals. The red solid lines show that the coefficients of the independent variables were affected by the outliers. The black lines show opposite results compared to the red lines, yielding more robust results.

DISCUSSION

In this study, we found significantly higher values of serum ChT activity and significantly lower levels of serum irisin in children with obesity than in healthy controls. We also found that serum ChT activity and irisin levels correlated with each other and other several metabolic parameters. Furthermore, we succeeded in predicting cutoff values for both serum ChT activity and irisin levels in children with obesity.

Human ChT activity is a well-established tool for monitoring the effects of treatment for GD. It was first regarded as a significant diagnostic tool for monitoring the efficacy of treatments for Gaucher's disease (GD) and glucocerebrosidase deficiency. However, accumulating data suggest that ChT activity is also significantly associated with atherosclerosis neurodegenerative disorders, and non-alcoholic steatohepatitis. Relatively recent research has shown that serum ChT activity predicts endothelial dysfunction in uncomplicated, newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (DM) patients.^{16–18} However, only one study has investigated serum ChT activity in children with obesity.²¹ Sev-

eral studies have reported that ChT activity is associated with intracellular lipid accumulation in GD.^{22–24} Beside the role of ChT activity in GD, it has been shown that the macrophages within atherosclerotic vascular plaques produce high amounts of ChT, which means that serum ChT activity might correlate with the amount of lipid-loaded macrophages in atherosclerotic plaques.²⁵ Regarding this shared mechanism, it seems reasonable to investigate serum ChT activity in children with obesity. Kundak et al., authors of the only study on serum ChT activity in children with obesity, reported that it was significantly higher in children with obesity than in lean children. However, as they found no significant correlations between serum ChT activity and high-sensitivity CRP (hsCRP), HOMA-IR, and BMI-SDS, they concluded that it may not be a useful tool for monitoring systemic low-grade inflammation and insulin resistance in obese subjects and called for further confirmation studies.²¹ Our results confirm Kundak et al.'s findings in terms of the significantly higher values of serum ChT activity in children with obesity than in normal-weight children. Additionally, we demonstrated a significant association between serum ChT activity and BMI-SDS in quantile regression and multiple linear regression analyses and determined a significant cutoff value for ChT activity.

Myokines are produced with exercise in both rodents and humans. They have been shown to be associated with browning in adipose tissue and to increase energy values in mice without interpreting movement and food intake. Thus, this mechanism has been found to reduce obesity and improve glucose homeostasis. Like ChT activity, irisin has been associated with inflammation in obese individuals.¹⁹ Regarding irisin, several studies have investigated the association between circulating irisin, adiposity, and obesity in humans. However, their results can be considered inconsistent, as they have variably reported a positive correlation of serum irisin levels with BMI and adiposity, a negative correlation between circulating irisin levels and BMI, and no significant correlation.^{26,27} It is well estab-

lished that there is a significant imbalance in cytokine secretion in obesity, which is a predictor of developing insulin resistance and type 2 diabetes mellitus.²⁸ Irisin has been suggested to have a role in inflammation, although this has not been well established. Irisin treatment has been reported to suppress the expression of pro-inflammatory cytokines, nuclear factor-kappa B (NF- κ B), TNF- α , and IL-6 in a concentration-dependent manner.²⁹ Recently, Shim et al. found that irisin levels were low in overweight/children with obesity with metabolic syndrome. They determined a possible cutoff value to distinguish between children with metabolic syndrome and overweight/children with obesity with 75% sensitivity and 94% specificity, concluding that irisin is a candidate as a biomarker of metabolic syndrome in prepubertal children.³⁰ In line with Shim et al., we found that serum irisin levels were significantly lower in children with obesity than in healthy controls. We also determined a cutoff point of 901.4 for irisin, with 83.5% sensitivity, 42.4% specificity, and an area under the curve of 0.617. Quantile regression and multiple linear regression analyses revealed that BMI-SDS was significantly associated with serum irisin levels.

This is the first study to investigate the roles of serum ChT activity and irisin in children with obesity simultaneously. We found a significant correlation between serum ChT activity and irisin levels in obesity. Regarding the inflammatory role of serum activity in several diseases, we can argue that our results confirm the inflammatory role of irisin in childhood obesity.

The main limitation of this study is that we could not investigate several inflammatory markers, such as CRP and interleukins, which would have strengthened our results in terms of illuminating the inflammatory roles of serum ChT activity and irisin levels. However, we believe that this limitation would be the object of further studies. Another limitation is that we could not measure other circulating myokines or adipokines like previous studies that may be simultaneously secreted from muscle and adipose tissue.

CONCLUSION

In conclusion, this study is the first to show decreased serum both serum ChT activity and irisin level and ChT's association with irisin levels in children with obesity. We argue that ChT and irisin should be explored as potential biomarkers of metabolic syndrome in children with obesity. However, further studies are needed to confirm our results.

Clinical Significance

Children who are suspected for developing obesity will be able to determine. Thus, early interventions can be performed after analyzing of serum ChT and irisin will be taken into account in such children. However, there will be further studies to confirm our suggestions.

Acknowledgement

None.
Ethics

Ethics Committee Approval

The present study was approved by Medeniyet University Non-Invasive Clinic Research Ethical Committee (Date: 03 July 2019; Approval Number: 2019/303).

Informed Consent

Informed consent was obtained from the parents of all children before their participation.

Disclosure

No conflict of interest to disclose and industry relationship.

Authors' Contribution

FD, Data Collection or Processing: OS,EŞ,RD,YA Analysis or Interpretation: NP, Literature Search: FD,RD,EŞ,ESS

Writing

FD

References

1. Kawasaki M, Arata N, Miyazaki C, et al. Obesity and abnormal glucose tolerance in offspring of diabetic mothers: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018 12;13(1):e0190676. doi:10.1371/journal.pone.0190676
2. Kumar S, Kelly AS. Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. *Mayo Clin Proc* Published online 2017. doi:10.1016/j.mayocp.2016.09.017
3. Oken E, Levitan EB, Gillman MW. Maternal smoking during pregnancy and child overweight: Systematic review and meta-analysis. *Int J Obes* 2008;32(2):201-10. doi:10.1038/sj.ijo.0803760
4. Umer A, Kelley GA, Cottrell LE, Giacobbi P, Innes KE, Lilly CL. Childhood obesity and adult cardiovascular disease risk factors: A systematic review with meta-analysis. *BMC Public Health* 2017; 17(1):683. doi:10.1186/s12889-017-4691-z
5. Alejandro DF, Pablo CL, Pilar HJ, Daniela AS. The obese child in the Intensive Care Unit. *Update. Arch Argent Pediatr*. 2016;114(3):258-166. doi:10.5546/aap.2016.eng.258
6. Rajjo T, Mohammed K, Alsawas M, et al. Treatment of pediatric obesity: An umbrella systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(3):763-775. doi:10.1210/jc.2016-2574
7. Trandafir LM, Temneanu OR. Pre and post-natal risk and determination of factors for child obesity. *J Med Life* 2016;9(4):386-391.
8. Winck AD, Heinzmann-Filho JB, Soares RB, Silva JS da, Woszezenki CT, Zanatta LB. Effects of obesity on lung volume and capacity in children and adolescents: a systematic review. *Rev Paul Pediatr* 2016 ;34(4):510-517. doi:10.1016/j.rppede.2016.03.013
9. De Vries MA, Klop B, Janssen HW, Njo TL, Westerman EM, Cabezas MC. Postprandial inflammation: Targeting glucose and lipids. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. ; 2014 doi:10.1007/978-3-319-07320-0_12
10. Yudkin JS. Adipose tissue, insulin action and vascular disease: Inflammatory signals. In: *International Journal of Obesity* 2003;27 Suppl 3:S25-8. doi:10.1038/sj.ijo.0802346
11. Arslan N, Erdur B, Aydin A. Hormones and cytokines in childhood obesity. *Indian Pediatr* 2010;47(10):829-39. doi:10.1007/s13312-010-0142-y
12. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: Epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004;4(8):579-91. doi:10.1038/nrc1408
13. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: Potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001 ;104(22):E127. doi:10.1161/01.CIR.103.13.1813
14. Fogarty AW, Glancy C, Jones S, Lewis SA, McKeever TM, Britton JR. A prospective study of weight change and systemic inflammation over 9 y. *Am J Clin Nutr* 2008 ;87(1):30-5. doi:10.1093/ajcn/87.1.30
15. Saltevo J, Vanhala M, Kautiainen H, Laakso M. Levels of adiponectin, C-reactive protein and interleukin-1 receptor antagonist are associated with the relative change in body mass index between childhood and adulthood. *Diabetes Vasc Dis Res* 2007;4(4):328-31. doi:10.3132/dvdr.2007.060
16. Artieda M, Cenarro A, Gañán A, et al. Serum chitotriosidase activity is increased in subjects with atherosclerosis disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003 ;23(9):1645-52. doi:10.1161/01.ATV.0000089329.09061.07
17. Canudas J, Cénarro A, Civeira F, et al. Chitotriosidase genotype and serum activity in subjects with combined hyperlipidemia: Effect of the lipid-lowering agents, atorvastatin and bezafibrate. *Metabolism* 2001;50(4):447-50. doi:10.1053/meta.2001.21696
18. Sonmez A, Haymana C, Tapan S, et al. Chitotriosidase activity predicts endothelial dysfunction in type-2 diabetes mellitus. *Endocrine* 2010;37(3):455-9. doi:10.1007/s12020-010-9334-4
19. Kundak AA, Tascilar ME, Abaci A, et al. Serum chitotriosidase activity: Is it a new inflammatory marker in obese children? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25(1-2):63-7. doi:10.1515/JPEM.2011.329
20. De Onis M. 4.1 The WHO child growth standards. *World Rev Nutr Diet*. Published online 2015. doi:10.1159/000360352
21. Giraldo P, Cénarro A, Alfonso P, et al. Chitotriosidase genotype and plasma activity in patients with type 1 gaucher's disease and their relatives (carriers and non-carriers). *Haematologica* 2001;86(9):977-84.
22. Hollak CEM, Van Weely S, Van Oers MHJ, Aerts JMFG. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity: A novel hallmark of Gaucher disease. *J Clin Invest* 1994;93(3):1288-92. doi:10.1172/JCI117084
23. Pastores GM, Berglund L, Desnick RJ. Lipoprotein metabolism in type I gaucher disease patients on enzyme therapy. *J Investig Med* Published online 1996.
24. Eckardt K, Taube A, Eckel J. Obesity-associated insulin resistance in skeletal muscle: Role of lipid accumulation and physical inactivity. *Rev Endocr Metab Disord* 2011;12(3):163-72. doi:10.1007/s11154-011-9168-2
25. Crujeiras AB, Zulet MA, Lopez-Legarrea P, et al. Association between circulating irisin levels and the promotion of insulin resistance during the weight maintenance period after a dietary weight-lowering program in obese patients. *Metabolism* 2014;63(4):520-31. doi:10.1016/j.metabol.2013.12.007
26. Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Elbelt U, Kobelt P, Klapp BF. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity-Correlation with body mass index. *Peptides* 2013;39:125-30. doi:10.1016/j.peptides.2012.11.014
27. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(5):911-9. doi:10.1016/j.jaci.2005.02.023
28. Dong J, Dong Y, Dong Y, Chen F, Mitch WE, Zhang L. Inhibition of myostatin in mice improves insulin sensitivity via irisin-mediated cross talk between muscle and adipose tissues. *Int J Obes* 2016;40(3):434-442. doi:10.1038/ijo.2015.200
29. Shim YS, Kang MJ, Yang S, Hwang IT. Irisin is a biomarker for metabolic syndrome in pre-pubertal children. *Endocr J* 2018;65(1):23-31. doi:10.1507/endocrj.EJ17-0260

The Relationship Between Health Literacy Level of Pregnant Women and COVID 19 Knowledge, Attitudes and Behaviors

Gebe Kadınların Sağlık Okuryazarlığı Düzeyinin COVID 19 Bilgi, Tutum ve Davranışlarıyla İlişkisi

Mehmet Doğan¹, Fatma Özdemir²

¹ Erciyes Üniversitesi Halil Bayraktar Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Kayseri, Türkiye

² Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum ve Hastalıkları, Kayseri, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Mehmet Doğan

Erciyes Üniversitesi Halil Bayraktar Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu /KAYSERİ

T: + 90 352 207 66 66 / Dahili: 40014

E-mail : mehmetdogan@erciyes.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 15.03 2021

Kabul Tarihi / Accepte: 22.08.2021

Orcid :

Mehmet Doğan <https://orcid.org/0000-0002-2971-7246>

Fatma Özdemir <https://orcid.org/0000-0003-1626-3609>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(3):533-541) DOI: 10.31832/smj.897489

Öz

Objective	This study was conducted to determine pregnant women's health literacy level and evaluate the relationship between the determined health literacy levels with COVID 19 knowledge, attitudes, and behaviors.
Materials and Methods	This descriptive and cross-sectional study was conducted on 381 pregnant women between September 2020 and February 2021. The questionnaire, 25 questions about socio-demographic characteristics and knowledge, attitudes and behaviors with COVID 19, and "Turkey Health Literacy Scale-32 (THLS-32)" consisting of 32 questions was applied by face-to-face interview technique.
Results	The average age of participants is 28.70 ± 5.45, and 58.8% of them have an education level above high school. It is the first pregnancy of 27.0% of participants. The average week of gestation is 22.45 ± 9.94. Of the participants, 23.9% have inadequate, 19.7% limited, 28.3% adequate and 28.1% have excellent general health literacy. The average general health literacy average is 33.28 ± 12.63. Health literacy level is high in participants with education level, employment, number of pregnancies and lower pregnancy (p <0.05). Adequate health literacy level is higher in participants who say fever, respiratory distress, and cough are the symptoms of COVID-19 (p <0.05). Adequate health literacy (disease prevention and health promotion) level is higher in participants who avoid close contacts such as handshaking or hugging (p <0.05).
Conclusion	More than half of pregnant women is adequate health literacy levels. Adequate health literacy is high in compliance COVID-19 rules. Improving health literacy can provide benefits in solving both COVID-19 disease and other health problems.
Keywords	Health Literacy; Pregnant; COVID-19; Behavior

Abstract

Amaç	Bu çalışma gebe kadınların sağlık okuryazarlık düzeyini belirlemek ve belirlenen sağlık okuryazarlık düzeylerinin COVID 19 bilgi, tutum ve davranışlarıyla ilişkisini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.
Gereç ve Yöntem	Tanımlayıcı ve kesitsel nitelikteki bu çalışma Eylül 2020 – Şubat 2021 tarihleri arasında 381 gebe kadın üzerinde uygulanmıştır. 25 sorudan oluşan sosyo-demografik özellikler ve COVID 19 ile bilgi, tutum ve davranışları ve 32 sorudan oluşan "Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Ölçeği -32" (TSOY-32) anket formu ile yüz yüze görüşme tekniği ile uygulanmıştır.
Bulgular	Araştırmaya katılanların; yaş ortalaması 28,70±5,45 olup, %58,8'i lise ve üzeri eğitim düzeyine sahiptir. Katılımcıların %27,0'mın (103 gebe) ilk gebeliği olup ortalama gebelik haftası 22,45±9,94'tür. Katılımcıların %23,9'u yetersiz, %19,7'si sınırlı, %28,3'ü yeterli ve %28,1'i mükemmel sağlık okuryazarlığı düzeyindedir. Ortalama genel sağlık okuryazarlık ortalaması 33,28±12,63'dür. Eğitim düzeyi, çalışma, gebelik sayısı ve düşüğü olanlarda yeterli sağlık okuryazarlık düzeyi yüksektir (p<0,05). COVID-19'un semptomları olarak ateş, solunum sıkıntısı ve öksürük olduğunu söyleyenlerde yeterli sağlık okuryazarlık düzeyi daha yüksektir (p<0,05). Tokalaşma, sarılma gibi yakın temaslardan kaçınarlarda yeterli sağlık okuryazarlık (hastalık önleme ve sağlığı geliştirme) düzeyi daha yüksektir (p<0,05).
Sonuç	Gebe kadınların yarısından fazlası yeterli sağlık okuryazarlığı düzeyindedir. COVID-19 kurallarına uyumda yeterli sağlık okuryazarlık düzeyi yüksektir. Sağlık okuryazarlığının geliştirilmesi hem COVID-19 hastalığı hem de diğer sağlık sorunlarının çözümünde yarar sağlayabilir.
Anahtar Kelimeler	Sağlık Okuryazarlığı; Gebe; COVID-19; Davranış

INTRODUCTION

On the last day of 2019, pneumonia with unknown cause was reported in Wuhan, China's Hubei Province. In the first days of 2020, it was determined that pneumonia cases with an unknown cause were a new coronavirus that had not been detected in humans before. Coronavirus cases, which started to be seen in neighboring countries after China, spread rapidly and started to be seen in many countries.¹ With the increase in the number of countries and cases with coronavirus, the World Health Organization (WHO) defined it as an "international public health emergency" on 30 January 2020 and a "global epidemic (pandemic)" on 11 March 2020.²

Coronaviruses, which have different types, cause severe respiratory distress, starting from the common cold. The most known of these are; "Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS)" and "Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)" which are viruses defined in previous years and which affected large masses.³ The coronavirus outbreak was initially named "SARS-CoV-2" due to its similarity to SARS and later named "Coronavirus Disease-2019 (COVID-19)".⁴

COVID-19; has an average incubation period of 2-14 days. Although droplets mainly transmit COVID-19, it can also be transmitted by contacting of infected people with other individuals' hands and then taking the hands to the mouth, nose and eye mucosa. Although the infection's typical symptoms are respiratory symptoms such as fever, cough and dyspnea, uncommon symptoms such as head and sore throat, runny nose, muscle, joint pain, extreme weakness, loss of taste and smell, and diarrhea can also be seen. Although the disease can be asymptomatic, kidney failure, pneumonia, severe acute respiratory tract infection, and death may develop in extreme cases.⁵

Health literacy, which impacts the effective use of health information, can be defined as "the motivation, knowledge, and competence used to access, understand, evalu-

ate and apply health information and make health-related decisions." Adequate health literacy enables the individual to make informed healthcare provision decisions, disease prevention, and health promotion issues.⁶ Inadequate health literacy is shown as less use of preventive health services, delay in seeking health care during periods of symptoms, failure to understand the individual's medical condition and adherence to medical instructions resulting in increased health care costs and increased mortality.⁷⁻¹⁰

Pregnancy refers to an average of 280 days (40 weeks) from the first day of the last menstruation, starting with the union of the ovum and sperm.^{11,12} Although pregnancy is a natural event, it causes important anatomical, physiological and psychological changes in the organism of the pregnant woman.¹³ Pregnancy and pregnancy-related complications are considered among the major causes of morbidity and mortality among women of childbearing age, especially in developing countries.¹⁴ Risks that may occur with pregnancy are important not only for the health of the pregnant but also for the health of the fetus. Providing adequate and qualified prenatal care is one of the main things to be done for the health of both pregnant women and fetuses. Early diagnosis and treatment of health problems that may occur during pregnancy can be provided with antenatal care. Antenatal care, can reduce the mortality and morbidity that may occur and protect and improve the mother, fetus, and newborn's health.^{15,16} According to the "Antenatal Care Management Guideline" published by the Ministry of Health, a pregnant woman receives qualified antenatal care at least four times during pregnancy. According to the guideline, the first follow-up should be done before the 14th week of pregnancy, the second at 18-24 weeks, the third at 24-28 weeks, and the fourth at 36-38 weeks.¹⁷ According to the 2018 Turkey Demographic and Health Survey (TDHS) data, 90.0% of pregnant women received antenatal care at least four or more times. Antenatal care consists of urine and blood analysis, blood pressure measurement, ultrasound scanning, weight monitoring, iron supplements, tetanus vaccine, and the abdomen's ex-

ternal palpation.¹⁸

Some physiological changes in the cardiorespiratory and immune systems during pregnancy make pregnant women more susceptible to infections.¹⁹ Due to influenza infection pregnant women applied to hospitals 6.8 times more than non-pregnant women and their need for intensive care was 6.5 times higher.²⁰ Although there is no data that pregnant women have a higher risk of contracting COVID-19 infection, the risk of developing complications and morbidity has increased in pregnant women with sub-diseases.^{21,22} Studies show that the preterm delivery and cesarean frequency are increased in cases who had COVID-19 during pregnancy. In a systematic review examining 790 cases with COVID-19 during pregnancy, the preterm delivery rate was 23% and the cesarean rate was 72%.²³ In another study involving 427 cases with COVID-19 during pregnancy, the preterm delivery rate was reported as 27% and cesarean rate as 59%.²⁴ Another problem for those who have had COVID-19 during pregnancy is the transmission of the virus from mother to the fetus or baby. Although vertical transition's extent and clinical significance are still unclear, possible vertical transition cases have been reported, especially in maternal infections in the last trimester.²⁵ In a study in which nine pregnant women diagnosed with COVID-19 were followed-up, the presence of viruses was detected in two newborns.²⁶

Women's and children's health are of great importance in the formation of healthy families and societies. The concept of being healthy for children depends on a healthy start to life from the antenatal period and a healthy growth and development process. Therefore, health literacy in women is vital in terms of both women's and children's health promotion and diseases prevention.²⁷

This study was conducted to pregnant women's health literacy level and evaluate the relationship between the determined health literacy levels with COVID 19 knowledge, attitudes, and behaviors.

MATERIAL and METHODS

This cross-sectional and descriptive study was conducted on pregnant women who applied to the Gynecology and Obstetrics Outpatient Clinic of Erciyes University Hospitals between 15 September 2020 and 15 February 2021. For the study, approval from the Scientific Research Evaluation Commission of the Ministry of Health and the ethics committee approval (Decision No: 2020.32 on 12.10.2020) from the Scientific Research and Publication Ethics Committee of Cappadocia University was obtained. The study was carried out in accordance with the Helsinki Declaration Principles. Sample size in the study; "Turkey Health Literacy Survey," which according to the average general health literacy index were calculated based on the study results 30.4 (While this rate was 21.1 for the illiterate, this rate increased as the education increased to 33.8 for undergraduate graduates and 36.0 for master / doctorate graduates). Assuming that the average of the general health literacy index in pregnant women is similar (considering that it is from every education level) and could be 30.4; at 95% confidence interval, alpha = 0.05, power Beta = 0.80, effect size d = 0.10 were calculated as 357 pregnant women to be sampled.²⁸ Four hundred fifty people were included in the study as there might be problems such as incomplete questionnaires. At the end of the study, the questionnaire forms of 381 pregnant women were evaluated. The reach rate is 84.7%. Researchers prepared 12 questions about their socio-demographic characteristics and 13 questions related to their knowledge, attitude and behavior with COVID 19 for the pregnant women who applied to the Gynecology and Obstetrics Outpatient Clinic. In order to determine health literacy, a questionnaire form consisting of 32 questions, "Turkey Health Literacy Scale-32 (THLS-32)" was applied.²⁹ Participants were informed about the subject and purpose of the study. An informed consent form was signed by all the participants before enrollment in the study. The questionnaire form consisted of face-to-face interview techniques following the pandemic rules (appropriate physical distance, etc.).

THLS-32 consisted of two dimensions (Health treatment and service, Disease Prevention and Health Promotion) and four information processing processes (accessing health-related information, understanding health-related information, evaluating health-related information, and evaluating health-related information). Each of the 32 questions was scored between 1 and 4 (1 = very difficult, 2 = difficult, 3 = easy, 4 = very easy). Each question was based on the principle of evaluating how “easy” or “difficult” the specified behavior was, according to a person’s own perception. As a result of the scale with the lowest “0 points” and the highest “50 points,” the score range of 0-25 was defined as “inadequate,” (> 25-33) the score range as “limited,” (> 33-42) score range as “adequate” and (> 42-50) as “excellent” health literacy.

In the evaluation of chi-square test, “inadequate, limited/problematic, adequate, excellent” health literacy categories were re-categorized as adequate and inadequate health literacy. The data were evaluated with the SPSS 15.0 program. The Shapiro-Wilk test was used to evaluate whether the data were normally distributed. The mean and standard deviation was used for continuous data as descriptive statistics, whereas the number and percentage values were presented for categorical variables. The value of $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

RESULTS

Of the pregnant women, 23.9% has inadequate, 19.7% limited, 28.3% adequate and 28.1% had excellent general health literacy. The average general health literacy average was 33.28 ± 12.63 . In the sub-dimensions, the highest level of adequate (adequate /excellent) health literacy was at the literacy of apply-use information relevant to health with 68.2%. In the sub-dimensions, the lowest level of adequate (adequate /excellent) health literacy was at the literacy of Appraise/Judge/Evaluate information relevant to health with 50.1%. (Table 1).

As the education level increased, the level of health literacy

increased. While 47.1% of those with primary and lower education levels had adequate health literacy levels, this rate increased to 51.8% at the high school level and 74.5% for those with university education levels. The difference is statistically significant ($p=0.000$). As the number of pregnancies increases, the level of health literacy decreases. Adequate health literacy level, 64.1% in those with one pregnancy, decreased from 57.3% in those with 2-3 pregnancies to 46.2% in those with four or more pregnancies. The difference is statistically significant ($p=0.040$). Adequate health literacy levels are lower in those who use traditional contraceptive methods, those with chronic diseases, smokers, and those who consume alcohol. However, the differences are not statistically significant (Table 2).

Adequate health literacy level is higher in those who use masks and hand disinfectants, which are the most commonly used personal protective equipment. The level of adequate health literacy is higher in pregnant women who say their COVID-19 symptoms like fever, respiratory distress, and cough. The difference is statistically significant ($p=0.028/0.000/0.015$). Pregnant women who think that COVID-19 is not transmitted through breast milk and complies with COVID-19 bans are higher in adequate health literacy. However, the differences were not statistically significant. Although the inadequate health literacy level is higher in those who think that COVID-19 creates an atmosphere of panic, the difference was not statistically significant (Table 3).

Pregnant women who respond that in case of continuous coughing / sneezing, cover the mouth and nose with a disposable tissue and avoid close contacts such as handshaking and hugging, have a higher level of adequate health literacy (Disease Prevention and Health Promotion Health Literacy). The difference is statistically significant ($p=0.000$, Table 4).

Table 1. Distribution of General and Sub-Dimensions Health Literacy Indexes of Pregnant Women

Health Literacy Indexes (n=381)	Inadequate		Problem- atic		Adequate		Excellent		Average Health Literacy Score
	n	%	n	%	n	%	n	%	
General Health Literacy	91	23.9	75	19.7	108	28.3	107	28.1	33.28±12.63
Health treatment and service Health Literacy	75	19.7	73	19.2	126	33.1	107	28.1	33.64±12.46
Disease Prevention and Health Promotion Health Literacy	99	26.0	61	16.0	112	29.4	109	28.6	32.67±13.76
Access/Obtain Information Relevant to Health	100	26.2	43	11.3	128	33.6	110	28.9	33.17±13.38
Understand Information Relevant to Health	86	22.6	66	17.3	106	27.8	123	32.3	33.93±13.33
Appraise/Judge/Evaluate Information Relevant to Health	134	35.2	56	14.7	114	29.9	77	20.2	30.10±13.75
Apply /Use Information Relevant to Health	72	18.9	49	12.9	129	33.8	131	34.4	35.42±13.11

Table 2. Adequate Health Literacy Levels According to Various Characteristics of Pregnant Women

Characteristic		Total	Adequate HL (n=215)		X ²	p
			n	%		
Age Group (Years)	25 and under	117	73	62.4	2.750	0.253
	26-35	220	120	54.5		
	35 and over	44	22	50.0		
Education	Primary school and lower	157	74	47.1	21.214	0.000
	High school	114	59	51.8		
	University degree	110	82	74.5		
Occupation	Working	85	57	67.1	5.027	0.025
	Not Working (housewife)	296	158	53.4		
Spouse's occupation	Health professional	16	10	62.5	0.250	0.617
	Non-Health professional	365	205	56.2		
Number of pregnancies	1	103	66	64.1	6.437	0.040
	2-3	185	106	57.3		
	4 and over	93	43	46.2		
Lower pregnancy	Yes	124	59	47.6	5.856	0.016
	No	257	156	60.7		
Contraceptive methods (n=178)	Modern	132	78	59.1	0.667	0.414
	Traditional	46	24	52.2		
Chronic disease	Yes	92	48	52.2	0.894	0.344
	No	289	167	57.8		
Smoking	Yes	60	33	55.0	0.059	0.808
	No	321	182	56.7		
Alcohol drinking	Yes	6	3	50.0	0.103	0.749
	No	375	212	56.5		

Table 3. COVID-19 Knowledge, Attitude and Behavior Characteristics in Pregnant Women by Health Literacy Levels

COVID-19 Knowledge, Attitudes and Behavior		Inadequate HL (n=166)		Adequate HL (n=215)		X ²	p
		n	%	n	%		
The most frequent personal protective	Mask	150	90.4	201	93.5	1.263	0.261
	Hand disinfectants	51	30.7	73	34.0	0.445	0.505
The most common symptom of COVID-19*	Fever	102	61.4	155	72.1	4.837	0.028
	Respiratory distress	83	50.0	146	67.9	12.527	0.000
	Cough	78	47.0	128	59.8	5.938	0.015
COVID-19 transmission *	Close Contact	119	71.7	159	74.0	0.244	0.621
	Respiratory	51	30.7	88	40.9	4.212	0.040
Frequency to follow the COVID-19 process	Always	75	45.2	108	50.2	2.072	0,722
Source to follow the COVID-19 process	TV/Radio	122	73.5	167	77.7	0.894	0.344
	Internet	71	42.8	115	53.5	4.306	0.038
Complying with COVID-19 bans	Yes	155	93.4	208	96.7	2.364	0.124
COVID-19 caused panic	Yes	99	59.6	111	51.6	2.430	0.119
COVID-19 positive in the family	Yes	98	59.0	147	68.4	3.557	0.059
COVID-19 is not transmitted through breast milk	Yes	118	71.1	159	74.0	0.389	0.533

* Multiple options are marked.

Table 4. Compliance with COVID-19 Rules by Adequate Health Literacy (Disease Prevention and Health Promotion) Levels in Pregnant Women

COVID-19 Knowledge, Attitudes and Behavior	Inadequate HL (n=160)		Adequate HL (n=221)		X ²	p
	n	%	n	%		
Wash your hands frequently with soap and water for at least 20 seconds	150	93.8	214	96.8	2.083	0.353
Cover the mouth and nose with disposable wipes during coughing or sneezing. If there is no wipe, use the inside of the elbow.	136	85.0	216	97.7	22.539	0.000
Keep at least 3-4 steps away from people who show signs of a cold.	146	91.3	211	95.5	2.814	0.245
Ventilate the rooms every day.	150	93.8	216	97.7	7.323	0.026
Avoid close contacts such as handshaking or hugging.	143	89.4	211	95.5	8.271	0.016
Do not touch your eyes, mouth, and nose with your hands.	127	79.4	202	91.4	11.963	0.003
Do not share your personal belongings such as towels.	137	85.6	199	90.0	2.909	0.234
Do not take goods and food into the house without wiping-washing.	122	76.3	176	79.6	4.483	0.106
Pay attention to drink plenty of fluids.	140	87.5	202	91.4	2.058	0.357
Pay attention to balanced nutrition.	136	85.0	201	91.0	3.375	0.185
Pay attention to sleep patterns.	120	75.0	172	77.8	0.797	0.671

* Always

DISCUSSION

In a study conducted in 2014, 26.2% of teachers (Male 18.4% / Female 41.7%), in a study conducted in 2016, 28.8% of academicians (Male 27.6% / Female 31.5%) and in a study conducted in 2016, it was found that 30.6% of the participants (Male 28.8% / Female 32.5%) had adequate (adequate / excellent) health literacy.²⁹⁻³¹ Also, in national and international studies, it has been found that as the education level increases, the level of health literacy also increases.³²⁻³⁴ In a study conducted in Erzurum in 2017, 54.9% of pregnant women were found to have adequate (adequate /excellent) health literacy.³⁵ In our study, a total of 56.4% of pregnant women, 23.9% of whom were inadequate, 19.7% were limited, 28.3% were adequate and 28.1% were at an excellent level, in total, 56.4% were at the level of adequate health literacy and as the education level increased, the level of adequate health literacy increased (Tables 1 and 2). The health literacy level of pregnant women is higher than the studies conducted in both private groups. The general society may be due to the importance of health literacy in recent years and the positive and synergy effect of higher education on women's health.

It is reported that the level of health literacy also affects women's knowledge about contraception and family planning.³⁶ In a study, it was found that women with high levels of health literacy have higher knowledge about contraception methods and the days when pregnancy may be at risk in the monthly cycle.³⁷ In another study, unplanned pregnancies were higher in women with low health literacy levels.³⁸ In our study, there is an inverse relationship between the number of pregnancies and the level of health literacy. Adequate health literacy decreases as the number of pregnancies increases. While 64.1% of the pregnant women with one pregnancy are at the adequate health literacy level, the adequate health literacy level is 46.2% in pregnant women with a pregnancy number of four and above ($p=0.040$). Similarly, while pregnant women's adequate health literacy level with an abortion is 47.6%, this rate is 60.7% in pregnant women without abortion ($p=0.016$).

Adequate health literacy level is high among those using modern methods of contraception (Table 2).

One of the factors influenced by the level of health literacy recognizing the person's health problems, applying to the health institution at the right time, and complying with the treatment and follow-up. The most common clinical symptoms and signs in COVID-19 are fever (37.8 or 38°C) (88%) and dry cough (68%). It has been found that more than 80% of hospitalized patients have one of these two symptoms.²⁰ In our study, adequate health literacy level was higher in pregnant women who said that cough, respiratory distress and fever are common symptoms of COVID-19 ($p=0.028/0.000/0.015$, Table 3). Knowing the symptoms of COVID-19 for pregnant women will enable early applications to healthcare institutions. Early application to healthcare institutions can have positive results in terms of the course of the COVID-19 disease.

As the rate of understanding and using the necessary information individuals' health increases, the behaviors of preventing diseases and providing early diagnosis of diseases increase.³⁶ In our study, the highest sub-dimension of the health literacy index was "Apply /Use Information Relevant to Health" with 68.2% and "Understand Information Relevant to Health" with 60.1% (Table 1). Pregnant women were found to comply with the COVID-19 rules at a rate of 76.4- 96.1% (Table 4). In all COVID-19 rules, adequate health literacy (disease prevention and health promotion) levels are high. The differences between them were found to be statistically significant in those who said that they avoided close contacts such as handshaking and hugs, that they ventilate the rooms every day, and that they cover the mouth and nose in the case of coughing/sneezing, or the inside of the elbow (Table 4).

The fact that the study was conducted only in a public (university) hospital is a limitation of the study. For this reason, its results cannot be generalized to the whole population.

CONCLUSION

Adequate health literacy level is high in pregnant women. Adequate health literacy level is higher in pregnant women who identify fever, respiratory distress and cough as the symptoms of COVID-19. With all COVID-19 rules, adequate health literacy levels are high. Health literacy levels of pregnant women in accessing and evaluating health-related information are lower. The number of studies that improve pregnant women's health literacy and enable them to access and evaluate health information should be increased. Improving health literacy in pregnant women can benefit from solving problems related not only to COVID-19 disease but also to other health conditions. Thus, it can have a positive effect on the health of both pregnant women and their children.

Ethics approval for this study was obtained from Scientific Research and Publication Ethics Committee of Cappadocia University (Decision No: 2020.32 on 12.10.2020)

References

1. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine* 2020 February 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
2. Doğan M, Bayraktar M. COVID-19 with a Public Health Perspective: Measures Taken in Turkey and Public Compliance with the Measures. *Iran J Public Health* 2020;49, (Suppl.1): 67-75.
3. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). In: *UpToDate* Hirsch CH, Bloom H(ed), *UpToDate* 2020.
4. World Health Organization (WHO). (2020, September 20). Coronavirus disease (COVID-19) Situation reports. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> (Erişim Tarihi: 15.02.2021)
5. T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması, COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı, 7 Aralık 2020. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid-19rehberigenelbilgilerilepidemiyolojivetanipdf.pdf> (Erişim Tarihi: 15.02.2021)
6. Sorensen K, Van den Broucke S, Fullam J, Doyle G, Pelikan J, Slonska Z, et al. Health literacy and public health: A systematic review and integration of definitions and models. *BMC Public Health* 2012; 12(80): 1-13. doi:10.1186/1471-2458-12-80
7. Doğan M, Çetinkaya F. Akademisyenlerde Sağlık Okuryazarlığı Düzeyinin Olumlu Sağlık Davranışlarıyla İlişkisi, *Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences)* 2019; 28(3):135,141. DOI: <https://doi.org/10.34108/eujhs.492647>.
8. Dewalt DA, Berkman ND, Sheridan S, Lohr KN, Pignone MP. Literacy and Health Outcomes. *Journal of General Internal Medicine* 2004;19:1228-1239. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2004.40153.x>
9. Mancuso JM. Health Literacy: A Concept/Dimensional Analysis. *Nursing & Health Sciences* 2008;10:248-255. DOI: 10.1111/j.1442-2018.2008.00394.x
10. Tokuda Y, Doba N, Butler JP, Paasche-Orlow MK. Health Literacy and Physical and Psychological Wellbeing in Japanese Adults. *Patient Education and Counselling* 2009;75: 411-417. DOI: 10.1016/j.pec.2009.03.031
11. Taşkın L. Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği. (Genişletilmiş 13. Baskı) Ankara: Akademisyen Tıp Kitabevi, 2015.
12. Arslan Özkan H, Bilgin Z. Kantita Dayalı Gebelik ve Doğum Yönetimi. Ankara: Ankara Nobel Tıp Kitapevleri, 2019.
13. Taşkın L. Gebeliğin Psikososyal ve Kültürel Boyutları. İçinde: Taşkın L, Eds. *Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği*. Ankara: Sistem Ofset Matbaacılık; 2012; 215-20.
14. Aygar H, Metintaş S. Bir Kalkınma Göstergesi Olarak Anne Ölümleri. *ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi* 2018;3(3):63-70.
15. Kaya F, Serin Ö. Doğum öncesi bakımın niteliği. *TJOD Dergisi* 2008;5(1):28-35.
16. Piriñci E, Polat A, Köroğlu A, Kumru S. Bir üniversite hastanesinde doğum yapan kadınların doğum öncesi bakım alma durumu ve etkileyen faktörler. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2010;11(2):1-7.
17. Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi, Yayın No: 925. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanlığı, 2018. <https://khgm-saglikhizmetleridb.saglik.gov.tr/Eklenti/28085/0/dogumoncesibakimyonetimrehberipdf.pdf>
18. TNSA, 2018. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. (2019). 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye. http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2018/rapor/TNSA2018_ana_Rapor.pdf
19. Liang H, Acharya G. Novel corona virus disease (COVID-19) in pregnancy: What clinical recommendations to follow? *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2020; 99(4), 439-442. <https://doi.org/10.1111/aogs.13836>
20. T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması, COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Solunum Sistemi Hastalıklarının Yaygın Olduğu Dönemde Sağlık Kuruluşlarında Gebe Takibi.
21. CDC Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/inpatient-obstetric-health-care-guidance.html> (cited 2020 March 26).
22. Ellington S, Strid P, Tong VT, Woodworth K, Galang RR, Zambrano LD, et al. Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status- United States, January 22-June 7, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:769-75.
23. Dube P, Reddy SY, Manuel S, Dwivedi AK. Maternal and neonatal characteristics and outcomes among COVID-19 infected women: An updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020; 252:490-501. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.07.034
24. Knight M, Bunch K, Vousden N, Morris E, Simpson N, Gale C, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population-based cohort study. *BMJ* 2020; 369:m2107. doi: 10.1136/bmj.m2107.
25. Kotlyar A, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, et al. Vertical Transmission of COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2020; S0002-9378(20)30823-1. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.049>
26. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet* 2020; 395(10226): 809-15. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)
27. Gönenç İM. Kadın Sağlığı Açısından Sağlık Okuryazarlığı, Yıldırım F, Keser A, (Editörler). Sağlık Okuryazarlığı, 1. Baskı. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi; 2015. s:61-73.
28. Yazıcıoğlu Y, Erdoğan S. SPSS Uygulamalı Bilimsel Araştırma Yöntemleri, 2. Baskı. Ankara: Detay Yayıncılık, 2004.
29. Okyay P, Abacıgil F. Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Ölçekleri Güvenilirlik ve Geçerlilik Çalışması, 1. Baskı. Ankara: Sağlık Bakanlığı, 2016.
30. Yılmaz G, Çetinkaya F. Health literacy among schoolteachers in Çorum, Turkey, *EMHJ* 2015; 21(8): 598-605
31. Doğan M, Çetinkaya F. (2019). The Level of Health Literacy of Academicians and Factors Affecting It, *Hacettepe Journal of Health Administration* 2019;22(2): 389-400.
32. Dadipour S, Ramezankhani A, Alavi A, Aghamolaei T, Safari-Moradabadi A. Pregnant women's health literacy in the South of Iran, *Journal of Family & Reproductive Health* 2017;11(4): 211-218.
33. Kaya Şenol D, Göl I, Aydın Özkan S. The effect of health literacy levels of pregnant women on receiving prenatal care: a cross-sectional descriptive study, *International Journal of Caring Sciences* 2019;12(3):1717-1724.
34. Orkan O, Torsten Michael B, Eva-Maria B, Klaus H, Ullrich B, Doris S. Coronavirus-Related Health Literacy: A Cross-Sectional Study in Adults during the COVID-19 Infodemic in Germany, *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020;17, 5503; doi:10.3390/ijerph17155503.
35. Yılmaz S, Kavuncuoğlu D, Koşan Z, Göktuğ Kadoğlu B. Erzurum İl Merkezinde Hastanelere Başvuran Gebelerin Sağlık Okuryazarlığı Düzeyi ve Etkili Faktörler, 3. Uluslararası 21. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi, 2020; 915-916.
36. Shieh C, Halstead JA. Understanding the impact of health literacy on women's health. *Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing* 2009;38, 601-612.
37. Gazmararian JA, Parker RM, Baker DW. Reading skills and family planning knowledge and practices in a low-income managed-care population. *Obstetrics and Gynecology* 1999;93(2), 239-244.
38. Endres LK, Sharp LK, Haney E, Dooley SL. Health literacy and pregnancy preparedness in pregestational diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(2), 331- 334

Meslek Yüksekokulu Öğrencilerinin Sigara Alışkanlıkları, İlgili Etmenler ve Sigara Konusundaki Bilgi Düzeyleri

Smoking Habits of Vocational School Students, Related Factors and Their Knowledge Level on Smoking

Özgür Çelik, Figen Kadakal¹, Ergin Sarar², Sema Saraç³, Ece Özdemir Babavatan⁴

¹ Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi Avrupa Meslek Yüksekokulu, İstanbul, Türkiye

² Biltes Koleji, İstanbul, Türkiye

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

⁴ İstanbul Aydın Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Figen Kadakal

Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi Avrupa Meslek Yüksekokulu, İstanbul, Türkiye

T: +90 532 727 70 77

E-mail : figenkadakal@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 22.02.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 22.08.2021

Orcid :

Özgür Çelik <https://orcid.org/0000-0002-5660-2831>

Figen Kadakal <https://orcid.org/0000-0003-0762-5671>

Ergin Sarar <https://orcid.org/0000-0002-4695-661X>

Sema Saraç <https://orcid.org/0000-0002-1629-7035>

Ece Özdemir Babavatan <https://orcid.org/0000-0002-2583-2896>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(3):542-553) DOI: 10.31832/smj.884821

Öz

Amaç	Sigara kullanımı, dünya çapında mortalite ve morbiditenin önlenmesinde en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür. Çalışmamızda, bir meslek yüksekokulunda değişik sağlık programlarında öğrenim gören öğrencilerin sigara konusundaki durumlarını, bilgilerini ve farkındalıklarını araştırmak amaçlandı.
Gereç ve Yöntemler	Gerekli yasal ve etik izinler sonrasında, kesitsel tanımlayıcı tipte yapılan bu çalışma, İstanbul'daki bir meslek yüksekokulunda çeşitli sağlık ve eğitim programlarında okumakta olan toplam 173 öğrencinin katılımıyla gerçekleştirilmiştir. Araştırmaya katılan öğrencilere 7'si demografik verileri içeren toplam 43 soruluk bir değerlendirme formu uygulanmıştır. Verilerin analizi için tanımlayıcı istatistiksel metotlar ve Ki-kare testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi, p<0.05 üzerinden değerlendirilmiştir.
Bulgular	En yüksek oranda sigara içen yaş grubunun, 20-21 yaş grubu (%54.9) olduğu belirlenmiştir. Öğrencilerin cinsiyet değişkenine bağlı dağılımlarına göre %39.9'unun kadın ve %60.1'inin ise erkek olduğu belirlenmiştir. Öğrencilerin %6.35'inin "bir kez deneyip sevmedikleri", %45.65'inin "sigara içmediği" ve %48'inin ise "halen sigara içtiği" belirlenmiştir. Sigara içen öğrencilerin %38.6'sı sigarayı bırakmak istediğini, %61.4'ü ise istemediğini söylemiştir. Öğrencilerin sigara içme durumlarına göre, baba sigara içme durumu karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı farklılık meydana geldiği görülmüştür (p:0.021). Sigara içen öğrencilerin, babalarının da sigara içme oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır.
Sonuç	Çalışmamızda elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde, meslek yüksekokulunda öğrenim gören öğrencilerin sigara içme alışkanlıklarının ve sigara tüketme oranlarının benzer çalışmalara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Sigara alışkanlığı olanların alkol ve nargile gibi alışkanlıklarının da olduğu, baba sigara içme durumunun, sigara bağımlılığını etkilediği görülmüştür. Sağlık ve eğitim alanında çalışmaya aday olan öğrencilerin, sigaraya başlamasını önlemek ve sigara içenlerin de bırakmalarını desteklemek için, okullardaki eğitim programlarında, bu konunun daha fazla ele alınması gerektiği düşünüyoruz.
Anahtar Kelimeler	Sigara; bağımlılık; alışkanlık; meslek yüksekokulu

Abstract

Objective	Smoking is the most important modifiable risk factor in preventing mortality and morbidity worldwide. In our study, it was aimed to investigate the status, knowledge and awareness of students studying in a vocational school.
Materials and Methods	After the necessary legal and ethical permissions, this cross-sectional descriptive study was carried out with the participation of 173 students who studying in a vocational school in Istanbul. An evaluation form that have 43 questions, 7 of which includes demographic datas, was applied to the students participating in the study. Descriptive statistical methods and Chi-square test were used for data analysis. The level of significance was evaluated over p < 0.05.
Results	It was determined that the age group with the highest rate of smoking was the 20-21 (54.9%). According to the distribution of the students depending on the gender variable, it was determined that 39.9% of them were female and 60.1% were male. It was determined that 6.35% of the students "tried it once or not", 45.65% "did not smoke" and 48% "still smoked". It was found that the smoking rate of the fathers of the smokers was also higher.
Conclusion	In our study, it was determined that the smoking habits and smoking rates of the students studying at vocational high school were higher than similar studies. We think that this issue should be handled more in educational programs in schools, to prevent starting to smoke and support smokers to quit, who are candidates to work in the field of health and education.
Keywords	Smoking; addiction; habit; vocational school

GİRİŞ

Tütün ürünlerinden biri olan sigara, bulaşıcı olmayan hastalıkların, sakatlıkların ve önlenebilir ölümlerin en önemli nedenidir. Sigara, içerdiği nikotin nedeniyle bağımlılık yapıcıdır, ayrıca çeşitli zararlı maddeleri içerdiği için, içenlerde veya pasif içicilerde, birçok sağlık sorununa yol açmaktadır.¹ Sigara içenlerin yarısından çoğunun, sigaraya bağlı bir nedenle hayatını kaybettiği belirlenmiştir. Sigara içen kişilerde, sigaraya bağlı olarak en sık görülen ölüm nedenleri arasında çeşitli kanserler, inme (felç), akciğer ve kalp hastalıkları gelmektedir.² Sigara bağımlılığı, Dünya Sağlık Örgütü tarafından “küresel salgın alarmı” verilen nadir sağlık sorunlarından birisidir.³

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Küresel Tütün Raporu’nda; dünyada 1,3 milyar sigara içicisi mevcut olup, her yıl sigaraya bağlı sebeplerden 6 milyon insan öldüğü bildirilmiştir. Tütün kullanımının, mevcut eğilim devam ederse, 2030 yılına kadar, her yıl dünya çapında, %80’i düşük ve orta gelirli ülkelerde olmak üzere, 8 milyondan fazla insanın ölümüne neden olacağı bildirilmektedir.⁴

Türkiye İstatistik Kurumu’nun (TÜİK) 2016 verilerine göre, Türkiye’de 15 yaş üzeri nüfusun %26.5’i her gün bir tütün ürünü kullanmaktadır. 18 yaş altındaki çocukların 250 bini sigara içmektedir.⁵

2017 yılında ülkemizde yapılan Küresel Gençlik Tütün Araştırmasında 13-15 yaş arasındaki yaklaşık 122 bin öğrencinin %7.7’sinin halen sigara içtiği saptanmıştır.⁶

Gençler, yetişkin gibi görünmek, bir gruba ait olmak, kabul görmek, sosyal ortamlarda kolay etkileşim kurmak ve eğlenmek için madde kullanmaya başlayabilir.^{2,3} Bağımlılık sorunlarından en sık görülenlerden birisi olan sigara kullanımına genellikle ergenlik döneminde başlanır. Bu dönemde sigaraya başlayanların yarısı, 15-20 yıl süreyle sigara içebilir ve kişinin sigaraya bağımlı olması birkaç ay ile 3 yıl içerisinde gerçekleşebilmektedir.⁷

A Report of Surgeon General (Genel Cerrah Raporu) 2014’te belirtildiği gibi, eğer gençler sigara kullanmaya 26 yaşına kadar başlamazlarsa, genellikle artık hiç sigara içmezler.⁸ Sigara içicisi erişkinlerin %80’i, sigara içmeye 18 yaş öncesinde başlamıştır. Artan bilimsel kanıtlar, 12-18 yaş arası ergenlik devresinde beyinde yapısal ve kimyasal değişiklikler oluştuğunu ortaya koymuştur. Ergen beyni, nikotine erişkinden farklı cevap vermekte ve yaşam boyu sürecek bağımlılık oluşmaktadır.⁹

Özellikle tütün kullanımına başlama konusunda risk almaya eğilimli olan gençlerin tütün kullanmamasına yönelik çabaların artması tütünsüz toplumlar için gereklidir. Gençlere çok çeşitli yollarla ulaşabilmek olanaklıdır. Bu gruba yönelik etkili ve sürekli çalışmaların yapılabilmesi için gençlerin bir arada yaşamlarını sürdürdüğü eğitim kurumları arasında olan üniversitelere öncelik verilmelidir.

Üniversitelerde okuyan gençlerin, tütün endüstrisinin de hedef grubu olmasından dolayı bu gruba yönelik müdahale programlarının önemi artmaktadır.¹⁰

Özellikle sağlık alanında eğitim gören ve sağlık alanında çalışma adayı olan öğrencilerin, kendi sağlıkları ve gelecekte topluma iyi bir rol model olmaları için sigara ve birçok bağımlılık konusunda eğitilmeleri gereklidir. Okullarda eğitim programlarının bu bilinçle oluşturulması büyük önem taşımaktadır. Ülkemizde bu konudaki eğitimin hala yeterli düzeyde olmaması nedeniyle, biz de tekrar bu konuya dikkat çekmek ve en azından kurumumuzda bu bilinci ve farkındalığı oluşturabilmek amacıyla İstanbul’daki bir meslek yüksekokulunda, çeşitli sağlık programlarında eğitim gören öğrencilerin sigara içme durumlarını, sigarının zararları hakkındaki bilgi düzeyleri ve farkındalıklarını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Kesitsel tipte tanımlayıcı bir çalışma olarak planlanan bu araştırmanın evreni çalışmış olduğumuz meslek yüksekokulunda 2019 bahar döneminde öğrenim gören 1.

ve 2. sınıf öğrencilerinden oluşturuldu. Çalışmada örneklem seçilmemiştir ve tüm öğrencilere ulaşmak hedeflenmiştir. Çalışmaya başlamadan önce etik kurul onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından alınmış olup (116.2017.112 numaralı, 28.11.2019) Helsinki bildirisine uygundur.

Veri toplama aşamasında öğrencilere araştırmanın amacı ve kapsamı anlatılmış, araştırmaya katılmayı kabul ettiklerine dair sözlü onamları alınmıştır. Çalışma sırasında sınıfta bulunmayan, çalışmamıza katılmayı kabul etmeyen ve değerlendirme formunu tam olarak doldurmayan öğrenciler çalışmaya dâhil edilmemiştir. Formları eksiksiz tamamlayan, 173 öğrenci çalışmaya dâhil edilmiştir. Araştırmaya katılan öğrencilere, 6'sı sigara hakkındaki bilgi düzeyini ölçen, 7'si demografik verileri içeren, 30'u sigara kullanımı ile ilişkili soruları kapsayan toplam 43 soruluk bir değerlendirme formu uygulanmıştır.

Veriler, tanımlayıcı istatistiksel metotlar ve Ki-kare testi kullanılarak analiz edilmiştir. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Öğrencilerin yaş değişkenine göre dağılımları incelendiğinde %1.2'sinin 18 yaşından küçük, %12.7'sinin 18-19 yaş, %54.9'unun 20-21 yaş, %31.2'sinin 21 yaşından büyük oldukları, cinsiyet değişkenlerine göre dağılımları ise %39.9'unun kadın ve %60.1'inin erkek olduğu görülmektedir (Tablo 1).

Öğrencilerin eğitim durumu değişkenine göre dağılımları incelendiğinde %23.1'nin sağlık lisesi ve %76.9'unun ise diğer liselerden mezun oldukları görülmektedir. Öğrencilerin okudukları programlara göre dağılımları incelendiğinde en fazla oranın %31.8'inin (n:55) ilk ve acil yardım, ardından da %27.7'sinin (n:48) çocuk gelişimi bölümünde öğrenim gördükleri belirlenmiştir.

“Öğrencilerin halen sigara içiyor musunuz?” sorusuna verdikleri yanıtlar incelendiğinde %6.35 oranında “1 kez denedim sevmedim”, %45.65 oranında “Hayır” ve %48 oranında ise “Evet” yanıtını verdikleri görülmektedir. Sigara içen öğrencilerin %33.73'ünün (n:28) kadın, %66.27'sinin (n:55) ise erkek olduğu saptanmıştır. Öğrencilerin sigara içme sıklığı incelendiğinde %26.5'inin ara sıra, %73.5'inin ise her gün sigara içtiği ifade edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 1. Yaş, cinsiyet, medeni hal ve çalışma durumlarına göre orantısı

Yaş	Frekans (N)	Yüzde (%)
18'den küçük	2	1.2
18-19	22	12.7
20-21	95	54.9
21'den büyük	54	31.2
Cinsiyet		
Kadın	69	39.9
Erkek	104	60.1
Medeni hal		
Evli	3	1.7
Bekâr	170	98.3
Çalışma durumu		
Çalışmıyor	161	93.1
Çalışıyor	12	6.9
Toplam	173	100.0

Tablo 2. Sigara içme durumları ve sigara içme sıklığına göre orantısı

Sigara içme durumu	Frekans (N)	Yüzde (%)
Evet	83	48.0
Hayır	79	45.65
Bir kez denedim sevmedim	11	6.35
Toplam	173	100.0
Sigara içme sıklığı		
Her gün	61	73.5
Ara sıra	22	26.5
Toplam	83	100.0

Öğrencilerin sigaraya başlama yaşının en fazla %25.3 oranıyla (n:21) 18 yaş olduğu belirlenmiştir.

Öğrencilerin sigaraya başlama nedenleri arasında en sık görüleni %33.68 (n:32) oranında diğer nedenler (öylesine, bilinçli olarak, duygusal nedenler), %26.32 (n:25) oranında stres ve sıkıntı olduğu tespit edilmiştir.

Öğrencilerin sigara içmeyi sürdürme nedenleri incelendiğinde %4.8'i (n:4) okul-ders stresine iyi geldiğini, %13.3'ü (n:11) bağımlılık alışkanlık, %33.7'si (n:28) diğer nedenler, %48.2'si (n:40) ise zevk-keyif verici olduğunu belirtmişlerdir.

Sigara içen öğrencilerin günlük olarak tükettikleri sigara miktarları incelendiğinde %56.6'sının 10 ve altı, %34.9'unun 11-20, %4.8'inin 21-30, %3.6'sının ise 31 ve üzeri adet sigara tükettikleri görülmüştür. Sigara içme süreleri açısından sigara içen öğrencilerin %33.3'ünün 1 yıl, %24.1'inin 2 yıl, %10.3'ünün da 3 yıl, %8'inin 4 yıl, %5.7'sinin 5 yıl, %6.9'unun 6 yıl, %2.3'ünün 7 ve 8 yıl, %3.4'ünün 10 ve 12 yıl sigara içtikleri belirlenmiştir. Öğrencilerin içtikleri sigara tipi incelendiğinde ise %2.3'ünün diğer türlerde (puro, pipo), %31'inin filtresiz, %66.7'sinin filtreli sigara içtiği belirlenmiştir.

Sigara bağımlılığı olan öğrencilerin, sigaranın yanında başka alışkanlıklarının olup olmadığı sorusuna verdikleri yanıtlar incelendiğinde %3.61'inin başka alışkanlıklarının olmadığı, %13.25'inin diğer bağımlılıklar (uyuşturucu madde), %27.71'inin nargile, %55.42'sinin ise alkol yanıtını verdikleri görülmüştür. Sigara içmeyen öğrencilerin, alkol, nargile vb. alışkanlıklarının da olmadığı belirlenmiştir.

Sigara içen öğrencilerin, sigara ile ilgili olarak yaşadıkları sağlık sorunu olup olmadığı sorusuna verdikleri yanıtlar incelendiğinde %24.1'inin (n:20) "Evet" ve %75.9'unun (n:63) ise "Hayır" yanıtını verdikleri tespit edilmiştir. Öğrencilerin sigarayla ilişkili olduğunu düşündükle-

ri sağlık sorunları hakkındaki ifadeleri incelendiğinde %12.05'inin (n:10) nefes darlığı, %31.32'sinin (n:26) öksürük, %56.63'ünün (n:47) ise balgam olduğu görülmektedir. Tüm öğrencilerin sigara ile ilgili olarak duydukları ve etkilendikleri sloganlar incelendiğinde, birinci sırada "Sigara içenler genç yaşta ölür" (%34.1), ikinci sırada ise "Sigarayı bırakmak ölümcül kalp ve akciğer hastalıklarını azaltır" (%32.4) sloganı gelmektedir (Tablo 3).

Sigara karşıtlığı ile ilgili sloganlar	Frekans (N)	Yüzde (%)
Sigara içenler genç yaşta ölür	59	34.1
Sigara içmek kan akışını yavaşlatır ve cinsel iktidarsızlığa neden olur	16	9.2
Sigara içmek cildin erken yaşlanmasına neden olur	42	24.3
Sigarayı bırakmak ölümcül kalp ve akciğer hastalıklarını azaltır	56	32.4
Toplam	173	100.0

Öğrencilerin "Sigarayı bırakmak istiyor musunuz?" sorusuna verdikleri yanıtlar incelendiğinde %38.6'sı "Evet" ve %61.4'ü ise "Hayır" yanıtını vermiştir.

Sigara içen öğrencilerin sigarayı bırakmak isteme nedeniniz nedir?" sorusuna verdikleri cevaplarda en yüksek oran ile birinci sırada "Gelecekte hastalanma korkusu" (%44.2), ikinci sırada ise "Ekonomik nedenler" (%30.8) olduğu belirlenmiştir.

Öğrencilerin sigara içtikleri için pişmanlık duyma durumları incelendiğinde, en yüksek oran ile "Bazen pişmanlık duyuyorum" (%63.8), %22.3 oranıyla "Pişmanlık duymuyorum" yanıtını verdikleri görülmektedir.

Öğrencilerin "Sigara ağız kokusuna yol açar mı?" sorusuna verdikleri yanıtlar incelendiğinde %6.9'unun (n:12) "Hayır", %93.1'inin (n:161) ise "Evet", "Sigara diş etinde ve dişlerde hastalık yapar mı?" sorusuna %2.3'ünün (n:4) "Yapmaz", %97.7'sinin (n:169) ise "Yapar" yanıtını verdikleri belirlenmiştir.

Öğrencilerin “Sigara gırtlak kanserine yol açar mı?” sorusuna verdikleri yanıtlar incelendiğinde %5.2’sinin (n:9) “Hayır”, %94.8’inin (n:164) ise “Evet”, “Sigara akciğer kanserine sebep olur mu?” sorusuna %2.3’ünün (n:4) “Hayır”, %97.7’sinin (n:169) ise “Evet” yanıtını verdiği görülmektedir.

Öğrencilerin “Sigara kısırlık nedeni olabilir mi?” sorusuna verdikleri yanıtlar incelendiğinde %8.7’si (n:15) “Hayır”, %91.3’ü (n:158) ise “Evet”, “Sigara erken doğum ve düşük nedeni olabilir mi?” sorusuna %4.6’sı (n:8) “Hayır”, %95.4’ü (n:165) ise “Evet” yanıtını vermişlerdir.

Öğrencilerin “Nasıl yaşıyorsunuz?” sorusuna verdikleri yanıtlar incelendiğinde %4.1’inin (n:7) Evde tek başına”, %9.2’sinin (n:16) “Yurtta” %20.8’inin (n:36) “Evde arkadaşlarıyla”, %65.9’unun (n:114) ise “Evde ailesiyle” yaşadığı görülmektedir.

Öğrencilerin “Yaşadığınız yerde sizden başka sigara içen var mı?” sorusuna verdikleri yanıtlar incelendiğinde %30.1’inin “Hayır”, %69.9’unun ise “Evet” yanıtını verdiği saptanmıştır.

Öğrencilerin, anne sigara içme durumuna göre dağılımları incelendiğinde %3.5’inin (n:6) “Sigara içmeyi bıraktı”, %31.8’inin (n:55) “Evet” ve %64.7’sinin ise (n:112) “Hayır” yanıtını verdiği tespit edilmiştir.

Öğrencilerin, baba sigara içme durumuna göre dağılımları incelendiğinde %9.2’si (n:16) “Sigara içmeyi bıraktı”, %32.9’u (n:57) “Hayır” ve %57.8’i ise (n:100) “Evet” yanıtını vermişlerdir.

Öğrencilerin, yaşadıkları ortamda sigara içilme durumu sorulduğunda %26.6’sının (n:46) “Hayır”, %73.4’ünün ise (n:127) “Evet” yanıtını verdiği saptanmıştır.

Sigara içen ve içmeyen öğrenciler cinsiyetlerine göre değerlendirildiğinde, sigara içen öğrencilerin cinsiyetleri

arasında anlamlı farklılık meydana geldiği, erkek öğrencilerin daha yüksek oranda sigara içtikleri (p:0.003) görülmektedir.

Öğrencilerin sigara içme durumlarına göre, eğitim durumları Ki-kare testi ile karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık meydana geldiği (p:0.945) görülmektedir. Tablo incelendiğinde diğer liselerden mezun olan öğrencilerin sigara içme oranlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 4).

Eğitim durumu	Sigara içiyor musunuz?						Önemlilik
	Evet	%	Hayır	%	Toplam	%	
Sağlık Lisesi	19	47.5	21	52.5	40	100	Ki-kare: .005 p: .945
Diğer Liseler	64	48.1	69	51.9	133	100	
Toplam	83	48.0	90	52.0	173	100	

Öğrencilerin sigara içme durumlarına göre başka alışkanlıklarının olup olmama durumları karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı farklılık meydana geldiği (p:0.000), Tablo 5’te de görüldüğü gibi sigara içenlerin yüksek oranda alkol ve nargile alışkanlıklarının olduğu saptanmıştır.

Öğrencilerin sigara içme durumlarına göre anne ile babanın eğitim durumları ve öğrencilerin yaşam biçimleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık meydana gelmediği (p>0.05) görülmektedir.

Öğrencilerin sigara içme durumlarına göre, anne sigara içme durumu karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık meydana gelmediği (p>0.05) görülmektedir.

Öğrencilerin sigara içme durumlarına göre, baba sigara içme durumu karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık meydana geldiği (p:0.021), Tablo 6’da da görüldüğü gibi sigara içen öğrencilerin babalarının da sigara içme

oranının yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Öğrencilerin sigara içme durumlarına göre, yaşadıkları ortamda sigara içilme durumları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık meydana geldiği (p:0.002), Tablo

7'de de belirtildiği gibi sigara içen öğrencilerin yaşadıkları ortamlarda da sigara içilme oranlarının yüksek olduğu saptanmıştır.

TARTIŞMA

Tablo 5. Sigara içenlerin içmeyenlere göre başka alışkanlıklarının olma durumu

Başka alışkanlıklarınız var mı?	Sigara içiyor musunuz?						Önemlilik
	Evet	%	Hayır	%	Toplam	%	
Yok	31	33.3	62	66.7	93	100	Ki-kare: 21.089 p: .000
Alkol	34	73.9	12	26.1	46	100	
Diğer bağımlıklar (uyuşturucu madde)	5	45.5	6	54.5	11	100	
Nargile	13	56.5	10	43.5	23	100	
Toplam	83	48.0	90	52.0	173	100	

Tablo 6. Sigara içme durumu ve baba sigara içme durumu

Baba sigara içiyor mu?	Sigara içiyor musunuz?						Önemlilik
	Evet	%	Hayır	%	Toplam	%	
Evet	54	54.0	46	46.0	100	100	Ki-kare: 7.703 p: .021
Hayır	19	33.3	38	66.7	57	100	
Bıraktı	10	62.5	6	37.5	16	100	
Toplam	83	48.0	90	52.0	173	100	

Tablo 7. "Yaşadığımız ortamda sigara içiliyor mu?" sorusuna verilen yanıtların oranı

Yaşadığımız ortamda sigara içiliyor mu?	Sigara içiyor musunuz?						Önemlilik
	Evet	%	Hayır	%	Toplam	%	
Evet	70	55.1	57	44.9	127	100	Ki-kare: 9.759 p: .002
Hayır	13	28.3	33	71.7	46	100	
Toplam	83	48.0	90	52.0	173	100	

Çalışmamızda, öğrencilerin “Sigara içiyor musunuz?” sorusuna verdikleri yanıtlar incelendiğinde %48’inin sigara içtiği, %45.65’inin içmediği ve %6.35’inin ise “1 kez deneyip sevmedikleri” görülmektedir. Sigara içen öğrencilerin %33.73 oranında (n:28) kadın, %66.26 oranında (n:55) erkek olduğu belirlenmiştir. Sigara içen öğrencilerin sigara içme sıklığı incelendiğinde %26.5’inin “Ara sıra”, %73.5’inin ise “Her gün” sigara içtiği belirlenmiştir. Öğrencilerin sigaraya başlama yaşı olarak %15.66 oranında (n:13) “17 yaş”, %25.30 oranında (n:21) “18 yaş” olarak belirtilmiştir. Öğrencilerin günlük olarak tükettikleri sigara miktarları en yüksek oran ile 10 adet ve altı (%56.6) olduğu tespit edilmiştir.

TUİK çalışmasına göre, ülkemizde 2016 yılında, 15-24 yaşında her gün sigara kullananların toplam oranı %18.1 olarak saptanmıştır, kadınlarda bu oran %7.8, erkeklerde %28.2 olarak belirlenmiştir. 2010 yılında bu yaş grubunda sigara içme oranı %16.4 iken, 2012 de %18.5 olarak bildirilmiştir.¹¹ Bu yaş grubunda, yeni verilere bakıldığında, 2010 yılına göre, sigara içme oranında artış olduğu belirlenmiştir. Bu rakamlarda artış olması, ülkemizde gençlerin sigara içme konusunda daha iyi bilinçlendirilmesinin gerekli olduğunu göstermektedir. Sigara ve diğer tütün ürünlerine bağımlılık konusunda alınan çeşitli önlemlere karşın, mücadelenin hala istenen düzeyde etkin olmadığı görülmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda, Türkiye’de üniversite öğrencileri arasında sigara içme sıklığı %18-48, Sağlık Meslek Yüksekokulları özelinde ise %37.5-55 olarak bildirilmiştir.^{12,17} Başka bir çalışmada da ülkemizde tıp fakültesi öğrencilerinin tütün bağımlılıklarını değerlendiren çalışmalarda, sigara içme oranının %17-52.6 arasında olduğu, Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmalarda da, tıp fakültesi öğrencilerinin sigara içme oranlarının %11-61 arasında olduğu bildirilmiştir.¹⁸

Özcebe ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, üniversite öğrencilerinde sigara içme oranını araştırmak için Adnan Menderes, Harran, Kırıkkale, Kocaeli, Mersin, Osmangazi, Ondokuz Mayıs, Yüzüncü Yıl üniversiteleri-

nin 1. sınıf öğrencileri arasında 2004-2005 öğrenim yılında 3101 öğrenci ile yapılan bir çalışmada en az bir defa sigara kullanma oranı %57.8 ve halen kullanma oranı ise %22.5 olarak saptanmıştır.¹⁹

İnandı ve arkadaşları tarafından yapılan, Türkiye’deki 12 tıp fakültesindeki 1217 öğrenciyle yapılan geniş katımlı bir çalışmada öğrencinin tütün kullanım sıklığı araştırılmıştır. Öğrencilerin sigara içme sıklığı %28.5 olarak bulunmuştur. Erkek öğrencilerde bu oran (%29.3), kadın öğrencilerde (%11.1) olarak bildirilmiştir.²⁰

Atatürk Üniversitesi Narman Meslek Yüksekokulu’nda 407 öğrencide yapılan bir çalışmada, öğrencilerin %30’unun sigara kullandığı, %70’inin ise sigara kullanmadığı belirtilmiştir.²¹

Bir sağlık meslek yüksekokulundaki hemşirelik-ebelik bölümündeki 504 öğrencinin halen sigara içme oranı %12.3 olarak bildirilmiştir.²²

Ege Üniversitesi Atatürk Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu’ndaki 213 öğrencide yapılan çalışmada sigara içme oranı %20.2 olduğu bildirilmiştir.²³ Yine bir başka çalışmada, 308 hekim dışı sağlık personelinin oluşan [Hemşire, ebe, acil tıp teknikeri (ATT)] çalışmada, katılımcıların %35.10 oranında sigara kullandığı bildirilmiştir.²⁴

2017-2018 tarihlerinde 5 ülkede (Belarus, Litvanya, Polonya, Rusya, Slovakya) gerçekleştirilen ve 8800’ü tıp öğrencisi olan 14352 öğrencinin sigara içme oranının incelendiği bir çalışmada, sigara içme oranının %66.1 olduğu ve tıp öğrencilerinin sigara içme oranı %68.9 iken tıp dışı bölümlerde okuyan öğrenciler için bu oran %61.8 olarak belirlenmiştir.²⁵

Fransa, ABD, İspanya, Avusturalya ve İtalya’da hemşirelik okuyan (öğrenimi gören de denebilir) öğrencilerin sigara içme oranını araştıran bir çalışmada halen sigara içme prevalansı %26.6 (22.9-30.4) olarak bildirilmiştir.²⁶

10985 tıp fakültesi öğrencisinde yapılan bir çalışmada da sigara içme oranı %18.9 olarak saptanmıştır.²⁷

Kaptanoğlu ve arkadaşları tarafından 2937 tıp, diş hekimliği, eczacılık, hemşirelik-ebelik öğrencilerinde yapılan bir çalışmada öğrencilerin 472'sinin (%19.4'ü) halen sigara içtiği belirlenmiştir. Aynı çalışmada 399 tıp, diş hekimliği, eczacılık, hemşirelik-ebelik öğretim üyelerinin 151'inin (%37.84) halen sigara içtiği belirlenmiştir.²⁸ Öğrencilerin sigara içme oranına göre, öğretim üyelerinin sigara içme oranlarının daha fazla olması, sigara bağımlılığı konusundaki bilinçlendirmelerin yeterliliği hakkında şüphe oluşturmaktadır.

Ülkemizde sigara kullananların önemli bir kısmının sigaraya 20 yaşından önce başladığı görülmektedir. Sigara kullanmayı deneyen her iki gençten birisi sigara kullanmaya devam etmektedir. Gençler sigara kullanmaya başladıktan sonra bir kaç gün ile bir kaç hafta içinde yoksunluk semptomları gösterebilirler.²⁹

Ülkemizdeki dokuz üniversitede Fen-Edebiyat, Eğitim ve Tıp Fakültelerinin birinci ve dördüncü sınıf öğrencilerini kapsayan bir çalışmada, 5221 öğrencide sigara bağımlılık oranı incelenmiştir. Bu araştırmaya katılan üniversite öğrencilerinden birinci sınıf öğrencilerinin ilk kez sigara içme yaşı ortalama 14.7±3.5'tir (Ortanca=15). Dördüncü sınıfta ise bu ortalama 15.5±4.2'dir (Ortanca=12).³⁰

Mardin Artuklu Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu'nda öğrenim gören 126 ebelik bölümü öğrencisinde yapılan bir araştırmada sigaraya başlama yaşı 16.56±3.32 olarak bulunmuştur.³¹

Bizim çalışmamızdaki sonuçlar da literatürde bildirilen meslek yüksekokulundaki sigara içme oranları ile bağdaşmaktadır, bizim çalışmamızda sigara içme oranı oldukça yüksektir ve sigaraya başlama yaşı da en çok bildirilen yaş olan 18 ve 17 yaş grubudur.^{29,30,31} Bu yaş grubundaki gençlerin bilinçlendirilmesinin önemi bu veriler ışığında daha

iyi anlaşılmaktadır. Ülkemizde yapılan Küresel Gençlik Tütün Araştırması'na göre, halen sigara içenler arasında 18 yaşını doldurmamış olmasına rağmen, sigara satın alabilenler (Son 30 gün içinde sigara almaya çalışanlar arasında) %73.3 oranında, yine bu yaş grubunda halen sigara içenler arasında, dal sigara satın alanlar (Son 30 gün içinde sigara satın alanlar arasında, en son sigara satın alındığında) %29.4 oranında olarak bildirilmiştir.⁶ Bu sayılar, ülkemizde sigara satışında yaş sınırına yeterince uyulmadığını göstermektedir, sigaraya rahat bir şekilde ulaşmak da gençlerin sigara bağımlılığını artırmaktadır. Sigara satışı yeterince denetlenirse, bu yaş grubunda bağımlılığın önlenmesi olasıdır artacaktır.

Çalışmamızda sigara içen ve içmeyen öğrenciler cinsiyetlerine göre değerlendirildiğinde, sigara içen öğrencilerin cinsiyetleri arasında anlamlı farklılık meydana geldiği, erkek öğrencilerin kız öğrencilerden daha yüksek oranda sigara içtikleri görülmektedir (p:0.003). Bu sonuçlar çoğu literatürdeki verilere uygunluk göstermektedir.^{7,20,31,32,33,34}

Hemşirelik öğrencilerinde yapılan bir çalışmada, sigara içen öğrencilerin %46.5'i sigaraya arkadaş etkileşimi ile başladıklarını, %34.8'i okul ve ders stresi nedeniyle kullanmaya devam ettiklerini belirttiler.³⁵ Bizim çalışmamızda ise sigara içen öğrencilerin, %33.68'i (n:32) diğer nedenlerle (öylesine, bilinçli olarak, duyuşsal nedenler) sigaraya başladıklarını, %48.2'si (n:40) zevk ve keyif verici olduğu için içmeye devam ettiklerini belirtmişlerdir.

227 Tıp Fakültesi öğrencisinde yapılan bir çalışmada, katılımcılara sigaraya başlama nedenleri sorulduğunda, büyük çoğunluğu arkadaş çevresinin etkisinin olduğu (%42) ve devam etmelerindeki en önemli nedenlerin ise sigaranın rahatlattığını düşünmeleri ve can sıkıntısına (%39) iyi gelmesi olarak belirtmişlerdir. Sigaraya devam etmelerindeki diğer nedenler ise arkadaşlar arasında dikkat çekmesi, bazı şeyleri anlak unutturması ve sınav stresine iyi gelmesi olarak belirtilmiştir.³⁶ Mardin Artuklu Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu ebelik bölümünde öğrenim gören 126 öğren-

ciyle yapılan bir çalışmada sigaraya başlama nedeni %33.4 (n:5) ile aile sorunu, %20 ile yalnızlık (n:3) ve %13.3 ile (n:3) özenti olarak bulunmuştur.³¹

Çilingir ve arkadaşları tarafından, sağlık yüksekokulundaki hemşirelik ve ebelik bölümünde eğitim gören, 499 öğrencide sigara içen öğrencilerin %62.5'inin arkadaş çevresi nedeni ile sigara kullanmaya başladıkları saptanmıştır. %79.1'inin ise moral bozukluğu nedeniyle sigara içtiği saptanmıştır.³⁷

Kılıç ve arkadaşları tarafından yapılan 365 öğrencideki çalışmada, sigaraya başlama nedenleri arasında en sık görüleni merak (%28.4) ve arkadaşlardan etkilenme (%21.6) olarak belirtilmiştir.³²

Karabiber ve arkadaşları tarafından, tıp fakültesinde eğitim gören 304 öğrencide yapılan bir çalışmada, sigaraya başlamada etkili olan faktörlerde %39 ile sosyal çevre öne çıkarken, bunu sırasıyla merak (%34.2) ve tıp eğitimi ile ilgili sorunlar (%20.1) izlemektedir.³⁸

Tıp fakültesinde çalışan, 453 hastane personelinde, (doktor, hemşire, laborant, sağlık teknisyeni, idare görevlisi, temizlik görevlisi) sigaraya başlama nedenleri arasında merak ve özenti çalışanlar tarafından en sık bildirilen nedenlerdir.³⁹

Çalışmamızda sigara başlama nedenleri açısından elde edilen veriler, literatürde bildirilen sonuçlarla uyumlu bulunmuştur.^{32,37,38,39}

2016 yılındaki TUİK verilerine göre %21.6 merak, %29.1 arkadaş etkisi, %29.7 özenti, sigara başlama nedenleridir.⁵ Gençler büyüdüğünü göstermek, birilerine özenti, kendini daha iyi hissetmek, anksiyetesini azaltma arzusu, büyüklerin otoritesine başkaldırı gibi nedenlerle sigara içmeye başlayabilirler.⁴⁰ Toplum sağlığı ve bağımlılıkların önlenmesi açısından, çocukluk ve gençlik dönemi çok önemlidir. Gençlerin çok erken yaşlarda sigara ve tütün ürünleri

karşıtlığı konusunda eğitilmeleri, stres nedenlerinin araştırılıp, bu nedenlere yönelik destek uygulanması, arkadaş etkisi ve stres gibi nedenlerle sigaraya başlamalarını ve devam etmelerini önleyecektir.

Çalışmamızda, sigara bağımlılığı olan öğrencilerin, sigaranın yanında başka alışkanlıklarının olup olmadığı sorusuna verdikleri yanıtlar incelendiğinde, %55.42 oranında alkol kullandıkları, %27.71 oranında ise nargile alışkanlıkları olduğu görülmektedir. Söylemez ve arkadaşları tarafından 413 öğrencide yapılan bir çalışmada, alkol kullanan öğrencilerin %78.6'sının sigara kullandığı, alkol kullanmayanların ise %24.3'ünün sigara içtiği ve öğrencilerin alkol kullanımı ve sigara içme durumları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu bildirilmiştir.⁴¹

Kırklareli Üniversitesi'nde öğrenim gören, 902 öğrencide yapılan bir çalışmada, sigara içen gençlerde; içmeyenlere göre alkol alma ve madde deneme anlamlı düzeyde fazla bulunduğu belirtilmiştir.⁴²

Mavili tarafından yapılan bir çalışmada, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde öğrenim görmekte olan öğrencilerin 822'sinde sigara içen ve içmeyen öğrencilerin, diğer bağımlılık yapıcı madde kullanımları karşılaştırılmıştır. Araştırma grubunda, alkollü içecek kullananların %38.2'sinin, nargile içenlerin %33.6'sının, uyuşturucu madde kullananların ise %65.9'unun sigara içtiği saptanmıştır. Alkollü içecek kullananlarda, nargile içenlerde, uyuşturucu madde kullananlarda, sigara içimi, içmeyen öğrencilere göre daha fazla bulunmuş ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir.⁴³

İnönü Üniversitesi Malatya Sağlık Yüksekokulu'ndaki 504 öğrenci ile yapılan bir çalışmada, sigara içme oranı yüksek olan öğrencilerde, alkollü içecek tüketimini deneme oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir.²² Aktaş ve arkadaşları tarafından bir devlet üniversitesinin tıp ve güzel sanatlar fakültesinde okuyan toplam 156 öğrencide yapılan çalışmada, sigara içen öğrencilerde nargile kullanım

oranı %76.3 iken, hiç sigara içmemiş olan öğrencilerde oran %28.2 bulunmuştur.⁴⁴

Yaşar tarafından, 331 tıp fakültesinde yapılan uzmanlık tezinde, sigara içmeyen 263 kişiden 17 kişinin (%6.5) nargile içtiği, sigara içen 53 öğrenciden 12 kişinin (%22.6) nargile içtiği ve bu durumun istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bildirilmiştir.⁴⁵

Almanya, Norveç ve Macaristan'daki tıp fakültesi öğrencilerinde yapılan, çok merkezli kesitsel bir çalışmada nargile ve e-sigara kullanımının, sigara içenlerde, içmeyenlere göre daha fazla olduğu belirlenmiştir.⁴⁶

Albisser tarafından, 204 gençte yapılan bir çalışmada, nargile içiminin genç yetişkinler arasında yaygın olduğu, sigara içimi ve esrar tüketimi ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bildirilmiştir.⁴⁷

Bu sonuçlar, gençlerin bağımlılık yapan ürünlerden, en kolay ulaşabilecekleri sigara ile birlikte nargile, alkol ve diğer bağımlılık yapan maddelere de bağımlı olma durumlarının arttığını göstermektedir. Bu nedenle tüm tütün ürünleri ve diğer maddelere bağımlılık konusunda çok genç yaşta eğitim verilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda, öğrencilerin sigara içme durumlarına göre baba sigara içme durumu karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık meydana geldiği (p:0.021) belirlenmiştir. Veriler incelendiğinde sigara içen öğrencilerin babalarının da, sigara içme oranının daha yüksek olduğu görülmektedir. Öğrencilerin sigara içme durumlarına göre yaşadıkları ortamda sigara içilme durumları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık meydana geldiği (p:0.002) saptanmıştır. Sonuçlar incelendiğinde, sigara içen öğrencilerin yaşadıkları ortamlarda da sigara içilme oranlarının daha yüksek olduğu görülmektedir. Anne sigara içme durumu ise öğrencilerde sigara içme durumunu etkilememiştir.

Ceylan ve arkadaşları tarafından, 780 öğrenci üzerinde yapılan bir çalışma sonucunda, sigara kullanımının ana nedenleri olarak, aile ve arkadaş gruplarından etkilenme olarak bulunmuştur. Ayrıca, baba ve erkek kardeşlerin sigara içme alışkanlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki elde etmişlerdir.⁴⁸

2017-2018 eğitim ve öğretim yılında, tıp fakültesinde okuyan 993 öğrenci ile yapılan bir çalışmada, annenin sigara içmesi, öğrencinin sigara içmesini etkilemez iken, babanın, kardeşlerin ve en yakın arkadaş çevresinin sigara içmesi etkili bulunmuştur.⁴⁹

Tıp fakültesinde eğitim gören 1. ve 6. sınıf düzeyinde 157 öğrencide yapılan bir çalışmada sigara içenlerin %69.2'sinin (n:18) ailesinde sigara kullanan ebeveyn mevcutken, sigara içmeyenlerin %36.6'sının (n:48) ailesinde sigara içen ebeveyn bulunduğu ve aralarında anlamlı istatistiksel fark olduğu belirtilmiştir (p:0.002).⁵⁰

Atatürk Üniversitesi Narman Meslek Yüksekokulu'nda 407 öğrenci ile yapılan çalışmada, ailesinde sigara kullananların sigara kullanma olasılığı, ailesinde sigara kullanmayanların sigara kullanma olasılığına göre 3.003 kat daha fazla bulunmuştur.²¹

İzmir Ege Üniversitesi Atatürk Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu'nda 213 öğrencide yapılan bir araştırmada, öğrencilerin %63'ünün evinde sigara içildiği belirlenmiştir. Sigara içen öğrencilerin (n:43) %79.1'inin evinde sigara içiliyor iken, sigara içmeyen öğrencilerin (n:168) %58.9'unun (n:99) evinde sigara içilmektedir. Evinde sigara içilme durumu ile öğrencinin kendisinin sigara içme durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak önemli olduğu belirtilmiştir (p:0.021).²⁴

Bir üniversitenin sağlık bilimleri ve sosyal bilimlerinde öğrenim gören 602 öğrencide yapılan araştırmada, ailesinde sigara kullanımı olan öğrencilerin sigara içme oranının ailesinde sigara kullanımı olmayan öğrencilere göre daha

yüksek olduğu belirlenmiştir (p.0.000).⁵¹

Eroğlu tarafından yapılan bir çalışmada, hastanede çalışan 164 personelde sigara içenlerin %87'sinde anne, baba, eş ve kardeş olmak üzere, en az bir aile bireyinin sigara içtiği, sadece %13'ünde ailede sigara içen bir birey olmadığı tespit edilmiştir.⁵²

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki, 213 öğrencide yapılan bir çalışmada, annesi, babası ya da kardeşi sigara içenlerde, sigara içme oranının yüksek bulunduğu bildirilmiştir.¹⁶

Çilekar ve ark. tarafından, 516 tıp fakültesi öğrencisinde yapılan bir çalışmada, sigara içen öğrencilerin anne, baba, kardeş ve en yakın arkadaşında sigara içme oranları sorgulandığında 1.sırada arkadaşın, 2. sırada annenin, 3. sırada da %19.3 oranında babanın sigara içmesinin etkili olduğu belirlenmiştir.¹⁸

Kutlu ve arkadaşları tarafından 993 tıp fakültesi öğrencisinde yapılan çalışmada, sigara içme durumu ile yakın arkadaş grubunun, babanın ve kardeşlerin sigara içmesi arasında anlamlı ilişki olduğu belirlendi. Annenin sigara içmesi öğrencinin sigara içmesini etkilemez iken babanın, kardeşlerin, en yakın arkadaş çevresinin sigara içmesi etkili bulundu.⁴⁹

Bizim çalışmamızda ve incelediğimiz çalışma sonuçlarında da belirlendiği gibi, gençlerdeki sigara bağımlılığında, anne, baba, kardeş ve arkadaşın sigara içmesinin önemli faktör olduğu görülmektedir. Sigara bağımlılığı ve tütün ürünleri ile yapılan mücadelede gençlerin eğitilmesinin yanı sıra, ebeveynlerin eğitimi ve bilinç düzeylerinin artırılması gerekmektedir. Sigara ile mücadele stratejilerinde, birey ve yakın çevre de hedeflenmelidir.

Çalışmamızın tek okulda yapılmış olması, tüm öğrencilere ulaşılmamış olması kısıtlılık nedenleridir. Buna rağmen çalışmamız, sigara bağımlılığı gibi önemli bir konuya

dikkat çekmesi ve sigara bağımlılığı konusundaki eğitimin tekrar gözden geçirilmesi açısından uyarıcı özellik taşımaktadır. Toplumun genelinde etkili olabilmesi için, özellikle sağlık ve eğitim alanında çalışacak öğrencilerin, tütün ve tütün ürünlerinin kullanımından kaçınması ve bu ürünlere bağımlılığın engellenmesi konularında bilinçlendirilmesi önem arz etmektedir. Bu bilinçlendirmenin etkili olabilmesi için kulüp etkinlikleri, seçmeli ders müfredatları, sertifika programları ve kurslar gibi alternatif öğretim tekniklerinin uygulanması ve bu öğretim tekniklerinin alanında uzman kişiler tarafından planlanması gerektiğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmaya ait etik kurul onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından alınmıştır (116.2017.112 numaralı, 28.11.2019).

Kaynaklar

1. Karlıhaya C, Öztuna F, Solak ZA, Özkan M, Örsel O. Tütün Kontrolü. *Toraks Dergisi* 2006; 7(1): 51-64.
2. Bilir N. Sigarayı bırakma yolları (sigaranın zararlı etkilerinden korunma). Ankara: *Klasmat Matbaacılık*, 2008: 6-7.
3. World Health Organization, *The WHO Framework Convention on Tobacco Control: an overview*, Erişim, 21 Kasım 2020. http://www.who.int/ctc/WHO_FCTC_summar_y_January2015_EN.pdf
4. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, Erişim, 21 Kasım 2020. <https://www.who.int/teams/health-promotion/tobacco-control/who-report-on-the-global-tobacco-epidemic-2019&-publication=9789241516204>
5. TÜİK Türkiye Sağlık Araştırmaları 2016, Bireylerin Tütün Mamulü Kullanma Durumunun Cinsiyet ve Yaş Grubuna Göre Dağılımı tablosu. Erişim, 21 Kasım 2020. http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1095
6. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Küresel Gençlik Tütün Araştırması (KGTA-2017), 2017, Erişim 18 Mart 2020. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tutum-mucadele-bagimlilik-db/duyurular/KGTA-2017_.pdf.pdf
7. Atlam DHÇ, Yüncü Z. Üniversite Öğrencilerinde Sigara, Alkol, Madde Kullanım Bozukluğu ve Ailesel Madde Kullanımı Arasındaki İlişki. *Klinik Psikiyatri* 2017; 20: 161-170.
8. *The Health Consequences of Smoking 50 Years of Progress. A report of the Surgeon General. U.S. Department of Health and Human Services*, 2014.
9. Dağlı E. Ergenin Bağımlılık Süreci. *Sürekliliği Eğitimi Dergisi* 2018; 27: 5-7.
10. Aslan D. Tütün Kontrolü İçin "Tütünsüz" Üniversite Modelleri. *Sürekliliği Eğitimi Dergisi* 2019; 28: 23-25.
11. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Sağlık İstatistikleri Yıllığı, 2016. Ankara. Erişim, 21 Kasım 2020. <https://www.saglik.gov.tr/TR,30485/saglik-istatistikleri-yilligi-2016-yayinlanmistir.html>
12. Hassoy H, Ergin I, Davas A, Durusoy R, Karababa AO. Sağlık Meslek Yüksekokulu Öğrencilerinde Sigara, Nargile, Sarma Tütün Kullanımını Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi ve Öğrencilerin Sigara, Nargile, Sarma Tütüne Başlama ve Sürdürme Konusundaki Görüşleri. *Solumum Dergisi* 2011; 13(2): 91-99.
13. Selçuk KT, Avcı D, Mercan Y. Üniversite Öğrencilerinde Sigara Bağımlılığı, Sigarayı Bırakmaya Yönelik İstek ve Öz-Etkililik. *Clin Exp Health Sci* 2018; 8: 36-43.
14. Karadağ G, Lafçı D. Hemşirelik Öğrencilerinin Sigara İçme Durumları ve Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*; 2015: 3(1).
15. Dağtekin G, Atay E, Kılıncı A ve ark. Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Cinsiyete Göre Sigara Tüketimi, Algılanan Stres ve Yaşam Kalitesi. *Osmangazi Tıp Dergisi* 2020.
16. Mayda AS, Şahin G, Tosun T. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Sigara İçme Sıklığı ve Etkileyen Faktörler. *Düzce Tıp Dergisi* 2011; 13(1): 26-31.
17. Kutlu R, Vatansav C, Demirbaş N, Taşer S. Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Tütün ve Tütün Ürünleri Kullanım Sıklığı. *TJFMP*, 2019; 13(2): 219-226.
18. Çilekar Ş, Dumanlı A, Öz G, Günay E. Hastanemizde Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Tütün Kullanma Durumları. *Bozok Tıp Dergisi* 2019; 9(4): 22-6.
19. Bilir N, Özcebe H. Türkiye'de tütün kontrolü uygulamaları. *Turk J Public Health* 2013; 11(2).
20. İnandı T, Yaman OK, Aydın N ve ark. Küresel Sağlık Meslekleri Öğrenci Anketi-Türkiye: ikinci el dumana maruz kalma ve tıp öğrencilerinin tütün karşıtı yasa hakkındaki görüşleri. *Cent Eur J Halk Sağlığı* 2013; 21 (3): 134-9.
21. Bedir S, Polat D, Dikmen AT. Atatürk Üniversitesi Narman Meslek Yüksekokulu Öğrencilerinin Sigara Kullanımını Etkileyen Faktörler. *Atatürk Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi* 2011; 25(2).
22. Koca B, Oğuzoğlu AF. İnönü Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu Öğrencilerinin Sigara, Alkol, Madde Kullanımı, Madde Kullanımına Etki Eden Etmenler ve Aileden Aldıkları Sosyal Desteğin Etkisi. *Kocaeli Tıp Dergisi* 2015; 4(2): 4-13.
23. Kaylı DŞ, Yararbaş G. Ege Üniversitesi Meslek Yüksek Okulu Öğrencilerinin Sigara İçme Durumları. *CBU-SBED*, 2016; 2(5): 134-138.
24. Özyılmaz S, Yavaş S. Hekim Dışı Sağlık Çalışanlarının Sigara İçme ve Bağımlılık Düzeyleri ile İlişkili Etmenler. *Mersin Univ Sağlık Bilim Derg* 2018; 11(2): 157-166.
25. Brożek GM, Jankowski M, Lawson JA et al. The Prevalence of Cigarette and E-cigarette Smoking Among Students in Central and Eastern Europe—Results of the YUPESS Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16(13): 2297.
26. Nilan K, McKeever TM, McNeill A, Raw M, Murray RL. Prevalence of tobacco use in health-care workers: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019; 14(7).
27. Bourbon A, Boyer L, Auquier P et al. Anxiolytic consumption is associated with tobacco smoking and severe nicotine dependence. Results from the national French medical students (BOURBON) study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2019; 94.
28. Kaptanoğlu AY, Polat G, Soyer M. Marmara Üniversitesi Öğrencilerinde ve Öğretim Üyelerinde Sigara Alışkanlığı ve Durağan Maliyet İlişkisi. *Yükseköğretim ve Bilim Dergisi* 2012; 2(2): 119-125.
29. Özcebe H. Gençler ve Sigara. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 731. Ankara: *Klasmat Matbaacılık*, 2008: 1-24.
30. Özcebe H, Doğan BG, İnal E, Haznedaroğlu D, Bertan M. Üniversite Öğrencilerinin Sigara İçme Davranışları ve İlişkili Sosyodemografik Özellikleri. *Turk Toraks Derg* 2014; 15: 42-8.
31. İnanç BB. Ebelik Bölümü Öğrencilerinde Sigara, Alkol, Madde Kullanımını Etkileyen Faktörler ve Aile Sosyal Desteği Ebelik Bölümü Öğrencilerinde Sigara, Alkol, Madde Kullanımını Etkileyen Faktörler ve Aile Sosyal Desteği. *Euras J Fam Med* 2015; 4(1): 29-35.
32. Kılıç N, Ek HN. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu ve Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Öğrencilerinin Sigaraya Yönelik, Bilgi, Tutum ve Davranışları. *Sağlık Bilimleri Dergisi* 2006; 15(2): 85-90.
33. Yüksel S, Cücen Z. Üniversite Öğrencilerinin Sigara Bağımlılığında İlişkin Tutumlarının Sigara İçme Sıklıklarına Göre İncelenmesi. *Turk Toraks Derg* 2012; 13: 169-73.
34. Berberoğlu U, Taşpınar N, Öztepe D. Tıp Eğitimi Başlangıcında Sigara Kullanımı ve Etkileyen Faktörler, Uşak-2018. *Ankara Med J*, 2019; (4): 745-52.
35. Çapık C, Çingil D. Hemşirelik Öğrencilerinde Sigara Kullanımı, Nikotin Bağımlılık Düzeyi ve İlişkili Etmenler. *Kafkas J Med Sci* 2013; 3(2): 55-61.
36. Aksoy F, Kaya K, Kızılkaya Z ve ark. Bir Tıp Fakültesi 3. Sınıf Öğrencilerinin Sigara ile İlgili Bilgi ve Görüş Durumları. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2019; 26(1): 90-95.
37. Çilingir D, Hintistan S, Öztürk H. Sağlık Yüksekokulu Öğrencilerinin Sigara Kullanma Alışkanlıkları ve Etkileyen Faktörler. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2012; 1(2): 69-85.
38. Karabiber C, Azboy N, Altın F ve ark. Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Tütün Kullanımı Hakkında Bilgi, Tutum ve Davranışları. *Mustafa Kemal Üniv Tıp Derg* 2018; 9(33): 21-32.
39. Altın R, Kart L, Ünalacak M, Dutkun Y, Örnek T. Tıp Fakültesi Hastanesinde Çalışanlarda Sigara İçme Prevalansı ve Sigaraya Karşı Tutumlarının Değerlendirilmesi. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2004; 5(2): 63-67.
40. Karalezli A. Gençlik ve Sigara Bırakma Tedavileri. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2016; 4 (1): 128-135.
41. Söylemez F, Genç MF. The relationship of the smoking status of students in the school of health and vocational school of health services with the dependent personality trait. *Medicine Science* 2019; 8(4): 820-6.
42. Ulukoca N, Gökgöz Ş, Karakoç A. Kırklareli Üniversitesi Öğrencileri Arasında Sigara, Alkol ve Madde Kullanım Sıklığı. *Fırat Tıp Dergisi* 2013; 18(4): 230-234.
43. Mavili S. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Bağımlılık Yapıcı Madde Kullanım Durumları [tez]. *Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı*; 2017.
44. Aktan A, Hidroğlu S, Karakavuş M. Klinik Araştırma Üniversite Öğrencilerinin Nargile İçme Konusundaki Bilgi, Tutum ve Davranışları *Fırat Tıp Dergisi* 2018; 23 (2): 68-72.
45. Yaşar, Ç. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin 5727 sayılı yeni Tütün Yasası Sonrası Sigara ve Nargile ile İlgili Bilgi, Tutum ve Davranışlarındaki Değişiklikler [Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi]. *Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı*; 2014.
46. Balogh E, Faubl N, Riemenschneider H et al. Cigarette, waterpipe and e-cigarette use among an international sample of medical students. Cross-sectional multicenter study in Germany and Hungary. *BMC Public Health* 2018; 18(1): 591.
47. Albisser S, Schmidlin J, Schindler C, Tamm M, Stolz D. Water pipe smoking and its association with cigarette and cannabis use in young adults in Switzerland. *Respiration* 2013; 86(3): 210-215.
48. Ceylan E, Yanık M, Gencer M. "Harran Üniversitesine Kayıt Yapıran Öğrencilerin Sigaraya Karşı Tutumlarını Etkileyen Faktörler". *Toraks Dergisi* 2005; 6(2): 144-150.
49. Kutlu R, Vatansav C, Demirbaş N, Taşer S. The Frequency of Tobacco and Tobacco Product Use in Medical Faculty Students. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care* 2019; 13(2): 219-226.
50. Baştürk M, Koç EM, Sözmen MK, Arslan M, Albaş S. Tıp Fakültesi Birinci ve Altıncı Sınıf Öğrencilerinin Sigara İçme Durumları, Anksiyete Düzeyleri ve 4207 Sayılı Kanun Hakkındaki Tutumları. *Konuralp Tıp Dergisi* 2018; 10(3): 282-288.
51. Oğuz S, Çamcı G, Kazan M. Üniversite Öğrencilerinin Sigara Kullanım Sıklığı ve Sigaranın Neden Olduğu Hastalıkları Bilmeme Durumu. *Van Tıp Dergisi* 2018; 25(3): 332-337.
52. Eroğlu SA. İstanbul'da Genel Bir Devlet Hastanesinde Çalışanların Sigara İçme Durumu ve Etkileyen Faktörler. *İstanbul Med J* 2013; 14: 170-4.

Bir Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Çıkan Adenovirüs Konjonktiviti Salgınının Analizi

Analysis of Adenovirus Conjunctivitis Outbreak in the Neonatal Intensive Care Unit

Meltem Karabay¹, Hande Toptan², Ertuğrul Güçlü³, Burçin Çakır⁴, İbrahim Caner¹

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Sakarya, Türkiye

² Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

³ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

⁴ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Meltem Karabay

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Sakarya, Türkiye

T: +90 505 670 26 93 E-mail: meltemkarabay@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 09.05.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 14.07.2021

Orcid :

Meltem Karabay: <https://orcid.org/0000-0001-7105-7176>

Hande Toptan: <https://orcid.org/0000-0001-6893-8490>

Ertuğrul Güçlü: <https://orcid.org/0000-0003-2860-2831>

Burçin Çakır: <https://orcid.org/0000-0001-7816-0627>

İbrahim Caner: <https://orcid.org/0000-0002-6756-122X>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(3):554-560) DOI: 10.31832/smj.935180

Öz

Amaç	Bu çalışmada prematüre retinopatisi "retinopathy of prematurity" (ROP) muayenesi sırasında kullanılan tıbbi aletlerle ilişkili gelişen Adenovirus konjonktiviti (AK) salgın analizinin sunulması amaçlanmıştır.
Gereç ve Yöntemler	Bu çalışmada; retrospektif olarak Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesinde meydana gelen yenidoğan AK salgını incelendi. Hasta verileri dosyalardan ve enfeksiyon sürveyans kayıtlarından elde edildi. Hastalara ait göz sürüntü örneklerinden ve ROP muayenesi sırasında kullanılan anadit tıbbi aletten (blefarosta, indirekt oftalmoskop, skleral depresör ve 20-28 diyoptrik mercekler) bakteriyolojik kültür ve Adenovirus için polimeraz zincir reaksiyon (PZR) incelemeleri yapıldı.
Bulgular	Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) çalışan bir hemşirenin gözünde AK tespit edildikten sonra yatan bir bebekte ve daha sonrasında üç bebekte daha AK gelişti. AK gelişen dört bebeğin hepsi de aynı gün ROP muayenesi olmuştu. Göz muayenelerinin steril ya da tek kullanımlık aletlerle yapılmadığı, bir bebeğin muayenesinden diğerine geçerken %10 povidon iyotla dezenfeksiyon yapıldığı ve sonrasında ROP muayenesinde tekrar kullanıldığı anlaşıldı. Göz sürüntü örneklerinin bakteriyolojik kültüründe patojen bakteri üremedi. Dört yenidoğan ve hemşirenin göz sürüntü örneklerinde ve ROP muayenesinde kullanılan dört tane blefarosta adlı cihazda PZR ile Adenovirüs DNA'sı saptandı.
Sonuç	YYBÜ de yatan bebeklerde standart önlemlere uyulmadığında AK salgınları gelişebilir. Dezenfeksiyon süreçleri standardize uygulamalarla yapılmalı, standartlardan ödün verilmemeli ve bu uygulamalar sürekli olarak kontrol edilmelidir.
Anahtar Kelimeler	Adenovirüs; dezenfeksiyon; konjonktivit; prematüre

Abstract

Objective	In this study, it is aimed to present the outbreak analysis of Adenovirus conjunctivitis (AC) that develops associated with medical devices used during retinopathy of prematurity (ROP) examination for retinopathy of prematurity.
Materials and Methods	Methods In this study; The neonatal AK outbreak that occurred at the Sakarya Training and Research Hospital was retrospectively analyzed. Patient data were obtained from files and infection surveillance records. Bacteriological culture and polymerase chain reaction (PCR) examinations for Adenovirus were performed from the eye swab samples of the patients and ten medical instruments (blepharosta, indirect ophthalmoscope, scleral depressor and 20-28 diopters) used during ROP examination.
Results	After AK was detected in the eyes of a nurse working in a neonatal intensive care unit (NICU), one inpatient baby and three more babies developed AK. All four babies who developed AK had ROP examination on the same day. It was understood that eye examinations could not be performed with sterile or disposable instruments, disinfection was performed with 10% povidone iodine while passing from one baby's examination to another, and then it was used again in ROP examination. No pathogenic bacteria were grown in the bacteriological culture of eye swab samples. Adenovirus DNA was detected by PCR in eye swab samples of four newborns and nurses and in four devices called blepharosta used for ROP examination.
Conclusion	AC outbreaks develop in infants hospitalized in the NICU when standard precautions are not followed. Disinfection processes should always be carried out with standardized practices, standards should not be compromised and these practices should be constantly monitored.
Keywords	Adenovirus; disinfection; conjunctivitis; premature

GİRİŞ

Adenovirüsler, zarfsız DNA virüsü olup çevre şartlarına oldukça dayanıklıdır. Çocukluk çağında solunum yolu enfeksiyonu, konjonktivit ve gastroenterit gibi farklı hastalık tablosu oluşturarak kolaylıkla salgınlara neden olabilir.¹

Prematüre retinopatisi "retinopathy of prematurity" (ROP) erken doğan bebeklerde damarların anormal damarlanmasına bağlı gelişir. Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Oftalmoloji Birliğinin önerilerine göre 1500 gram altında doğum ağırlığı (DA) olan ve/veya 30 haftadan düşük gestasyon haftası (GH) olan tüm bebekler ile GH >30 hafta veya DA 1500-2000 gram arasında olan ve klinik problemleri olan bebeklerin taranması önerilmektedir.² Ülkemiz koşullarında ise ≤32 hafta doğan bebekler ile GH>32 hafta veya DA>1500 gram olup klinisyenin ROP açısından riskli gördüğü preterm bebeklerin taranması uygun bulunmuştur.³

Adenovirüsler, sekresyonlarla veya hastanın dokunduğu kontamine eşyalardan bulaşır. Bulaşmayı önlemek için kişisel hijyen önemlidir. Hastane kaynaklı salgınlar genellikle tıbbi aletlerin yetersiz dezenfeksiyonundan kaynaklanır. Özellikle Adenovirüs 4, 8, 19 ve 37 serotipleri ile gelişen keratokonjonktivit salgınları bildirilmiştir.^{4,5} Adenovirüs kaynaklı akut göz enfeksiyonlarında göz yaşarması, fotofobi, ağrı, göz kızarıklığı, kapak ödemi gibi klinik bulgular saptanır. Hastaların bir çoğunda kırmızı gözlü bir kişi ile temas öyküsü vardır. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) Adenovirüs kaynaklı salgınları bildiren raporlar sınırlıdır.⁶

Bu çalışmada bir üniversite hastanesinin YYBÜ de gelişen Adenoviral Konjonktivit (AK) salgınının tanımlanması ve bu salgının nedenleri sunulmaya çalışılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmada; retrospektif, tanımlayıcı tipte bir araştırma olarak Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi YYBÜ'de meydana gelen AK salgını in-

celendi. Hastalara ilişkin veriler hasta dosyalarından ve enfeksiyon siveyans kayıtlarından elde edildi. Bu çalışma Helsinki Bildirgesi yönergelerine uygun olarak yapıldı ve Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Etik kurul tarih ve sayısı: 28/12/2020-E.11585).

YYBÜ özellikleri

Hastanemiz 1200 yataklı bir eğitim ve araştırma hastanesi olup, YYBÜ; Merkez (3. düzey 12 hasta, 2.düzye 6 hasta) ve Doğumevi (3. Düzey 6 hasta, 2.düzye 4 hasta ve 1.düzye 6 hasta) adı altında iki farklı kampüste, toplam 34 hasta kapasitesi olacak şekilde hizmet vermektedir. Prematüre bebekler Merkez Kampüs YYBÜ'de takip edilmektedir. Salgın döneminde Merkez YYBÜ de üçüncü düzey dokuz, ikinci düzeyde beş olmak üzere toplam 14 hasta yatıyordu.

Enfeksiyon kontrolü

Hastanemizde prospektif enfeksiyon siveyans yapılmakta ve YYBÜ her gün bir enfeksiyon kontrol hemşiresi tarafından ziyaret edilmektedir. Bir salgın şüphesinde ise Enfeksiyon Kontrol Komitesi (EKK) tarafından salgının doğrulaması için analizler yapılmaktadır.

ROP muayenesi

Hastanemizde de Amerikan Pediatri Akademisi, Amerikan Oftalmoloji Birliği ve Türk Neonatoloji Derneğinin önerileri doğrultusunda bir göz hekimi tarafından düzenli olarak ROP muayenesi yapılmaktadır. ROP muayenesi Merkez YYBÜ de ünitenin içinde yapılmakta olup AK tanısı alan ve aynı odada bulunan dört prematüre bebeğe aynı gün ROP muayenesi yapılmıştı.

Aşağıdaki özelliklerinden herhangi birine sahip tüm prematüre bebeklere ROP muayenesi yapılmaktadır.

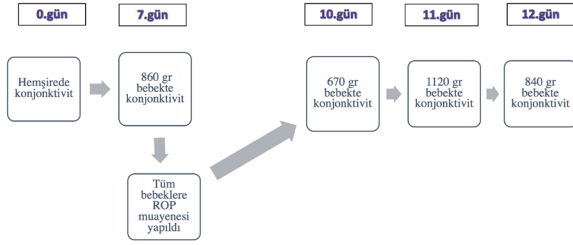
- GH ≤ 32 hafta olan veya DA ≤1500 gram doğan tüm bebekler,
- GH>32 hafta veya DA>1500 gram olup klinisyen tarafından riskli görülen tüm bebekler
-

Vaka tanımı

- Salgın döneminde YYBÜ de yatan, gözünde pürülan akıntı, kızarıklık ve/veya göz kapağında ödem bulguları olan yenidoğanlar
- Bebeklere bakım veren ve konjonktivit bulguları gösteren sağlık personeli AK vakası olarak tanımlandı.

İlk vaka ve salgın süreci

YYBÜ de çalışan bir hemşirenin gözünde kızarıklık, pürülan akıntı ve göz kapağında ödem şikayetleri varlığı nedeniyle yapılan tetkiklerle AK saptandı. Yenidoğan hemşiresinin üçüncü düzey hemşirelik hizmeti vermesi nedeniyle inceleme altına alındı. Kısa süre sonra (7 gün) YYBÜ'de üçüncü düzey odada, bu hemşirenin bakım yaptığı bir yenidoğanın gözünde kızarıklık, pürülan akıntı ve göz kapağında ödem saptandı. Üç gün sonra aynı odada bulunan üç bebeğin daha birer gün arayla gözde kızarıklık, pürülan akıntı ve göz kapağında ödem tespit edildi. EKK'ne haber verilerek salgın analizi başlatıldı. Salgın analizine yönelik zaman vaka çizelgesi şekil 1'de sunulmuştur.



Şekil 1. Salgın analizine yönelik zaman-vaka çizelgesi

Göz muayenesi ile ilgili koşullar gözden geçirildi. Muayene sırasında yapılanlar geriye dönük olarak sorgulandı. Bu sorgulamayla bazı bilgilere ulaşıldı. Göz muayenelerinin steril ya da tek kullanımlık aletlerle yapılmadığı, bir bebeğin muayenesinden bir diğerine geçerken %10 povidon iyotla dezenfeksiyon yapıldığı ve sonrasında ROP muayenesinde aynı cihazın tekrar kullanıldığı tespit edildi.

Salgında alınan önlemler

Klinik bulgu veren tüm bebeklerin kohortlanarak izolasyonu ve bu bebeklere kullanılan tıbbi aletlerin ayrılması

sağlandı. Semptom veren hemşirenin tedavisi sağlanarak istirahat verildi. Kaynak tespit edildikten sonra ROP muayenesinde kullanılan tüm aletler steril hale getirildi. %10 povidon iyotla yapılan alet dezenfeksiyon işlemi durduruldu.

Mikrobiyolojik analizler

Mikrobiyoloji laboratuvarı ile işbirliği yapılarak enfeksiyon saptanan bir hemşire ve dört yenidoğan vakalarının göz sürüntü örneklerinden ve göz muayenesi sırasında kullanılan on adet tıbbi aletten (blefarosta, indirekt oftalmoskop, skleral depresör ve 20-28 diyoptrilik mercekler) bakteriyolojik kültür ve Adenovirus için polimeraz zincir reaksiyon (PZR) için mikrobiyolojik örnekler alındı (Şekil 2).



Şekil 2. Göz muayenesinde kullanılan blefarosta ve skleral depresör cihazları

Her iki gözün konjonktival sürüntüleri kuru pamuklu çubuklarla alındı. Bakteriye kültür için alınan sürüntü örneklerinin %5 koyun kanlı agar ve eozin metilen blue agara ekimi yapıldı. Konjonktivitli bebeklerden ve semptomatik sağlık personelinin dakron swab ile alınan sürüntü örnekleri ile ROP muayenesi sırasında kullanılan tıbbi aletlerden (indirekt oftalmoskop, skleral depresör ve 20-28 diyoptrilik mercekler) serum fizyolojik ile ısla-

tılmış dakron swab ile alınan sürüntü örnekleri, universal transport medium (Copan, İtalya) içerisine konularak vaka kaybetmeden mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırıldı.

Örneklerden EZ1 Virus Mini Kit v2.0 (Qiagen, Almanya) ile EZ1 Advanced XL cihazında (Qiagen, Almanya) firma önerileri doğrultusunda total nükleik asit ekstraksiyonu gerçekleştirildi ve 60 µl elüsyon alındı. Adenovirus PZR'si FTD Respiratory pathogens 21 (Fast Track Diagnosis, Luxembourg) kitinin Adenovirus primer-prob miksinin içeren 5. tüpü kullanılarak gerçekleştirildi. [5. Tüp primer prob miksi içeriği: Respiratuar sinsityal virus (RSVA/B), human Adenovirus (HAdV), Enterovirus (EV), human Parekovirus (HPeV)] Reaksiyon karışımı 12,5 µl master miks, 1,5 µl primer-prob miks, 1 µl enzim ve 10 µl kalıp nükleik asit olmak üzere total hacim 25 µl olacak şekilde hazırlandı ve PCR cihazına yüklendi.

Multipleks real time RT-PCR RotorGene 5plex-HRM (Qiagen, Almanya) cihazında çalışıldı ve termal döngüleri ayarlandı. Adenovirus pozitifliği değerlendirilirken kırmızı kanaldaki floresan değişimi gözlemlendi ve 0.03 thresholdu geçen ve sigmoidal olan eğriler pozitif olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Bu araştırmaya dört yenidoğan (1 erkek, 3 kız) ve bir hemşire dahil edilmiştir. Bebeklerin ve bir yenidoğan hemşiresinin demografik özellikleri tablo 1'de sunulmuştur. Araştırmada dört yenidoğan ve bir hemşirede göz sürüntü örneklerinde Adenovirus DNA'sı tespit edildi. Ayrıca yenidoğanlar için ROP muayenesinde kullanılan (%40) blefarosta adlı tıbbi aletlerde (dört adet) Adenovirus DNA'sı saptandı. Bakteriyolojik kültürü yapılan göz sürüntü örneklerinin hiç birisinde patojen bakteri üremedi.

Tablo 1. Adenovirus konjonktiviti saptanan hasta ve personelin demografik ve klinik özellikleri

Hastaların Özellikleri	Hemşire	Vaka 1	Vaka 2	Vaka 3	Vaka 4
Doğum Haftası	-	27	27	27	26
Doğum Ağırlığı	-	860	670	1120	840
Cinsiyet	Kız	Kız	Kız	Kız	Erkek
Doğum Şekli	-	C/S	C/S	C/S	C/S
APGAR 1. ve 5.dakika	-	4/6	4/6	5/7	6/7
Göz bulgularının başladığı PN gün	-	62	37	37	59
Göz bulgularının başladığı PN vücut ağırlığı(gr)	-	2130	1080	1640	1450
Enfekte olma sırası	İlk vaka	İlk vakadan yedi gün sonra	İlk vakadan on gün sonra	İlk vakadan 11 gün sonra	İlk vakadan 12 gün sonra
AK sırasında solunum desteği	-	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
AK sırasında oksijen ihtiyacı (Küvöz içi)	-	%25	%35	%30	%35
Beslenme	-	Anne sütü	Anne sütü	Anne sütü	Anne sütü/ mama
Komorbidite	-	RDS BPD	RDS PDA BPD	RDS BPD	RDS BPD
Göz sürüntüsünde PZRde Adenovirus DNA'sı	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif
Göz sürüntüsünde bakteriyolojik kültürde patojen bakteri üremesi	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
Göz bulguları	Ödem	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif
	Kızarıklık	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif
	Pürülan akıntı	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif

C/S: Sezaryen, ROP: Prematüre retinopatisi "retinopathy of prematurity",
PN: Postnatal, AK: Adenovirus Konjonktivit, RDS: Respiratuar Distres Sendromu,
BPD: Bronkopulmoner Displazi, PZR: Polimeraz zincir reaksiyon

Etkilenen bebeklerin hepsinin ortak özelliği aynı gün ROP muayenesi olması, ROP muayenesi sırasında birinci vakanın göz bulgularının olması ve AK gelişen birinci vakanın bakımında yedi gün önce AK tespit edilen bir yenidoğan hemşiresi olması idi. AK gelişen hemşire diğer üç vakanın hemşirelik hizmetini yapmamıştı.

Yenidoğanların hiçbirinde ve hemşirede keratit gibi lokal ya da sistemik komplikasyon gelişmedi. Tüm neonatal vakalarda göz semptomlarına rağmen hiçbirinde solunum semptomları oluşmadı. Salgının fark edilmesiyle beraber alınan tedbirler sonucunda ikincil vaka saptanmadı. Tüm yenidoğanlar şifa ile iyileşti.

TARTIŞMA

Adenovirüsler zarfsız DNA virüsüdür ve çevre şartlarına oldukça dayanıklıdır. Dış ortam şartlarında 4-5 hafta boyunca bulaşıcılığını korur.⁷ Başlıca hastaların salgılarıyla kontamine olmuş cansız yüzeylerden bulaşarak hastane ve toplum kaynaklı salgınlara neden olur.

Bu çalışmada bir YYBÜ'de meydana gelen salgın analizi irdelenmiştir. Önce bir hemşirede AK gelişmiş, bu hemşirenin bakım verdiği yenidoğana da etken bulaşmıştır. Bu vakaya virüs bulaşmasından sonra ROP muayenesi yapılmıştır. Bu muayene sırasında göz aletlerinin kontamine olduğunu düşündük. Ardından diğer yenidoğanlarada Adenovirüs bulaştığını gözlemledik. Sonuçlarımıza göre kontamine materyallerin vakaların gözüyle teması sonrasında ünite içi salgına neden olduğunu gözlemledik. Bu da yenidoğanların mukozalarına değen cihazların ünitelerinde kullanılan her türlü ekipmanın hijyen ve dezenfeksiyonunun ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.⁸ Mukozalarla temas eden cihazlar yarı kritik malzemelerdir. Yarı kritik malzemelerin kullanımı sırasında yüksek düzeyli dezenfeksiyon (YDD) yapılmalıdır. Yenidoğanların gözlerine yapılacak müdahalelerde, mukozaya değecek malzemelerin tek kullanımlık olması ya da YDD ile antisepsi yapılması önemlidir. YDD amacıyla gluteraldehid ($\geq 2\%$; 20 dakika), ortofitaldehid ($0,55\%$; 12 dakika), perasetik asit

($0,2\%$; 10-20 dakika) ya da hidrojen peroksit ($7,5\%$; 10 dakika) kullanılabilir.⁹ Oysa 10% povidon iyot orta düzey bir dezenfektandır. İyi bir yara antiseptiğidir. İyotun aktif kısmı, patojen nükleotidler ve yağlı amino asitleri, proteinleri, DNA/RNA'yı etkiler. Povidon iyot açık yaralarda ve bası yaralarında kullanılabilir.¹⁰ Ancak burada yaşadığımız örnekte olduğu gibi mukozaya temas edecek olan tıbbi bir aletin dezenfeksiyonu için daha iyi bir seçenek seçilmelidir. Yapılan bir çalışmada hastane enfeksiyonu olan bakteriler üzerinde klorheksidin ve povidon iyot karşılaştırılmış, povidon iyot ile bazı dilüsyonlarda etkisizlik olabileceği vurgulanmıştır.¹¹ Povidon iyot doğru endikasyonda kullanıldığında, enfeksiyonları azaltan basit ve ucuz bir çözümdür. Ancak povidon iyot kullanıldığında temas süresi ve çözelti oranlarına dikkat edilmelidir. Povidon iyotun kullanım standartlarına uyulmadığında enfeksiyon riski barındırabileceği unutulmamalıdır.

Yenidoğanlara yapılacak her türlü girişim sırasında dikkatli olunmalı ve tüm evrensel kontrol önlemlerine uyulmalıdır. Bu salgında enfekte bebeklerin erken fark edilmesiyle salgın çok sınırlı bir halde kalmıştır. Yaptığımız analizlerde salgının odağında tıbbi aletlerdeki dezenfeksiyon işlemleri vardır. Enfeksiyon gelişen çocukların hepsinde ortak özellik göz kliniği tarafından ROP muayenesi yapılmış olması idi. Bu epidemiyolojik bilgi ROP muayenesinde kullanılan blefarostada Adenovirüs DNA'sının saptanmasıyla laboratuvar sonuçlarıyla da desteklenmiştir. Nitekim Adenovirüslere bağlı konjonktivitlerde kontamine olmuş tıbbi aletlerin rolü olduğu daha önceki çalışmalarda da bildirilmiştir.^{11,12} Bir çalışmada; AK saptanan 11 yenidoğanda, ROP muayenesi olmak 85 kat riskli bulunmuş ve AK nin 33 gün boyunca dağılım gösterdiği saptanmıştır. AK salgınından kurtulmanın en kolay yolu; enfeksiyon kontrol önlemlerine uyulmasıdır.¹³ Ülkemizden bir çalışmada Ersoy ve ark.¹⁵ yenidoğanda benzer bir salgını bildirmişlerdir. Bu salgında da salgın enfekte göz aletleriyle ilişkiliydi ve ROP muayenesi olmak 18 kat riskli bulunmuştur. Salgından kurtulmak için bariyer önlemleri alınması, el hijyeni, enfekte sağlık çalışanlarının ayrılması

gibi önerilerde bulunulmuştur.⁴ Prematüre retinopati muayenesi sırasında her bebek için ayrı blefarosta ve skleral depresör kullanılması gereklidir. Aksi takdirde sunduğumuz vakalarda olduğu gibi Adenovirüs benzer etkenler kolaylıkla yayılabilir.

SONUÇ

Adenovirüslerin YYBÜ de yayılmasını önlemek için yeni-doğanlara yapılacak göz muayeneleri sırasında el yıkama, etkin ve standardize dezenfeksiyon ve sterilizasyon uygulamaları yapılmalıdır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu araştırmada en önemli sınırlamalardan biri salgından elde edilen virüs kökenlerine (maddi sınırlılıktan dolayı) Adenovirüs tip dağılımı yapılamamış olmasıdır. Adenovirüslere yönelik ileri genetik analizler yapabilsaydık, ilişkili risk faktörleri de ortaya konulabilirdi. Ancak araştırmadaki maddi kısıtlılık nedeniyle bu testler gerçekleştirilememiştir.

Çıkar çatışması

Yoktur

Finansman desteği

Yoktur

Etik Onam

Etik kurul tarih ve sayısı: 28/12/2020-E.11585.

Kaynaklar

1. Jones NK, Ranellou K, Zhang H, Jalal H. Adenovirus pseudo-outbreak in a large UK neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control* 2018; 46: 1411–1413.
2. Fiererson WM; American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of Certified Orthoptists. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*. 2018;142(6):e20183061. *Pediatrics* 2019; 143.
3. Koç E, Baş AY, Özdek Ş, Ovalı F, Başmak H. Turkish Neonatal and Turkish Ophthalmology Societies consensus guideline on the retinopathy of prematurity. *Turk Pediatri Ars* 2018; 53: S151–160.
4. Ersoy Y, Otlu B, Türkcüoğlu P, Yetkin F, Aker S, Kuzucu C. Outbreak of adenovirus serotype 8 conjunctivitis in preterm infants in a neonatal intensive care unit. *Journal of Hospital Infection*. 2012; 80: 144–149.
5. Domínguez-Berjón MF, Hernando-Briangos P, Miguel-Arroyo PJ, Echevarría JE, Casas I. Adenovirus Transmission in a Nursing Home: Analysis of an Epidemic Outbreak of Keratoconjunctivitis. *Gerontology*. 2007; 53: 250–254.
6. Chaberny IF, Schnitzler P, Geiss HK, Wendt C. An Outbreak of Epidemic Keratoconjunctivitis in a Pediatric Unit Due to Adenovirus Type 8. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2003; 24: 514–419.
7. Chen Y, Liu F, Wang C, et al. Molecular Identification and Epidemiological Features of Human Adenoviruses Associated with Acute Respiratory Infections in Hospitalized Children in Southern China, 2012–2013. *PLoS One* 2016; 11: e0155412.
8. O'Brien TP, Jeng BH, McDonald M, Raizman MB. Acute conjunctivitis: truth and misconceptions. *Current Medical Research and Opinion*. 2009; 25: 1953–1961.
9. Rutala WA, Weber DJ. Disinfection and sterilization in health care facilities: what clinicians need to know. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 702–709.
10. Bigliardi PL, Alsagoff SAL, El-Kafrawi HY, Pyon J-K, Wa CTC, Villa MA. Povidone iodine in wound healing: A review of current concepts and practices. *Int J Surg* 2017; 44: 260–268.
11. Faden H, Wynn RJ, Campagna L, Ryan RM. Outbreak of adenovirus type 30 in a neonatal intensive care unit. *The Journal of Pediatrics*. 2005; 146: 523–527.
12. Kaleli I, Demir M. The effect of chlorhexidine gluconate and povidone-iodine on various bacteria. *ANKEM Dergisi* 2000; 14: 92–97.
13. Hysmith ND, Tanner MR, Arnold SR, et al. Use of real-time semiquantitative PCR data in management of a neonatal intensive care unit adenovirus outbreak. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2018; 39: 1074–1079.

Clinical and Laboratory Characteristics of Patients with Infective Endocarditis: A Single-Center Experience

Enfektif Endokardit Hastalarının Klinik ve Laboratuvar Özellikleri:
Tek Merkez Deneyimi

Sümeyye Kazancıoğlu¹, Eragül Akıncı², Burcu Özdemir¹, Aliye Baştuğ²,
Adalet Aypak¹, Hürrem Bodur²

¹ Ankara City Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey

² Health Science University Turkey, Ankara City Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Sümeyye Kazancıoğlu

Ankara City Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology Üniversiteler Mahallesi 1604. Cadde No: 9 Çankaya/ ANKARA

T: +90 505 375 03 36

E-mail: sumeyye_yildiz@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 12.02.2021 Kabul Tarihi / Accepted: 05.07.2021

Orcid :

Sümeyye Kazancıoğlu <https://orcid.org/0000-0003-3869-6130>

Eragül Akıncı <https://orcid.org/0000-0003-3412-8929>

Burcu Özdemir: <https://orcid.org/0000-0002-1851-3539>

Aliye Baştuğ: <https://orcid.org/0000-0002-8831-4877>

Adalet Aypak: <https://orcid.org/0000-0001-8850-2475>

Hürrem Bodur: <https://orcid.org/0000-0001-7455-1049>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(3):561-570) DOI: 10.31832/smj.874951

Öz

Objective	This study aimed to evaluate the clinical presentations, outcomes, and changes over 8 years period of infective endocarditis (IE) patients in a tertiary hospital in Turkey and to identify predictors of mortality.
Materials and Methods	All adult patients who were hospitalized with a diagnosis of definite IE were included in the study. The data were analyzed both collectively and separately in two consecutive four-year periods i.e. 2010-2013 and 2014-2017.
Results	There were 72 IE cases in the study. Male/female ratio was 1.57:1 (44 males, 28 females). The mean age of the patients was 48.5±17.6 years. Staphylococci were the most common agents (44%). Independent predictors of mortality were heart failure, the invasive procedure before IE, and lower platelet level. Increased invasive procedures before IE and enterococcal endocarditis were found significantly to be higher during the last period (2014-2017).
Conclusion	IE is still a serious and deadly disease in the 21st century. Our data indicate that invasive procedures have been increasing before IE and this increase with associated poor prognosis.
Keywords	Endocarditis; epidemiology; mortality.

Abstract

Amaç	Bu çalışmada, Türkiye'de üçüncü basamak bir hastanede yatan enfektif endokardit (EE) tanılı hastaların klinik özelliklerini, sonuçlarını ve sekiz yıllık dönemdeki değişiklikleri değerlendirmek ve mortalite risk faktörlerini belirlemek amaçlandı.
Gereç ve Yöntem	Çalışmaya kesin EE tanısıyla yatırılarak takip edilen tüm erişkin hastalar dahil edildi. Çalışma verileri toplu şekilde ve iki ardışık dört yıllık dönem şeklinde (2010-2013 ve 2014-2017) analiz edildi.
Bulgular	Çalışmada 72 EE hastası mevcuttu. Erkek/kadın cinsiyet oranı 1,57:1 (44 erkek, 28 kadın) idi. Hastaların ortalama yaşı 48,5±17,6 yıldır. Stafilokoklar en yaygın etken olarak bulundu (%44). Kalp yetmezliği, EE öncesi girişimsel işlem varlığı ve düşük trombosit seviyesi, mortalite için bağımsız risk faktörü olarak bulundu. EE öncesi artan girişimsel işlem varlığı ve enterokokal endokardit, son dönemde (2014-2017) anlamlı olarak daha yüksek bulundu.
Sonuç	EE, 21. yüzyılda hala ciddi ve ölümcül bir hastalıktır. Verilerimiz, enfektif endokardit tanısı öncesinde girişimsel işlemin artmakta olduğunu ve bu durumun kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermektedir.
Anahtar Kelimeler	Endokardit; epidemiyoloji; mortalite.

INTRODUCTION

Infective endocarditis (IE) is a rare but severe infectious disease with increased incidence in recent years.^{1,2} IE is related to high costs because of prolonged hospitalization and can require surgical improvement. Risk factors for IE clinical spectrum have changed in the last decades with increased health care procedures; including intracardiac devices, central venous catheterization, hemodialysis.³⁻⁵ Several studies have noted an increase in the proportion of IE caused by staphylococcal species.^{4,6}

Although blood culture is a major criterion for diagnosis for IE, culture-negative endocarditis remains an important clinical situation.^{2,7} The current in-hospital mortality rate for IE is 15-30%, with one-year mortality approaching 40%.^{1,2,8-11} Despite advances in diagnosis (including imaging techniques such as cardiac CT, F-FDG PET/CT, or leucocytes labeled SPECT/CT and treatment, mortality and several complications rates are still high.²

This study aimed to evaluate the clinical presentations, etiology, echocardiographic findings, outcomes, and changes in characteristics of IE patients in a tertiary hospital in Turkey over 8 years and to identify predictors of mortality.

MATERIALS and METHODS

The ethics committee of the Ankara Numune Training and Research Hospital approved this study design (confirmation date and number: 29.03.2017, 1320/2017). This study was conducted by the principles of the Declaration of Helsinki.

Study design

This study is a retrospective observational cohort study. All adult patients (age \geq 18 years) who were hospitalized in a tertiary hospital in Turkey with a diagnosis of IE between 2010 and 2017 were included in the study.

IE was identified by searching in the main discharge diagnoses of hospitalizations for the ICD-10-CM (Internation-

al Classification of Diseases) codes I33.0(acute and sub-acute endocarditis), I38 (endocarditis, valve unspecified), and I33.9(acute endocarditis, unspecified) in the hospital information management system.

Patients' dead or alive information was obtained from the national death notification system data. Information on 12-month-mortality after the time of admission was obtained using each patient's civil registration number. Centralized registration of death based on the individual civil registration number is unique for Turkey and guarantees a 100% follow-up.

The search identified 94 patients with a diagnosis of IE. All of these patients' clinical records were reviewed. Patients with definite IE according to the modified Duke criteria were included in the study. Twenty-two patients who did not meet the inclusion criteria and/or whose all of the data were not available were excluded. Eventually, 72 patients were included in the study.

Data extraction

Each IE patient extracted data into a data collection form. The following variables were recorded for each patient: age, sex, duration of illness before hospital admission (>1 month), previous antibiotic use (within three months before admission), history of recent medical procedures (including dental, gastrointestinal, genitourinary and central venous catheterization, within six months before admission), underlying cardiac predisposition (congenital heart disease (CHD), chronic rheumatic heart disease (CRHD), or degenerative heart diseases), comorbid conditions before IE (diabetes mellitus, chronic renal failure, coronary artery disease, hypertension, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), being on chronic haemodialysis, malignancy and/or immunosuppression, intravenous drug use (IVDU), admission complaints, physical investigation findings, laboratory values (blood urea nitrogen, serum creatinine, C-reactive protein (CRP), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bil-

irubin, rheumatoid factor, haemoglobin level, platelet and white blood cell (WBC) counts, erythrocyte sedimentation rate (ESR), urinalysis test (hematuria and proteinuria) at the time of diagnosis), blood culture results, echocardiography findings, antimicrobial treatments, surgical interventions, cardiac and extracardiac complications (neurological events, embolism, congestive heart failure, renal failure) and mortality. Mortality was defined as death occurring within 12 months after diagnosis. These data were primarily analyzed in general. Secondarily, all data were evaluated in two periods of 4-year intervals (2010-2013, 2014-2017).

Statistical analyses

Statistical analyses were done using SPSS for Windows version 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Variables were found to be significant ($p < 0.05$). The distribution of continuous variables was investigated with the Kolmogorov-Smirnov test. The significance of the difference between the mean values of the groups was assessed by Student's t-test, variables with a non-normal distribution were compared using the Mann-Whitney U test. The Chi-Square and Fisher's tests were used to compare categorical variables. Factors that might be the most determinative factors of mortality were investigated by multivariate stepwise logistic regression analysis. As a result of univariate analysis, all variables identified as $p < 0.25$ were taken by a multivariable logistic regression model as candidate risk factors. Also, odds ratios, 95% confidence interval, and wald statistics for each variable were calculated.

RESULTS

During this 8-year study period, a total of 72 IE cases (44 males, 28 females) were identified in the study. The mean age of the patients was 48.5 ± 17.6 years. 47 patients (65%) had one or more comorbidities. The most common underlying condition was hypertension (33.3%). Two patients were intravenous drug users. There was no HIV-positive patient in this cohort. Presence of an invasive procedure within six months before the diagnosis of IE was found

in 27 patients (37%). Of all cases, 43 (59.7%) had received a previous course of antibiotic therapy. Forty patients (55.6%) were admitted after one month of the initial signs of illness. Among 72 endocarditis episodes, 25% involved prosthetic valves ($n=18$) and 8.3% ($n=6$) were device-related. The most predisposing cardiac risk factors were CRHD ($n=27$, 37.5%) (Table 1). Seven patients had degenerative and five patients had congenital heart disease. The most frequent symptoms were fever (88.2%), myalgia (79.2%), dyspnea (62.5%) and clinical signs were fever (90.3%), heart murmur (75), and splenomegaly (34.7). The other symptoms and findings of the patients are presented in Table 2.

Echocardiographic features

All patients underwent transthoracic echocardiography (TTE) and half of the patients' transesophageal echocardiography (TOE). Eight patients' TTE's were negative for IE. Seven of these patients had positive TOE. In one patient there was a contraindication therefore TOE couldn't be performed. Valvular involvement was present in 62 patients (86%). Native valve endocarditis was present in 48 patients (67%). Prosthetic valve and pacemaker/ICD endocarditis were seen in 18 patients (25%) and 6 patients (8%), respectively. Mitral (44%) and aortic valves (32%) were infected most commonly. The vegetation was 10 mm more in size in 45 (62.5%) patients and mobile vegetation was observed in 44 (61.1%) patients. Paravalvular complications occurred in 25 (34.7%) patients. Half of the fatal cases had these complications.

Microbiological data and antimicrobial susceptibility

The causative microorganism was identified in 48 patients (66.67%) by positive blood culture. Staphylococci (*S. aureus* $n=14$, coagulase-negative staphylococci (CoNS) $n=7$) were the most isolated microorganisms ($n=21$, 44%), followed by streptococci ($n=12$, 25%) and enterococci ($n=8$, 17.0%). Other microorganisms were identified as two *Candida* spp., two *Brucella* spp., and three gram-negative rods (two *Pseudomonas* spp. and one *E.coli*). The rate

Table 1. Demographic characteristics and predisposing conditions of patients with infective endocarditis.

	Patients who survived (n=46)	Patients who died (n=26)	Total patients (n=72)	p-Value
Age, years	45.1±16.2	54.7±18.7	48.5±17.6	0.025 †
Male gender	27 (58.7%)	17(65.4%)	44 (61.1%)	0.758‡
Total length of hospital stay, days	30 (2-59)	13 (2-78)	25 (2-78)	0.027 ¶
First sign to admission > 1 month	25 (54.3%)	15 (57.7%)	40 (55.6%)	0.978‡
Cardiac risk factors				
Chronic rheumatic heart disease	20 (43.5%)	7 (26.9%)	27 (37.5%)	0.254‡
Prosthetic valve endocarditis	10 (21.7%)	8 (30.8%)	18 (25.0%)	0.571‡
Pacemaker/ICD	6 (13.0%)	0 (0.0%)	6 (8.3%)	0.081\$
Comorbidities	24 (52.2%)	21 (80.8%)	45 (62.5%)	0.031 ‡
Coronary heart diseases	5 (10.9%)	4 (15.4%)	9 (12.5%)	0.714\$
Diabetes mellitus	12 (26.1%)	5 (19.2%)	17 (23.6%)	0.712‡
Hypertension	12 (26.1%)	12 (46.2%)	24 (33.3%)	0.140‡
Chronic renal failure	6 (13.0%)	7 (26.9%)	13 (18.1%)	0.202\$
Chronic haemodialysis	4 (8.7%)	5 (19.2%)	9 (12.5%)	0.269\$
Malignency and/or immuno-suppression	5 (10.9%)	4 (15.4%)	9 (12.5%)	0.714\$
Chronic obstructive lung diseases	3 (6.5%)	1 (3.8%)	4 (5.6%)	>0.999\$
Previous antibiotic use within 90 days	26 (56.5%)	17 (65.4%)	43 (59.7%)	0.627‡
Invasive procedure within 6-month	13 (28.3%)	14 (53.8%)	27 (37.5%)	0.057‡
Central venous catheterization	7 (15.2%)	8 (30.8%)	15 (20.8%)	0.208‡

† Student's t-test, Data is median±SD. ‡ Chi-Square test, Data are n (%). ¶ Mann Whitney U test, Data are median (min-max). \$ Fisher's test, Data are n (%).

Table 2. Presenting symptoms and clinical findings of patients with infective endocarditis.

Symptoms	Number (%)	Findings	Number (%)
Fever	65 (90.3)	Fever	62 (86.1)
Myalgia	57 (79.2)	Heart murmur	54 (75)
Artralgia	20 (27.8)	Petechiae	13 (18)
Lack of appetite	30 (41.7)	Splenomegaly	25 (34.7)
Cough	27 (37.5)	Janeway lesion	4 (5.5)
Dispne	46 (62.5)	Osler nodes	10 (13.8)
Weight loss	10 (13.9)	Roth spot	7 (9.7)
Headache	10 (13.9)	Hematuria	39/57 (54.1)
		Elevated C-reactive protein	67 (93)
		Elevated sedimentation rate	60 (83.3)
		Elevated rheumatoid factor	10/18 (13.9)

of methicillin resistance was 28.6% (4/14) for *S. aureus* strains and 57.1% (4/7) for CoNS strains. Viridians group streptococci were identified in 8 patients, four streptococcus species couldn't be identified. Three streptococcus strains were resistant to penicillin. Among the enterococci, seven species were identified as *Enterococcus faecalis*. One strain identified as *Enterococcus faecium* was resistant to ampicillin and vancomycin.

Treatment

The median length of antibiotic treatment was 23.5 (2-45) days. The most commonly used antibiotic was β -lactams \pm aminoglycosides (n=34, 47.2%). Then respectively, daptomycin \pm aminoglycosides (n=22, 30.6%), vancomycin \pm aminoglycosides \pm rifampicin (n=11, 15.3%), antifungal agents (n=2), rifampicin \pm doxycycline \pm ceftriaxone (n=2) and meropenem (n=1) were used.

Although the surgical intervention was decided for 42 patients (58%), only 15 (20.8%) patients underwent surgery due to contraindication or patient rejection.

Outcome

The median length of hospital stay was 25 days (min-max, 2-78). The hospital stay was significantly longer in the non-fatal group (p=0.027). Clinical complications during hospital stay included: embolic events in 35 (48.6% of patients), congestive heart failure in 22 (30.6% of patients), and renal failure in 22 (30.6%) patients.

Overall, 22 patients (30.6%) were discharged with full recovery. A follow-up of 12 patients (16.7%) continued at the outpatient parenteral antibiotic treatment (OPAT) unit. All of these patients were recovered at the end of treatment. Ten of the patients (13.9%) were referred to another hospital because of surgical intervention. The overall hospital mortality rate was 26.4% (19/72), the 12-month mortality rate was 36.1% (26/72). In the univariate analysis, the parameters that increased mortality were older age, presence of the comorbid condition, left-sided endocardi-

tis, renal and heart failure, embolic event, central nervous system (CNS) emboli and/or infarct, lower thrombocyte count, higher urea, creatinine, and bilirubin levels (Table 1, 3 and 4).

As a result of univariate analyses, all variables identified as $p < 0.25$ were taken by a multivariable logistic regression model as candidate risk factors for mortality. The following parameters were included in logistic regression analysis as age, hypertension, chronic renal failure, the invasive procedure before IE, central venous catheterization, WBC, neutrophils, platelets, hemoglobin, CRP, creatinine, AST, total bilirubin, aortic involvement, paravalvular abscess, perforation, rupture of the leaflet, heart failure, renal failure, cranial emboli and/or infarct, lung embolism. Three factors were independently associated with mortality: Heart failure OR: 29.3 (95% CI: 5.9-145.2, $p < 0.001$), invasive procedure before IE OR: 6.8 (95% CI: 1.5-31.3, $p = 0.013$), lower platelet level OR: 1.1 (95% CI: 1.03- 1.20, $p = 0.003$) (Table 5).

Changes in patients characteristics of IE

Patients characteristics were evaluated in two periods; 2010-2013 (n=28) and 2014-2017 (n=44). Invasive procedure before IE (21.4% vs 47.7%) and enterococcal endocarditis (0.0% vs 48.2%) were significantly more prevalent in patients during 2014-2017 period ($p = 0.046$, $p = 0.019$, respectively). All pacemaker lead infections (n=6) occurred during the last period. The first sign to admission after a month rate was higher in the 2014-2017 period (45.5%, 71.4% respectively). But these conditions were not statistically significant ($p = 0.075$ and $p = 0.055$, respectively). Patients' laboratory, echocardiographic findings, and mortality rates were similar between the two periods. Mortality rates were 39.3% and 34.1% respectively.

DISCUSSION

Table 3. Laboratory findings of patients with infective endocarditis.

	Patients who survived (n=46)	Patients who died (n=26)	Total patients (n=72)
WBC, / μ L	10000 (3100-22600)	12700 (2600-49000)	11300 (2600-49000)
Neutrophils, / μ L	7750 (600-213300)	10900 (100-112000)	8150 (100-213300)
Thrombocyte count, / μ L	240782.6 \pm 80161.8	162038.5 \pm 122101.7	212347.2 \pm 103793.3
Hemoglobin, g/dL	11.2 \pm 2.1	10.4 \pm 2.6	10.9 \pm 2.3
Hematocrit, %	34.0 \pm 6.0	32.1 \pm 7.7	33.28 \pm 6.68
Urea, mg/dL	30.5 (11-232)	80.5 (19-203)	43.5 (11-232)
Creatinine, mg/dL	0.9 (0.3-9.4)	1.9 (0.4-9.0)	1.0 (0.3-9.4)
ALT, U/L	17.5 (3-182)	20.5 (2-267)	19.5 (2-267)
AST, U/L	22 (9-107)	24 (13-169)	22.5 (9-169)
Total bilirubin, mg/dL	0.7 (0.3-2.5)	1.1 (0.3-10.1)	0.7 (0.3-10.1)
CRP, mg/L	62 (2-361)	101 (6-343)	73 (2-361)
Sedimentation, mm/h	48.2 \pm 24.8	42.8 \pm 35.3	46.5 \pm 28.29

† Mann Whitney U test, Data are median (min-max). ‡ Student's t-test, Data are mean \pm SD. WBC: White blood cell, ALT: Alanine aminotransferase, AST: Aspartate aminotransferase, CRP: C-reactive protein.

Table 4. Echocardiographic features, microbiologic etiology, and outcome of patients with infective endocarditis

	Patients who survived (n=46)	Patients who died (n=26)	Total patients (n=72)	p-Value
Left-sided IE	33 (71.7%)	25 (96.2%)	58 (80.6%)	0.028 †
Valvular involvement				
Aortic	11 (23.9%)	12 (46.2%)	23 (31.9%)	0.093†
Mitral	21 (45.7%)	11 (42.3%)	32 (44.4%)	0.978†
Tricuspid	4 (8.7%)	1 (3.8%)	5 (6.9%)	0.647‡
Two valves	1 (2.2%)	2 (7.7%)	3 (4.2%)	0.294‡
Vegetation size of \geq 10mm	31 (67.4%)	14 (53.8%)	45 (62.5%)	0.375†
Mobile vegetation	29 (63.0%)	15 (57.7%)	44 (61.1%)	0.845†
Perivalvular complications	12 (26.1%)	13 (50.0%)	25 (34.7%)	0.074†
Paravalvular abscess	3 (6.5%)	5 (19.2%)	8 (11.1%)	0.128‡
Perforation	1 (2.2%)	4 (15.4%)	5 (6.9%)	0.054‡
Rupture of the leaflet	5 (10.9%)	7 (26.9%)	12 (16.7%)	0.104‡
Complications	21 (45.7%)	23 (88.5%)	44 (61.1%)	<0.001 †
Heart failure	5 (10.9%)	17 (65.4%)	22 (30.6%)	<0.001 †
Renal failure	6 (13.0%)	12 (46.2%)	18 (25.0%)	0.005 †
Embolic events	17 (37.0%)	18 (69.2%)	35 (48.6%)	0.017 †
Cranial embolism and/or in-farct	8 (17.4%)	11 (42.3%)	19 (26.4%)	0.043 †
Lung embolism	5 (10.9%)	7 (26.9%)	12 (16.7%)	0.104‡
Surgery	10 (21.7%)	5 (19.2%)	15 (20.8%)	>0.999†
Microbiology				
Culture negative	15 (32.6%)	9 (34.6%)	24 (33.3%)	>0.999†
Staphylococcus spp.	13 (28.3%)	8 (30.8%)	21 (29.2%)	>0.999†
Streptococcus spp.	9 (19.6%)	3 (11.5%)	12 (16.7%)	0.517‡
Enterococcus spp.	5 (10.9%)	3 (11.5%)	8 (11.1%)	>0.999‡
Other bacteria	4 (8.7%)	3 (11.5%)	7 (9.7%)	0.698‡

† Chi-square test, ‡ Fisher's test. Data are n (%).

Table 5. Predictors of mortality in patients with infective endocarditis.

	Odds ratio	%95 CI		Wald	p-Value
Invasive procedure before IE	6.825	1.488	31.317	6.105	0.013
Lower platelet levels †	1.117	1.039	1.202	8.866	0.003
Heart failure	29.291	5.910	145.159	17.104	<0.001

† Effect on mortality for each decrease of 10000 / μ L.

This study evaluated the epidemiological, clinical presentations in patients with definite IE and estimated the outcomes and changes in characteristics of the disease. Invasive procedures, heart failure, and lower platelet levels were found independent predictors for mortality.

The mean age of this cohort was (48.5 \pm 17.6 years) younger than developed countries, but older than what was reported in the studies from the 1990s in Turkey and developing countries.^{9,10,12-14} Mean age was found closer to the mean age in a multicenter study in Turkey.¹¹ Worldwide, a study has found an increased age among IE patients.⁴ Similar studies conducted in Turkey and around the world have demonstrated that males comprise the vast majority of endocarditis cases; this pattern was also observed in the present study.^{4,15,16} Although chronic rheumatic heart disease has been seen in decreasing rates, it is still a significant etiological manifestation in our country.¹⁷ In Turkey, HIV positivity has been increasing but there was no HIV positive patient and in our cohort.¹⁸ Some studies conducted in the United States have reported an increased IE incidence related to IVDU, but we had only two iv drug users.^{19,20}

Blood culture positivity which one of the major criteria in the diagnosis, was low in this study similar to the studies in Turkey.^{21,22} BCNE (blood culture negative endocarditis) occurs more frequently in developing countries and poses a therapeutic challenge.^{7,23,24} Difficulties to identify the causative microorganism of IE with traditional methods are associated with high BCNE rates. Molecular and serological methods are necessary to identify microorganisms.²⁵ There were no fastidious bacteria such as the HACEK group in this study because blood cultures and molecular methods

were not processed routinely for identification of these. A review has shown that BCNE percentage decreased during the last decade because of improved laboratory techniques and culture methods.⁴ In this study, the BCNE percentage was lower in the period 2014-2017 (27.3%), but this was not statistically significant. As 59.7% of our patients had previous use of antibiotics, we believe this was an important reason for our high number of BCNE (33.3%). Lamas et al. reported that the BCNE rate was 40% and antibiotic use before blood culture collection was 74%.⁷

Staphylococcus aureus was the most frequent causative microorganism in our cohort. A systematic review showed that S. aureus was the most common agent of IE etiology in the world, except for the Asia continent.⁶ A systematic review conducted by Slipczuk et al. demonstrated that staphylococcal and enterococcal IE percentages increased worldwide in the last decade.⁴ In this study, all enterococcal cases (n=8) were seen in years between 2014-2017. Brucellosis is an endemic zoonotic disease in Turkey. Endocarditis may be a more common complication of systemic brucellosis in countries where there is a high prevalence of brucellosis and rheumatic heart disease.²⁶ Surprisingly, in a study that evaluated complications of 700 brucellosis cases, IE was not mentioned.²⁷ Brucella endocarditis was detected in very few patients in some studies which have a small sample size like this study in Turkey.^{22,28} But when the study sample size becomes larger, Brucella endocarditis cases are increased.¹⁷

Antimicrobial resistance was not a major problem in this study. Only three streptococcus isolates were resistant to penicillin. In a previous study, all streptococcus strains

(n=63) isolated from endocarditis cases were sensitive to penicillin.¹⁷ The methicillin resistance rate among *S. aureus* strains (28.6%) is similar to Turkey in general (23%).²⁹ We observed that β -lactams were the most frequently used antimicrobial drugs in our study which is compatible with the resistance profile of microorganisms and current treatment guidelines.²

Surgery is crucial for optimal treatment in complicated IE.³⁰ In this study, despite the planning of surgery in many patients, a minority of the patients were able to undergo surgery for the reason of rejection or contraindication. Surgical treatment has been reported as a protective factor for mortality in recent studies.^{16,17} We did not find any difference in the surgical intervention rate between the fatal and nonfatal groups. In our study, 26.4% of the patients died in hospital, whereas similar studies published in Turkey reported mortality rates of 28.6–33%.^{11,17,21} The mortality rate in our study appears to be generally high and there was no significant difference in mortality between the consecutive periods (39.3%, 34.1% respectively).

In this study, older age was associated with mortality. Korum et al. found that age is the only predictor of mortality in multivariate analysis. In their study health care source of infection, CNS events, and new renal failure were associated with mortality like our study. According to our results, the presence of the comorbid condition, left-sided endocarditis, heart failure, embolic event, lower platelet level, higher urea, creatinine, and bilirubin levels were the other parameters associated with poor prognosis of IE. When looking at the laboratory findings; higher C-reactive protein (CRP), white blood cell count, creatinine, and lower albumin levels were associated with mortality in previous studies.^{13,31,32}

Heart failure, the invasive procedure before IE, and lower platelet levels were independently associated with mortality. The largest study from Turkey has demonstrated that higher platelet and hemoglobin levels were protec-

tive factors against mortality.¹⁷ Numerous studies have shown that heart failure was an independent risk factor of mortality.^{11,13,14} Delahaye et al. reported that septic shock, cerebral hemorrhage, left-sided IE, lower Glasgow coma scale score, higher CRP levels, history of immunosuppression, history of heart failure, and insulin-requiring diabetes mellitus were independent predictors of mortality.¹³ Another study from China has shown that age ≥ 60 years, heart failure, diabetes, and the presence of *Staphylococcus aureus* or gram-negative bacilli were the major risk factors related to death.¹⁴ It was reported half of the patients (52%) develop heart failure in the Indian cohort.³³ In this cohort, there is no relationship between causative agents and mortality. It can be explained by our small sample size and high rate of culture negativity. Siegman-Igra et al. reported that hospital-acquired and healthcare-associated IE cases had more invasive procedures (79%) than community-acquired IE cases (69%).³⁴ It suggests that the importance of health-care acquisition before IE, like this study.

Because increases in the elderly population, increases in chronic illness, and increases in exposure to health care procedures; including dental procedures, intracardiac and vascular devices, hemodialysis, may increase the incidence of endocarditis and disease-related mortality.^{1,2,4} The two periods analysis in this study showed an increase in the invasive procedures before IE and an increasing number of enterococcal cases; on the contrary no improvement in survival. A study from Italy showed an increased health-care exposure similar to this study.¹

In conclusion, IE patients' age is becoming greater in Turkey. Culture-negative IE remains a problem in our country. Invasive procedures before IE was related to mortality. It highlights the importance of non-specific infection control measures in hospitals. The extensive use of invasive procedures can change the spectrum of microorganisms of IE etiology. Because of such changes in IE, prophylaxis, and treatment regimens should be investigated in new studies. Complications such as heart failure or CNS events

are common and lead to higher mortality, so IE cases must be monitored closely and multidisciplinary. IE presents nonspecific symptoms and clinical findings. Because of increased health-related procedures, the diagnosis should be kept in mind in patients who have risk factors or not. Knowledge of local epidemiology and prevalence of IE is required.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was presented at the VII. EKMUD International Congress as an oral presentation in May 2018.

Limitations of the study

This is an observational study of a small group from one center. But our hospital is a tertiary referral center that accepts patients from many parts of Turkey. The study population was collected using ICD-10-CM codes. All patients with endocarditis may not be assessed due to diagnostic deficiencies in the hospital system resulting from user coding mistakes. Because of the retrospective design, some clinical information was limited in patients' files. Microbiological tests other than culture (Coxiella, Bartonella testing... etc.) were applied to very few patients.

Authors' contributions

SK conceived the idea of the study and coordinated the data collection. SK and EA analyzed the data and drafted the manuscript. EA and HB helped in drafting and revising the manuscript. BO, AB, AA participated in data collection and analysis. All authors have read and approved the final manuscript.

The authors declare no conflicts of interest.

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author, [SK], upon request.

Ethical Approval

Ethics committee approval was obtained for this study from Ankara Numune Training and Research Hospital (confirmation date and number: 29.03.2017, 1320/2017). This study was conducted by the principles of the Declaration of Helsinki.

References

1. Cresti A, Chiavarelli M, Scalese M, Nencioni C, Valentini S, Guerrini F, et al. Epidemiological and mortality trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study. *Cardiovascular diagnosis and therapy*. 2017;7(1):27.
2. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis: the task force for the management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *European heart journal*. 2015;36(44):3075-128.
3. Bentata Y. Physiopathological approach to infective endocarditis in chronic hemodialysis patients: left heart versus right heart involvement. *Renal failure*. 2017;39(1):432-9.
4. Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, Romero-Corral A, Yun J, Pressman GS, et al. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. *PLoS one*. 2013;8(12):e82665.
5. Cabell CH, Heidenreich PA, Chu VH, Moore CM, Stryjewski ME, Corey GR, et al. Increasing rates of cardiac device infections among Medicare beneficiaries: 1990–1999. *American heart journal*. 2004;147(4):582-6.
6. Vogkou CT, Vlachogiannis NI, Palaiodimos L, Kousoulis AA. The causative agents in infective endocarditis: a systematic review comprising 33,214 cases. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. 2016;35(8):1227-45.
7. Lamas CC, Fournier P-E, Zappa M, Brandão TJ, Januário-da-Silva CA, Correia MG, et al. Diagnosis of blood culture-negative endocarditis and clinical comparison between blood culture-negative and blood culture-positive cases. *Infection*. 2016;44(4):459-66.
8. Chu VH, Cabell CH, Benjamin Jr DK, Kuniholm EF, Fowler Jr VG, Engemann J, et al. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation*. 2004;109(14):1745-9.
9. Letaief A, Boughzala E, Kaabia N, Ernez S, Abid F, Chaabane TB, et al. Epidemiology of infective endocarditis in Tunisia: a 10-year multicenter retrospective study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2007;11(5):430-3.
10. Rasmussen RV, Snygg-Martin U, Olaison L, Andersson R, Buchholtz K, Larsen CT, et al. One-year mortality in coagulase-negative Staphylococcus and Staphylococcus aureus infective endocarditis. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2009;41(6-7):456-61.
11. Leblebicioğlu H, Yılmaz H, Tasova Y, Alp E, Saba R, Caylan R, et al. Characteristics and analysis of risk factors for mortality in infective endocarditis. *European journal of epidemiology*. 2006;21(1):25-31.
12. Toyoda N, Chikwe J, Itagaki S, Gelijns AC, Adams DH, Egorova NN. Trends in infective endocarditis in California and New York State, 1998–2013. *Jama*. 2017;317(16):1652-60.
13. Delahaye F, Alla F, Béguinot I, Bruneval P, Doco-Lecompte T, Lacassin F, et al. In-hospital mortality of infective endocarditis: prognostic factors and evolution over an 8-year period. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2007;39(10):849-57.
14. Zhu W, Zhang Q, Zhang J. The changing epidemiology and clinical features of infective endocarditis: a retrospective study of 196 episodes in a teaching hospital in China. *BMC cardiovascular disorders*. 2017;17(1):113.
15. Tuğcu A, Yıldırım Türk O, Baytaroğlu C, Kurtoğlu H, Köse O, Sener M, et al. Clinical spectrum, presentation, and risk factors for mortality in infective endocarditis: a review of 68 cases at a tertiary care center in Turkey. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2009;37(1):9-18.
16. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG, Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis—Prospective Cohort Study. *Archives of internal medicine*. 2009;169(5):463-73.
17. Şimşek-Yavuz S, Şensoy A, Kaşıkçıoğlu H, Çeken S, Deniz D, Yavuz A, et al. Infective endocarditis in Turkey: aetiology, clinical features, and analysis of risk factors for mortality in 325 cases. *International Journal of Infectious Diseases*. 2015;30:106-14.
18. Hiv/aids nedir? Available at: http://www.hatam.hacettepe.edu.tr/AIDS_web-2017.pdf [Last accessed February,2020]
19. Wurcel AG, Anderson JE, Chui KK, Skinner S, Knox TA, Snyderman DR, et al., editors. *Increasing infectious endocarditis admissions among young people who inject drugs. Open forum infectious diseases*. 2016; Vol. 3. No. 3. Oxford University Press.
20. Cooper HL, Brady JE, Ciccarone D, Tempalski B, Gostnell K, Friedman SR. Nationwide increase in the number of hospitalizations for illicit injection drug use-related infective endocarditis. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;45(9):1200-3.
21. Elbey MA, Akdağ S, Kalkan ME, Kaya MG, Sayın MR, Karapınar H, et al. A multicenter study on experience of 13 tertiary hospitals in Turkey in patients with infective endocarditis. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2013;13(6):523-7.
22. Sucu M, Davutoğlu V, Özer O, Aksoy M. Epidemiological, clinical and microbiological profile of infective endocarditis in a tertiary hospital in the South-East Anatolia Region. *Congestive heart failure*. 2010;23:31-9.
23. Garg N, Kandpal B, Garg N, Tewari S, Kapoor A, Goel P, et al. Characteristics of infective endocarditis in a developing country—clinical profile and outcome in 192 Indian patients, 1992–2001. *International journal of cardiology*. 2005;98(2):253-60.
24. Xu H, Cai S, Dai H. Characteristics of infective endocarditis in a tertiary hospital in East China. *PLoS one*. 2016;11(11):e0166764.
25. Barrau K, Boulamery A, Imbert G, Casalta J-P, Habib G, Messana T, et al. Causative organisms of infective endocarditis according to host status. *Clinical microbiology and infection*. 2004;10(4):302-8.
26. Cetinkaya Y, Akova M, Akalın H, Aşçıoğlu S, Hayran M, Uzuns Ö, et al. A retrospective review of 228 episodes of infective endocarditis where rheumatic valvular disease is still common. *International journal of antimicrobial agents*. 2001;18(1):1-7.
27. Kayaaslan B, Bastug A, Aydın E, Akinci E, But A, Aslaner H, et al. A long-term survey of brucellosis: Is there any marker to predict the complicated cases? *Infectious Diseases*. 2016;48(3):215-21.
28. Gursul NC, Vardar I, Demirdal T, Gursul E, Ural S, Yesil M. Clinical and microbiological findings of infective endocarditis. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2016;10(05):478-87.
29. Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance. Annual report 2019. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/publications/2019/central-asian-and-european-surveillance-of-antimicrobial-resistance.-annual-report-2019>. [Last accessed February 2020]
30. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; CIR. 0000000000000296.
31. Roca B, Marco JM. Presentation and outcome of infective endocarditis in Spain: a retrospective study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2007;11(3):198-203.
32. Wallace S, Walton B, Kharbada R, Hardy R, Wilson A, Swanton R. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart*. 2002;88(1):53-60.
33. Khanal B, Harish BN, Sethuram KR, Srinivasan S. Infective endocarditis: report of a prospective study in an Indian hospital. *Trop. Doct*. 2002;32(2):83-5.
34. Siegman-Igra Y, Koifman B, Porat R, Porat D, Giladi M. Healthcare associated infective endocarditis: a distinct entity. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2008;40(6-7):474-80.

D Vitamini Eksikliği Olan Yetişkinlerde Paraoksonaz ve Arilesteraz Aktiviteleri

Paraoxonase and Arylesterase Activities In Adults with Vitamin D Deficiency

Filiz Alkan Baylan, Metin Kılınç, Yeliz Doboğlu, Hatice Sağer

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD.

Yazışma Adresi / Correspondence:

Filiz Alkan Baylan

Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş

T: +90 544 470 43 28 E-mail : drfilizalkan@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 12.04.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 05.07.2021

Orcid :

Filiz Alkan Baylan <https://orcid.org/0000-0003-3117-7768>

Metin Kılınç <https://orcid.org/0000-0002-1623-0201>

Yeliz Doboğlu <https://orcid.org/0000-0001-5874-0368>

Hatice Sağer <https://orcid.org/0000-0002-5937-6884>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(3):571-575) DOI: 10.31832/smj.913255

Öz

Amaç	Bu çalışmanın amacı, D vitamini eksikliği olan erişkinlerde oksidatif stres ve kardiyovasküler hastalıklar için risk belirteci olan Paroksonaz (PON), Arilesteraz (ARE) ve Lipoprotein a (Lp (a)) düzeylerini değerlendirmektir.
Gereç ve Yöntemler	Çalışmaya D vitamini eksikliği olan 43 hasta ve benzer demografik özelliklere sahip olan 37 sağlıklı birey dahil edildi. 25 (OH) D'nin 20 ng/mL' nin altında olması D vitamini eksikliği olarak kabul edildi. Gruplar arasında PON-1, ARE enzim aktiviteleri, Lp (a) ve serum lipid düzeyleri karşılaştırıldı.
Bulgular	D vitamini eksikliği olan hastalarda PON aktivitesi sağlıklı kontrol grubuna göre düşük bulundu. Gruplar arasında ARE aktivitesi ve Lp (a) benzer düzeylerdeydi. D vitamini ile PON arasında pozitif yönde bir ilişki gözlemlendi.
Sonuç	D vitamini eksikliği olan grup daha düşük PON-1 aktivitesine sahipti. D vitamini eksikliğini neden olduğu oksidatif stres artışına, LDL düzeylerindeki artış ve HDL düzeyindeki azalma ile birlikte PON-1 aktivitesinin düşüklüğünün neden olabileceği düşünüldü.
Anahtar Kelimeler	D vitamini; Paroksonaz; Arilesteraz; Lipoprotein a

Abstract

Objective	The aim of this study was to evaluate Paroxonase (PON), Arylesterase (ARE) and Lipoprotein a (Lp (a)) levels, which are risk markers for oxidative stress and cardiovascular diseases in adults with vitamin D deficiency.
Materials and Methods	43 patients with vitamin D deficiency and 37 healthy individuals with similar demographic characteristics were included in the study. A 25 (OH) D below 20 ng / mL was considered a vitamin D deficiency. PON-1, ARE enzyme activities, Lp (a) and serum Lipid levels were compared between the groups.
Results	PON activity in patients with vitamin D deficiency was found to be lower than healthy control group. ARE activity and Lp (a) were similar between the groups. A positive correlation was observed between vitamin D and PON.
Conclusion	The vitamin D deficient group had lower PON-1 activity. It was thought that the increase in oxidative stress caused by vitamin D deficiency may be caused by the increase in LDL levels and the decrease in HDL levels together with the decrease in PON-1 activity.
Keywords	Vitamin D; Paroxonase; Arylesterase; Lipoprotein a

GİRİŞ

D vitamini, bir steroid hormon yapısında, yağda çözünen bir vitamindir. Mineral homeostazisinde ve iskelet sisteminde önemli rollere sahiptir. Son yıllarda çeşitli önemli fonksiyonlarının ortaya konmasından sonra D vitamini eksikliğinin (<20 ng/ml) küresel boyutta bir sağlık problemi olarak karşımıza çıktığı görülmektedir.¹ D vitamini eksikliği raşitizm, osteomalazi, osteoporoz gibi kemik hastalıklarının yanında deri hastalıkları, kanser, otoimmün hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklar gibi patolojik durumlarla ilişkilendirilmiştir.²⁻⁵ Pek çok çalışmada, düşük D vitamini ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkinin, D vitamininin lipid düşürücü etkisiyle ilişkili olduğu savunulmuştur.⁶⁻⁸ Aynı zamanda D vitamininin oksidatif strese karşı koruyucu etkisinin olduğu bilinmektedir.^{9,10} Paraoksonaz 1 (PON1), detoksifikasyon dahil önemli fizyolojik fonksiyonlara sahip yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterole bağlı bir enzimdir. Antioksidan özelliklere sahiptir ve karaciğer tarafından sentezlenir. PON1; PON, diazoksonaz ve arilesteraz (ARE) aktivitelerine sahip çok işlevli bir enzimdir. PON1 enzimi, makrofajlardan süperoksit anyon salınımını inhibe ederek LDL oksidasyonunu önler ve okside-LDL (oxLDL) oluşumunu azaltır. Böylece endotel hücrelerde oxLDL'ye bağlı oluşan inflamasyon süreci engellenmiş olur.¹¹ Lipoprotein a (Lp (a)) konsantrasyonları farklı etnik popülasyonlarda büyük ölçüde değişiklik gösterse de¹², koroner kalp hastalıkları için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.^{13,14}

D vitamini eksikliği olan hastalarda PON ve ARE düzeyi, bu tür eksiklikte yer alan altta yatan biyokimyasal mekanizmaları netleştirmeye yardımcı olabilir. Bu çalışmanın amacı, D vitamini eksikliği olan erişkinlerde PON ve ARE enzim aktivitelerini araştırmak, D vitamini eksikliğinin oksidatif stres ve kardiyovasküler hastalıklar için risk belirteci olan PON-1, ARE ve Lp (a) üzerindeki etkilerini değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamıza D vitamini eksikliği olan 43 hasta ve benzer

demografik özelliklere sahip olan 37 sağlıklı birey dahil edildi. Serum 25-hidroksivitamin D [25 (OH) D] seviyeleri Mart-Eylül ayları arasında ölçüldü. 25 (OH) D'nin 20 ng/mL nin altında olması D vitamini eksikliği olarak kabul edildi. Bilinen kardiyovasküler, serebrovasküler hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, akut ya da kronik karaciğer hastalığı, her hangi bir malignitesi, diyabeti olan hastalar ile gebeler, sigara ve alkol kullananlar, D vitamini kullananlar, D vitaminin metabolizması üzerine etki eden lipid ya da glikoz metabolizması üzerine etki eden ilaç kullanımı olanlar çalışmadan dışlandı. Çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu tarafından 14.10.2020 tarih ve 2/357 karar numarası ile onaylandı. Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alındı.

Araştırmaya dahil olan bireylerden en az sekiz saatlik açlık süresi sonrasında rutin tetkikleri için eş zamanlı olarak 10 mL kan alındı. Örnekler 4°C'de 2500 rpm devirde 10 dakika santrifüj edilerek serum ayrıldı. EDTA'lı tüplere alınan kandan ayrılan plazmada 25-OH D vitamini Thermo scientific ultimate 3000 cihazında (Mundelein, USA) ultra HPLC ölçüm yöntemi ile ölçüldü. PON, ARE ve Lp (a) ölçümü için ayrılan serumlar çalışma zamanına kadar -80°C'de saklandı. PON ve ARE (Rel Assay Diagnostic, Mega Tıp, Gaziantep, Turkey) ticari kit kullanılarak kolorimetrik prensiple otomatik analizörde, Lp (a) ise ELİSA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) (Rel Assay Diagnostic, Mega Tıp, Gaziantep, Turkey) ticari kitleri ile kit prosedürlerine uygun şekilde ölçüldü. Serum lipid (total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserid) düzeyleri ise fotometrik yöntemle Roche Cobas C702 cihazında ölçüldü.

Verilerin değerlendirilmesinde değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenlerde 2 grup karşılaştırmaları Student T-Testi, göstermeyen değişkenlerde 2 grup karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi ile gerçekleştirildi. Parametreler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık p<0.05 olarak kabul edildi. İstatistik parametreleri Median (min-max)

ve ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. Veriler IBM SPSS Statistics for Windows (IBM SPSS for Windows version 22, IBM Corporation, Armonk, New York, United States) ile değerlendirildi.

BULGULAR

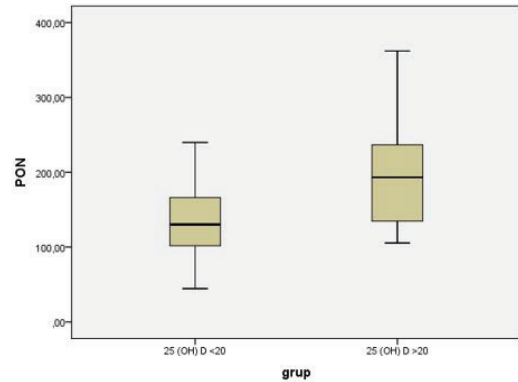
Çalışmadaki D vitamini eksikliği grubunun medyan yaşı 37, kontrol grubunun ise 39 idi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyetleri açısından anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla p=0,689, p=0,241; Tablo 1). PON-1 değerleri D vitamini eksikliği olan grupta 136,88±47,05 U/L iken kontrol grubunda 198,04±69,80 U/L olmak üzere aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. (p <0,001; Tablo 2, Şekil 1). ARE ve Lp (a) değerleri ise hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık göstermedi (sırasıyla p=0,060, p=0,079; Tablo 2). Total Kolesterol ve LDL düzeyleri D vitamini eksikliği grubunda yüksek iken (p<0,001; Tablo 2). HDL düzeyleri düşük bulundu (p=0,042; Tablo 2).

Özellikler	D Vitamini Eksikliği Olan Grup (n=43)	Kontrol Grubu (n=37)	p
Yaş (yıl)	37(20-66)	39(16-69)	0,689*
Cinsiyet n, (%)			
Erkek	7 (16.3)	10 (27)	0,241†
Kadın	36 (83.7)	27 (73)	
*Mann-Whitney U test. (Değerler medyan(minimum-maksimum) olarak ifade edildi.) † Chi-square test			

Çalışmada D vitamini ile PON arasında zayıf düzeyde pozitif yönlü bir ilişki vardı (r=0,351, p=0,001). D vitamini ile Total kolesterol arasında orta düzeyde negatif bir ilişki varken (r=-0,508, p<0,001) D vitaminin ile LDL arasında zayıf düzeyde negatif bir ilişki vardı.(r=-0,347, p=0,002 sırayla) (Tablo 3).

Laboratuvar Parametreleri	D Vitamini Eksikliği olan grup (n=43)	Kontrol grubu (n=37)	P
25(OH) D vitamini (ng/mL)	8,72 (3,00-19,00)	27,00 (21,00-88,00)	<0,001*
Total Kolesterol (mg/dL)	190,00±24,61	158,32±12,57	<0,001*
LDL (mg/dL)	128,00 (73,00-167,00)	95,00 (72,00-164,00)	<0,001*
HDL (mg/dL)	55,00±6,83	59,00±9,37	0,042*
TG (mg/dL)	129,44±41,15	118,73±42,33	0,255
PON (U/L)	136,88±47,05	198,04±69,80	<0,001*
ARE (U/L)	70,79±16,29	63,55±17,71	0,060
Lp (a) (mg/dL)	7,94 (4,59-15,20)	7,35(2,18-10,08)	0,079

Sayısal değişkenler, normallik dağılımına göre ortalama ± standart sapma veya medyan (min-maks) olarak ifade edildi.
Mann Whitney U testi/Student t Testi: α:0.05; * Anlamlı LDL; Düşük-Dansititeli Lipoprotein, HDL; Yüksek-Dansititeli Lipoprotein, TG; Trigliserid, PON; Paroksonaz-1, ARE; Arilesteraz, Lp (a) ; Lipoprotein a



Şekil 1. Çalışma Gruplarının Paraoksonaz Seviyeleri

	25(OH) D Vitamini (ng/mL)	
	r	p
Total Kolesterol (mg/dL)	-0,508	<0,001*
LDL (mg/dL)	-0,347	0,002*
HDL (mg/dL)	0,131	0,248
TG (mg/dL)	-0,030	0,791
PON (U/L)	0,351	0,001*
ARE (U/L)	-0,096	0,396
Lp (a) (mg/dL)	-0,148	0,191

r; Spearman'ın rho korelasyon katsayısı.
LDL; Düşük-Dansititeli Lipoprotein, HDL; Yüksek-Dansititeli Lipoprotein, TG; Trigliserid, PON; Parok-sonaz-1, ARE; Arilesteraz, Lp (a) ; Lipoprotein a

TARTIŞMA

Bu çalışmada D vitamini durumu ile PON, ARE, Lp (a) ve lipid düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. D vitamini eksikliği olan hastalarda PON aktivitesi sağlıklı kontrol grubuna göre düşük iken ARE aktivitesi benzerdi. Gruplar arasında Lp (a) düzeyleri de benzerdi. D vitamini ile PON arasında pozitif bir ilişki gözlemledik.

Oksidatif stresin bir göstergesi olan PON enzimi, LDL oksidasyonunu inhibe eder ve kardiyovasküler hastalıklara karşı korur.^{15,16} Bu enzimin aktivitesi, oksidatif stresin artmasıyla azalır.¹⁷ Tarcın ve arkadaşları D hipovitaminozunda PON aktivitesi ile endotel fonksiyonu arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Bu çalışmada D vitamini tedavisi sonrası PON aktivitesinde bir değişiklik olmasa da, PON aktivitesi ile endotel fonksiyonu arasındaki pozitif korelasyon nedeniyle D vitamininin oksidatif stresi azalttığı savunulmuştur.¹⁸ D vitamini tedavisinden sonra PON ve ARE aktivitelerinde önceki değerlerle herhangi bir değişiklik saptanmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur.¹⁹ Bizim yaptığımız çalışmada daha önceki çalışmaların aksine D vitamini eksikliği olan hastalarda düşük PON-1 seviyeleri ve ayrıca D vitamini ile PON-1 arasında pozitif bir ilişki olduğunu gözlemledik. Daha önce D vitamini takviyesi ile yapılan randomize çalışmalardan elde edilen ilgili bulgular, muhtemelen küçük örnek boyutları, nüfus özelliklerindeki farklılıklar, D vitamini takviyesinin süresi, dozu ve formülasyonu nedeniyle çelişkili olacağı düşünülebilir. Yapılan bir çalışmada normal D vitamini düzeyine sahip olanlara göre D vitamini hipovitaminozu olan tip 2 diyabetik hastalarda serum okside-LDL seviyelerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirtilmiştir.²⁰ Plazma lipoproteinleri ile D vitamini ilişkisini araştırma amaçlı yapılan bir çalışmada da düşük D vitamini; yüksek trigliserid ile ilişkili bulunmuş, total kolesterol, LDL ve HDL düzeyleri açısından D vitamini eksikliği olan grup ile olmayan grup arasında fark bulunamamıştır.²¹ Bu konuda yapılan bir diğer çalışmada da yine D vitamini <25 ng/mL olan grupta yüksek total kolesterol, trigliserid, LDL ve düşük HDL saptanmıştır.²² Bu çalışmalara benzer şekilde olarak

biz de çalışmamızda D vitamini eksikliği olan hasta grubunda daha yüksek total kolesterol ve LDL, daha düşük HDL seviyeleri tespit ettik. HDL seviyesindeki bu düşüklük, HDL' ye bağlı bir enzim olan PON-1 aktivitesindeki azalmayı açıklayabilir. D vitamini takviyesi alınmadan sonra plazma Lp (a) seviyesinde azalma görmüşlerdir.²³ Bu çalışmanın aksine Qoi ve arkadaşları D vitamini ile Lp (a) arasında bir ilişki bulamamışlardır. Lp (a) referans değerleri arasındaki farkın fazla olması dolayısıyla patolojik durumlarda değerlendirmenin kolay olmadığı görülmektedir.²⁴ Çalışmamızın bulguları Qoi ve arkadaşlarının çalışmasındaki bulguları destekler nitelikteydi.

D vitamin düzeyini etkileyebilecek değişik faktörlerin önemli olduğu da bilinmektedir. Bunlar; güneşe maruz kalmama, yetersiz beslenme, cilt rengi, güneş kremi kullanımı, örtülü giysiler, obezite, beslenme alışkanlıkları ve D vitamini takviyesi geçmişi gibi diğer faktörlerdir ve bunlar tarafımızdan değerlendirilemedi.

Sonuç olarak, bu çalışmada, D vitamini eksikliği olan erişkinlerde antioksidan enzimlerden PON-1 aktivitesi kontrollere göre düşük bulunurken, ARE aktivitesinde ve serum Lp (a) düzeylerinde bir değişiklik saptanmamıştır. İleride daha geniş bir çalışma grubu ile çalışmanın planlanması ayrıca D vitamini takviyesi verilip takviye öncesi ve sonrası alınan plazmada D vitamini, PON, ARE ve Lp (a) 'nın ölçümü ile desteklenmesi gerektiğine inanılmaktadır.

Kaynaklar

- Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;144:138–145.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266–281.
- Wadhwa B, Relhan V, Goel K, Kochhar AM, Garg VK. Vitamin D and skin diseases: A review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2015;81(4):344–355.
- Rai V, Agrawal DK. Role of Vitamin D in Cardiovascular Diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(4):1039–1059. doi:10.1016/j.ecl.2017.07.009.
- Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action And Pleiotropic Effects. *Physiol Rev*. 2016;96:365–408.
- Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Prog Lipid Res*. 2011;50:303–312.
- Martins D, Wolf M, Pan D, Zashir A, Tareen N, Thadhani R, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2007;167:1159–1165.
- Zittermann A, Gummert JF, Börgermann J. The role of vitamin D in dyslipidemia and cardiovascular disease. *Curr Pharm Des*. 2011;17:933–942.
- Dong J, Wong SL, Lau CW, Lee HK, Ng CF, Zhang L, et al. Calcitriol protects renovascular function in hypertension by downregulating angiotensin II type 1 receptors and reducing oxidative stress. *Eur Heart J [Internet]*. 2012;33(23):2980–2990. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22267242>
- Berridge MJ. Vitamin D cell signalling in health and disease. *Biochem Biophys Res Commun [Internet]*. 2015;460(1):53–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.01.008>.
- White CR, Anantharamaiah GM. Cholesterol Reduction and Macrophage Function: Role of Paraoxonases. *Curr Opin Lipidol*. 2017;28(5):397–402. doi:10.1097/MOL.0000000000000444.
- Kronenberg F. Prediction of cardiovascular risk by Lp(a) concentrations or genetic variants within the LPA gene region. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2019;14(S1):5–12. doi: 10.1007/s11789-019-00093-5.
- Katsiki N, Al-Rasadi K, Mikhailidis DP. Lipoprotein (a) and Cardiovascular Risk: The Show Must go on. *Curr Med Chem*. 2017;24(10):989–1006. doi: 10.2174/0929867324666170112111948.
- Orsó E, Schmitz G. Lipoprotein(a) and its role in inflammation, atherosclerosis and malignancies. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2017;12:31–37.
- Kowalska K, Socha E, Milnerowicz M. Review: The role of paraoxonase in cardiovascular diseases. *Ann Clin Lab Sci*. Spring. 2015;45(2):226–233.
- Chistiakov DA, Melnichenko AA, Orekhov AN, & Bobryshev YV. Paraoxonase and atherosclerosis-related cardiovascular diseases. *Biochimie*. 2017;132:19–27. doi:10.1016/j.bioci.2016.10.010.
- Azarsiz E, Kayikcioglu M, Payzin S, Yildirim Sözmen E. PON1 activities and oxidative markers of LDL in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2003;91(1):43–51.
- Tarcin O, Yavuz DG, Ozben B, Telli A, Ogunc AV, Yuksel M, et al. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):4023–4030. doi: 10.1210/jc.2008-1212.
- Makariou SE, Elisaf M, Challa A, Tellis C, Tselepis AD, Liberopoulos EN. Effect of combined vitamin D administration plus dietary intervention on oxidative stress markers in patients with metabolic syndrome: A pilot randomized study. *Clin Nutr ESPEN*. 2019;29:198–202. doi:10.1016/j.clnesp.2018.10.004.
- Javanbakht MH, Mohammady H, Fooladsaz K, Razzaghi M, Zarei M, Djalali M. Are serum levels of F2-isoprostane and oxidized-LDL related to vitamin D status in type 2 diabetic patients? A case-control study. *Rep Biochem Mol Biol*. 2016;5:26–32.
- Kim MR, Jeong SJ. Relationship between Vitamin D Level and Lipid Profile in Non-Obese Children. *Metabolites*. 2019 Jun 30;9(7):125.
- Yarparvar A, Elmadfa I, Djazayeri A, Abdollahi Z, Salehi F. The Association of Vitamin D Status with Lipid Profile and Inflammation Biomarkers in Healthy Adolescents. *Nutrients*. 2020;12(2):590. doi: 10.3390/nu12020590.
- Shah-Bidar S, Neyestani TR, Djazayeri A, Eshraghian MR, Houshiarrad A, Gharavi A, et al. Regular consumption of vitamin D-fortified yogurt drink (Doogh) improved endothelial biomarkers in subjects with type 2 diabetes: a randomized double-blind clinical trial. *BMC Med*. 2011;9:125. doi: 10.1186/1741-7015-9-125.
- Ooi EM, Afzal S, Nordestgaard BG. Elevated remnant cholesterol in 25-hydroxyvitamin D deficiency in the general population: Mendelian randomization study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014;7(5):650–658.

Kolistin ve Böbrek Yetmezliği İlişkisi: Tek Merkez Deneyimi

Colistin and Renal Failure: Single Center Experience

Havva Kocayığıt¹, Kezban Özmen Süner², Özge Pekşen³, Halil Kızıllık³, Ali Fuat Erdem³

¹ Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

² Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yoğun bakım

³ Sakarya Üniversitesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD

Yazışma Adresi / Correspondence:

Havva Kocayığıt

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Sakarya

T: +90 542 595 00 20 E-mail : havvakocayigit@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 07.02.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 08.06.2021

Orcid :

Havva Kocayığıt: <https://orcid.org/0000-0002-8719-7031>

Kezban Özmen Süner: <https://orcid.org/0000-0002-9822-4031>

Özge Pekşen: <https://orcid.org/0000-0001-8815-7894>

Halil Kızıllık: <https://orcid.org/0000-0001-9860-0271>

Ali Fuat Erdem: <https://orcid.org/0000-0001-6994-397X>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(3):576-582) DOI: 10.31832/smj.876264

Öz

Amaç	Hastane kaynaklı infeksiyonlar ve bu infeksiyonlara neden olan çoklu ilaç direnci olan gram negatif mikroorganizmalar nedeniyle yoğun bakımlarda kolistin sık kullanılmaktadır. Kolistine bağlı nefrotoksisite sık görülen bir yan etkidir. Bu çalışmada yoğun bakımda kullanılan kolistin nefrotoksisitesine bağlı renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyacı gelişen hastaların genel özelliklerini, tedavilerini ve sonuçlarını incelemeyi amaçladık.
Gereç ve Yöntemler	Her hastanın yaş, cinsiyet, yoğun bakıma yatış tanısı, ek hastalıkları, alınan kültür yerleri ve kültürde üreyen mikroorganizmalar, yoğun bakıma kabul esnasındaki Acute Physiology, Assessment and Chronic Health Evaluation (APACHE II) skoru ve Carlson Comorbidity İndeks (CCI) skorları kaydedildi. Daha sonra hastaların kolistin tedavisine başlandığı gün ve tedavinin sonlandırıldığı gün alınan kan örneklerindeki laboratuvar parametreleri kaydedildi. Ayrıca hastalara yatıştan itibaren kolistin tedavisine başlanma günü, total verilen kolistin dozu, hastaların hemodiyaliz ihtiyacı, toplam yoğun bakım yatış günü ve mortalite oranları kaydedildi. Gruplar arasındaki klinik ve laboratuvar verilere ilişkin farklılıklar istatistiksel olarak değerlendirildi. $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.
Bulgular	Yoğun bakımda kolistin kullanan hastalarda %33 oranında renal replasman tedavisi ihtiyacı geliştiği görüldü. RRT için tedavi öncesi kreatinin değerleri bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır. Bunun dışında hastaların yaşı, APACHE II skorları, kolistin tedavisi öncesi üre ve eGFR değerleri, kolistin tedavi dozu ve total kolistin verilme günü, renal replasman tedavisi ihtiyacı belirlendi.
Sonuç	Kolistin tedavisine bağlı RRT ihtiyacı sık görülmektedir. Tedavi öncesi kreatinin değerleri RRT gelişmesi açısından bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur.
Anahtar Kelimeler	yoğun bakım; kolistin; böbrek yetmezliği

Abstract

Objective	Colistin is frequently used in intensive care units due to gram-negative microorganisms that are multi-drug resistant causing hospital-acquired infections. Colistin-related nephrotoxicity is a common side effect. In this study, we aimed to examine the general characteristics, treatments and outcomes of patients who developed renal replacement therapy (RRT) need due to colistin nephrotoxicity in the intensive care unit.
Materials and Methods	Age, gender, diagnosis of ICU admission, additional diseases, culture locations and microorganisms grown in culture, Acute Physiology, Assessment and Chronic Health Evaluation (APACHE II) score and Carlson Comorbidity Index (CCI) scores were recorded during admission to intensive care unit. Then, the laboratory parameters of the blood samples taken on the day the patients started colistin therapy and the day the treatment was terminated were recorded. In addition, the day of initiation of colistin therapy, total dose of colistin given, hemodialysis need of the patients, total intensive care hospitalization day and mortality rates were recorded. Differences in clinical and laboratory data between groups were evaluated statistically. $p < 0.05$ is considered significant.
Results	It was observed that the need for renal replacement therapy developed in 33% of patients using colistin in the intensive care unit. Pre-treatment creatinine values were determined as independent risk factors for RRT. Apart from this, the age of the patients, APACHE II scores, urea and eGFR values before colistin therapy, colistin treatment dose and total colistin administration day, renal replacement therapy need were determined.
Conclusion	The need for RRT related to colistin therapy is common. Pre-treatment creatine levels were found to be an independent risk factor for the development of RRT.
Keywords	: intensive care; colistin; renal failure

GİRİŞ

Hastane kaynaklı enfeksiyonlar, hastanın hastaneye yatış nedeninden bağımsız olarak morbidite ve mortalitesini artıran önemli komplikasyonlardandır. Ayrıca hastanede kalış süresini uzatıp ek tedavilere neden olarak yatış maliyetini de artırırlar. Hastanelerin yoğun bakım üniteleri (YBÜ) hastane geneline göre dirençli mikroorganizmaların daha çok izole edildiği birimlerdir. Hastane genelinde hastane enfeksiyon insidansı %5-10 iken YBÜ’nde bu oran %20-25 olarak bildirilmektedir.^{1,2}

Hastane kaynaklı enfeksiyonlar ve bu enfeksiyonlara neden olan gram negatif bakterilerin sıklığı giderek artmaktadır. Bu enfeksiyonlarda yaşanan en büyük problem çoklu ilaç direnci nedeniyle tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması ve bunun sonucunda morbidite ve mortalitenin artmasıdır.³ Çoklu ilaç direnci gösteren mikroorganizmalara karşı tek alternatif olan kolistinyoğun bakımlarda sık kullanılmaktadır.

1947’de İngiltere’de *Bacilluspolymyxa* kültürlerinden çeşitli polimiksinler elde edilmiştir.⁴ Bunlardan sadece polimiksin B ve E terapötik değere sahip bulunmuşlar. Daha sonra polimiksin-E diğer adıyla kolistin elde edilmiştir.⁵ Kolistin, kolimetat sodyum veya kolistin sülfat olarak da bilinir. Kolistin, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella*, *Shigella*, *Citrobacter* türleri, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Morganella morganii* ve *Haemophilus influenzae* dahil olmak üzere çoğu gram-negatif organizmaya karşı aktiviteye sahiptir.⁶ 1960’larda kolitsin kullanılmaya başlandıktan sonra nefrotoksisiteye neden olması sebebiyle 1980’lerde terk edilmiştir. Günümüzde çoklu ilaç direnci gösteren mikroorganizmalarda artış ve bu mikroorganizmalara karşı tek alternatif olması nedeni ile kolitsin kullanımı yeniden gündeme gelmiştir. Yapılan retrospektif çalışmalarda, yoğun bakım hastalarında kolistine bağlı nefrotoksisite oranları %31-61 gibi geniş bir aralıkta yer almaktadır.⁷⁻¹³

Bu çalışmada yoğun bakımda çoklu ilaç direnci gösteren

mikroorganizmalara bağlı enfeksiyonların tedavisinde kullanılan kolistin nefrotoksisitesine bağlı RRT ihtiyacı gelişen hastaların genel özelliklerini, tedavilerini ve sonuçlarını incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız kesitsel tanımlayıcı çalışma olup Sakarya Üniversitesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurul onayı (tarih:09.11.2020 no:611) ardından, Ocak 2019 ile Aralık 2019 yılları arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi’nde kolistin tedavisi almış olan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya dahile dilme kriterleri 18-80 yaş arası, anestezi yoğun bakım ünitesi yatış sürecinde kolistin (Colimycin®, KoçakFarma, İstanbul, Türkiye) tedavisi almış olan hastalar olarak belirlendi. Kolistin tedavisi öncesinde kronik böbrek yetmezliği olan veya kolistin tedavisi öncesinde akut böbrek yetmezliği gelişen hastalar, kolistin tedavisi alırken eksitus olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastanemizde rutin olarak RRT başlanması için Leite ve arkadaşlarının 2013’te yayınladıkları AKIN kriterleri kullanılmaktadır. Buna göre: Üremik semptomlar ile birlikte azotemi (BUN>150 mg/ dL), Medikal tedaviye dirençli hiperkalemi (K > 5,5 mEq/L), Arteriyel pH < 7,2 ve Serum bikarbonat < 16 mEq/L ve İdrar çıkışı < 100 ml/12 saat veya Diüretik dirençli oligoanüri varsa hastalara RRT tedavisi başlanır.¹⁴

Her hastanın yaş, cinsiyet, yoğun bakıma yatış tanısı, ek hastalıkları, alınan kültür yerleri ve kültürde üreyen mikroorganizmalar, yoğun bakıma kabul esnasındaki APACHE II skoru ve CCI skorları kaydedildi. Daha sonra hastaların kolistin tedavisine başlandığı gün ve tedavinin sonlandırıldığı gün alınan kan örneklerindeki laboratuvar parametreleri kaydedildi. Ayrıca hastalara yatıştan itibaren kolistin tedavisine başlanma günü, total verilen kolistin dozu, hastaların hemodiyaliz ihtiyacı, toplam yoğun bakım yatış günü ve mortalite oranları kaydedildi. Daha sonra değerlendirilen bu parametrelerin renal replasman tedavisi ihtiyacı açısından risk faktörü olup olmaması bi-

nary logistic regresyon analizi ile değerlendirildi.

İstatistiksel analiz

IBM SPSS Statistics 22 programı kullanılarak istatistiksel incelemeler yapıldı. Sayısal değişkenlerin dağılımı Kolmogorovsmirnov ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler için veriler sayı, yüzde olarak belirtilirken sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya median (interquartil range) olarak belirtildi. Kategorik değişkenler için ki-kare ve Fisher'sexact test kullanıldı. Dağılımı normal olan sürekli değişkenler Student T-Test ile, dağılımı normal olmayan sürekli değişkenler Mann whitney-U test ile karşılaştırıldı. Bağımsız değişkenlerin akut böbrek yetmezliği üzerine olan etkilerini değerlendirmek için binary lojistik regresyon testi uygulandı. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma tarihleri arasında toplam 69 hastaya kolistin tedavisinin uygulandığı saptandı. Bu hastalardan 6'sı kolistin tedavisi öncesinde renalreplasman tedavisi aldığı, 3 hastanın RRT başlandıktan sonra ilk 24 saat içinde eksitus olduğu görüldü ve kriterlere uyan 60 hastanın verileri analiz edildi.

Yoğun bakımda takip edilmiş olan 60 hastanın yaş ortalaması $61,1 \pm 19,2$ olarak saptandı. Hastaların 32 (53,3%)'sinin kadın, 28 (46,7%)'inin erkek olduğu görüldü. Hastaların yoğun bakım yatış nedenleri arasında postresüsitasyon sendromu (28,3%), sepsis (20,0%) ve pnömoni (18,3%) en sık nedenler olup, en sık eşlik eden komorbiditeler diyabetes mellitus (18,3%), hipertansiyon (16,7%) ve koroner arter hastalığı (15,0%) idi. Hastalardan alınan örneklerdeki üremeler değerlendirildiğinde trakeal aspiratta üreme 18 (30,0%) hastada, kanda üreme 16 (26,7%) hastada, santal venöz kataterde üreme 10 (16,7%) hastada saptandı. Üreyen mikroorganizmalar arasında 24 (40%) hastada Acinetobacter baumannii, 14 (23,3%) hastada Klebsiella pneumoniae, 8 (13,3%) hastada Pseudomonas aeruginosa üremesi olduğu görüldü. Hastaların yoğun bakımlara yatış

şında değerlendirilen APACHE II skorları ortalaması $23,0 \pm 9,2$, CCI skoru ortancası 4 [1-6] olarak saptandı (Tablo 1).

Tablo 1. Kolistin Tedavisi Uygulanmış Olan Hastaların Demografik verileri (n=60)	
Yaş, (yıl)	61,1 \pm 19,2
Cinsiyet	
Kadın	32 (53,3%)
Erkek	28 (46,7%)
Ek hastalık	
Diyabetes mellitus	11 (18,3%)
Hipertansiyon	10 (16,7%)
Koroner arter hastalığı	9 (15,0%)
Malignite	3 (5,1%)
Konjestif kalp yetmezliği	3 (5,1%)
Serebrovasküler hastalık	4 (6,8%)
KOAH	4 (6,8%)
Etyoloji	
PostCPR	17 (28,3%)
Sepsis	12 (20,0%)
Pnömoni	11 (18,3%)
Travma	8 (13,3%)
Postoperatif	7 (11,7%)
İnme	4 (6,7%)
Pulmoner Emboli	1 (1,7%)
Üreme yeri	
Trakeal aspirat	18 (30,0%)
Kan	16 (26,7%)
Katater	10 (16,7%)
İdrar	2 (3,3%)
Yara yeri	3 (5,0%)
Üreyen mikroorganizmalar	
Acinetobacter baumannii	24 (40%)
Klebsiella pneumoniae	14 (23,3%)
Pseudomonas aeruginosa	8 (13,3%)
Staphylococcus aureus	1 (1,7%)
Proteus	2 (3,3%)
Diğerleri	11 (18,3%)
APACHE II	23,0 \pm 9,2
CCI	4 [1-6]
APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation CCI: Carlson Comorbidity index. Ort \pm SS, Ortanca [Q1-Q3], n (%).	

Kolistin tedavisi öncesi ve tedavi sonrası hemogram ve biyokimyasal parametreleri değerlendirildiğinde hemoglobin, beyaz küre, nötrofil, lenfosit ve platelet sayılarında bir değişiklik gözlenmedi. Fakat hastaların kolistin tedavisi sonrası kreatin ve eGFR değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüklük olduğu görüldü (p<0,01) (Tablo 2).

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Hemoglobin, g/dL	8,8 ± 1,2	8,5 ± 0,9	0,223
Beyaz küre, x109/mL	12,9 ± 7,2	12,8 ± 6,8	0,916
Nötrofil, x109/mL	10,7 ± 6,7	10,5 ± 6,3	0,787
Lenfosit, x109/mL	1,2 ± 0,8	1,3 ± 0,9	0,478
Platelet, x109/mL	256 ± 159	253 ± 162	0,907
Üre, mg/dL	57 [38 -132]	77 [48 - 150]	0,067
Kreatin, mg/dL	0,6 [0,4-1,1]	1,4 [0,8 -2,4]	0,000*
eGFR	93,5 [59-127]	52 [25-91]	0,000*

eGFR: Glomerülerfiltrasyon hızı p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Ort ± SS, Ortanca [Q1-Q3].

Yoğun bakım yatışı sonrası kolistin tedavisi başlanma günü 19 [10-39], total kolistin verilme dozu 3000 [1950 - 3900] ve toplam kolistin verilme günü 10 [6 -13] olarak saptandı. Hastaların 15 (25,0%)'i hemodiyalizasyon,

9 (15,0%)'u sürekli renal replasman tedavisi (4 hasta hem hemodiyalizasyon hem sürekli renal replasman tedavisi tedavisi almıştır.) olmak üzere 20 (33,3%) hasta renal replasman tedavisi uygulandığı görüldü. Hastaların 34 (%56,7)'ünde vazopressör tedavisi ihtiyacı mevcut olup toplam yoğun bakım yatış süresi 44 (26-69) gün idi. Hastaların 36 (60%)'sının eksitus olduğu saptandı (Tablo 3) RRT alan ve almayan hastalar kolistin verilme dozları ve süreleri açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı fark bulunamazken mortalite açısından değerlendirildiğinde RRT tedavisi alan grubun mortalitesinin RRT tedavisi almayan gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (p=0,029).

Renal replasman tedavisi için hastaların kolistin tedavisi öncesi kreatinin değerleri bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır [p=0,048, OR:2,3 %95 güven aralığı: 1,025-98,528]. Bunun dışında hastaların yaşı, APACHE II değerleri, CCI skorları, kolistin tedavisi öncesi üre ve eGFR değerleri, kolistin tedavi dozu ve total kolistin verilme günü renal replasman tedavisi ihtiyacı için bağımsız risk faktörü olarak saptanmamıştır.

	n=60	Diyaliz (+) n=20	Diyaliz (-) n=40	p
Kolistin başlanma günü	19 [10-39]	23 [15-59]	19 [9,5-36,5]	0,319
Total verilen kolistin dozu (mg)	3000 [1950 - 3900]	3000 [1950-3600]	3000 [1650-3900]	0,711
Total kolistin verilme günü	10 [6 -13]	10 [6-14]	10 [5-12,5]	0,948
Vazopressör tedavi, n(%)	34 (56,7)	13 (65)	21 (56,8)	0,123
Diyaliz, n (%)				
HDF	15 (25,0%)	15 (25,0%)		
SRRT	9 (15,0%)	9 (15,0%)	-	-
Toplam	20 (33,3%)#	20 (33,3%)#		
Yoğun bakım yatış süresi (gün)	44 [26-69]	64 [34-98]	40 [25-68]	0,071
Mortalite, n(%)	36 (60)	16 (80)	20 (50)	0,029*

HDF: Hemodiyalizasyon. SRRT: sürekli renal replasman tedavisi. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. # 4 hastaya hem HDF hem CRRT uygulanmıştır. Ort ± SS, Ortanca [Q1-Q3], n (%).

Tablo 4. RRT için Binary logistic regresyon analizi ile risk faktörleri analizi

	Exp (B) (oddsratio)	%95 güven aralığı	P
Yaş (yıl)	0,093	0,980-1,230	0,106
APACHE II	0,045	0,957-1,145	0,322
CCI	0,275	0,367-1,571	0,458
Tedavi öncesi üre değerleri	0,003	0,973-1,034	0,834
Tedavi öncesi kreatinin değerleri	2,307	1,025-98,528	0,048*
Tedavi öncesi eGFR değerleri	0,017	0,985-1,051	0,297
Yatış sonrası kolistin verilme günü	0,588	0,922-1,062	0,770
Total kolistin dozu	0,002	0,998-1,006	0,312
Total kolistin verilme günü	0,011	0,156-1,977	0,364
Yoğun bakım yatış günü	0,021	0,956-1,090	0,539

Binary lojistik regresyon. APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation CCI: Carlson Comorbidity index. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

TARTIŞMA

Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar, hastanede klinik tablosu en ağır seyreden, invaziv girişimlerin çok uygulandığı, parenteral antibiyotiklerin en çok kullanıldığı ve hastanede yatış süresi en fazla olan hastalardır. Bu nedenle çoklu ilaç direnci olan mikroorganizmalara bağlı enfeksiyon oranları bu ünitelerde yüksektir. Bu enfeksiyonların tedavisi oldukça zordur. Çoklu ilaç direnci olan mikroorganizmalara bağlı enfeksiyonların tedavisinde, kolistin tek alternatif olması nedeniyle son yıllarda yoğun bakımlarda sık kullanılmaya başlanmıştır. Ancak kolistine bağlı gelişen nefrotoksisite mortaliteyi artıran önemli bir sorundur. Katyonik bir peptid olan kolistin, gram-negatif bakterilerin dış membranında bulunan ve anyonik yapıda olan lipopolisakkaridlere bağlanır ve lipopolisakkarid moleküllerini stabil halde tutan divalent katyonların (Ca²⁺, Mg²⁺) yerini değiştirir. Dış membranda bozulma ve permeabilite artışına neden olarak bakteriyi öldürür.¹⁵⁻¹⁷ Ek olarak kolistin, lipopolisakkaridinlipid A kısmına bağlanarak endotoksinin etkisini bloke eder. Kolistin böbrekten atılırken tübüler reabsorpsiyona uğrar, bu sırada gerçekleşen konsantrasyon artışının nefrotoksisiteden sorumlu olduğu düşünülmektedir.¹⁸

Çalışmalarda kolistine bağlı nefrotoksisite tanımlaması ve sınıflaması Rife kriterlerine göre yapılmıştır.¹⁹ Çalışmamızda yoğun bakım hastalarında kolistine bağlı nefrotok-

sisite, akut renal hasar olarak değil akut böbrek yetmezliği açısından değerlendirilmiş olup hastalar RRT ihtiyacı gelişip gelişmemesine göre değerlendirilmiştir ve hastanemizde RRT endikasyonu RİFLE kriterleri ile konulmaktadır.

Çalışma tarihleri arasında toplam 69 hastaya kolistin tedavisinin uygulandığı saptandı. Bu hastalardan kriterlere uygun olan 60 hastanın verileri analiz edildi. Bunların 20 (33.3%)'sine RRT uygulandığı görüldü. Literatürde yoğun bakım hastaları arasında yapılmış olan çalışmalarda da benzer oranlarda nefrotoksisite ile karşılaşıldığı gözlemlendi. İnci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 26 yoğun bakım hastasının %18.7'sinde kolistine bağlı akut böbrek yetmezliği geliştiği¹⁸, benzer şekilde Pogue ve arkadaşlarının hastanede yatan 126 hasta ile yaptığı bir çalışmada da %17 oranında akut böbrek yetmezliği geliştiği bildirilmiştir.⁸ Bizim çalışmamızda nefrotoksisite gelişme oranlarının daha yüksek olmasının nedeninin yoğun bakımımızın 3. Basamak oluşu nedeniyle comorbiditesi daha çok olan, daha düşük hastaların takip edilmesi olduğu görüşündeyiz.

Farklı çalışmalarda kolistine bağlı nefrotoksisite gelişmesi verilen kolistin dozu, ileri yaş kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve diabetes mellitus varlığı ile ilişkilendirilmiştir.¹⁷⁻¹⁹ Bizim çalışmamızda renal replasman ihtiyacı ile yaş, CCI, kolistin dozu, ilacın verilme süresi, yoğun bakım yatış

günü arasında ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda RRT için sadece tedavi öncesi kreatin değerleri bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Önceki çalışmaların aksine Aydoğan ve arkadaşları da bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak ileri yaşla nefrotoksisite arasında ilişki saptamamışlardır.²⁰ Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak kolistin, en sık *Acinetobacter baumannii* üremesine bağlı hastane infeksiyonu nedeniyle kullanılmıştır.²¹⁻²³ Bunu *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* üremeleri sırasıyla takip etmektedir. Yoğun bakımda pek çok etyolojik nedene bağlı hastalar yatmakta olup yatış süresi boyunca pek çok faktör renal yetmezlik ve mortalite ile ilişkili olabilmesi çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarıdır.

Sonuç olarak yoğun bakımlarda artan kolistin kullanımı ile birlikte artan nefrotroksisite önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Çoklu ilaç direnci olan mikroorganizmaların kontrolünün sağlanması ve kolistin kullanımının azaltılması için yoğun bakımlarda enfeksiyon kontrol kurallarına uyulması önemlidir. Ayrıca kolistin tedavisi alan hastaların yakın takibi ve nefrotoksisiteye neden olabilecek diğer tedavilerinin kesilmesi veya doz ayarlanması kolistine bağlı gelişen akut böbrek yetmezliği riskini azaltabilir.

Çalışma Sakarya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 09.11.2020 tarihli 611 numaralı onayı ile Helsinki Deklerasyonuna uyularak yapılmıştır.

Kaynaklar

1. Platt R, Goldman RA, Hopkms C. Epidemiology of nosocomial infections. *Infectious Diseases*. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds. Philadelphia: WB Saunders Company; 1992. p. 96-106.
2. Larsen AR. Nosocomial infections. In: Hoeprih PD, Jordan MC, eds. *Infectious Disease 4th ed* Philedelphi: J.B.Lippincott Company, 35-40, 1989
3. Usluer G. 21.Yüzyılda hastane enfeksiyonları: neredeyiz? *Türkiye Klinikleri Enfeksiyon Hastalıkları Özel Sayısı* 2010;3(1):1-4.
4. Li J, Nation RL, Milne RW, Turnidge JD, Coulthard K. Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents*. 2005 Jan;25(1):11-25.
5. Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: The revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1333-41.
6. Akajagbor DS, Wilson SL, Shere-Wolfe KD, Dakum P, Charurat ME, Gilliam BL. Higher incidence of acute kidney injury with intravenous colistimethate sodium compared with polymyxin B in critically ill patients at a tertiary care medical center. *Clin Infect Dis*. 2013 Nov;57(9):1300-3.
7. Rigatto MH, Behle TE, Falci DR, et al. Risk factors for acute kidney injury (AKI) in patients treated with polymyxin B and influence of AKI on mortality: a multicentre prospective cohort study. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2015 May;70(5):1552-1557.
8. Pogue JM, Lee J, Marchaim D, Yee V, Zhao JJ, Chopra T, Lephari P, Kaye KS. Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. *Clin Infect Dis*. 2011 Nov;53(9):879-84.
9. Garonzik SM, Li J, Thamlitkul V, Paterson DL, Shoham S, Jacob J, Silveira FP, Forrest A, Nation RL. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Jul;55(7):3284-94.
10. Kubin CJ, Ellman TM, Phadke V, Haynes LJ, Calfee DP, Yin MT. Incidence and predictors of acute kidney injury associated with intravenous polymyxin B therapy. *J Infect*. 2012 Jul;65(1):80-7.
11. Kwon JA, Lee JE, Huh W, Peck KR, Kim YG, Kim DJ, Oh HY. Predictors of acute kidney injury associated with intravenous colistin treatment. *Int J Antimicrob Agents*. 2010 May;35(5):473-7.
12. Deryke CA, Crawford AJ, Uddin N, Wallace MR. Colistin dosing and nephrotoxicity in a large community teaching hospital. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Oct;54(10):4503-5.
13. Giamarellou H. Multidrug-resistant Gram-negative bacteria: how to treat and for how long. *Int J Antimicrob Agents*. 2010 Dec;36 Suppl 2:S50-4.
14. Leite TT, Macedo E, Pereira SM, et al. Timing of renal replacement therapy initiation by AKIN classification system. *Critical Care* 2013; 17: R62.
15. Li J, Turnidge J, Milne R, Nation RL, Coulthard K. In vitro pharmacodynamic properties of colistin and colistin methanesulfonate against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001 Mar;45(3):781-5.
16. Vaara M. Polymyxins and their novel derivatives. *Curr Opin Microbiol*. 2010 Oct;13(5):574-81.
17. Rocco M, Montini L, Alessandri E, Venditti M, Laderchi A, De Pascale G, Raponi G, Vitale M, Pietropaoli P, Antonelli M. Risk factors for acute kidney injury in critically ill patients receiving high intravenous doses of colistin methanesulfonate and/or other nephrotoxic antibiotics: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2013 Aug 14;17(4)
18. İnci A, Tokar MK, Bicer IG, Derbent A, Salihoglu Z. Determination of colistin-related nephrotoxicity and risk factors in intensive care unit. *North Clin Istanb*. 2018 Apr 11;5(2):120-124.
19. Koksall I, Kaya S, Gencalioglu E, Yilmaz G. Evaluation of Risk Factors for Intravenous Colistin Use-related Nephrotoxicity. *Oman Med J*. 2016 Jul;31(4):318-21.
20. Aydoğan BB, Yıldırım F, Zerman A, Gönderen K, Türkoğlu M, Aygencel G. Colistin nephrotoxicity in the ICU: Is it different in the geriatric patients? *Aging Clin Exp Res*. 2018 Jun;30(6):573-580.
21. Demirtürk N, Demir S, Aşçı Z, Doğan N. Evaluation of renal functions in patients treated with colistin. *Nobel Med* 2016; 12: 74-8
22. Kaya M, Tunçel YI, Kuru RN, Mentş S, Ünver S, Çeken S, et al. Retrospective Evaluation of Colistin Associated Nephrotoxicity at Oncology Hospital Intensive Care Unit. *J Turk Soc Intens Care*. 2014;12:51-6.
23. İnci A, Karabay A, Erus S, Demiraran Y. Nosocomial Infections and Associated Risk Factors in Geriatric Patients in the Intensive Care Unit. *Eurasian J Emerg Med*. 2016;15:177-80.

Siber Zorbalık Üçgeni Ölçeği: Geçerlilik ve Güvenirlik Çalışması

Cyber Bullying Triangle Scale: Validity and Reliability Study

Emine Zahide Özdemir, Murat Bektaş

Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı

Yazışma Adresi / Correspondence:

Emine Zahide Özdemir

Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, İnciraltı, 35340/, İzmir, TÜRKİYE

T: +90 232 412 47 91 E-mail : zahide.ozdemir@deu.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 09.11.2020 Kabul Tarihi / Accepte: 07.07.2021

Orcid :

Emine Zahide Özdemir <https://orcid.org/0000-0002-4292-8849>

Murat Bektaş <https://orcid.org/0000-0003-3327-8204>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(3):583-592) DOI: 10.31832/smj.823355

Öz

Amaç	Siber zorbalık, çevrimiçi iletişimin kullanımıyla çocukların sağlığını olumsuz etkileme potansiyeli olan riskli bir durumdur. Bu ölçek siber zorba ve siber kurban olma durumlarını ölçmenin yanı sıra siber seyirci olma durumunu da ele almaktadır. Siber seyirci alt boyutunun ölçülebilmesinin, problemin kapsamlı bir şekilde tanımlanmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Bu çalışma, Siber Zorbalık Üçgeni Ölçeği'ni Türkçe'ye uyarlamak ve psikometrik özelliklerini incelemek amacıyla yapılmıştır.
Gereç ve Yöntemler	Bu çalışma, tanımlayıcı, korelasyonel ve metodolojik desendir. Nisan 2019-Eylül 2019 tarihleri arasında 9-17 yaş aralığındaki 1256 çocuk ile gerçekleştirilmiştir. Veri toplama aşamasında sosyodemografik form ve Siber Zorbalık Üçgeni Ölçeği kullanılarak toplanmıştır. Açıklayıcı ve doğrulayıcı faktör analizleri, Cronbach alfa ve madde toplam puanı analiz edilmiştir.
Bulgular	Ölçek, 35 madde ve üç alt boyuttan oluşmaktadır. Üç alt ölçeğin, toplam varyansın %35'ini açıkladığı bulunmuştur. Açıklayıcı Faktör yükleri birinci alt boyut için 0,41-0,66, ikinci alt boyut için 0,38-0,64 ve üçüncü alt boyut için 0,64-0,73 arasındadır. Ölçeğin toplamı için Cronbach alfa katsayısı 0,87, alt ölçekler için; siber kurban 0,66, siber zorba 0,80 ve siber seyirci için 0,87'dir.
Sonuç	Siber Zorbalık Üçgeni Ölçeği, Türk kültüründeki çocuk örneklemi için geçerli ve güvenilir psikometrik özellikleri göstermektedir. Bu ölçek, çocukların deneyimlerini üç boyutlu ele alarak kapsamlı bir şekilde değerlendirebilir. Koruyucu ve önleyici çalışmalar için yön gösterici nitelikte olacağı düşünülmektedir.
Anahtar Kelimeler	Siber zorba; Siber kurban; Siber seyirci; Çocuk.

Abstract

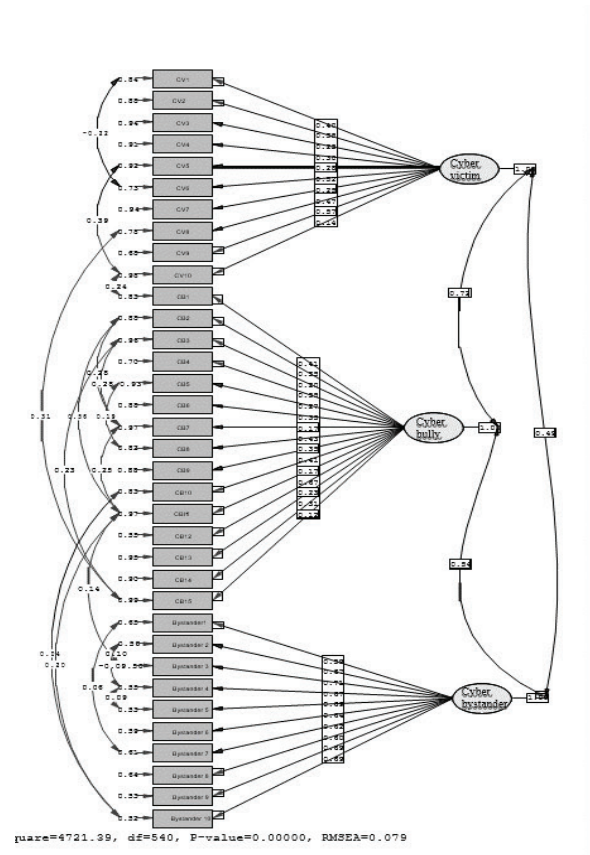
Objective	Cyberbullying is a risky situation that can negatively affect children's health through online communication. In addition to measuring cyberbully and cyber victim status, this scale also handles the cyber bystander status. It is thought that the cyber bystander sub-dimension measurement will contribute to the comprehensive definition of the problem. This study conducts to adopt the Cyber Bullying Triangle Scale to Turkish and examine its psychometric properties.
Materials and Methods	This study is descriptive, correlational, and methodological design. It conducts between April 2019 and September 2019 with 1256 children between 9 and 17. During the data collection phase, the sociodemographic form and Cyber Bullying Triangle Scale were used. Explanatory and confirmatory factor analyses, Cronbach alpha, and total item scores were analyzed
Results	The scale consists of 35 items and three sub-dimensions. It found that three subscales explained 35% of the total variance. Explanatory Factor loads are between 0.41-0.66 for the first sub-dimension, 0.38-0.64 for the second sub-dimension, and 0.64-0.73 for the third sub-dimension. The Cronbach alpha coefficient for the scale's total is 0.87 for the subscales, 0.66 for the cyber victim, 0.80 for the cyberbully, and 0.87 for the cyber bystander.
Conclusion	Cyber Bullying Triangle Scale shows valid and reliable psychometric properties for the sample of children in Turkish culture. This scale can comprehensively evaluate children's experiences by considering them in three dimensions. It is thought to be a guide for preventive and protective interventions.
Keywords	Cyberbully; Cyber victim; Cyber bystander; Child.

GİRİŞ

İnternet ortamında iletişim var olduğu sürece siber zorbalık yaşanması kaçınılmaz bir durumdur.^{1,2} Siber zorbalık, teknolojik araçlarla bir kişiye kasıtlı ve tekrarlayıcı biçimde zarar verme olarak tanımlanmaktadır.^{3,4} Zorbaliğın farklı bir formu olan siber zorbalık olgusunda geleneksel zorbalığın aksine, sanal ortamın doğası gereği siber zorba/zorbaların kim olduğu gizli kalabilmektedir. Siber mekandaki zorbalık, internet ortamındaki kişiler tarafından her zaman erişilebilir olabileceğinden zamandan ve mekandan bağımsız olarak kurbanı zarar verebilmektedir. Bu özellikler göz önüne alındığında, siber zorbalık geleneksel zorbalıktan önemli ölçüde farklıdır.^{5,6}

Güncel literatür incelendiğinde, tüm dünyada görülen siber zorbalığın çocuklar ve gençler arasında yaygın ve dikkate değer bir problem olduğu görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 2007 – 2019 yılları arasında ortaokul ve lise öğrencileri ile yapılan 11 çalışmanın incelendiği raporda öğrencilerin %16'sı yaşamlarının bir döneminde siber zorbalık yaptığını, %28'i ise siber kurban olduklarını ifade etmişlerdir.⁷ Amerika'da yapılan başka bir araştırma raporuna göre ise, 13-17 yaş arası gençlerin %59'unun siber zorbalığı zorba veya kurban olarak deneyimlediklerini rapor etmişlerdir.⁸ Çin'de ortaokul öğrencileri ile yapılan güncel bir kesitsel çalışmada (n= 3774) öğrencilerin %16,5'i siber zorba olduklarını, %31'i ise siber kurban olduklarını belirtmişlerdir.⁹ Türkiye örnekleminde ise, ergenlerin siber zorbalık deneyimlerini inceleyen geniş örneklemlili bir çalışmada (n=1129) ergenlerin %65,5'inin siber kurban, %56,6'sının siber zorba ve %76,9'unun hem siber kurban hem siber zorba olduğu çarpıcı bir şekilde belirtilmiştir.¹⁰ Türkiye'de ergenler ile yapılan bir başka çalışmada ise, siber kurban ve siber zorba yaygınlığının sırasıyla %62,6 ve %53,3 olduğu belirtilmiştir.¹¹ Yapılan çalışmalar, siber zorbalığın günümüz toplumunda saldırganlığın yaygın bir biçimi olduğunu ve bu nedenle geçerli ve güvenilir ölçüm araçları ile problemi tanımlamanın önemli bir konu olduğunu göstermektedir.

Siber zorbalık ölçüm stratejilerini sistematik olarak inceleyen bir çalışmada siber zorbalığın ölçülme biçiminde terminolojik ve zamansal olarak tutarsızlıklar olduğu belirtilmektedir.¹² Bu tutarsız ölçüm biçimi ise araştırmacıların siber zorbalığın prevalans değerini oldukça farklı aralıklarda bulmalarına sebep olmaktadır. Siber zorbalık yapısının ölçülebilmesi ve siber zorbalığın önlenmesi için ölçüm araçlarının iyileştirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.^{12,13} Siber zorbalığı değerlendirmek için tasarlanan araştırmanın kriterlerine uyan mevcut 44 ölçüm aracının değerlendirildiği bir sistematik derlemede çoğu ölçüm aracının geçerlilik ve güvenilirlik ile ilgili sınırlı bilgi içerdiği ifade edilmektedir.¹⁴



Şekil 1. Doğrulayıcı faktör analizi

Siber zorbalık; siber zorba, siber kurban ve siber seyirci kavramlarından oluşmaktadır. Siber seyirci olan kişilerin siber zorbalığı önleme çalışmalarında önemli rollerinin olduğu vurgulanmaktadır.^{15,16} Türkiye örnekleme için çalışılan ölçekler incelendiğinde siber seyirci olma durumunu değerlendiren ölçüm aracına rastlanmamıştır. Bu çalışma siber zorbalık kavramını üç boyutlu olarak ele almasıyla diğer ölçeklerden farklı bir bakış açısı sunmaktadır. Ayrıca bu ölçek, siber zorba, siber kurban ve siber seyirci kavramları arasındaki ilişkinin tanımlanmasına da olanak sağlamaktadır.^{4,17,18} Siber seyirci alt boyutunun ölçülebilmesi hem problemin kapsamlı bir şekilde tanımlanmasına hem de önleyici programlar için yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma, tanımlayıcı, korelasyonel ve metodolojik olarak Siber Zorbalık Üçgeni Ölçeği'ni, Türkçe'ye uyarlamak ve psikometrik özelliklerini incelemek amacıyla yapılmıştır. Nisan 2019-Eylül 2019 tarihleri arasında Türkiye'nin batısında yer alan, sosyo ekonomik durumları orta düzey olan, rastgele seçilen iki ortaokul ve iki lise de Etik Kurul ve İl Millî Eğitim Müdürlüğü izinleri alındıktan sonra gerçekleştirilmiştir. Literatüre göre; geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları için iki ayrı örnekleme hesaplama tekniği önerilmektedir. İlk öneri; eğer örnekleme sayısı yeterli ise madde başına 10-20 kişi alınmasıdır. Bu öneri baz alındığında çalışmaya en az 350 katılımcının alınması gerekmektedir. Diğer bir öneri ise; örnekleme boyutu 100'e kadar yetersiz, 200'e kadar düşük seviye, 300-500'e kadar iyi, 500-1000 kadar çok iyi ve 1000 üstü mükemmel olarak değerlendirilmektedir.¹⁹ Bu doğrultuda çalışmanın örnekleme sayısının büyük olmasına araştırmacılar tarafından karar verilmiş ve mümkün olduğunca örnekleme 1000'in üzerine çıkarılması hedeflenmiştir. Bu doğrultuda, yaşları 9-17 arasında değişen, çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden ve ebeveyn ve çocuk yazılı onam formlarını tam dolduran 1256 çocuk araştırma kapsamına alınmıştır.

Örnekleme alınma ölçütleri;

- Çocukların yaş aralığının 9-18 arasında olması
- Çocukların akıllı telefon/bilgisayar/tablet kullanmaları
- Çocuk ve ebeveynlerden onam formunun alınması

Araştırmanın Etik Yönü

Siber Zorbalık Üçgeni Ölçeği için ölçeğini geliştiren sorumlu yazar Dr. Joaquin Gonzalez-Cabrera'dan e-mail aracılığıyla izin alınmıştır. Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır (Tarih:10.04.2019 ve Karar No:2019/09-05). Daha sonra kurumsal izinler için İl Millî Eğitim Müdürlüğü'nden çalışmanın okullarda yapılabilmesi için izin alınmıştır. Ayrıca velilerinden ve çocuklardan yazılı onam alınmıştır. Bu araştırma Helsinki Bildirgesi ilkeleri ile uyumludur.

Veri toplama Araçları

Çalışmada veriler; "Sosyodemografik Veri Toplama Formu" ve "Siber Zorbalık Ölçeği" ile toplanmıştır. Ölçek formu ve bilgilendirmiş onam kapalı zarf ile velilere gönderilmiştir. Velisi bilgilendirmiş onamı doldurmuş olan öğrencilere açıklama yapılarak ölçek öğrencilere dağıtılmıştır. Gönüllü öğrenciler ölçek sorularını cevaplandırmıştır. Öğrencilerin anketi doldurma süresi ortalama 20 dakika sürmüştür.

Sosyodemografik Veri Toplama Formu: Çocuğa ilişkin yaş, cinsiyet, sınıf, kendilerine ait bilgisayarlı olma durumu, kendilerine ait cep telefonu olma durumu gibi tanımlayıcı verilerin elde edilmesini sağlayan beş sorudan oluşmaktadır.

Siber Zorbalık Üçgeni Ölçeği

Gonzalez-Cabrera ve ark. (2019)²⁰ tarafından siber zorbalık davranışlarını ölçmeye yönelik geliştirilmiştir. Ölçek, siber zorbalığın üç boyutunu ele alan 35 maddeden oluşur: Ölçek "siber kurban" on madde, "siber zorba" on beş madde, "siber seyirci" on madde olmak üzere üç alt

boyuttan oluşmaktadır. Üç alternatif cevaplı (0 = asla, 1 = ara sıra, 2 = sık sık) likert tipte ölçek puanlaması yapılmaktadır. Siber Zorbalık Üçgeni Ölçeği, tüm çocukların aynı anda üç rolün kombinasyonunu olabileceği varsayılarak, siber kurban, siber zorba veya siber seyirci perspektifinden açıklanan aynı 10 maddeye göre değerlendirilir. Siber zorba ölçeğinde diğer ölçeklerden farklı olarak eklenen beş madde vardır. Bu nedenle ölçeklerden alınan puanlar siber kurban ve siber seyirci alt boyutunda 0-20 arasında değişirken siber-zorba alt boyutunda 0-30 arasında değişmektedir. Ölçeğin güvenirlik katsayıları (α) sırasıyla siber kurban, siber zorba ve siber seyirci alt boyutlarının 0,94, 0,96 ve 0,95'tir. Doğrulayıcı faktör analizi sonucuna göre $S - B\chi^2 (526, n = 5036) = 1180, p < 0,001; RMSEA = 0,016$ (%95 CI: 0,015-0,017); CFI = 0,999; NNFI = 0,999. SRMR = 0,059.

Araştırmanın başında ölçek geliştiricilerinin yazılı onayı alınmıştır. Ölçek iki dil uzmanı tarafından İngilizce'den Türkçe'ye çevrilmiştir. Araştırmacılar, iki çeviriyi inceledikten sonra ölçeği daha önce görmemiş olan bir dil uzmanına göndermiş ve tekrar İngilizce'ye çevrilmiştir. Araştırmacılar bu çeviriler doğrultusunda Türkçe formun son halini elde etmiştir. Dil uzmanları ölçeğin son halini değerlendirmişlerdir.

Literatürde ölçeğin geçerliliğinin en az üç uzman tarafından değerlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir. Pediatri Hemşireliği Bölümü'nden dört öğretim elemanı, iki psikolog ve Psikiyatri Bölümünden iki akademisyen olmak üzere toplam sekiz uzman ölçeği değerlendirmiştir. Ölçeğin taslak formu ve İngilizce orijinal versiyonu uzmanlara verilerek maddelerin uygunluğunu (1 = hiç uygun değil, 4 = tamamen uygun) puanlamışlardır. Uzman puanları content validity index (CVI) 'ine göre değerlendirilmiştir. Uzman görüşlerine göre ölçeğin taslak formu yeniden düzenlenmiştir.

Çalışma deneklerine benzer özelliklere sahip fakat çalışma örneklemine dahil olmayan 35 çocuğa uygulanmıştır.

Olumsuz/geliştirilmesi gereken bir geri bildirim alınmadığından çalışmaya devam edilmiştir. Pilot çalışmaya katılan öğrenciler örneklem dışı bırakılmıştır.

Verilerin Değerlendirilmesi

Verilerin analizinde IBM SPSS Statistics 21.0 ve LISREL 8.8 paketleri kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler için sayı, yüzde ve ortalama alınmıştır. Geçerliliğin belirlenmesi için kapsam geçerlilik indeksi (CVI) hesaplandı. Madde-faktör ilişkisinin belirlenmesi için açıklayıcı faktör analizi (AFA) yapılmıştır. Maddelerin ve alt boyutların ölçeğin özgün yapısını açıklama durumunu değerlendirmek için doğrulayıcı faktör analizi (DFA) hesaplandı. Bir madde için bir faktör altında yer alabilmesi için faktör yükünün 0,30'dan büyük olması ve diğer faktörler altındaki yüklerden 0,10 puan yüksek olması baz alınmıştır. Kaiser – Meyer – Olkin (KMO) testi, Bartlett'in küresellik testi, Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA), Degrees of Freedom, Comparative Fit Index (CFI), Goodness of Fit Index (GFI) değerleri analiz edilmiştir. Ölçeğin güvenirliğinin belirlenmesi için Cronbach Alfa katsayısı kullanılmıştır. Madde-toplam puan analizleri yapılmış ve iki yarıya bölme analizi kullanılmıştır. Tepki yanlılığını belirlemek için ise Hotelling's T-kare testi yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde hata payı $p=0,05$ olarak alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya katılan çocuk ve ergenlerin yaş ortalaması 14,75 \pm 3,11 idi. Çocukların %53,7'si (n = 674) kız, %91,5'i cep telefonundan internete bağlanmakta ve %67,2'sinin kendisine ait bilgisayar bulunmaktadır.

İçerik Geçerliliği

Sekiz uzman görüşü içerik geçerlilik analizi ile değerlendirilmiştir. Ölçek içerik geçerlilik indeksi (S-CVI) 0,95'tir. Madde-içerik geçerlik indeksi ise (I-CVI) 0,87-0,99 arasında değişmektedir.

Yapı Geçerliliği

Yapılan faktör analizinde KMO katsayısı 0,887, Bartlett's

test X² değeri 12508,745 bulunmuştur (p <0,01). Ölçeğin toplam üç alt boyutu vardır: birinci alt boyut (siber kurban) toplam varyansın %15,08 'ini, ikinci alt boyut %12,31'ini ve üçüncü alt boyut %7,83'ünü oluşturmuştur. Ölçeğin toplam varyansı %35,23'tür.

Açıklayıcı (AFA) ve Doğrulatoryı Faktör Analizi (DFA)

Açıklayıcı Faktör analizinde faktör yükleri birinci alt boyut için 0,41-0,66, ikinci alt boyut için 0,38-0,64 ve üçüncü alt boyut için 0,64-0,73'tür (Tablo 1). Doğrulatoryı faktör analizinde Uyum indeksi sonuçları RMSEA = 0,079, GFI = 0,82, CFI = 0,83, IFI = 0,83, RFI = 0,80, NFI = 0,82 ve NNFI = 0,82 bulunmuştur (Tablo 2). Hotelling's T-kare değeri 3073,518, F = 87,982 ve p <0,01'dir. Ölçekte tepki yanlılığı bulunmamıştır.

Güvenirlilik Analizleri

Siber Zorbalık Üçgeni Ölçeği'nin Türkçe versiyonunun güvenirlik katsayısı (35 Madde) $\alpha = 0,87$ olarak bulunmuştur. Siber kurban alt boyutu (10 Madde) $\alpha = 0,66$, siber zorba alt boyutu (15 Madde) $\alpha = 0,80$, Siber seyirci alt boyutu (10 Madde) $\alpha = 0,87$ 'dir. Ölçek iki yarıya bölme analizi sonucunda birinci yarının cronbach alfa değeri 0,81 ve ikinci yarının cronbach alfa değeri 0,73 olarak saptanmıştır. Spearman-Brown katsayısı 0,86, Guttman'ın bölünmüş yarı katsayısı 0,86 ve korelasyon katsayısı iki yarım 0,76 bulunmuştur (Tablo 3). Madde ölçeği toplam puan korelasyonu 0,20-0,57, madde-alt ölçek toplam puanı 0,21-0,59 bulunmuştur (Tablo 4).

Maddeler	Alt Boyutlar		
	Siber Kurban	Siber Zorba	Siber Seyirci
1	,418	,380	,648
2	,233	,519	,726
3	,418	,550	,734
4	,528	,510	,714
5	,532	,532	,703
6	,458	,398	,656
7	,529	,497	,678
8	,423	,538	,670
9	,663	,520	,663
10	,444	,640	,720
11		,485	
12		,465	
13		,400	
14		,599	
15		,566	
Açıklanan varyans (%)	15.08	12.31	7.83

	X ²	DF ^a	X ² /DF	RMSEA ^b	GFI ^c	CFI ^d	IFI ^e	RFI ^f	NFI ^g	NNFI ^h
Üç faktörlü model	4839.33	540	459.92	0.079	0.82	0.83	0.83	0.80	0.82	0.82

Note: a: Degree of freedom; b: Root mean square error of approximation; c: Goodness of fit index; d: Comparative fit index; e: Incremental fit index; f: Relative fit index; g: Normed fit index; h: Non- Normed fit index

Table 3. Ölçek ve Alt Boyutların Güvenilirlik Analizi (n=1256)

Alt Boyutlar	Cronbach α	Birinci Yarı Cronbach α	İkinci Yarı Cronbach α	Spearman-Brown	Guttman split-half	İki Yarı Arasındaki Korelasyon	M ± SD
Toplam Ölçek	0.87	0.81	0.73	0.86	0.86	0.76	44,38 ± 7,53
Siber Kurban	0.66						12,07 ± 2,01
Siber Zorba	0.80						17,03 ± 3,11
Siber Seyirci	0.87						15,27 ± 4,46

Table 4. Madde-toplam puan ve alt boyut toplam puanın korelasyonları (n = 1256).

Maddeler	X ± SS	Madde-toplam puan korelasyonu (r) *	Madde-alt ölçek toplam puan korelasyonu (r) *
Siber Mağduriyet			
1. Cep telefonundan tehdit veya hakaret içeren mesajlar almam (Whatsapp, Instagram, Twitter...)	1,2682 ± ,46374	,361	,330
2. İnternette aşağılayıcı resimlerimin paylaşılması	1,7614 ± ,55146	,305	,219
3. İnternette benimle ilgili utanç verici şakalar, dedikodular, dedikodular veya yorumlar yazılması	1,1532 ± ,39778	,265	,319
4. E-posta veya sosyal ağlar aracılığıyla beni zor durumda bırakacak mesajlar göndermek için hesabımın hacklenmesi	1,1038 ± ,34631	,208	,323
5. Beni küçük düşürücü veya gülünç bir şey yapmaya zorlarken cep telefonuyla videomun kaydedilmesi veya fotoğrafımın çekilmesi	1,0990 ± ,34771	,246	,332
6. Biri bana vururken veya canımı acıtırken cep telefonuyla videomun kaydedilmesi veya fotoğrafımın çekilmesi	1,2011 ± ,44571	,307	,353
7. İnternette benimle ilgili küçük düşürücü bilgi, görüntü ve sırlarımın yayılması	1,0918 ± ,31236	,254	,347
8. Kasıtlı olarak çevrimiçi bir gruptan dışlanmam	1,2051 ± ,46236	,302	,349
9. Tehdit içeren veya çok korkutucu mesajları tekrar tekrar almam	1,1269 ± ,37748	,374	,492
10. Uygunsuz bir tür davranışta bulunurken videoya kaydedilmem veya cep telefonuyla resimlerimin çekilmesi	1,0615 ± ,25290	,266	,309
Siber Zorbalık			
1. Cep telefonundan tehdit veya hakaret içeren mesajlar göndermek (Whatsapp, Instagram, Twitter...)	1,1872 ± ,43566	,422	,406
2. Bir arkadaşımın küçük düşürücü görüntülerini internette paylaşmak	1,0833 ± ,29246	,353	,444
3. Başkalarının görmesi için aşağılayıcı resimler içeren bağlantılar yayınlamak	1,1120 ± ,66818	,304	,373
4. Arkadaşın hakkında internete utanç verici şakalar, söylentiler, dedikodular veya yorumlar yazmak	1,1008 ± ,34721	,406	,479
5. Arkadaşımın veya bir tanıdığımın okuması için diğer insanlara söylentiler, dedikodular vb. içeren bağlantılar göndermek	1,1912 ± ,42931	,321	,437
6. E-posta veya sosyal ağlar aracılığıyla karşıdaki kişiye sorun çıkarabilecek mesajlar göndermek için hacklemek	1,0840 ± ,31959	,295	,355
7. Bir başkasını küçük düşürücü veya gülünç bir şey yapmaya zorlarken video kaydetmek veya cep telefonuyla fotoğraf çekmek	1,0480 ± ,23126	,302	,429
8. Başkalarının görmesi için izinsiz çekilen rahatsız edici görüntüleri internette paylaşmak	1,2072 ± ,46669	,411	,480
9. Birisi başka birine vururken veya zarar verirken cep telefonuyla video veya fotoğraf çekmek	1,1624 ± ,41104	,358	,417
10. Kaydedilen kavga görüntülerini başka kişilerle paylaşmak	1,2366 ± ,47336	,378	,496
11. İnternette başkalarının sırlarını, bilgi veya görüntüleri yaymak	1,0673 ± ,28277	,347	,441
12. Birini çevrimiçi bir gruptan kasten dışlamak	1,2363 ± ,47446	,445	,447
13. Tehdit içeren veya çok korkutucu mesajları tekrar tekrar göndermek	1,0689 ± ,27955	,292	,359

14. Bir arkadaşını uygunsuz bir tür davranış sergilerken video veya fotoğraf çekmek	1,1337 ± ,36442	,367	,439
15. Arkadaşının uygunsuz görüntülerini başka kişilere göndermek	1,1201 ± ,35028	,345	,421
Siber Seyirci			
1. Cep telefonundan (Whatsapp, Instagram, Twitter vb.) tehdit veya hakaret içeren mesajlar gönderildiğini görmek	1,6598 ± ,66183	,559	,576
2. İnternette birinin başka bir kişinin aşağılayıcı resimlerini paylaştığını görmek	1,6637 ± ,61851	,572	,642
3. Bir arkadaşını utandırmak için internette şakalar, söylentiler ve dedikodular yayan birini görmek	1,6311 ± ,61985	,566	,660
4. E-posta veya sosyal ağlar aracılığıyla birini zor durumda bırakacak mesajlar göndermek için hesabının hacklendiğini görmek	1,3833 ± ,56219	,590	,658
5. Birini küçük düşürücü veya gülünç bir şey yapmaya zorlarken cep telefonu ile videosunun veya fotoğrafının çekildiğini görmek	1,4286 ± ,58457	,552	,634
6. Birinin başka birine vurduğu veya yaraladığı sırada cep telefonu ile video veya fotoğraf çektiğini görmek	1,4574 ± ,58088	,493	,579
7. Birinin başka bir kişiye ait bilgileri, görüntüleri ve sırları internette yaydığını görmek	1,5147 ± ,60639	,556	,615
8. Birinin çevrimiçi bir gruptan kasten dışlandığını görmek	1,7044 ± 1,02996	,358	,465
9. Birinin başka bir kişiye tekrar tekrar tehdit içeren veya çok korkutucu mesajlar gönderdiğini görmek	1,3649 ± ,57909	,587	,617
10. Uygunsuz davranan birini başka birinin video veya fotoğraf çektiğini görmek	1,4661 ± ,59232	,572	,654
*p<0.001 düzeyinde anlamlı			

TARTIŞMA

Ölçek içerik geçerlilik indeksi (S-CVI) 0,95'tir. Madde-içerik geçerlik indeksi ise (I-CVI) 0,87-0,99 arasında değişmektedir. Literatürde bu oranların 0,80'in üzerinde olması gerektiği vurgulanmaktadır.^{21,22} Bu çalışmadaki sonuçlar uzmanların ölçeğin içeriğine yönelik fikir birliğine vardığını göstermiştir.

Bartlett küresellik testi ve KMO değerleri testi kullanılarak verilerin ve örneklem büyüklüğünün faktör analizi için yeterliliği değerlendirilmiştir. Bartlett küresellik testi değerinin istatistiksel olarak anlamlı olması ve KMO değerinin 0,60'dan yüksek olması beklenir.²²⁻²⁴ Bu çalışmadaki AFA, KMO ve Bartlett's testlerinin gerekli koşulları sağladığı, örneklem sayısının ve verilerin faktör analizi için uygun olduğu saptanmıştır.²²⁻²⁴ Bu çalışmada ölçeğin orijinal yapısının korunması için AFA ve DFA üç alt boyut olacak şekilde analizler yapılmıştır. AFA sonucunda, üç faktörlü yapının toplam varyansın %35,23'ünü açıkladığı belirlenmiştir. Türk örneğinde üç alt boyutun açıkladığı varyansın orijinal ölçekte açıklanan varyanstan düşük olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmadaki AFA faktör yükleri 0,41-0,73 arasındadır (Table 1). Orijinal ölçekte ise 0,38-0,67

arasında değişmektedir. Orijinal ölçek ile bu çalışma faktör yükleri benzerlik göstermektedir. Her alt boyuttan ölçülen faktör yüklerinin 0,30'dan fazla değerde olması güçlü bir faktör yapısında olduğunu göstermektedir. Literatüre göre faktör yüklerinin en az 0,30 olması bu değer altındaki maddelerin çıkarılması önerilmektedir.²²⁻²⁵ Bu analiz sonuçları AFA faktör yüklerinin istenen düzeyde olduğunu göstermiştir.

DFA analizi sonuçlarına göre, uyum indeksi sonuçları, RMSEA <0,080 ve GFI, CFI, IFI, RFI, NFI, NNFI değerleri >0,80 bulunmuştur. Bu değerler ölçeğin ve ölçeğin alt boyutlarının arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir. DFA sonuçlarına göre, verilerin modelle uyumlu olduğu, üç alt boyutlu yapının doğrulandığı ve alt boyutların ölçekle ilişkili olduğu bulunmuştur.^{19,26} DFA faktör yüklerinde ise 0,30'un altında kalan maddeler olmuştur. Fakat bu maddelerin önemli olmaları, ölçeğin yapısının bozulmaması amacıyla ölçekten çıkarılmamasına karar verilmiştir. Faktör analizi sonuçları ölçeğin yapı geçerliliğini desteklemiştir.

Cronbach alfa katsayısı, ölçekteki maddeler arasındaki or-

talama korelasyonu ölçer. Bu değer 1'e yakın olması beklenmektedir.²⁷⁻²⁹ Bu çalışmada total ölçeğin ve alt boyutlarının cronbach alfa katsayısı $>0,70$ 'tir. Bu bulgu, ölçeğin ve alt boyutlarının güvenilir olduğunu göstermektedir. Maddelerin ilgili konuyu ölçmede yeterli olduğu ve ölçeğin iyi bir güvenilirliğe sahip olduğu bulunmuştur. Orijinal ölçekte güvenilirlik katsayısı $>0,94$ bulunmuştur. Güvenirlik katsayısı sonuçları orijinal ölçek ve bu çalışma arasında uyumlu bulunmuştur.

Güvenirlik analizlerin yapılması önerilen diğer bir test ise iki yarıya bölme analizidir. İki yarıya bölme analizi sonucunda her iki yarının $>0,70$ olduğu bulunmuştur. Spearman-Brown ve Guttman'ın split-half katsayıları incelendiğinde $>0,70$ olduğu, iki yarı arasında güçlü bir ilişki olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, ölçeğin iç geçerliliğinin yüksek olduğunu göstermektedir. Orijinal ölçekte iki yarıya bölme analizleri yapılmadığından sonuçlar karşılaştırılamamıştır.

Yanıt yanlılığı ölçeğin güvenilirliğini etkileyen önemli bir konudur. Yanıt yanlılığı, ölçeği dolduran katılımcıların, araştırmacının ya da toplumun beklentilerine göre cevap verme durumunu ifade etmektedir. Ölçek sorularının beklentilere göre cevaplandırılması hem güvenilirliği hem de geçerliliği etkiler. Yanıt yanlılığını olma durumunu belirlemek için Hotelling's T-kare testi yapılmıştır.^{30,31} Bu test sonucunda çocukların kendi görüşlerine göre yanıt verdikleri, katılımcıların yanıtlarının birbirinden farklı olduğu ve yanıt yanlılığı olmadığı bulunmuştur. Dolayısıyla ölçeğin güvenilir olduğu gösterilmiştir.²⁸⁻³⁰

Her bir maddenin beklenen düzeyde ölçüm yapabildiğini göstermek için her bir maddenin puanı ile ölçeğin toplam puanı arasındaki ilişki açıklayan madde toplam puan analizi yapılmıştır. Bu değer $>0,20$ olması beklenmektedir.²²⁻²⁵ Ölçeğin toplam puan korelasyonu $0,20-0,57$, madde-alt ölçek toplam puanı $0,21-0,59$ bulunmuştur. Bu sonuçlar, ölçeğin alt boyutlarının toplam puan ile korelasyonu olduğunu ve madde güvenilir olduğu göstermektedir. Orijinal ölçekte toplam puan analizi yapılmadığından

sonuçlar karşılaştırılamamıştır.

Sonuç olarak, Türk çocuklarını içeren örneklem ile orijinal ölçeğin özellikleri benzerlik göstermektedir. Ölçeğin, Türk kültürü için psikometrik açıdan uygun geçerli ve güvenilir ölçüm aracı olduğu sonucuna varılmıştır.

Çocukların sağlığının korunması ve buna yönelik önleyici çalışmaların yapılabilmesi için internet ortamındaki zorbalık davranışını kapsamlı bir şekilde değerlendiren geçerli ve güvenilir ölçeklere gereksinim duyulmaktadır. Bu çalışma, siber zorba – kurban – seyirci rollerini kapsamlı bir şekilde ele almaktadır ve orijinal ölçekle uyumlu bulunmuştur. Bu ölçeği, çocuk sağlığı hekimleri ve hemşireleri, halk sağlığı hekimleri ve hemşireleri, psikiyatri hekimleri ve hemşireleri, çocuk gelişimi uzmanları, eğitimciler ve çocuk sağlığını geliştirmeye yönelik çalışan tüm meslek grupları kullanarak çocukların internet ortamındaki siber zorbalık rollerini değerlendirebilir. Siber zorbalığı önlemeye yönelik yapılan girişimlerin etkinliğini değerlendirmeye yönelik kullanılabilir. Farklı kültürlerdeki çocukların internet ortamındaki siber zorbalık rollerinin karşılaştırılması için de kullanılabilir.

Çalışmanın Kısıtlılığı

Bu çalışma gelişigüzel örneklemin kullanılması bir sınırlılıktır. Çalışmaya sadece gönüllü çocuklar ve ebeveyn izni olan çocuklar dahil edilmiştir. Bu durum ölçeğin genellenebilir olma durumunu etkileyebilir.

Çıkar Çatışması

Yazarların çıkar çatışması yoktur.

Etik onay

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Tarih:10.04.2019 ve Karar No:2019/09-05) etik kurul onayı alınmıştır. Daha sonra kurumsal izinler için T.C. İzmir Valiliği İl Mili Eğitim Müdürlüğü'nden (Sayı:12018877-604.01.02-E.22375365) okulda çalışmanın yapılabilmesi için

izin alındı. Ayrıca velilerinden ve çocuklardan onam alınmıştır. Bu araştırma Helsinki Bildirgesi ilkeleri ile uyumludur.

Teşekkür

Çalışmaya katılarak bilimsel bilgi üretime destek veren tüm çocuklara ve onların ailelerine teşekkür ediyoruz.

Kaynaklar

1. Barlett CP. From theory to practice: Cyberbullying theory and its application to intervention. *Comput Human Behav.* 2017;72:269-275. doi:10.1016/j.chb.2017.02.060
2. Barlett CP, Heath JB, Madison CS, DeWitt CC, Kirkpatrick SM. You're Not Anonymous Online: The Development and Validation of a New Cyberbullying Intervention Curriculum. *Psychol Pop Media Cult.* Published online 2019. doi:10.1037/ppm0000226
3. Hinduja S, Patchin JW. Cultivating youth resilience to prevent bullying and cyberbullying victimization. *Child Abuse Negl.* 2017;73:51-62. doi:10.1016/j.chiabu.2017.09.010
4. Özbey H, Başdaş Ö. Psychometric properties of the Turkish version of the Bullying and Cyberbullying Scale for Adolescents (BCS-A). *Psychiatry Res.* 2020;289:112994. doi:10.1016/j.psychres.2020.112994
5. Ansary NS. Cyberbullying: Concepts, theories, and correlates informing evidence-based best practices for prevention. *Aggress Violent Behav.* 2020;50:101343. doi:10.1016/j.avb.2019.101343
6. Çelik S, Atak H, Erguzen A. The Effect of Personality on Cyberbullying among University Students in Turkey. *Eurasian J Educ Res.* 2012;49:129-150.
7. Patchin J, Hinduja S. Summary of Our Cyberbullying Research (2007-2019). Cyberbullying Research Center. Published June 10, 2019. Accessed May 3, 2020. <https://cyberbullying.org/summary-of-our-cyberbullying-research>
8. Anderson M, Smith A, Nolan H. A Majority of Teens Have Experienced Some Form of Cyberbullying. 2018; 27 (2):67-66.
9. Li J, Sidibe AM, Shen X, Hesketh T. Incidence, risk factors and psychosomatic symptoms for traditional bullying and cyberbullying in Chinese adolescents. *Child Youth Serv Rev.* 2019;107. doi:10.1016/j.childyouth.2019.104511
10. Uludasdemir D, Kucuk S. Cyber Bullying Experiences of Adolescents and Parental Awareness: Turkish Example. *J Pediatr Nurs.* 2019;44:84-90. doi:10.1016/j.pedn.2018.11.006
11. Gül H, Fırat S, Sertçelik M, Gül A, Gürel Y, Kılıç BG. Cyberbullying among a clinical adolescent sample in Turkey: effects of problematic smartphone use, psychiatric symptoms, and emotion regulation difficulties. *Psychiatry Clin Psychopharmacol.* 2018;1-11. doi:10.1080/24750573.2018.1472923
12. Vivolo-Kantor AM, Martell BN, Holland KM, Westby R. A systematic review and content analysis of bullying and cyber-bullying measurement strategies. *Aggress Violent Behav.* 2014;19(4):423-434. doi:10.1016/j.avb.2014.06.008
13. Zych I, Ortega-Ruiz R, Marín-López I. Cyberbullying: A systematic review of research, its prevalence and assessment issues in Spanish studies. *Psicol Educ.* 2016;22(1):5-18. doi:10.1016/j.pse.2016.03.002
14. Berne S, Frisén A, Schultze-Krumbholz A, et al. Cyberbullying assessment instruments: A systematic review. *Aggress Violent Behav.* 2013;18(2):320-334. doi:10.1016/j.avb.2012.11.022
15. Bauman S, Yoon J, Iurino C, Hackett L. Experiences of adolescent witnesses to peer victimization: The bystander effect. *J Sch Psychol.* 2020;80:1-14. doi:10.1016/j.jsp.2020.03.002
16. Doane AN, Ehke S, Kelley ML. Bystanders Against Cyberbullying: a Video Program for College Students. *Int J Bullying Prev.* Published online 2019. doi:10.1007/s42380-019-00051-5
17. Çetin B, Yaman E, Peker A. Cyber victim and bullying scale: A study of validity and reliability. *Comput Educ.* 2011;57(4):2261-2271. doi:10.1016/j.compedu.2011.06.014
18. Gençdoğan B, Cıkkırcı O. Reliability and Validity Studies of the Turkish Version of the E-Bullying Scale (E-BS) and E-Victimization Scale (E-VS) The Effect of Internet Use on Well-Being View Project Determinants of Life Satisfaction View Project.; 2015;11(1)359-373.
19. Şimşek Ö. Yapısal Eşitlik Modellemesine Giriş: Temel İlkeler ve LISREL Uygulamaları. 2020;46-98.
20. González-Cabrera JM, León-Mejía A, Machimbarrena JM, Balea A, Calvete E. Psychometric properties of the cyberbullying triangulation questionnaire: A prevalence analysis through seven roles. *Scand J Psychol.* 2019;60(2):160-168. doi:10.1111/sjop.12518
21. Polit DF, Beck CT, Owen S V. Focus on research methods: Is the CVI an acceptable indicator of content validity? Appraisal and recommendations. *Res Nurs Heal.* 2007;30(4):459-467. doi:10.1002/nur.20199
22. Terwee C, Bot S, Boer MR, et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol.* 2007;60(1):34-42. doi:10.1016/j.jclinepl.2006.03.012
23. DeVellis R. Scale Development : Theory and Applications. 3rd ed. Sage Publisher; 2012.
24. Hayran M, Hayran M. Basic Statistics for Health Surveys. 1st. edition. Art Ofset Publication; 2011.
25. Johnson B, Christensen L. Educational Research: Quantitative, Qualitative, and Mixed Approaches. 3rd ed. Sage Publication; 2007.
26. Hooper D, Coughlan J, Mullen M. Structural Equation Modelling: Guidelines for Determining Model Fit. *Electron J Bus Res Methods.* 2008;6(1):53-60.
27. Çam M, Baysan-Arabacı L. Qualitative and quantitative steps on attitude scale construction. *Hemar-G* 2010;59-71.
28. Rattray J, Jones MC. Essential elements of questionnaire design and development. *J Clin Nurs.* 2007;16(2):234-243. doi:10.1111/j.1365-2702.2006.01573.x
29. Sencan H. Validity and Reliability in Social and Behavioral Measurements. 1st edition. Seckin Publishing; 2005.
30. Krueger BI, Storkel HL. Children's Response Bias and Identification of Misarticulated Words. *J Speech, Lang Hear Res.* 2019;63(1):259-273. doi:10.1044/2019_JSLHR-19-00140
31. Paulhus DL. Measurement and Control of Response Bias. In: Measures of Personality and Social Psychological Attitudes. Elsevier; 1991:17-59. doi:10.1016/b978-0-12-590241-0.50006-x

The Effect of The Thrombolytic Treatment on Inflammatory Markers in Male Patients with Pulmonary Thromboembolism

Pulmoner Tromboembolisi Olan Erkek Hastalarda Trombolitik Tedavinin İnflamatuvar Belirteçler Üzerindeki Etkisi

Hüseyin Oren¹, Ayhan Coşgun²

¹ Department of Cardiology, Cardiology Specialist, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey

² Department of Cardiology, Cardiology Specialist, Dr. Nafiz Korez Sincan State Hospital, Ankara, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Hüseyin Oren

Department of Cardiology, Cardiology Specialist, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey.

T: +90 532 574 36 30

E-mail: husoren@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 18.10.2020 Kabul Tarihi / Accepte: 03.05.2021

Orcid :

Hüseyin Oren: <https://orcid.org/0000-0003-0128-014X>

Ayhan Coşgun: <https://orcid.org/0000-0001-5147-161X>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(3):593-600) DOI: 10.31832/smj.812253

Öz

Objective	Neutrophil to lymphocyte (NLR) and platelet to lymphocyte (PLR) ratios play an important role in monitoring the progression of the disease and determining the course of the disease in patients with acute pulmonary thromboembolism (APTE). This study aims to determine whether there is any change in NLR, PLR, and C-reactive protein (CRP) in patients with APTE receiving thrombolytic therapy.
Materials and Methods	Sixty-five male patients with shortness of breath, chest pain, and palpitations, who were diagnosed with APTE by examinations and thorax computed tomography angiography, and who were hospitalized and given thrombolytic therapy were included in the study. The files of these patients were scanned retrospectively, and NLR and PLR and CRP values were recorded 1-2 days before and 1-4 days after thrombolytic therapy. Then, it was checked whether there was a difference between pre-treatment and post-treatment values.
Results	NLR, PLR, CRP and systolic pulmonary artery pressure values decreased statistically significantly in patients with APTE by thrombolytic therapy.
Conclusion	NLR, PLR, CRP and sPAP values were found to be statistically significantly decreased with thrombolytic treatment.
Keywords	Acute Pulmonary Thromboembolism; Inflammation; C-Reactive Protein

Abstract

Amaç	Nötrofil-lenfosit (NLR) ve trombosit-lenfosit (PLR) oranları, akut pulmoner tromboembolizm (APTE) olan hastalarda, hastalığın ilerlemesinin izlenmesinde ve hastalığın seyrinin belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu çalışma, trombolitik tedavi alan APTE'li hastalarda NLR, PLR ve C-reaktif protein (CRP) 'de herhangi bir değişiklik olup olmadığını belirlemeyi amaçlamıştır.
Gereç ve Yöntem	Muayeneler ve toraks bilgisayarlı tomografi anjiyografisi ile APTE tanısı konulan, nefes darlığı, göğüs ağrısı ve çarpıntı nedeniyle hastaneye yatırılıp trombolitik tedavi verilen 65 erkek hasta, çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların dosyaları geriye dönük olarak tarandı ve trombolitik tedaviden 1-2 gün önce ve 1-4 gün sonra NLR, PLR ve CRP değerleri kaydedildi. Daha sonra tedavi öncesi ve sonrası değerler arasında fark olup olmadığı kontrol edildi.
Bulgular	Trombolitik tedavi ile APTE'li hastalarda NLR, PLR, CRP ve sistolik pulmoner arter basıncı değerleri istatistiksel olarak anlamlı azaldı.
Sonuç	Trombolitik tedavi ile NLR, PLR, CRP ve sPAP değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı bulundu.
Anahtar Kelimeler	Akut Akciğer Tromboembolisi; İnflamasyon; C-Reaktif Protein

INTRODUCTION

Acute pulmonary thromboembolism (APTE) is a life-threatening condition. Both treatment options and mortality are directly proportional to the severity of the disease. APTE is a serious disease with high mortality despite advanced treatment methods. The incidence of APTE is estimated to be 23-69 per 100.000 people annually in the USA.¹ PTE alone causes 300,000 deaths each year in Europe.² Short-term mortality varies between 2 % and 95 % depending on the severity of the disease.³

Thrombus formation is caused by abnormalities in the blood flow, vessel wall, and blood contents. Inflammation causes endothelial damage, increases procoagulant factors, inhibits natural anticoagulant pathways, and fibrinolytic activity.⁴ Kurtipek et al. found a relationship between NLR and PLR values and endothelial dysfunction in patients with APTE. They thought that endothelial dysfunction might play a role in the development of cardiovascular events in patients with APTE.⁵ NLR and PLR have been associated with many inflammatory diseases. Few studies have investigated the effect of NLR and PLR on short-term mortality rates in patients with APTE.^{6,7,8} NLR and PLR can be affected by many factors and their predictive capacity may therefore be limited by these factors. Serious infections and hematological diseases are some of these factors. NLR and PLR play an important role in monitoring the progression of the disease and in managing the treatment of patients with APTE. It has been found that NLR and PLR are a better indicator of inflammation than white blood cell count.⁸

Recently, PLR has been considered as a new marker of systemic inflammation.⁹ It has been found that PLR is more useful than evaluating lymphocytes or thrombocytes separately in evaluating some cardiovascular diseases.¹⁰ As well known, CRP is an acute-phase reactant that increases in many inflammatory diseases. The effect of thrombolytic therapy on NLR, PLR, and CRP in patients with APTE has not been investigated in studies conducted so far. This

study aims to investigate the effect of this treatment on NLR, PLR, and CRP levels in patients with APTE who received thrombolytic therapy.

MATERIALS and METHODS

Study Population: This study was conducted retrospectively on the records of patients who were diagnosed with APTE in the Ankara City Hospital by Chest Diseases Department between February 2019 and June 2020 and received thrombolytic therapy for this reason. Sixty-five male patients who were admitted to the emergency department with complaints of sudden onset of shortness of breath, chest pain, and palpitations and were diagnosed with definite APTE by examinations and thorax computed tomography angiography, and who were hospitalized by the chest diseases clinic and given thrombolytic therapy were included in the study. In the radiology clinic, imaging was performed with multi-slice spiral Computerised Tomography (CT) using the pulmonary embolism protocol. APTE was diagnosed with the detection of a complete or partial filling defect in the main pulmonary artery or branches. This study is a cross-sectional and descriptive type of clinical study performed in our hospital.

When selecting patients, only thoracic CT angiography results were taken into care. Troponin and D-dimer were not taken into consideration in patient selection since they were not studied in some patients and our study was conducted retrospectively.

Exclusion criteria were: Patients with pneumonia, systemic infections, hematological malignancies, acute myocardial infarction, COPD patients, oncologic patients, connective tissue patients, patients with severe liver and kidney disease, a history of primary pulmonary hypertension or secondary pulmonary hypertension.

The files of these patients were scanned retrospectively, and their demographic and clinical characteristics, treatments, laboratory and imaging findings, and patients' results were

recorded. Then, NLR and PLR and CRP values were measured 1-2 days before and 1-4 days after treatment in male patients who received thrombolytic therapy.

Inflammatory markers differ in males and females on the basis of disease, age ranges and gender. So the reason why we only included men in the study is to make the results more homogeneous and reach reliable results in a narrower area.³¹

Thrombolytic Treatment

In patients diagnosed with pulmonary thromboembolism, 100 mg recombinant-Tissue Plasminogen Activator (r-TPA) was administered as an intravenous infusion in 2 hours.

Transthoracic Echocardiography

The Continuous Wave Doppler of the tricuspid valve failure (TR) tracing was used to measure the pressure difference between the right ventricle and right atrium. In the Bernoulli formula, the value obtained by the CW over TR was replaced and the pressure difference between the right ventricle and the right atrium was calculated. The value obtained from the Bernoulli formula is traditionally calculated by the addition of right atrial pressure to calculate systolic pulmonary arterial pressure.

Statistical analysis

In this study, the 20.0 version of SPSS was used. The Kolmogorov-Smirnov test was used to understand whether the data were normally distributed. The transformation was applied to nonparametric data. The Paired Samples t-test was used to understand whether there was a difference between the two groups for continuous variables and the Chi-square test for categorical data. Spearman or Pearson correlation analyzes were conducted to find out whether there is any correlation between the data. Continuous variables are defined as mean \pm SD (standard deviation), while categorical variables are defined as percentage values. P-value <0.05 was considered statistically signifi-

cant.

CT Imaging

In the radiology clinic, imaging was performed using the pulmonary embolism protocol with multi-slice spiral CT. Acute PTE was diagnosed with the detection of a complete or partial filling defect in the main pulmonary artery or branches.

Ethical Approval

All procedures performed in studies involving human participants were following the ethical standards of the Turkey Research Committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later comparable ethical standards. The present study permit was obtained from the Ethical Committee of Ankara City Hospital (No: E1-20-940, Date:16/07/2020). Informed written consent was obtained from each of the patients participating in the study.

RESULTS

The sociodemographic characteristics and baseline clinical findings of the patients included in the study are shown in Table 1.

After thrombolytic therapy, NLR [3.98 \pm 1.72 v.s 2.49 \pm 1.09] [P<0.0001], PLR [143.5 \pm 72.2 v.s 117.96 \pm 66.1] [P=0.031], CRP [38.74 \pm 9.98 v.s 16.56 \pm 4.01] [P<0.0001], and sPAP [67.3 \pm 14.7 v.s 47.8 \pm 12.2] [P<0.0001], values were found to be statistically significantly lower than before (Table 2). Before thrombolytic treatment, there was a moderate positive correlation between sPAP and NLR values [R=0.533, P<0.0001], and a weak positive correlation between sPAP and PLR [R=0.422, P=0.0004], sPAP and CRP [R=0.377, P=0.0024] values. After thrombolytic therapy, there was a weak positive correlation between sPAP and NLR [R=0.325, P=0.0093], sPAP and PLR values [R=0.258, P=0.044], but no correlation was found between sPAP and CRP values [R=0.114, P=0.383] (Table 3).

Table 1: Sociodemographic characteristics and basal clinical findings of the male patients with acute pulmonary thromboembolism who have taken thrombolytic treatment.

Variables	Study population(N=65)
Age	75.6±6.6
Male %	100
AST	40.5±4.5
BMI, kg/m2	30.3±2.6
Basal heart rate, beats/min	95.6±3.7
Systolic Blood Pressure, mmHg	143.6±11.5
Diastolic Blood Pressure, mmHg	86.5±7.6
LV mass, gram	184.3±20.1
sPAP, mm Hg	67.3±14.7
Glucose, mg/dl	102.5±9.5
TSH, mU/l	2.1±0.56
Total cholesterol, mg/dl	284.7±42.7
Triglyceride, mg/dl	254.7±18.7
LDL cholesterol, mg/dl	185.4±23.6
HDL cholesterol, mg/dl	44.2±4.4
Sodium, mEq/l	140.4±1.6
Calcium, mg/dl	9.2±0.3
Potassium, mEq/l	4.5±0.2
Magnesium, mg/dl	2.3±0.1
Creatinin, mg/dl	1.02±0.2

Abbr: AST; Aspartate Aminotransferase, BMI; Body mass index, LV; Left Ventricle, sPAP; systolic pulmonary artery pressure, TSH; Thyroid Stimulating Hormone, LDL; Low-Density Lipoprotein, HDL; High-Density Lipoprotein.

Table 2: Some variables of patients before and after thrombolytic treatment in male patients with acute pulmonary thromboembolism.

Variables	Before thrombolysis	After Thrombolysis	T-value	P-value
WBC	9754.8±3058.1	8260.8±2887.8	2.791	0.006
Neutrophil	6962.2±2441.8	5142.2±2007.9	4.532	< 0.0001
Lymphocyte	1974.1±795.53	2318.4±951.9	2.193	0.030
Hemoglobin	13.1±1.79	12.88±1.59	0.597	0.550
RDW	13.78±1.67	13.74±1.52	0.133	0.883
Platelet	282628±73261	271982±75452	0.795	0.423
MPV	7.14±2.18	7.17±2.21	0.076	0.934
CRP	38.74±9.98	16.56±4.01	16.236	< 0.0001
NLR	3.98±1.72	2.49±1.09	5.767	< 0.0001
PLR	143.5±72.2	117.96±66.1	2.111	0.031
sPAP	67.3±14.7	47.8±12.2	12.703	<0.0001

Abbr: WBC; White Blood Cell Count, RDW; Redcell Distribution Width, MPV; Mean Platelet Volume, CRP; C-Reactive Protein, NLR; Neutrophil to Lymphocyte ratio, PLR; Platelet to Lymphocyte Ratio, sPAP; systolic pulmonary artery pressure. Paired samples' t test were used here to compare the means.

Table 3: The correlation between sPAP and NLR, PLR and CRP values before and after the thrombolytic treatment in male patients with acute pulmonary thromboembolism.

Before the thrombolysis				
Variable 1	Variable 2	R-value	P-value	Correlation
sPAP	NLR	0.533	<0.0001	Moderate Positive
sPAP	PLR	0.422	0.0004	Weak Positive
sPAP	CRP	0.377	0.0024	Weak Positive
After the thrombolysis				
sPAP	NLR	0.325	0.0093	Weak Positive
sPAP	PLR	0.258	0.044	Weak Positive
sPAP	CRP	0.114	0.383	No Correlation

Abbr: sPAP; Systolic pulmonary artery pressure, CRP; C-Reactive Protein, NLR; Neutrophil to Lymphocyte ratio, PLR; Platelet to Lymphocyte Ratio

DISCUSSION

In our study, the P-value was found to be <0.0001 when compared with the CRP value before and after the thrombolytic therapy. A statistically significant difference was found when comparing the NLR value before and after thrombolytic therapy (P <0.0001). When the pre-treatment PLR value was compared with the post-treatment PLR value, a statistically significant difference was found (P = 0.03). Contrary to the studies in the literature, we can say that our study is the first study showing the reducing

effect of thrombolytic therapy on inflammation markers such as CRP, NLR, and PLR. However, whether this effect affects short or long term mortality in patients with APTE should be investigated with further studies.

In our study, although there was a moderate positive correlation between sPAP and NLR before thrombolytic therapy, this correlation was weak after treatment. This finding suggested that thrombolytic therapy decreased NLR and sPAP values and the relationship between them could be weakened by thrombolytic therapy. The reason for the weakening of this relationship may be due to the significant decrease in both values. Although the correlation coefficient between sPAP and PLR decreased, the relationship level did not change. However, while there was a weak relationship between sPAP and CRP before thrombolytic therapy, this relationship became insignificant after treatment. This finding suggested that thrombolytic therapy was associated with a significant decrease in sPAP and CRP values.

Inflammatory markers differ in males and females on the basis of disease, age ranges and gender. So the reason why we only included men in the study is to make the results more homogeneous and reach reliable results in a narrower area.³¹

Thrombolytic therapy appears to decrease sPAP statistically significantly (Table 2, $P < 0.0001$). The decrease in sPAP is thought to be associated with significant reductions in morbidity and mortality in patients with APTE. Long-term cohort studies are needed to quantitatively determine the reduction in morbidity and mortality.³²

Acute pulmonary thromboembolism (APTE) is a life-threatening condition. Both treatment options and mortality are directly proportional to the severity of the disease. Acute pulmonary embolism is a serious disease with high mortality despite advanced treatment methods. The incidence of PE is estimated to be 23-69 per 100,000

people annually in the USA.¹ PE alone causes 300,000 deaths each year in Europe.² Short-term mortality varies between 2% and 95% depending on the severity of the disease.³ Patients with a suspected or definite diagnosis of shock or prolonged arterial hypotension are considered to be at high risk. Patients without this clinical condition are regarded as non-high-risk patients.¹¹ Anticoagulation is recommended for low-risk patients and thrombolytic therapy or embolectomy for high-risk patients. There is no definite option in terms of thrombolytic therapy or anti-coagulant therapy in moderate-risk patients. Meyer et al. found that fibrinolytic therapy in moderate-risk patients prevented hemodynamic impairment but increased the risk of bleeding and stroke.¹² Sharifi et al. found that low-dose tissue plasminogen activator was safe and effective in moderate-risk PTE and reduced pulmonary artery pressure for more than 6 months.¹³

APTE is the third most common vascular disease seen after acute coronary syndrome and cerebrovascular diseases. Despite the new diagnosis and treatment methods, the mortality rate of PE is as high as 15-25 %.^{14,15} As in other atherothrombotic diseases, inflammation has an important place in the pathophysiology of PTE. The effect of thrombolytic therapy on long-term survival has not yet been determined.

NLR shows the balance between neutrophils and lymphocytes. It has been proposed as a marker for systemic inflammation.¹⁶ High NLR is caused by increased neutrophil or decreased lymphocyte count. Increased cortisol levels in response to stress may cause such a response. Inflammation can lead to the production of neutrophils and apoptosis of lymphocytes. Jo et al. Found that systemic inflammatory response syndrome criteria were more common in patients with PTE who died within the first 30 days of hospitalization.¹⁷ This study revealed the effect of systemic inflammation on short-term mortality in patients with PTE. The results of this study support the hypothesis that NLR is an important risk predictor of 30-day mortality. By

evaluating the NLR, clinicians can distinguish high-risk patients from medium and low-risk patients. Based on the calculated NLR, the treatment plan can be changed to reduce short-term mortality.

In acute stress situations such as acute coronary syndrome and APTE, lymphopenia can also be seen in these conditions due to the release of corticosteroids and increased apoptosis.^{18,19} Platelets also play a key role in inflammation and thrombosis.⁹ Therefore, hematological markers, especially NLR and PLR, can be used as an inflammation marker besides being biochemical markers. Karataş et al. Found in their study that NLR and PLR at admission were predictors of short and long-term mortality, independent of age, pulmonary embolism severity index (PESI) score, systolic blood pressure, and sPAP²⁰.

Kurtipek et al. found that there was a relationship between NLR and PLR values and endothelial dysfunction in patients with PTE. They thought that endothelial dysfunction might play a role in the development of cardiovascular events in patients with PTE.⁵ NLR and PLR have been associated with many inflammatory diseases. These markers are increasingly used as prognostic markers of many cardiovascular diseases and cancers. Few studies have investigated the effect of NLR and PLR on short-term mortality rates in patients with PTE.^{6,7} NLR and PLR can be affected by many factors and their predictive capacity may therefore be limited by these factors. Serious infections and hematological diseases are some of these factors. NLR and PLR play an important role in monitoring the progression of the disease and managing the treatment of patients with PTE.⁸

Recently, PLR has been considered as a new marker of systemic inflammation.⁹ It has been found that PLR is more useful than evaluating lymphocytes or thrombocytes separately in evaluating some cardiovascular diseases.¹⁰

Thrombus formation in APTE is associated with pulmo-

nary arterial and venous wall inflammation; In this process, leukocyte migration occurs to the vessel wall and as a result, an increase occurs in inflammatory mediators, including CRP.⁶ Increased PLR and NLR levels indicate a more severe form of the disease and a higher level of inflammation. Studies have shown that NLR and PLR measurements are important in many cardiovascular diseases.^{21,22}

The NLR is a useful prognostic marker in acute coronary syndromes,^{23,24} malignancies,²⁵ contrast nephropathy,²⁶ heart failure²⁷ and pulmonary hypertension.²⁸

In a study done by Soylu et al., it was found that NLR was associated with the severity and prognosis of the disease in patients with APTE. Since it is easy to measure in emergency departments, it is also a useful marker in risk stratification of the disease.²⁹ Özcan Çetin et al. found a relationship between increased PLR rates in patients with APTE and in-hospital mortality and long-term adverse events in their study.³⁰

Study Limitations

This study has some limitations. This is a retrospective study conducted in a single center with a limited sample. Troponin and D-dimer values are important predictors for PTE. These markers were not included in our study; because in more than half of the patients receiving thrombolytics, these markers had not been measured. It is necessary to conduct studies with more cases to obtain better information.

Conflict Of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest. There is no source(s) of support in the form of grants, equipment, and drugs. All expenses are paid by the authors.

Ethical Approval

All procedures performed in studies involving human participants were following the ethical standards of the Turkey Research Committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later comparable ethical standards. The present study permit was obtained from the Ethical Committee of Ankara City Hospital (No: E1-20-940, Date:16/07/2020). Informed written consent was obtained from each of the patients participating in the study.

References

1. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, III Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998;158:585-93.
2. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JJ, Bergqvist D, Brecht JG, et al. (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007;98:756-64.
3. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2006;166:169-75.
4. Aksu K, Donmez A, Keser G. Inflammation-induced thrombosis: mechanisms, disease associations, and management. *Curr Pharm Des.* 2012;18:1478-93.
5. Kurtipek E, Buyukterzi Z, Buyukterzi M, Alpaydin MS, Erdem SS. Endothelial dysfunction in patients with pulmonary thromboembolism: neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio. *Clin Respir J.* 2015. doi:10.1111/crj.12308.
6. Cavus UY, Yildirim S, Sonmez E, Ertan C, Ozke O. Prognostic value of neutrophil/lymphocyte ratio in patients with pulmonary embolism. *Turk J Med Sci.* 2014;44:50-5.
7. Akgullu C, Omurlu IK, Eryilmaz U, Avci M, Dagtekin E, Akdeniz M, et al. Predictors of early death in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Emerg Med.* 2015;33:214-21.
8. Kayrak M, Erdogan HI, Solak Y, Akilli H, Gul EE, Yildirim O, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with acute pulmonary embolism: a retrospective study. *Heart Lung Circ.* 2014;23:56-62.
9. Balta S, Demirkol S, Kucuk U. The platelet lymphocyte ratio may be useful inflammatory indicator in clinical practice. *Hemodial Int.* 2013;17:668-9.
10. Wang D, Yang JX, Cao DY, Wan XR, Feng FZ, Huang HF, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as independent predictors of cervical stromal involvement in surgically treated endometrioid adenocarcinoma. *Oncol Targets Ther.* 2013;6:211-6.
11. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J.* 2008;29:2276-315.
12. Meyer G, Vicaute E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2014;370:1402-11.
13. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPETT" Trial) *Am J Cardiol.* 2013;111:273-7.
14. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;35:3033-3069.
15. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet.* 1999;353:1386-1389.
16. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy.* 2001;102:5-14.
17. Jo JY, Lee MY, Lee JW, Rho BH, Choi WI. Leukocytes and systemic inflammatory response syndrome as prognostic factors in pulmonary embolism patients. *BMC Pulm Med.* 2013;13:74. doi: 10.1186/1471-2466-13-74.
18. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation.* 1995;92:657-671.
19. Hoffman M, Blum A, Baruch R, Kaplan E, Benjamin M. Leukocytes and coronary heart disease. *Atherosclerosis.* 2004;172:1-6.
20. Karataş MB, İpek G, Onuk T, Güngör B, Durmuş G, Çanga Y, et al. Assessment of prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in patients with pulmonary embolism. *Acta Cardiol Sin.* 2016 May;32(3):313-320.
21. Ghaffari S, Nadiri M, Pourafkari L, Sepehrvand N, Movasagpoor A, Rahmatvand N, et al. The predictive value of total neutrophil count and neutrophil/lymphocyte ratio in predicting in-hospital mortality and complications after STEMI. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2014;6:35-41.
22. Yıldız A, Yuksel M, Oylumlu M, Polat N, Akyuz A, Acet H, et al. The utility of the platelet-lymphocyte ratio for predicting no reflow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2015; 21(3):223-228.
23. Kaya MG, Akpek M, Lam YY, Yarlioglus M, Celik T, Gunbakmaz O, et al. Prognostic value of neutrophil/lymphocyte ratio in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention: a prospective, multicenter study. *Int J Cardiol.* 2013;168:1154-9.
24. Soylu K, Yuksel S, Gulel O, Erbay AR, Meric M, Zengin H, et al. The relationship of coronary flow to neutrophil/lymphocyte ratio in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Thorac Dis.* 2013;5:258-64.
25. Balta S, Unlu M, Arslan Z, Demirkol S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in prognosis of gastric cancer. *J Gastric Cancer.* 2013;13:196-7.
26. Kaya A, Kurt M, Tanboga IH. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Angiology.* 2014;65:59.
27. Uthamalingam S, Patvardhan EA, Subramanian S, Ahmed W, Martin W, Daley M, et al. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol.* 2011;107:433-8.
28. Yıldız A, Kaya H, Ertaş F, Oylumlu M, Bilik MZ, Yuksel M, et al. Association between neutrophil to lymphocyte ratio and pulmonary arterial hypertension. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2013;41:604-9.
29. Soylu K, Gedikli O, Ekşi A, Avcioglu Y, Soylu AI, Yuksel S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio fort he assessment of hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Arch Med Sci* 2016 Feb 1;12(1):95-100.
30. Ozcan Cetin EH, Cetin MS, Canpolat U, Akdi A, Aras D, Temizhan A, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio as a novel marker of in-hospital and long-term adverse outcomes among patients with acute pulmonary embolism: a single-center large-scale study. *Thromb Res* 2017; 150: 33-40.
31. Kuo YT, Wang YY, Lin SY, Chang WD. Age and sex differences in the relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and chronic kidney disease among an adult population in Taiwan. *Clin Chim Acta.* 2018 Nov;486:98-103.
32. engo V, Lensing AWA, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257-64.

Mortality in Acute Arterial Mesenteric Ischemia: A Single-Center Experience

Akut Arteriyel Mezenterik İskemide Mortalite: Tek Merkez Deneyimi

Guner Cakmak, Kayhan Ozdemir, Baris Mantoglu, Merve Yiğit, Ugur Can Dulger

Sakarya University Research and Educational Hospital, Department of General Surgery, Sakarya Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Kayhan Özdemir

Şirinevler Mahallesi Adnan Menderes Caddesi Sağlık Sokak No:195 / 54100 Adapazarı Sakarya.

T: +90 532 337 88 55

E-mail : Drkayhan1@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 04.06.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 27.08.2021

Orcid :

Guner Cakmak <https://orcid.org/0000-0003-4040-4635>

Kayhan Ozdemir <https://orcid.org/0000-0002-8041-198X>

Baris Mantoglu <https://orcid.org/0000-0002-2161-3629>

Merve Yiğit <https://orcid.org/0000-0001-5217-9629>

Ugur Can Dulger <https://orcid.org/0000-0001-5476-715X>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(3):601-607) DOI: 10.31832/smj.947804

Öz

Objective	Acute mesenteric ischemia (AMI) is a life-threatening pathology that often requires urgent surgical intervention. It is frequently faced in elderly patients. Despite advances in the diagnosis of AMI morbidity, and mortality rates are still high. The presence of comorbidities delayed surgical intervention due to diagnostic difficulties, and in most cases, older patients with heart problems may be remarkable factors for higher mortality rates. Diagnostic challenges are tried to be overcome with both imaging methods and laboratory findings. Unfortunately, to date, no clear laboratory parameters have been described in diagnosing or predicting mortality of mesenteric ischemia. In our study, we aimed to evaluate the relationship between biochemical markers and mortality in AMI.
Materials and Methods	The patients diagnosed with acute arterial mesenteric ischemia between the dates 2010-2019 were enrolled in the study. Demographic characteristics, diagnostic biochemical parameters (lymphocyte, neutrophil, albumin, C-reactive protein, lactate, lactate dehydrogenase, Di-Dimer, troponin, white blood count, platelet, fibrinogen, creatine kinase-MB) levels, as well as comorbidities of the patients, were evaluated.
Results	A total of 149 patients was enrolled in the study, with a mean age of 66.11 . In the non-survivor group, neutrophil, RDW, lactate, DDM, Fibrinogen, and CK-MB levels, furthermore albumin levels were defined as significantly elevated in the survivor group (p<0.05). Hypertension was the major comorbidity by far in both groups.
Conclusion	High levels of fibrinogen, lactate, DDM, CK-MB levels and low levels of albumin levels may be predictors of mortality in mesenteric ischemia.
Keywords	Mesenteric ischemia; Mortality; Predictive factors

Abstract

Amaç	Akut mezenterik iskemi (AMI), sıklıkla acil cerrahi müdahale gerektiren hayatı tehdit eden bir patolojidir. Yaşlı hastalarda sıklıkla karşılaşılmaktadır. AMI tanısındaki gelişmelere rağmen morbidite ve mortalite oranları hala yüksektir. Komorbiditelerin varlığı, tanısız zorluklar nedeniyle cerrahi müdahaleyi geciktirir ve genellikle kardiyak problemleri olan yaşlı hastalar, daha mortal seyredebilirler. Gerek görüntüleme yöntemleri gerekse laboratuvar bulguları ile tanısız zorluklar aşımaya çalışılmaktadır. Günümüzde halen mezenterik iskeminin mortalitesini teşhis etmek veya tahmin etmek için net bir laboratuvar parametresi tanımlanmamıştır. Çalışmamızda AMI'de biyokimyasal belirteçlerin mortalite ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.
Gereç ve Yöntem	2010-2019 tarihleri arasında akut arteriyel mezenterik iskemi tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Demografik özellikler, tanısız biyokimyasal parametreler (lenfosit, nötrofil, albumin, C-reaktif protein, laktat, laktat dehidrojenaz, D-Dimer, troponin, beyaz kan sayısı, trombosit, fibrinojen, kreatin kinaz-MB) seviyeleri ve ayrıca komorbiditeler değerlendirildi.
Bulgular	Çalışmaya yaş ortalaması 66.11 olan toplam 149 hasta alındı. Mortal seyirli grupta nötrofil, RDW, laktat, DDM, Fibrinojen ve CK-MB seviyeleri, ayrıca albumin seviyeleri hayatta kalan grupta anlamlı olarak yüksek olarak tanımlandı (p < 0.05). Her iki grupta da açık ara en önemli komorbidite hipertansiyondu.
Sonuç	Yüksek fibrinojen, laktat, DDM, CK-MB seviyeleri ve düşük albumin seviyeleri mezenterik iskemide mortaliteyi saptamada prediktif faktörler olabilirler.
Anahtar Kelimeler	Mezenterik iskemi; Mortalite; Prediktif faktörler

INTRODUCTION

Acute mesenteric ischemia (AMI) is a life-threatening disease that progresses with the occlusion of the mesenteric vessels that feed the intestines, which is often misdiagnosed and requires urgent surgical intervention.¹ The incidence of AMI increases with age, and while the mean age of onset was 67 years, there was no difference in incidence between men and women.^{2,3} The most common causes of impairment of blood flow to the intestine are mesenteric vascular insufficiency due to underlying causes such as atherosclerosis, mesenteric artery embolism, vasospasm, and mesenteric vein thrombosis.^{4,5} The duration of ischemia, degree of mesenteric artery occlusion, and rate of collateral flow are factors that determine bowel injury after acute arterial occlusion.⁶ Four main etiological factors can be mentioned in AMI, and 75% of these are arterial occlusions (50% arterial embolism, 25% arterial thrombosis).¹⁻³ The most leading reason for the delay in diagnosis of AMI is the rise of acute abdominal examination findings in the last period of the disease. Despite advanced diagnostic methods, the critical diagnostic step is to suspect that the patient may have AMI. Although the American Society of Gastroenterology practice guidelines set angiography as the gold standard in mesenteric ischemia, availability to this intervention may not be appropriate in every hospital.⁷ The most vital advantage of catheter angiography is that it can favorably affect mortality and morbidity, as well as the surgical requirement of the patient, by recanalization of the occluded artery in patients to whom can be applied and detected at an early stage of the disease. Nevertheless, in recent years, computed tomography angiography (CTA) has been replaced the role of catheter angiography, especially in terms of faster application and as a less invasive method in the diagnose of AMI.^{1,8}

Surgical intervention is the crucial part of the treatment of AMI. The results of surgical intervention, which can be performed without the signs of peritonitis, can be promising. In the surgical approach, while trying to ensure the continuity of the gastrointestinal system by resection of the

ischemic bowel and observing the continuity of the blood flow, this patient group should be followed up in intensive care in the post-operative period.⁹

In addition to the radiological diagnosis of AMI, the contribution of laboratory data in this process may be valuable in determining the prognosis and severity of the patient. Nevertheless, to date, the specificity of any laboratory parameter or group cannot be mentioned in the prognosis or diagnosis of AMI.^{3,10} Biomarkers such as L-lactate, D-dimer, leukocyte, C reactive protein (CRP), and NLR levels are the frequently utilized laboratory parameters that can be taken into account.

This retrospective study aims to evaluate the effectiveness of preoperative biochemical parameters in predicting mortality and survival in patients diagnosed with AMI.

MATERIAL and METHODS

Our study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki with the approval of Sakarya University Faculty of Medicine Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee dated 29.01.2021 and numbered E-71522473-050.01.04.32179-296. The files of patients who were diagnosed with AMI (arterial occlusion) between January 2010 and June 2019 and underwent surgical intervention were retrospectively analyzed. The diagnosis of AMI was based on clinical laboratory and CTA findings. All patients having the signs of peritonitis underwent surgery. Patients with venous ischemia defined in imaging methods and cases with complete root occlusion of the superior mesenteric artery were excluded from the study. Demographic characteristics, diagnostic biochemical parameters (lymphocyte, neutrophil, albumin, CRP, lactate, lactate dehydrogenase (LDH), Di-Dimer, troponin, white blood count (WBC), platelet, fibrinogen, creatine kinase-MB) levels, as well as comorbidities of the patients, were evaluated.

Statistical Analysis

SPSS (Statistics Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chi-

ago, IL, USA) Windows 11 program was used to statistically analyze the results of the study. Kolmogorov-Smirnov test was used for the compatibility of the normal distribution of the data. P <0.05 values are considered significant for all variables.

RESULTS

A total of 149 patients were enrolled in the study, with a mean age of 66.11 ± in the survivor group (SG) and 66.79 ± in the non-survivor group (NSG). One hundred sixteen patients were survived (77.9%). There was no statistically significant difference in terms of gender between the groups. (Table 1).

	Survivor (n=116; 77,9%)		Non-survivor (n=33; 22,1%)	
	f	%	f	%
Male	57	57,8	16	48,5
Female	49	42,2	17	51,5
Sum	116	100	33	100
Mean age	66,11		66,79	
Highest age	97		89	
Lowest age	19		26	

When patients' data on comorbid diseases are evaluated, it is figured out that hypertension (HT) ranks first in both the SG (31.0% and the NSG (21.2%) in terms of the most common comorbidities. Although the SG generally has more comorbidities, diabetes mellitus (DM) is the second most common disease with 7.8% after HT. On the other hand, when the data of the SG are examined, DM comes second with 9.1%, and COPD comes third with 6.1% respectively (Table 2).

Table 2. Frequency distribution of comorbid diseases of patients according to their life status.

	Survivor (n=116)		Non-survivor (n=33)	
	f	%	f	%
Alzheimer	5	4,3	-	-
Arhythmia	1	,9	-	-
Atrial fibrillation	3	2,6	1	2,6
Benign prostatic hypertrophy	1	,9	1	3,0
Buerger	1	,9	-	-
Crohn	1	,9	-	-
Diabetes mellitus	9	7,8	3	9,1
Deep vein thrombosis	1	,9	-	-
Epilepsy	1	,9	-	-
Hepatitis B	-	-	-	-
Hepatitis C	-	-	-	-
Hypothyroidism	1	,9	-	-
Hypertension	36	31,0	7	21,2
Coronary artery disease	4	3,4	1	3,0
Chronic renal failure	3	2,6	2	2,6
Chronic obstructive pulmonary disease	7	6,0	2	6,1
Colon cancer	2	1,7	-	-
Heart failure	4	3,4	-	-
Parkinson's disease	2	1,7	-	-
Kidney failure	1	,9	-	-
Cerebrovascular disease	2	1,7	1	3,0

In the non-survivor group, neutrophil, RDW, lactate, DDM, Fibrinogen, and CK-MB levels, furthermore albumin levels were defined as significantly elevated in the survivor group (p<0.05) (Table 3).

The age and gender of the patients were compared according to the survival status, and it ascertained that there was no statistically significant difference (Table 4). Considering the surviving patients in the context of the age category, it was noticed that 39.7% of the survivor patients were under 65 years, and 60.3% were 65 years aged and over. In addition, it has been noted that 39.4% of the non-survivor patients are below 65 years, and 60.6% are 65 years aged and higher. However, there was no statistically significant difference between groups (Table 5).

Table 3. Comparison results of Lymphocyte, Neutrophil, RDW, Albumin, CRP, Lactate, DDM, WBC, PLT, Fibrinogen and Ck-Mb Parameters of the Patients According to Their Life Status

	Status	n	Mean value Rank Average	Rank Sum	U	p
Lymphocyte	Survivor	116	76,89	8919,50	1694,50	,320
	Non-Survivor	33	68,35	2255,50		
Neutrophil	Survivor	116	70,83	8216,00	1430,00	,030
	Non-Survivor	33	89,67	2959,00		
Rdw	Survivor	116	72,27	8383,00	1597,00	,150
	Non-Survivor	33	84,61	2792,00		
Albumin	Survivor	116	80,34	9319,00	1295,00	,010
	Non-Survivor	33	56,24	1856,00		
Crp	Survivor	116	71,81	8330,50	1544,50	,090
	Non-Survivor	33	86,20	2844,50		
Lactate	Survivor	116	65,88	7642,00	856,00	,000
	Non-Survivor	33	107,06	3533,00		
D-dm	Survivor	68	38,47	2616,00	270,00	,000
	Non-Survivor	32	76,06	2434,00		
Troponin	Survivor	69	42,20	2912,00	497,00	,000
	Non-Survivor	31	68,97	2138,00		
Wbc	Survivor	116	76,89	8919,50	1694,50	,320
	Non-Survivor	33	68,35	2255,50		
Fibrinogen	Survivor	72	76,22	8841,50	485,00	,000
	Non-Survivor	33	70,71	2333,50		
Ck_Mb	Survivor	74	43,24	3113,00	814,00	,010
	Non-Survivor	32	74,30	2452,00		

Table 4. Statistical results of the gender of the patients according to their life status

			Gender		X ²	p
			Male	Female		
Life Status	Survivor	n	67 (57,8%)	49 (42,2%)	,89	,340
	Non-Survivor	n	16 (48,5%)	17 (51,5%)		

Table 5. Statistical results of the patients' ages according to their life status

			Age		X ²	p
			Age under 65	Age over 65		
Life Status	Survivor	n	46 (%39,7%)	70 (60,3%)	,00	,970
	Non-Survivor	n	13 (39,4%)	20 (60,6%)		

DISCUSSION

AMI was first described in detail in the 15th century.¹¹ Risk factors affecting mortality in acute mesenteric ischemia have not been studied much, and published studies are incompatible with each other.^{12,13} AMI is a low volume emergency, with an incidence of 0.63 per 100,000 in Europe and 1 in 1000 hospitalized patients in Europe and the United States.^{14,15} Even there is no gender difference in AMI a handful of studies indicate that 70% proportion of the patients are female.^{2,15} The majority of cases in AMI arise in patients of advanced age and especially in patients with additional cardiovascular diseases. Hypertension and diabetes mellitus, which predispose cardiovascular comorbidities such as atrial fibrillation, ischemic heart disease, and coronary artery disease, can be mentioned as the leading reasons for AMI.^{2,14,16} When we examine our patient groups, we detected that the average age of AMI experience was close to the literature average (Table 1). When the previous studies are evaluated, particularly cardiovascular diseases come to the fore however, hypertension and diabetes mellitus, which are the main reasons for the emergence of cardiovascular disorders, were ascertained to be significant comorbidity for AMI in both the survivor and the non-survivor group (Table 2). Interestingly, while comorbidities were detected in several diverse groups in the survivor group, the non-survivor group consisted of a limited group of diseases. Thereby, beyond the variety and multiplicity of comorbidity in AMI, the presence of cardiovascular pathologies can be mentioned as chief etiologic factors on mortality (Table 2).

Although laboratory results are inconclusive, the existence of nonidentical values may assist clinical suspicion. A specific biomarker for the early diagnosis of AMI has not yet been defined.^{14,17} Acidosis, amylase, urea, creatinine, and increased leukocyte count have been associated with mortality in various studies.^{12,15,16,18-20} In addition, the levels of D-dimer, which is the enzymatic product of intravascular coagulation, and lactate can be found to be high even if not specific for AMI.²¹ In a large meta-analysis in which

biomarkers have been evaluated to date has been emphasized that amylase, leukocyte count, LDH are not fitting tests for the diagnosis of AMI due to the low predictive value of intestinal ischemia.^{1,3,22} In this current study, a key role may be referred to the biomarkers we checked due to selecting the same type of AMI group (arterial occlusion). Thus, the determined parameters can be more decisive. In our study, we found that the percentage of neutrophils, RDW, Lactate, D-dimer, troponin, fibrinogen, and CK-MB levels were significantly higher in the non-survivor group, and similar results are available in the literature (Table 3, Figure 1,2,3). Albumin levels were statistically elevated in the survivor group (Figure 1). Although not surprising, average values of albumin levels contribute significantly to the recovery of many surgical diseases but have never been described for AMI.

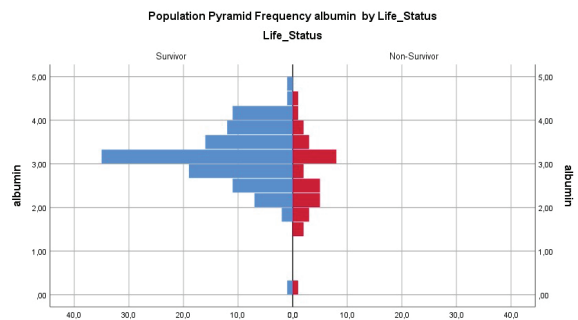


Figure 1 : Population pyramid of frequency between life status and albumin

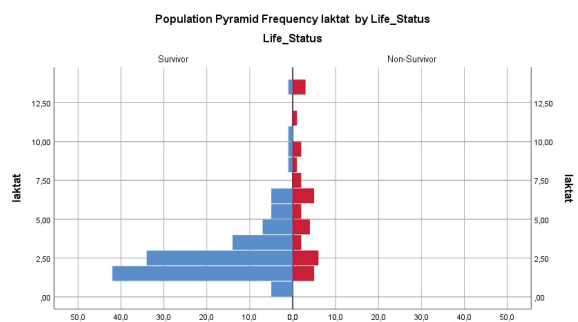


Figure 2 : Population pyramid frequency between life status and lactate

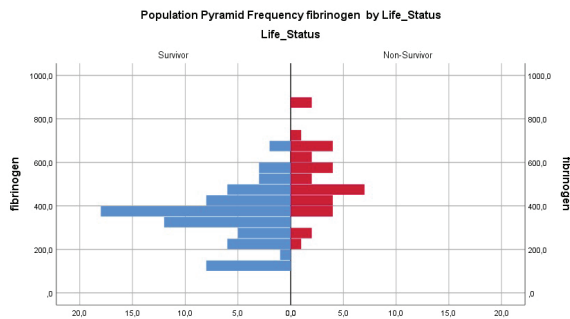


Figure 3 : Population pyramid frequency between life status and fibrinogen

The weakness of our study is that although it is not possible to design a prospective study on this subject, it is a retrospective review as well as a single-center experience. The fact that the number of patients included in the research is relatively satisfactory, so the results of the study are explicit and may contribute to the literature.

AMI is a disease frequently discerned in the elderly, and despite advances in diagnosis and treatment, morbidity moreover mortality rates are still high. In our series of 149 patients, we observed that high levels of lactate, fibrinogen, DDM, CK-MB and low albumin levels at the time of admission had an increasing effect on mortality. Based on these findings, we speculate that lactate, fibrinogen, and albumin levels at presentation may be prognostic factors in acute mesenteric ischemia.

Our study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki with the approval of Sakarya University Faculty of Medicine Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee dated 29.01.2021 and numbered E-71522473-050.01.04.32179-296. The files of patients who were diagnosed with AMI (arterial occlusion) between January 2010 and June 2019 and underwent surgical intervention were retrospectively analyzed.

References

1. Bala M, Kashuk J, Moore EE, Kluger Y, Biffl W, Gomes CA, et al. Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery. *World J Emerg Surg.* 2017; 12:38.
2. Cudnik MT, Darbha S, Jones J, Macedo J, Stockton SW HB. The diagnosis of acute mesenteric ischemia: A systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med.* 2013; 20(11):1087-1100.
3. Memet O, Zhang L SJ. Serological biomarkers for acute mesenteric ischemia. *Ann Transl Med.* 2019;7(16):394.
4. Kougiyas P, Lau D, El Sayed HF, Zhou W, Huynh TT, Lin PH. Determinants of mortality and treatment outcome following surgical interventions for acute mesenteric ischemia. *J Vasc Surg.* 2007;46(3):467-474.
5. Stamatakos M, Stefanaki C, Mastrokalos D, Arampatzi H, Safioleas P, Chatziconstantinou C, et al. Mesenteric ischemia: still a deadly puzzle for the medical community. *Tohoku J Exp Med.* 2008;216(3):197204.
6. Kaleya RN BS. Acute mesenteric ischemia. *Crit Care Clin.* 1995;11(2):479-512.
7. Brandt LJ BS. AGA technical review on intestinal ischemia. *American Gastrointestinal Association. Gastroenterology.* 2000; 118(5):954-968.
8. Kirkpatrick ID, Kroeker MA GH. Biphasic CT with mesenteric CT angiography in the evaluation of acute mesenteric ischemia: initial experience. *Radiology.* 2003; 229(1):91-98.
9. Oldenburg WA, Lau LL, Rodenberg TJ, Edmonds HJ BC. Acute mesenteric ischemia: a clinical review. *Arch Intern Med.* 2004; 164(10):1054-1062.
10. Luther B, Mamopoulos A, Lehmann C KE. The Ongoing Challenge of Acute Mesenteric Ischemia. *Visc Med.* 2018;34(3):217-213.
11. Boley SJ, Brandt LJ SR. History of mesenteric ischemia. The evolution of a diagnosis and management. *Surg Clin North Am.* 1997;77(2):275-288.
12. Schwartz LB GB. Mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am.* 1997;77:275-5002.
13. Mamode N, Pickford I LP. Failure to improve outcome in acute mesenteric ischaemia: seven-year review. *Eur J Surg.* 1999;165(3):203-208.
14. Tilsed JV, Casamassima A, Kurihara H, Mariani D, Martinez I, Pereira J, et al. ESTES guidelines: acute mesenteric ischaemia. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2016;42(2):253-270.
15. Clair DG BJ. Mesenteric Ischemia. *N Engl J Med.* 2016;374(10):959-968.
16. Acosta S. Epidemiology of mesenteric vascular disease: clinical implications. *Semin Vasc Surg.* 2010;23(1):4-8.
17. Treskes N, Persoon AM, van Zanten ARH. Diagnostic accuracy of novel serological biomarkers to detect acute mesenteric ischemia: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med.* 2017;12(6):821-836.
18. Huang HH, Chang YC, Yen DH, Kao WF, Chen JD, Wang LM, et al. Clinical factors and outcomes in patients with acute mesenteric ischemia in the emergency department. *J Chin Med Assoc.* 2005;68(7):299-306.
19. Acosta-Merida MA, Marchena-Gomez J, Hemmersbach-Miller M, Roque-Castellano C, Hernandez-Romero JM. Identification of risk factors for perioperative mortality in acute mesenteric ischemia. *World J Surg.* 2006;30(8):1579-1585.
20. Aliosmanoglu I, Gul M, Kapan M, Arikanoglu Z, Taskesen F, Basol O AM. Risk factors effecting mortality in acute mesenteric ischemia and mortality rates: a single center experience. *Int Surg.* 2013;98(1):76-81.
21. Mamode N, Pickford I LP. Failure to improve outcome in acute mesenteric ischaemia: seven-year review. *Eur J Surg.* 1999;165(3):203-208.
22. Derikx JP, Schellekens DH AS. Serological markers for human intestinal ischemia: A systematic review. *Best Pr Res Clin Gastroenterol.* 2017;31(1):69-74.

Hemşirelik Bölümünde Okuyan Öğrencilerin Özgeçilik Düzeyinin Kan Bağışı Tutumuna Etkisi

The Effect of Altruism Level of Students in the Nursing Department on the Attitudes of Donating Blood

Bahar Çiftçi¹, Gülcan Bahçecioğlu Turan²

¹ Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Hemşirelik Esasları Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

² Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Gülcan Bahçecioğlu Turan

Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi İç Hastalıkları Hemşireliği, 23200 Merkez/Elazığ

T: +90 424 237 45 92

E-mail : glcnbah@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 01.05.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 26.08.2021

Orcid :

Bahar Çiftçi <https://orcid.org/0000-0001-6221-3042>

Gülcan Bahçecioğlu Turan <https://orcid.org/0000-0002-0061-9490>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(3):608-615) DOI: 10.31832/smj.930765

Öz

Amaç Bu araştırma, hemşirelik bölümünde okuyan öğrencilerin özgeçilik düzeyinin kan bağışı tutumuna etkisini belirlemek amacıyla yapıldı

Gereç ve Yöntemler Araştırmanın evrenini, Türkiye'de bir hemşirelik fakültesinde öğrenim gören 1200 hemşirelik öğrencisi oluşturdu. Araştırmanın örneklemini ise; tanımlanan evrenden araştırmaya katılmayı kabul eden, araştırma kriterlerine uyan ve olasılıklı örneklem yönteminden basit tesadüfi örnekleme yöntemi ile seçilen 321 öğrenci oluşturdu. Araştırmanın verileri Şubat-Nisan 2021 tarihleri arasında "Öğrenci Bilgi Formu", "Özgeçilik Ölçeği" ve "Kan Bağışı Tutum Ölçeği" kullanılarak toplandı. Verilerin değerlendirilmesinde frekans ve yüzde hesapları, ortalama, standart sapma ve Pearson korelasyon analizi yapıldı.

Bulgular Hemşirelik öğrencilerin "Özgeçilik Ölçeği" alt boyut puan ortalamalarının "Gönüllü Faaliyetlere Katılım" alt boyutu için 25,28±5,95, "Maddi Yardım" alt boyut için 23,84±4,34, "Travmatik Durumlarda Yardım" alt boyutu için 25,21±3,76, "Yaşlı/Hastalara Bakım" alt boyutu için 16,35±3,04, "Fiziksel Güce Dayalı Yardım" alt boyutu için 19,71±3,83, Eğitim Sürecinde Yardım" alt boyutu için 19,76±3,83, "Yakınlık Duygusundan Kaynaklanan Yardım" alt boyutu için 20,60±3,27 olduğu belirlendi. Özgeçilik ölçeği toplam puan ortalamasının ise 150,78±22,30 olduğu belirlendi. Ayrıca hemşirelik öğrencilerin "Kan Bağışı Tutum Ölçeği" alt boyut puan ortalamalarının "Toplumsal Sosyal Sorumluluk" alt boyutu için 52,46±8,09, "Endişe" alt boyutu için 28,27±5,82, "Toplumsal Görüş ve Anlayış" alt boyutu için 13,13±3,08 olduğu belirlendi. Kan Bağışı Tutum Ölçeği toplam puan ortalamasının ise 93,86±12,10 olduğu belirlendi. Özgeçilik düzeyi ile kan bağışı tutumu arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin istatistiksel açıdan orta düzeyde olduğu belirlendi. ($r=.417^{**}$, $p<0,001$)

Sonuç Hemşirelik öğrencilerinin özgeçilik düzeylerinin yüksek ve kan bağışına yönelik tutumlarının ise olumlu olduğu saptandı. Ayrıca; hemşirelik öğrencilerinin özgeçilik düzeyi arttıkça kan bağışına yönelik tutumlarının olumlu yönde arttığı belirlendi.

Anahtar Kelimeler Hemşirelik öğrencileri; özgeçilik; kan bağışı tutumu

Abstract

Objective This research was carried out to determine the effect of the altruism level of the students studying in the nursing department on the blood donation attitude.

Materials and Methods The population of the study consists of 1200 nursing students studying at the nursing faculty of a state university in Turkey. The sample of the study consists of 321 students who accepted to participate in the study in the defined population, who met the research criteria and who were chosen with simple random sampling method, one of the probability sampling methods. The data in the study were collected between February and April 2021 by using "Student Information Form", "Altruism Scale" and "Blood Donation Attitude Scale". Frequency and percentage, mean, standard deviation and Pearson correlation analysis were used to evaluate the data.

Results Mean scores of the students were found as 25.28±5.95 for "Participation in voluntary activities" sub-dimension, as 23.84±4.34 for "financial support" sub-dimension, as 25.21±3.76 for "help in traumatic situations" sub-dimension, as 16.35±3.04 for "care for elderly/patient" sub-dimension, as 19.71±3.83 for "help based on physical power" sub-dimension, as 19.76±3.83 for "help in educational process" sub-dimension and as 20.60±3.27 for "help due to sincerity" sub-dimension. Altruism scale mean total score was found as 150.78±22.30. In addition, total mean scores were found as 52.46±8.09 for "societal and social responsibility" sub-dimension, as 28.27±5.82 for "anxiety" sub-dimension and as 13.13±3.08 for "societal perception and conception" sub-dimension. Total mean score of Blood Donation Attitude Scale was found as 93.86±12.10. It was determined that there was a positive relationship between the level of altruism and the attitude to donate blood, and this relationship was statistically moderate ($r=.417^{**}$, $p<0,001$).

Conclusion It was found that nursing students had high altruism levels and positive blood donation attitude. It was also found that as nursing students' altruism levels increased, their attitudes towards blood donation also increased positively.

Keywords Altruism; blood donation attitude; nursing students

GİRİŞ

Kan, insanların yaşamlarını sürdürmeyi temin etmek için çok değerli bir kaynaktır.¹ Kan bağı, tam kanın veya bileşenlerinden en az birinin bağışlanması işlemi olarak adlandırılır.² İnsan kökenli kanı elde etmenin insandan başka alternatifi bulunmamaktadır. Bu nedenle kan bağı, bir insanın hayatını kurtarmanın en temel yoludur.³

Dünya ülkelerinin büyük çoğunluğunda kan temininin neredeyse tamamı gönüllü bağışlarla sağlanmaktadır. Diğer bir deyişle tek kan kaynağı "gönüllü kan bağışçıları" dır.⁴ Ayrıca; Dünya Sağlık Örgütü tarafından kan bağışçıları üç grupta tanımlanmış ve bunlardan en önemlisi gönüllü ve karşılıksız kan bağışçılarıdır.⁵ Kan bağışçıları kime yardım ettikleri bilgisine sahip değildirler. Bu nedenle kan bağı davranışının diğer yardım türlerine oranla özgeci bir davranış olma ihtimali daha yüksektir.⁶

Özgecılık hemşirelik değerlerinden biri olup (Alturisim, Diğerkâmlık), bir kişinin başka kişilere kendiliğinden iyilikle gerçekleştirdiği, onlara yarar sağlayan karşılığında herhangi bir beklenti olmaksızın yapılan yardım, sorumluluk üstlenme ve bağışta bulunma gibi prososyal davranış şeklinde tanımlanmaktadır.⁷ Motivasyonel bir durum olarak da tanımlanan özgeciliğin nihai hedefi, bir başkasının refahını artırmaktır. Özgecılık takdire şayan bir değerdir ve en iyi insan dürtü ve davranışlarını yansıtır.⁸ Ayrıca; özgecılık, şefkat ve empati gibi diğer yönelimli duygularla karakterize olduğu için mesleğinin henüz başında olan hemşirelik öğrencileri için önemli bir yere sahiptir.⁹ Hemşirelik öğrencileri üniversite eğitimleri boyunca özgecılık değerini sadece teorik açıdan değil, aynı zamanda ahlaki ve pratik açıdan da anlama ihtiyacı içerisindeyler. Aynı zamanda, profesyonel değerlerden özgeciliğin, hastaların aldığı bakımın kalitesini etkileyebileceğinin farkındadırlar.¹⁰

"Özgeci davranış", ise herhangi bir karşılık ya da ödül beklentisi olmadan bir başkasına yardım etmeye gönüllü olmaktadır.¹¹ Hemşireliğin kalbi olarak tasvir edilen özge-

ci davranışta, yardımda bulunulan bireyin kim olduğu önemsizdir.⁷ Özgeci bir davranış olduğu düşünülen gönüllü kan bağışlarının gelişmiş ülkelerde nüfusa oranı % 5'e ulaşırken, ülkemizde bu oran % 3,6'dır.^{2,12} Dünya üzerinde kan bağı sayesinde hayatları kurtulan milyonlarca insan bulunurken, diğer taraftan kan bağı talebi dünya nüfusunun artışı ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Günümüzde kan bağına dair tutum ve davranışların anlaşılması bu nedenle önem kazanmıştır.¹³ Kan bağına yönelik tutumun ve kan bağına artırılması için girişimlerde bulunulmalıdır. Kan bağına yönelik tutumun belirlenmesinde, gönüllüğü sağlamada ve toplumu bilinçlendirme hemşirelere büyük görevler düşmektedir. Hemşireler, hemşirelik değerlerini içselleştirerek bu görevleri yerine getirmeyi hedeflemelidir.¹⁴

Bugün ve gelecekte kan bağışlarının büyük çoğunluğunun hemşirelik öğrencileri tarafından karşılanacağı düşünüldüğünde; hemşirelik öğrencilerinin tutumlarını belirlemek kan bağına arttırılması ve kan bağına teşvik edici uygulamaların saptanması açısından önemlidir.¹⁵ Literatürde kan bağına karşı tutumların değerlendirildiği sınırlı araştırmalar bulunmaktadır. Diğer taraftan hemşireliğin profesyonel değerlerinden biri olan özgeciliğin hemşirelik öğrencilerini ele alan sınırlı sayıda araştırma yapıldığı dikkat çekmektedir. Oysaki özgeci davranışların kan bağına yönelik tutumlarına yönelik araştırmalar, özgeci davranışın kan bağına yönelik tutumları ile ilgili süreçleri anlamamıza katkı sağlayacaktır. Bu araştırmanın amacı; hemşirelik bölümü öğrencilerinin özgecılık düzeyinin kan bağı tutumuna etkisinin belirlenmesidir.

Araştırma Soruları

Hemşirelik öğrencilerinin özgecılık düzeyleri nedir?

Hemşirelik öğrencilerinin kan bağına yönelik tutumu nedir?

Hemşirelik öğrencilerinin özgecılık düzeyleri ile kan bağı tutum düzeyleri arasında ilişki var mıdır?

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Araştırmanın Türü

Araştırma, tanımlayıcı türde kesitsel bir araştırmadır.

Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Özellikleri

Araştırma Şubat- Nisan 2021 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi'nde 2020-2021 eğitim öğretim yılında eğitim gören hemşirelik öğrencileri ile gerçekleştirildi.

Araştırmanın Evreni ve Örneklem Seçimi

Araştırmanın evrenini, Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi'nde 2020-2021 eğitim öğretim yılında öğrenim gören 1200 hemşirelik öğrencisi oluşturdu. Araştırmanın örnekleme ise; tanımlanan evrende araştırmaya katılmayı kabul eden, araştırma kriterlerine uyan ve olasılıklı örneklem yönteminden basit tesadüfi örnekleme yöntemi ile seçilen 321 öğrenci oluşturdu. Basit tesadüfi örnekleme, araştırma çerçevesindeki öğrencilerin okul numaraları kullanılarak sıralama yapıldı. Okul numarası tek haneli olan öğrencilere veri toplama linki mesaj olarak gönderilirken, okul numarası çift haneli öğrencilere mesaj gönderilmedi. Araştırma yapılmadan önce evreni bilinen örneklem büyüklüğü hesaplaması <https://www.calculator.net/sample-size-calculator.html> linkinde yapılarak örneklem büyüklüğü, % 95 güven aralığında ve % 5 hata payı ile 292 öğrenci olarak bulundu. Bu sonuçlar doğrultusunda örneklemin yeterli olduğu görüldü.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri

- 18 yaş üstü olma
- 2020-2021 eğitim öğretim yılında öğrenim görme
- Araştırmaya katılmaya gönüllü olma

Verilerin Toplanması

Araştırmacılar tarafından "Öğrenci Bilgi Formu", "Özgecilik Ölçeği" ve "Kan Bağışı Tutum Ölçeği" kullanılarak veriler toplandı. Veri toplama formları Google Docs veri sistemine yüklendi. Okul numarası tek haneli olan öğrencilere veri toplama linki gönderildi. Verilere geri dönüş

sağlayan 321 hemşirelik öğrencisi araştırmaya dahil edildi. Verilerin toplanma süresi yaklaşık 3-5 dakika sürmekte olup tekrarlanan veri girişlerini engellemek için Google Docs ayarlar kısmından sadece bir kez gönderme butonu tıklanarak veri güvenliği sağlandı.

Veri Toplama Formları

Öğrenci Bilgi Formu

Yaş, cinsiyet, sosyoekonomik düzeyi gibi öğrencilerin demografik özelliklerini sorgulayan soruları içermektedir.

Özgecilik (Altruizm) Ölçeği (ÖÖ)

Ümmet ve ark. (2013) tarafından, bireylerin özgecilik davranışlarını belirlemek için Türk kültürüne uygun olarak geliştirilmiştir.¹⁶ Ölçekte ters kodlanmış soru bulunmamaktadır. "Gönüllü Faaliyetlere Katılım", "Maddi Yardım", "Travmatik Durumlarda Yardım", "Yaşlı/Hastalara Yardım", "Fiziksel Güce dayalı Yardım", "Eğitim Sürecinde yardım", "Yakınlık Duygusundan Kaynaklanan Yardım" olmak üzere 7 alt boyuttan oluşmaktadır. 38 maddeden oluşan ölçekten alınabilecek minimum puan 38 iken; maksimum puan 190'dır. Yüksek puan, özgecilik düzeyinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Ölçeğin toplam Cronbach Alpha değeri 0,81 olarak bulunmuştur.¹⁶ Bu araştırmada Cronbach Alpha değeri 0,95 olduğu bulundu.

Kan Bağışı Tutum Ölçeği

Çelik ve Güven (2015) tarafından geliştirilmiş ve geçerlilik güvenilirliği yapılmıştır.⁴ Kan bağışına ilişkin tutumları ölçen, 3 alt boyuttan oluşan 24 maddelik 5'li likert tipi bir ölçektir. Alt boyutlar; "Toplumsal ve Sosyal Sorumluluk", "Endişe" ve "Toplumsal Görüş ve Anlayış" tır. Ölçekten alınabilecek minimum puan 24 iken; maksimum puan 120'dir. Puanın artması kan bağışına yönelik tutumun olumlu yönde arttığını göstermektedir. Cronbach alpha güvenilirlik katsayısı 0,83'tür.⁴ Bu araştırmada Cronbach Alpha değeri 0,84 olduğu bulundu.

Verilerin değerlendirilmesi

Verilerin analizi SPSS 22 paket programı kullanılarak ya-

pıldı. Verilerin değerlendirilmesinde frekans, yüzde hesapları, ortalama ve standart sapma değerleri kullanıldı. Araştırmanın normal dağılımı Skewness ve Kurtosis değerlerine göre (-2 ile +2 arasında) değerlendirildi. Araştırmanın normal dağılım gösterdiği belirlendi. Katılımcıların özgeçelik düzeyleri ve kan bağıışına yönelik tutumları aralarındaki ilişkinin incelenmesi için Pearson korelasyon analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Araştırmanın Değişkenleri

Bağıımlı Değişkenler: Araştırmanın bağıımlı değişkenleri öğrencilerin özgeçelik düzeyleri ve kan bağıışına yönelik tutumlarıdır.

Bağıımsız Değişkenler: Araştırmanın bağıımsız değişkeni, öğrencilerin sosyo-demografik özellikleri oluşturmaktadır.

Araştırmanın Güçlük ve Sınırlılıkları

Araştırmanın yalnızca bir kurumda yapılmış olması, farklı eğitim programlarından karşılaştırma yapılmamış olması ve belirli tarihler arasında yapılması araştırmanın sınırlılıklarını oluşturmaktadır.

Etik ilkeler

Araştırmaya başlamadan önce Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı (02.02.2021 tarihli ve 2021/03-28 sayılı). Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi'nden kurum izni alındı. Araştırma Helsinki İlkeler Deklarasyonuna uygun olarak gerçekleştirildi. Araştırmaya katılan öğrencilerin onamları alınarak, gönüllülük esasına dayalı katılımları sağlandı.

BULGULAR

Öğrencilerin %46,4'ünün 20-21 yaş aralığında, %75,7'sinin kadın, %29'unun 2. sınıf, %63,2'sinin not ortalamasının 3-4 aralığında, %77,6'sının çekirdek aileye sahip olduğu bulundu. Öğrencilerin %73,8'inin 3 ve üzeri kardeşe sahip olduğu, %59,5'inin gelirinin giderine denk olduğu,

%90,3'ünün hayatının büyük bir kısmını ilde geçirdiği belirlendi (Tablo 1).

		n	%
Yaş	18-19	69	21,5
	20-21	149	46,4
	22 ve üstü	103	32,1
Cinsiyet	Kadın	243	75,7
	Erkek	78	24,3
Sınıf	1	90	28,0
	2	93	29,0
	3	64	19,9
	4	74	23,1
Not Ortalaması	0-1,99	8	2,5
	2-2,99	110	34,3
	3-4	203	63,2
Aile yapısı	Çekirdek	249	77,6
	Geniş	72	22,4
Kardeş sayısı	0	5	1,6
	1	24	7,5
	2	55	17,1
	3 ve üzeri	237	73,8
Gelir Düzeyi	"Gelir Giderden Az"	86	26,8
	"Gelir Gidere Eşit"	191	59,5
	"Gelir Giderden Fazla"	44	13,7
En uzun yaşanan yer	Köy	15	4,7
	İlçe	16	5,0
	İl	290	90,3

Öğrencilerin "Gönüllü Faaliyetlere Katılım" alt boyutunun $25,28 \pm 5,95$, "Maddi Yardım" alt boyutunun $23,84 \pm 4,34$, "Travmatik Durumlarda Yardım" alt boyutunun $25,21 \pm 3,76$, "Yaşlı/Hastalara Bakım" alt boyutunun $16,35 \pm 3,04$, "Fiziksel Güce Dayalı Yardım" alt boyutunun $19,71 \pm 3,83$, Eğitim Sürecinde Yardım" alt boyutunun $19,76 \pm 3,83$, "Yakınlık Duygusundan Kaynaklanan Yardım" alt boyutunun $20,60 \pm 3,27$ olduğu belirlendi. Özgeçelik ölçeği toplam puan ortalamasının ise $150,78 \pm 22,30$ olduğu belirlendi (Tablo 2).

Özgeçilicilik Ölçeği	±SS
Gönüllü Faaliyetlere Katılım	25,28±5,95
Maddi Yardım	23,84±4,34
Travmatik Durumlarda Yardım	25,21±3,76
Yaşlı/Hastalara Bakım	16,35±3,04
Fiziksel Güce Dayalı Yardım	19,71±3,83
Eğitim Sürecinde Yardım	19,76±3,83
Yakınlık Duygusundan Kaynaklanan Yardım	20,60±3,27
Toplam Özgeçilicilik	150,78±22,30
Kan Bağışı Tutum Ölçeği	
Toplumsal Sosyal Sorumluluk	52,46±8,09
Endişe	28,27±5,82
Toplumsal Görüş ve Anlayış	13,13±3,08
Toplam Kan Bağışı Tutumu	93,86±12,10

Öğrencilerin “Toplumsal Sosyal Sorumluluk” alt boyutunun 52,46±8,09, “Endişe” alt boyutunun 28,27±5,82, “Toplumsal Görüş ve Anlayış” alt boyutunun 13,13±3,08 olduğu belirlendi. Kan Bağışı Tutum Ölçeği toplam puan ortalamasının ise 93,86±12,10 olduğu belirlendi (Tablo 2). Hemşirelik öğrencilerinin özgeçilicilik düzeyi ile kan bağışı tutumu arasında $p<0,001$ düzeyinde pozitif yönde bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin istatistiksel açıdan orta düzeyde olduğu belirlendi ($r=,417^{**}$, $p<0,001$) (Tablo 3).

	r/p Test Değerleri	Toplumsal Sosyal	Endişe	Toplumsal Görüş ve Anlayış	Toplam Kan Bağışı Tutumu
Gönüllü Faaliyetlere Katılım	r	,241**	,020	-,044	,160**
	p	,000	,721	,432	,004
Maddi Yardım	r	,412**	,048	-,015	,295**
	p	,000	,391	,787	,000
Travmatik Durumlarda Yardım	r	,612**	,161**	-,039	,477**
	p	,000	,004	,488	,000
Yaşlı/Hastalara Bakım	r	,477**	,173**	-,045	,391**
	p	,000	,002	,426	,000
Fiziksel Güce Dayalı Yardım	r	,432**	,207**	,016	,393**
	p	,000	,000	,780	,000
Eğitim Sürecinde Yardım	r	,434**	,129*	-,009	,351**
	p	,000	,020	,876	,000
Yakınlık Duygusundan Kaynaklanan Yardım	r	,535**	,179**	-,024	,438**
	p	,000	,001	,668	,000
Toplam Özgeçilicilik	r	,529**	,146**	-,029	,417**
	p	,000	,009	,559	,000
Pearson Korelasyon $p<0,01^{**}$					

TARTIŞMA

Araştırma sonucunda elde edilen bulgular ilgili literatür ışığında tartışıldı. Bu çalışmada hemşirelik öğrencilerinin özgeçilicilik düzeylerinin yüksek (150,78±22,30) olduğu belirlendi. Kaçar Banbal ve Taşocak (2010), Pehlivan ve Lafçı (2014) ve Avcı ve ark.'larının (2013) yaptıkları araştırmalarında; hemşirelik öğrencilerin özgeçilicilik düzeylerinin ortalamasının üzerinde olduğunu bulmuştur.¹⁷⁻¹⁹ Arpacı ve Özmen'in (2014) ve Timmins ve ark.'nın (2018) yaptıkları araştırmalarda da hemşirelik öğrencilerinin özgeçilicilik düzeyinin yüksek olduğunu belirtilmektedir.^{20,21} Diğer taraftan; Johnson ve ark. (2007) yaptıkları yirmi yıllık bir çalışmada; hemşirelik öğrencilerinin her geçen yıl özgeçilicilik seviyesinin düştüğünü bulmuşlardır.²² Cho ve ark. (2010) yaptıkları çalışmada; fedakarlığın zaman içinde zayıfladığını ve bugün eskisi kadar değerli olmadığını gös-

termektedir.²³ Litaratürde farklı sonuçlar bulunmuştur. Bu durum kültürel değerlerin farklılıklardan kaynaklanmış olabilir. Bu çalışmada; hemşirelik öğrencilerinin özgeciliğin düzeylerinin yüksek olmasının nedeni; hemşirelik bakımına muhtaç olan hastalarla sürekli iletişim ve etkileşim halinde olmalarından, verilen etik eğitimden ve özgeciliğin kavramının hemşirelik değerleri arasında yer almasından kaynaklanmış olabilir.

Bu çalışmada; öğrencilerin kan bağışına yönelik olumlu tutum sergiledikleri belirlendi (93,86±12,10). Efteli ve ark. (2018) yaptıkları çalışmada; öğrencilerin kan bağışı tutum ölçeğinin toplam puan ortalaması 83,47±9,47 olarak bulunmuş ve hemşirelik bölümü öğrencilerinin kan bağışına yönelik tutumlarının olumlu olduğu belirlenmiştir.²⁴ Ahmed ve ark. (2017) hemşirelik öğrencileriyle yaptıkları çalışmada öğrencilerin olumlu tutuma sahip olduğu belirlenmiştir.²⁵ Melku ve ark. (2018) yaptıkları çalışmada; Sağlık Bilimleri yüksek lisans öğrencilerinin olumlu tutum olduğunu bulmuşlardır.²⁶ Raghuvanshi ve ark. (2016) yaptıkları çalışmaya göre; öğrencilerin kan bağışına karşı olumlu bir tutuma sahip olduğunu göstermektedir.²⁷ Arap öğrenciler arasında yapılan mevcut araştırmalar, kan bağışı konusunda olumlu tutumun olduğunu göstermiştir.²⁸⁻³¹ Literatürde üniversite öğrencilerinin kan bağışına yönelik tutumlarını değerlendiren benzer araştırmalara bakıldığında; üniversitelerin sağlıkla ilgili bölümlerinde yapılan pek çok çalışmada benzer şekilde öğrencilerin kan bağışı konusunda olumlu tutuma sahip oldukları belirlenmiştir.^{13,32,33} Yapılan araştırmalar, sağlık alanında öğrenim gören ya da çalışanların kan bağışına karşı farkındalığının yüksek olduğunu ortaya koymaktadır.^{2,32,34} Hemşirelik öğrencilerin kan bağışına yönelik olumlu tutum sergilemelerinin nedeni, kanın yaşam için önemini bilmelerinden, kan bağışından sonra kurtarılan yaşamları fark etmelerinden, kan transfüzyonu yapılan hastaların olumlu gelişiminden, yaşam mücadelesi veren hastalara birebir bakım vermelerinden ve aldıkları sağlık eğitiminden kaynaklanmış olabilir.

Bu çalışmada hemşirelik öğrencilerinin özgeciliğin düzeyi ile kan bağışı tutumu arasında $p<0,01$ düzeyinde pozitif yönde bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin istatistiksel açıdan orta düzeyde olduğu belirlendi. Khani ve ark. (2017) ve Yekefallah ve ark.'nın (2019) yaptıkları araştırmalarda; özgeciliğin toplam puanı ile organ bağışına yönelik tutumları ile doğrudan ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur.^{35,36} Hill ve ark.'nın (2016) yaptıkları çalışmada, özgeciliğin ile organ bağışına yönelik tutum arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon olduğunu göstermiştir.³⁷ Khani ve ark.'nın (2014) yaptıkları çalışmada; organ bağışına yönelik tutum ile özgeciliğin arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür.³⁸ AlHejaili ve ark. (2018) yaptıkları çalışmada organ bağışı genel özgeciliğin puanı, özgeciliğin puanından anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır.³⁹ Lim ve Yeom'nın (2020) üniversite öğrencileriyle yaptığı çalışmada; kan bağışı tutumu ve özgeciliğin arasında ($r = ,447$ $p <,001$) anlamlı düzeyde pozitif korelasyon göstermiştir.⁴⁰ Özgeciliğin düzeyi, bir grup hemşirelik ve sağlık görevlisi öğrencisinde organ bağışı hakkında karar vermeyi etkileyebilir.⁴¹ Özgeciliğin duygusunun öğrenci hemşirelerin kan bağışına yönelik tutumlarında önemli bir etkiye sahip olduğu ve öğrenci hemşirelerin kan bağışı için bireylerin rızasını artırma performanslarını artırdığı söylenebilir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Hemşirelik öğrencilerinin özgeciliğin düzeylerinin yüksek ve kan bağışına yönelik tutumlarının olumlu olduğu saptandı. Ayrıca; hemşirelik öğrencilerinin özgeciliğin düzeyi ile kan bağışı tutumu arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi.

Bu sonuçlar doğrultusunda,

Araştırmanın sonuçları, özgeciliğin hemşirelik öğrencilerinin kan bağışına karşı olumlu tutumlarına yol açabileceğini ve kan bağışı sürecindeki performanslarını iyileştirebileceğini ve nihayetinde toplumda kan bağışının statüsünü destekleyebileceğini göstermektedir. Özgeciliğin kan bağışı sürecini nasıl etkilediğini anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Kan bağışı alanında

araştırmanın gerekliliği ve toplumun buna artan ihtiyacı göz önünde bulundurularak, hemşirelik öğrencileri arasında kan bağışına yönelik olumlu tutumu güçlendirmek ve özgeçelik duygularını artırmak için farklı yöntemlerin kullanılması önerilmektedir.

Hemşirelik öğrencilerinin kan bağışına yönelik tutumları ve özgeci davranışlarının incelenmesi için daha büyük gruplarla çalışılmasına, nicel ve nitel ileri araştırmalar yapılmasına gereksinim vardır.

Etik Kurulu Onayı

Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik kurulu'ndan 02.02.2021 tarihli ve 2021/03-28 sayılı nolu etik kurul onayı alındı.

Kaynaklar

1. Garraud O, Tissot J-D. Blood donation and/or donated blood acceptance: the different stakeholders' ethical considerations. *Ethics, Medicine and Public Health* 2016;2(2):213-219.
2. Özpulat F. Üniversite öğrencilerinin kan ve organ bağışına ilişkin düşünceleri. *Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi* 2017;4(2):71-79.
3. Argan MT. Kan Bağış Davranışını Etkileyen Faktörlerin Planlı Davranış Teorisi Çerçevesinde İncelenmesi. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2016;(2):96-104.
4. Çelik C, Güven G. Kan bağışı tutum ölçeğinin geliştirilmesi: geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *EÜ Eğitim Fakültesi Dergisi* 2015;17(2):504-520.
5. Cantürk E, Ceylan S, Akgün UY, Kulular AY, Kurultus Y, Alnawajha A, et al. "Gönüllülük" kan merkezlerine başvuruda fark yaratır mı? Ankarada seçilmiş kan merkezleri başvuruları üzerinden bir değerlendirme. *Türkiye Halk Sağlığı Dergisi* 2013;11(2):86-95.
6. Düzgüner S, Bahadır A. Maneviyat algısı ve diğer kâmlıkla ilişkisi: Kan bağışı örneğinde Türkiye ve Amerika karşılaştırmalı nitel bir araştırma. *Konya,Sosyal Bilimler Enstitüsü,- Necmettin Erbakan Üniversitesi*; 2013.
7. Milton C. Altruism. *Nursing Science Quarterly* 2012;25(3):222-224.
8. Giuffra M. Altruism is the heart of our story. *Nurs Outlook* 2013;61:67-69.
9. Batson CD. A Scientific Search for Altruism: Do We Only Care About Ourselves?. *Oxford University Press*; 2018.
10. Lyneham J, Levett-Jones T. Insights into Registered Nurses' professional values through the eyes of graduating students. *Nurse Education in Practice* 2016;17:86-90.
11. Taylor C, Lynn P, Barlett J. *Fundamentals of nursing: The art and science of person-centered care*. Lippincott Williams & Wilkins; 2019.
12. Türk Kızılayı Kan Hizmetleri Genel Müdürlüğü. 2016; http://www.kanver.org/Upload/Dokuman/Dosya/9348_8678_khgm_2016.pdf Accessed 29.04.2021.
13. Küçükbara G, Dönmez TB, Altındış A, Arslan FG, Altındış S. Üniversite öğrencilerinin kan bağışı konusundaki farkındalıkları ve yaklaşımları. *Journal of Human Rhythm* 2017;3(3):151-156.
14. Poorchangizi B, Borhani F, Abbaszadeh A, Mirzaee M, Farokhzadian J. The importance of professional values from nursing students' perspective. *BMC nursing* 2019;18(1):1-7.
15. Söylemez BA, Ordın YS. Attitudes of the third-year nursing students toward organ donation: Cross-sectional study. In *Transplantation proceedings* 2017;49(8):1689-1701.
16. Ümmet D, Halil E, Otrar M. Özgeçelik (altruism) ölçeği geliştirme çalışması. *Değerler Eğitimi Dergisi* 2013;11(26):301-321.
17. Avcı D, Aydın D, Özbaşaran F. Hemşirelik Öğrencilerinde Empati-Özgeçelik İlişkisi Ve Özgeçelik Davranışın Bazı Değişkenler Açısından İncelenmesi. *Balikesir Sağlık Bilimleri Dergisi* 2013;2(2):108-113.
18. Kaçar BG, Taşoçak G. Hemşirelik Öğrencilerinin Özgeçelik Düzeyleri. *İstanbul: Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul Üniversitesi*.2010.
19. Pehlivan S, Lafçı D. Altruism levels of nursing students. *Gaziantep Medical Journal* 2014;20(1):29-34.
20. Arpacı P, Özmen D. Hemşirelik öğrencilerinin özgeçelik ve empatik eğitim düzeyleri ve aralarındaki ilişki. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma* 2014;11(3):51-57.
21. Timmins F, King C, de Vries JM, Johnson M, Cullen JG, Haigh C. Altruism, honesty and religiosity in nursing students. *Journal of clinical nursing* 2018;27(19-20):3687-3698.
22. Johnson M, Haigh C, Yates-Bolton N. Valuing of altruism and honesty in nursing students: a two-decade replication study. *Journal of advanced nursing* 2007;57(4):366-374.
23. Cho S-H, Jung SY, Jang S. Who enters nursing schools and why do they choose nursing? A comparison with female non-nursing students using longitudinal data. *Nurse Education Today*. 2010;30(2):180-186.
24. Efteli E, Tuğrul E, Ergin S. Hemşirelik Bölümü Öğrencilerinin Kan Bağışına Yönelik Tutumlarının Belirlenmesi. *Hemşirelik Bilimi Dergisi* 2018;1(1):5-9.
25. Ahmed MM, Ali Hussein A, Youns NM. Knowledge, Attitude, and Practice (KAP) of Voluntary Blood Donation among Nurses in Mosul Teaching Hospital. *Mosul Journal of Nursing* 2017;5(1):24-32.
26. Melku M, Asrie F, Shiferaw E, et al. Knowledge, attitude and practice regarding blood donation among graduating undergraduate health science students at the University of Gondar, Northwest Ethiopia. *Ethiopian journal of health sciences* 2018;28(5).
27. Rağhuwanshi B, Pehlajani NK, Sinha MK. Voluntary blood donation among students-a cross-sectional study on knowledge and practice vs. attitude. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* 2016;10(10):EC18.
28. Al-Johar A-W, Al-Saud A, Abalkhail Y, Jawdat T, Khamees S-A, Thunayan Faisal A, et al. Why do-Saudi Women Refrain Donating Their Blood?--a Study on the Attitude, Belief and Motivation of Saudi Female University Students Towards Blood Donation. *Clinical laboratory* 2016;62(5):771-779.
29. Batiha AM, AlBashtawy M. Knowledge of Philadelphia University students regarding blood donation. *Transfusion Medicine* 2013;23(3):195-198.
30. Mustafa MM, Abdelfattah EN, Al Rukban M. Attitude towards blood donation among university students. *IJSBAR* 2015;19:82-91.
31. Baig M, Habib H, Haji AH, Alsharieff FT, Noor AM, Makki RG. Knowledge, misconceptions and motivations towards blood donation among university students in KSA. *Pakistan journal of medical sciences* 2013;29(6):1295.
32. Daştan NB, Daştan M, Kransal N. Practices and attitudes towards blood donation in health high school students. *Journal of Human Sciences* 2013;10(1):293-306.
33. Singh S, Chandrapa M, Venkatesha M, Anil N. Blood donation awareness and beliefs among medical and nursing students. *Int J Med Sci Public Health* 2015;4(10):1338-1342.
34. Nwogoh B, Aigberadion U, Nwannadi AI. Knowledge, attitude, and practice of voluntary blood donation among healthcare workers at the University of Benin Teaching Hospital, Benin City, Nigeria. *Journal of blood transfusion* 2013;2013.
35. Khani L, Hashemianfar SA, Ghaffari M, Smali R. The Role of Moral Beliefs and Altruism in Explaining Attitudes toward Organ Donation with the Mediation of Act to Religious Beliefs. *Medical Ethics Journal* 2017;11(39):45-53.
36. Yekefallah L, Dehghankar L, Taherkhani M, Ranjbaran M. The Role Of Altruism And Empathy In Anticipating The Attitude Toward Organ Donation Among Nurses In Intensive Care Units Of Qazvin: A Cross-Sectional Study. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2019;21(4):155-162.
37. Hill EM. Posthumous organ donation attitudes, intentions to donate, and organ donor status: Examining the role of the big five personality dimensions and altruism. *Personality and Individual Differences* 2016;88:182-186.
38. Khani L, Ghaffari M, Hashemian Far S. The Role of Social Capital and Altruism in Prediction of Medical Doctors' Attitudes to Organ Donation. *Journal of Babol University Of Medical Sciences* 2014;16(8):19-25.
39. AlHejailli W, Almalik F, Albrahim L, Alkhaldi F, AlHejailli A, Al Sayyari A. Scores of awareness and altruism in organ transplantation among Saudi health colleges students-impact of gender, year of study, and field of specialization. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation* 2018;29(5):1028.
40. Lim S, Yeom Y-R. The Relationship between Blood Donation Knowledge, Attitude and Altruism of Nursing Students. *Journal of Convergence for Information Technology* 2020;10(8):68-76.
41. Milaniak I., Wilczek-Ruzyczka E., Przybyłowski P. The role of empathy and altruism in organ donation decision making among nursing and paramedic students *Transplant Proc* 2018; 50 (7) :1928-1932

The Frequencies and Clinical Correlates of Neurological Symptoms in COVID-19

COVID-19'da Nörolojik Semptomların Sıklığı ve Klinik Korelasyonlarının Araştırılması

Abdulkadir Tunç, Murat Alemdar, Meral Seferoğlu, Yonca Ünlübaşı, Mustafa Karabacak, Sena Boncuk, Alper Eryılmaz, Tuna Eker

Sakarya University, Sakarya Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Abdulkadir Tunç

Sakarya University, Sakarya Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey .

T: +90 554 514 45 24 E-mail: drkadirtunc@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 18.01.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 02.08.2021

Orcid :

Abdulkadir Tunç <https://orcid.org/0000-0002-9747-5285>

Murat Alemdar 0000-0001-7127-3119

Meral Seferoğlu <https://orcid.org/0000-0003-3858-0306>

Yonca ÜNLÜBAŞI <https://orcid.org/0000-0002-2189-3480>

Mustafa Karabacak <https://orcid.org/0000-0002-0117-1763>

Sena Boncuk 0000-0002-0076-9405

Alper Eryılmaz 0000-0002-4979-3684

Tuna Eker <https://orcid.org/0000-0002-0622-0923>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(3):616-624) DOI: 10.31832/smj.863568

Öz

Objective	Coronavirus disease 2019 (COVID-19) may cause neurological impairments in addition to disorders of respiratory and gastrointestinal systems. We aimed to investigate the frequencies and clinical correlates of neurological symptoms in COVID-19.
Materials and Methods	This descriptive cross-sectional study was conducted with 117 consecutive patients diagnosed as having COVID-19 in two designated centers assigned by the government to follow up the COVID-19 patients in Turkey.
Results	The mean age was 53.08 ±15.63 years (range 18 to 89 years). Sixty-five (55.5%) mildly (non-complicated), 32 (27.4%) moderately (mild pneumonia), and 20 (17.1%) severely ill (severe pneumonia) patients are included. Seventy nine patients (67.5%) were detected to suffer from neurological complaints. The most common symptom was taste impairment seen in 36 (30.7%) patients. Other common complaints were smell impairment (25.6%), headache (24.7%), and dizziness (16.2%). Patients with neurological symptoms were younger, and more likely to have accompanying comorbidities. The patients with severe infection were also more likely to have coexisting comorbidities. Higher ferritin and LDH levels, and lower lymphocyte counts indicated the worse disease severity.
Conclusion	Our results demonstrated that more than half of the non-critically ill COVID-19 patients experiences neurological complaints. Clinicians should be aware of the neuroinvasive spread of the coronaviruses, and neurological symptoms should be questioned in particular the young patients with accompanying comorbidities.
Keywords	SARS-CoV; COVID-19; Pandemics; neurological symptoms

Abstract

Amaç	Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), solunum ve gastrointestinal sistem bozukluklarına ek olarak nörolojik bozukluklara da neden olabilir. Bu çalışmada COVID-19 hastalarında nörolojik semptomların sıklığı ve klinik korelasyonlarının araştırılması amaçlandı.
Gereç ve Yöntem	Bu kesitsel tanımlayıcı çalışma, Türkiye'de COVID-19 hastalarını izlemek için Sağlık Bakanlığı tarafından yetkilendirilen iki pandemi hastanesinde COVID-19 teşhisi konulan 117 ardışık hasta ile gerçekleştirildi.
Bulgular	Hastaların ortalama yaşı 53.08 ± 15.63 yıldır (18-89 yaş aralığı). Çalışmaya altmış beş (%55,5) hafif (komplike olmayan), 32 (%27,4) orta (hafif pnömoni) ve 20 (%17,1) ağır (ağır pnömoni) hasta dahil edildi. Yetmiş dokuz hastanın (%67,5) nörolojik yakınmaları olduğu tespit edildi. En sık görülen semptom 36 (%30,7) hastada görülen tat bozukluğuydu. Diğer yaygın şikayetler koku alma bozukluğu (%25,6), baş ağrısı (%24,7) ve baş dönmesiydi (% 16,2). Nörolojik semptomları olan hastalar daha gençti ve eşlik eden komorbiditelere sahip olma olasılığı daha yüksekti. Şiddetli enfeksiyonu olan hastaların aynı zamanda eşlik eden komorbiditelere sahip olma olasılığı da daha yüksekti. Daha yüksek ferritin ve LDH seviyeleri ve daha düşük lenfosit sayıları, daha kötü hastalık seyri ile korele bulundu. Buna karşılık laboratuvar parametrelerinin sonuçları nörolojik semptomları olan ve olmayan hastalar arasında farklı değildi. Çalışma grubumuzda komorbidite sayısı ve sigara içme durumu, hastalık şiddeti ve nörolojik semptomların varlığı ile ilişkili değildi.
Sonuç	Sonuç olarak, bulgularımız kritik hastalığı olmayan COVID-19 olgularının yarısından fazlasının nörolojik şikayetler yaşadığını göstermiştir. Klinisyenler, koronavirüslerin nöroinvasif yayılmasından haberdar olmalı ve bu hastalarda, özellikle eşlik eden komorbiditeleri olan gençlerde nörolojik bozuklukları sorgulamalıdır. Hastaların ilk veya erken şikayetleri olabileceğinden, COVID-19'un nörolojik semptomlarını daha iyi tanımak, pandeminin kontrolü için özel bir öneme sahip olan erken tanı oranını artırmak için acil bir ihtiyaçtır.
Anahtar Kelimeler	SARS-CoV; COVID-19; Pandemi; nörolojik semptomlar

INTRODUCTION

The novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) causing coronavirus disease 2019 (COVID-19) was first detected in December 2019.¹ Approximately 198.038 million cases have been reported up to date, including approximately 5.727.045 confirmed cases in Turkey.² SARS-CoV-2 shares fairly similar gene sequences with SARS-CoV according to genomic analysis, and it's characterized by clinical symptoms similar to those reported for SARS-CoV and MERS-CoV.³ The prominent symptoms of COVID-19 are fever, cough and fatigue, as well as shortness of breath. In severe cases, patients develop pneumonia, acute respiratory distress syndrome (ARDS), acute cardiac problems, and multiple organ failure.^{4,5} Accumulating evidences suggest that coronaviruses are not always limited to the respiratory tract, and could also have neuroinvasive abilities and might spread from the respiratory system to the central nervous system (CNS).⁶⁻⁸

Recent studies reported that patients with COVID-19 could have several neurological symptoms, such as headache, distortion of smell sensation hyposmia/anosmia, distortion of taste sensation (dysgeusia), dizziness, and impaired consciousness.⁶⁻¹⁰ The rate of neurological symptoms has been reported between 21% and 67%.^{6,11,12} Therefore, with the now ongoing pandemic, it is necessary to explore specific neurological features of the disease and make clinicians aware of the impact of the infection on the CNS. The objectives of our study are to research the frequencies of neurological symptoms in COVID-19 patients and their associations with the demographic features, severity of illness, other clinical symptoms, and laboratory parameters.

MATERIALS and METHODS

This descriptive cross-sectional study was performed in Xx Education and Research Hospital (Xx, Turkey) and Xxx Yüksek İhtisas Education and Research Hospital (Xxx, Turkey) which were designated centers assigned by the government to follow up the COVID-19 patients.

Consecutive hospitalized patients diagnosed as having COVID-19 according to WHO interim guidance 6 were enrolled between April 10 to May 1, 2020 (67 patients from the 1st center, 50 patients from the 2nd center). This study was approved by the ministry of health which is mandatory in our country during the pandemic. Than the ethical approval was obtained from the Ethics Committee of Xx University for NonInterventional Studies (Date: 20.05.2020 - No:71522473/7050.01.04/235).

The diagnosis of all patients were confirmed by the real-time reverse-transcription-polymerase-chain-reaction (RT-PCR) assay for the COVID-19 from the oropharyngeal and nasopharyngeal swabs. The RT-PCR samples were placed into a collection tube containing preservation solution for the virus. Detailed laboratory tests (a blood chemical analysis, assessment of liver and renal function testing, lactate dehydrogenase (LDH), complete blood cell count, C-reactive protein (CRP), ferritin, and D-Dimer) and chest computerized tomography (CT - if not pregnant) were performed at admission for each patient, routinely.

Age, gender, accompanying comorbidities (diabetes, hypertension, chronic respiratory disease, chronic hearth or kidney disease, etc.), pregnancy and smoking status, contact history with confirmed patients with COVID-19, typical symptoms from onset to hospital admission cough, fever, neurological symptoms, and results of the laboratory tests were recorded. The definition of positive neurological symptoms required that the patients have at least one of the following newly emerged symptoms: headache, dizziness, vertigo, ataxia, taste impairment, smell impairment, impaired consciousness, numbness and paresthesia, motor or sensory deficits, and seizure. Fatigue and myalgia were questioned separately from neurological complaints. To avoid the influence of other medical therapy and external factors, neurological symptoms were recorded on admission. Cranial CT and MRI were performed if necessary, in particular for the suspicion of acute stroke or encephalitis. COVID-19 patients were analyzed in 5 subgroups ac-

ording to the degree of disease severity based on the new coronavirus pneumonia diagnosis and treatment program which was published by the National Science Commission of Turkey.¹³ An asymptomatic case was defined as a RT-PCR confirmed case with normal body temperature or minor discomfort. A mild (non-complicated) case was defined as a RT-PCR confirmed case with fever, muscle / joint pain, cough, sore throat and nasal congestion, and without respiratory distress, tachypnea, and radiographic evidence of pneumonia. (oxygen saturation (SaO₂) ≥ 93%, lymphocyte count ≥ 800/μl or CRP ≥ 40 mg/l or ferritin <500ng/ml or D-Dimer ≤ 1000 ng/ml). Patients with mild pneumonia (moderate group) were defined as a RT-PCR confirmed case with fever, muscle / joint pain, cough, sore throat and nasal congestion, and radiographic evidence of mild pneumonia in chest computed tomography (CT). (SaO₂ ≥ 90%, respiratory rate < 30/min). Patients with severe pneumonia (severe group) were defined as a RT-PCR confirmed case with fever, muscle / joint pain, cough, sore throat and nasal congestion, and radiographic evidence of bilateral wide pneumonia evidence in chest CT. (SaO₂ > 90%, respiratory rate < 30/min). Critically ill patients were defined as a RT-PCR confirmed case with radiographic evidence of bilateral wide pneumonia evidence in chest CT. (SaO₂ < 90%, respiratory rate ≥ 30/min).

Critically ill patients were not included in our study because they were followed up in the intensive care units. All patients included in this study were in mild, moderate or severe illness group. There was also no asymptomatic patients.

Statistical Analysis

All data was analyzed by using the Sofastat programme (Paton-Simpson & Associates Ltd, Auckland, New Zealand). After test for normality, the statistical significance was researched by using an independent sample t-test or ANOVA for normally distributed data, and using Mann-Whitney U' test or Kruskal Wallis-H test for non-normally distributed data. Chi-Square test was used to analyze the

association between categorized variables. Fisher Exact Probability Test was used for tables larger than 2x2 when needed. A p value < 0.05 was considered as statistically significant.

RESULTS

A total of 117 hospitalized patients with confirmed SARS-CoV-2 infection were enrolled in the study. The mean age was 53.08 ±15.63 years (range 18 to 89 years), and 60 were men (51.2%). There was a history of contact with cases of confirmed COVID-19 in 55 (47%) patients. Among them, 42 (35.8%) had contact with infected family members, and 13 (11.1%) with others (co-worker, neighbor, friend). Considering the classical COVID-19 symptoms, there were cough in 81 (69.2%), fever in 43 (35.8%), and fatigue in 44 (37.6%) patients. The most prevalent comorbidities were hypertension (33.3%), diabetes (19.6 %), chronic respiratory diseases (11.9%), cardiac disease (8.5%), and chronic renal disease (7.6%). Sixty-eight (58.1%) patients had at least 1 comorbidity.

Seventy nine patients (67.5%) were detected to suffer from neurological complaints. The most common symptom was dysgeusia seen in 36 (30.7%) cases. Other complaints were hyposmia/anosmia (n = 30 (25.6%)), headache (n = 29 (24.7%)), and dizziness (n = 19 (16.2%)). Additionally, 4 patients had numbness or paresthesia, 6 patients had impaired consciousness, 1 patient had cerebellar ataxia, and 1 patient was diagnosed with acute cerebral stroke (middle cerebral artery occlusion). The mean time from illness onset to neurological complaint onset was 2.57 ±2.98 days. There was no significant correlations between the time of the onset of neurological symptoms and gender, presence and number of comorbidities, and disease severity (p > 0.05). The mean age, number of comorbidities, presence of fever, cough, neurologic symptoms, headache, dysgeusia, dizziness, and smell impairment were similar between males and females (p > 0.05).

Among the 117 patients, 65 (55.5%) were categorized into

mild (non-complicated), 32 (27.4%) into moderate (mild pneumonia), and 20 (17.1%) into severe (severe pneumonia) disease group. Age, gender, presence of neurological complaints and smoking status didn't affect disease severity ($p > 0.05$). When laboratory tests were evaluated, higher ferritin and LDH levels and lower lymphocyte correlated with the worse disease severity ($p < 0.001$ for all analyses) (Table 1).

The patients with any accompanying comorbidity were more likely to have a more severe disease group ($p = 0.017$). A significant correlation was found between hypertension and disease severity ($p = 0.046$). However, it is not true for diabetes ($p=0.68$). We also grouped our patients due to the number of comorbidities as having no comorbidity, a single comorbidity, and multiple comorbidities. There was not a direct correlation between the number of comorbidities and disease severity ($p = 0.17$). However, the patients with multiple comorbidities had worse disease se-

verity compared with the patients with no comorbidity ($p = 0.005$). No significant difference was detected between the patients with a single comorbidity and ones with no comorbidity in terms of severity ($p = 0.08$).

Table 2 shows the clinical features and laboratory findings of patients with and without neurological symptoms. Patients with neurological symptoms were younger, and more likely to have accompanying comorbidities ($p = 0.047$ and $p = 0.041$, respectively). No significant differences were found in terms of gender, any particular comorbidity, fever, cough, or any laboratory parameter (Neutrophil, Lymphocyte counts, CRP, D-Dimer, Ferritin, Aspartate Aminotransferase (AST), Alanine Aminotransferase (ALT), LDH) between the group of patients with neurological symptoms and one of without neurological symptoms ($p > 0.05$ for all analyses). We also investigated whether the presence of the most common classical symptoms of COVID-19 (fever and cough) were correlated with

Table 2. Clinical features and laboratory abnormalities of patients with/without neurological symptoms

Characteristics and laboratory findings	Disease Severity Group, No. (%)				p value*
	Whole study group (n = 117)	Mild (n = 65)	Moderate (n = 32)	Severe (n = 20)	
Age (mean ± SD)	53.08 ± 15.63	50.7 ± 16.9	53.5 ± 15.5	58.4 ± 9.3	0.15
Any Comorbidities	68 (59.1)	32 (49.2)	19 (59.3)	17 (85.0)	0.017
Number of comorbidities					
None	49 (41.8)	33 (50.7)	13 (40.6)	3 (15.0)	0.065
1 Comorbidity	43 (36.8)	22 (33.8)	12 (37.5)	9 (45.0)	
2 Comorbidities	16 (13.7)	7 (10.7)	3 (9.3)	6 (30.0)	
≥ 3 Comorbidities	9 (7.7)	3 (4.6)	4 (12.5)	2 (10.0)	
Hypertension	39 (33.3)	21 (32.3)	7 (21.8)	11 (55.0)	0.046
Diabetes	23 (19.6)	11 (16.9)	7 (21.8)	5 (25.0)	0.68
Nervous system symptoms (any)	79 (67.5)	44 (67.6)	22 (68.7)	13 (65.0)	0.96
Smoking	25 (21.3)	19 (29.2)	3 (9.3)	3 (15.0)	0.062
Count, x10 ⁹ L					
Neutrophil		5.2 ± 4.0	4.1 ± 2.1	6.3 ± 3.8	0.08
Lymphocyte		2.1 ± 8.3	1.43 ± 0.6	1.3 ± 0.7	<0.001
CRP mg/L		38.2 ± 48.2	49.3 ± 58.8	48.9 ± 43.2	0.51
D-Dimer ugFEU/L		970.6 ± 1418.5	1082.6 ± 1574.5	1331.2 ± 1891.4	0.65
Ferritin mg/L		203.2 ± 236.4	494.7 ± 573.7	426.8 ± 352.2	<0.001
LDH U/L		243.2 ± 90.2	251.2 ± 86.8	344.2 ± 139.0	<0.001
* P values indicate differences between patients with mild, moderate and severe infection, and P less than .05 was considered statistically significant. Abbreviations: n: number ; mean±sd: mean±standart deviation; CRP: C-reactive protein; LDH: Lactate dehydrogenase					

Table 2. Clinical features and laboratory abnormalities of patients with/without neurological symptoms

	No. (%)			
	Whole study group (n = 117)	With Neurological symptoms (n = 79)	Without Neurological symptoms (n = 38)	p value*
Age (mean ± SD)	53.08 ± 15.63	54.8 ± 15.8	48.7 ± 14.6	0.047
Sex				
Female	57 (48.7)	41 (51.9)	16 (42.1)	0.98
Male	60 (51.3)	38 (48.1)	22 (57.9)	
Any Comorbidities	68 (59.1)	51 (64.5)	17 (44.7)	0.041
Number of comorbidities				
None	49 (41.8)	28 (35.4)	21 (55.2)	0.11
1 Comorbidity	43 (36.8)	34 (43.0)	9 (23.6)	
2 Comorbidities	16 (13.7)	12 (15.1)	4 (10.5)	
≥ 3 Comorbidities	9 (7.7)	5 (6.3)	4 (10.5)	
Hypertension	39 (33.3)	28 (35.4)	11 (28.9)	0.48
Diabetes	23 (19.6)	17 (21.5)	6 (15.7)	0.46
Chronic Respiratory Disease	14 (11.9)	9 (11.3)	5 (13.1)	0.78
Cardiac Disease	10 (8.5)	8 (10.1)	2 (5.2)	0.37
Chronic Renal Disease	9 (7.6)	6 (7.5)	3 (7.8)	0.95
Count, x10 ⁹ L				
Neutrophil		5.5 ± 4.1	4.3 ± 2.1	0.085
Lymphocyte		1.8 ± 8.5	1.6 ± 0.7	0.12
CRP mg/L		44.7 ± 50.3	39.6 ± 51.2	0.61
D-Dimer ugFEU/L		1125.6 ± 1693.1	932.36 ± 1174.7	0.52
Ferritin mg/L		329.5 ± 405.7	303.8 ± 380.9	0.74
AST U/L		33.8 ± 23.8	28.8 ± 23.6	0.39
ALT U/L		35.1 ± 31.0	29.3 ± 25.4	0.31
LDH U/L		264.3 ± 99.7	259.2 ± 104.5	0.80
Fever	43 (36.8)	29	14	0.88
Cough	81 (69.2)	56	25	0.48

* P values indicate differences between patients with and without neurologic symptoms, and P less than .05 was considered statistically significant.
 Abbreviations: n: number; mean±sd, mean±standart deviation; CRP: C-reactive protein; AST: Aspartate Aminotransferase; ALT: Alanine Aminotransferase; LDH: Lactate dehydrogenase

the most common neurological complaints or not. Patients with cough were less likely to have headache (p = 0.043). The presence of fever didn't show any correlation with the presence of headache (p = 0.52). The presence of fever or cough didn't show any correlation with dizziness, smell or taste impairment (p > 0.05 for all analyses).

Twenty five (21.3%) patients were smokers in our study population. Fever, cough, disease severity, presence of neurological complaints, and common neurological symp-

toms (headache, dizziness, smell and taste impairment) were similar between the smoking and non-smoking groups (p > 0.05 for all analyses) (Table 3).

Table 3. Correlations of clinical features, neurological symptoms and disease severity according to the smoking status

	No. (%)		p value*
	Smokers (n = 25)	Non-smokers (n = 92)	
Age (mean ±SD)	55.04 ± 18.3	52.25 ± 14.9	0.43
Fever	10 (40.0)	32 (34.7)	0.62
Cough	16 (64.0)	66 (71.7)	0.45
Disease severity			
Mild	19 (76.0)	46 (50.0)	
0.06			
Moderate	3 (12.0)	29 (31.5)	
Severe	3 (12.0)	17 (18.4)	
Nervous system symptoms (any)	16 (64.0)	63 (68.4)	0.67
Headache (n=29)	5 (20.0)	24 (26.1)	0.53
Hyposmia/Anosmia (n=30)	6 (24.0)	24 (26.1)	0.83
Dysgeusia			
(n=36)	7 (28.0)	29 (31.5)	0.73
Dizziness			
(n=19)	3 (12.0)	16 (17.3)	0.51

* P values indicate differences between patients with and without smoking status, and P less than .05 was considered statistically significant.
Abbreviations: n: number; mean±sd: mean±standart deviation

DISCUSSION

Our study researched the frequencies of neurological symptoms in non-critical COVID-19 patients and their associations with the demographic features, severity of illness, other clinical symptoms, and laboratory parameters. We detected that more than half of the patients with non-critical COVID-19 suffer from neurological complaints, mainly taste/smell impairment, headache, and dizziness. Patients with neurological symptoms were more likely to be in a younger age and have accompanying comorbidities. Gender or smoking status didn't affect the presence of neurological symptoms as well as the disease severity. Higher ferritin and LDH levels and lower lymphocyte counts and presence of hypertension indicated worse disease severity in our study population. Laboratory analyses and typical symptoms of fever and cough were similar between the group with neurological symptoms and one without neurological symptoms. Some of the patients diagnosed with COVID-19 in our study group did not show typical symptoms of cough and fever which should warn us regarding the atypical presentations during the pandemic.

The previous researches revealed the CNS as an additional target of SARS-CoV in past outbreaks.¹⁴ This situation raises the possibility regarding the presentation of some patients with neurological manifestations in the ongoing outbreak of COVID-19. In a large cohort including 1099 patients with laboratory-confirmed cases from 552 hospitals in China through January 29, 2020, the frequency of headache was reported as 13.6% which was lower than 24.7% in our study group.¹ The frequency was reported not to differ significantly between severe and non-severe disease groups in similar with our findings. This report during the early period of pandemic did not include any data regarding the other neurological symptoms. The frequency of the all neurological symptoms in our study population is 67.5% which is relatively higher than one in the previously reported by Mao et al (36.4%) and similar with the study of Helms et al (67%).^{6,11} Fever and cough were the commonest classical symptoms in similar with our study group. In our study, the most common symptoms are taste impairment, smell impairment, headache, and dizziness in order of frequency. In the study of Mao and colleagues, the most common neurological symptoms

were reported as dizziness, headache, taste impairment, and smell impairment.⁶ They reported complaints of dizziness in 16.8% of their patients similar with our results. However, the frequencies of headache (13.1%), taste impairment (5.6%) and smell impairment (5.1%) on their patients were lower than the ones in our study population. On the contrary, 88.0% and 85.6% of patients were reported gustatory and olfactory dysfunctions in the study of Lechien and colleagues, which reported a relatively higher rates than our data.¹⁵ In similar, Beltrán-Corbellini and colleagues reported that 80.6% of the patients experiencing a smell disorder, and 90.3% a taste disorder.¹⁶ On the other hand, the meta-analysis of Li and colleagues detected the symptoms rates of headache or dizziness as 12.1% which was lower than our data.¹⁷ In another study, Lee and colleagues reported similar frequencies as acute anosmia or ageusia was observed in 15.3% of the patients in the early stage of COVID-19 and in 15.7% of the patients with asymptomatic-to-mild disease severity in a large population questioned via telephone interview.¹⁸ They reported that the prevalence was significantly more common among females and younger individuals. In a recent clinical study, Moein and colleagues performed The University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT), a well-validated 40-odorant test, to 60 confirmed COVID-19 inpatients and 60 age- and sex-matched controls, and reported that 98% of the patients exhibited some kind of smell dysfunction.¹⁹ The wide range of those reported frequencies probably results from the differences in disease severity and/or methodological issues regarding the questioning the complaints of the patients.

Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2), which is present in many organs, including nervous system was shown to be a functional receptor for SARS-CoV-2.²⁰ It would be interesting to see if the SARS-CoV-2 could be detected from CSF or isolated from CNS at autopsy from endothelium (well known to express the ACE2 receptors) within the zones adjacent to the necrotic areas. The possible mechanisms of the various neurological syndromes include

direct viral neuronal injury, inflammation (secondary hyperinflammation syndrome or para- and post-infectious inflammation), post-infectious immune-mediated disorders, or the neurological consequences of severe systemic disorders (hypoxia, sepsis, hypercoagulability, hyperpyrexia, and critical illness).^{21,22} Future studies are needed to clarify whether the neurological symptoms are the consequences of chemosensorial alterations resulted from systemic inflammatory response or the direct manifestations of viral invasion into the neurons or their supporting tissues.

Mao and colleagues also reported that the patients with more severe infection were more likely to have neurological symptoms in 214 hospitalized COVID-19 patients.⁶ Their patients with CNS symptoms had lower lymphocyte levels, but similar neutrophil, CRP, D-Dimer, LDH, AST, and ALT levels compared with those without CNS symptoms. In similar with our results, they also did not detect any significant differences between the groups with and without neurological symptoms in terms of neutrophil, lymphocyte counts, CRP, D-Dimer, LDH, AST, and ALT levels. Differently, in our study population, the disease severity didn't affect the emergence of neurological complaints, but the comorbidities were more likely to accompany them. In addition we questioned the median time from illness onset to neurological complaint and found that its average was approximately 2.5 days. The age, gender, presence and number of comorbidities, and disease severity didn't affect this time period.

Taken together with the above-mentioned researches, the results of our study affirm that the patients with COVID-19 show an increased tendency to present with neurological symptoms, and that should attract attention when managing the suspected patients without typical symptoms, particularly.

We did not include asymptomatic and critically ill patients in our study. Most of the patients had mild symptoms

(55.5%). The patients with severe infection were more likely to have coexisting comorbidities and hypertension. The presence of multiple comorbidities results in a tendency to have a more severe Covid-19 disease, and higher ferritin levels, higher LDH levels and lower lymphocyte counts indicate worse disease severity in our study group. Similarly, patients treated in the intensive care unit were more likely to have underlying comorbidities in the study of Wang et al.²³ Age, number of comorbidities, diabetes, presence of neurological complaints and smoking status didn't affect disease severity in our study. Consistent with our data, age, diabetes, presence of neurological complaints, except the dizziness in the study of Wang and colleagues, didn't affect disease severity in the previous studies.^{23,24} Hypertension was more common among severe patients and there was no association between smoking and severity of COVID-19 in the study of Guan et al.¹ Similarly, fever, cough, disease severity, and common neurological symptoms were similar between smoking and non-smoking group in our study. Showing the lack of correlation between cough and smoking may be valuable because it shows that cough is a sign of the disease.

We performed some additional analysis about fever and cough. Interestingly, patients with cough were less likely to have headache and the presence of fever or cough didn't show any correlation with dizziness, smell or taste impairment. This is an important point because it shows that neurological complaints are separate symptoms of the disease and that do not occur as a result of systemic changes caused by fever or cough. It is commonly believed that headache is caused by an increase in intracranial pressure with exertion.²⁵ We can speculate that coughing may reduce headache by opening the bronchi and reducing hypoxia. Further studies are needed to explain the exact clinical and pathological mechanisms of SARS-CoV-2 infection.

The major limitation of our study is its cross-sectional de-

sign conducted in only two centers, which limits conclusion about the direction of the associations and precludes any inferences about the causality. All of the patients were evaluated during the hospitalization period. Therefore, some patients might not be captured if they experienced neurological symptoms later. Moreover, most of the data regarding the neurological complaints were based on subjective declarations of the patients, and we couldn't perform quantitative tests for smell and taste.

In summary, our findings demonstrated that more than half of the patients with non-critical COVID-19 experience neurological complaints. Though defining the pathogenetic mechanisms of neuroinvasion will be revealed in time, the future studies are warranted to further explore the spectrum and intensities of the neurological manifestations and with the long-term clinical follow up results in these patients. Since the patients are highly contagious during the incubation and early periods of the disease, recognizing atypical presentations may represent an important hidden source of early diagnosis which might be helpful for disease control.

Ethics

Ethics Committee Approval: Ethical approval was obtained from the Ethics Committee of Xx University for NonInterventional Studies (Date: 20.05.2020 - No:71522473/7050.01.04/235). The study protocol was performed in accordance with the Declaration of Helsinki. This study was also approved by the ministry of health which is mandatory in our country during the pandemic. Informed Consent: Written informed consent was obtained from the participants.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure

The authors declared that this study received no financial support.

References

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382(18):1708-1720.
2. Johns Hopkins University & Medicine. COVID-19 map. Baltimore, MD: Johns Hopkins University; 2020. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Accessed 01 August 2021.
3. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* 2020;12(4):372.
4. Lovato A, de Filippis C, Marioni G. Upper airway symptoms in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Am J Otolaryngol* 2020;102474.
5. Esakandari H, Nabi-Afjadi M, Fakkari-Afjadi J, Farahmandian N, Miresmaeili SM, Bahreini E. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biol Proced Online* 2020;22:19.
6. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *JAMA Neurol* 2020;77(6):683-690.
7. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, Nortley R, Wiethoff S, Bharucha T, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain* 2020;143(10):3104-3120.
8. Vacchiano V, Riguzzi P, Volpi L, Tappatà M, Avoni P, Rizzo G, et al. Early neurological manifestations of hospitalized COVID-19 patients. *Neurol Sci* 2020;41:2029-2031.
9. Membrilla JA, de Lorenzo I, Sastre M, Díaz de Terán J. Headache as a Cardinal Symptom of Coronavirus Disease 2019: A Cross-Sectional Study. *Headache Epub* 2020 Sep 28.
10. Delorme C, Paccoud O, Kas A, Hesters A, Bombois S, Shambrook P, et al. Covid-19-related encephalopathy: a case series with brain FDG-PET/CT findings published online ahead of print, 2020 Aug 15. *Eur J Neurol* 10.1111/ene.14478.
11. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* 2020;382(23):2268-2270.
12. Kandemirli SG, Dogan L, Sarikaya ZT, Kara S, Akinci C, Kaya D, et al. Brain MRI Findings in Patients in the Intensive Care Unit with COVID-19 Infection. *Radiology* 2020;297(1):E232-E235.
13. COVID-19 (SARS-CoV-2 Infection) Guide; Study of National Science Commission of Turkey. April 14, 2020. (COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi; Bilim Kurulu Çalışması) Turkish. Available at: https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf. Accessed May 14, 2020.
14. Lau K, Yu W, Chu C, Lau S, Sheng B, Yuen K. Possible central nervous system infection by SARS coronavirus. *Emerg Infect Dis* 2004;102:342-344.
15. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020;277(8):2251-2261.
16. Beltrán-Corbellini Á, Chico-García JL, Martínez-Poles J, Rodríguez-Jorge F, Natera-Villalba E, Gómez-Corral J, et al. Acute-onset smell and taste disorders in the context of Covid-19: a pilot multicenter PCR-based case-control study. *Eur J Neurol* 2020;10.1111/ene.14273.
17. Li LQ, Huang T, Wang YQ, Wang ZP, Liang Y, Huang TB, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis *J Med Virol* 2020;92(6):577-583.
18. Lee Y, Min P, Lee S, Kim SW. Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients. *J Korean Med Sci* 2020;3518:e174.
19. Moein ST, Hashemian SMR, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020;10.1002/alr.22587.
20. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus: a first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004;2032:631-637.
21. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol* 2020;77(8):1018-1027.
22. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet* 2020;395:1033-1034.
23. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China *JAMA* 2020;323(11):1061-1069.
24. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China published correction appears in *Lancet*. 2020 Jan 30. *Lancet* 2020;39510223:497-506.
25. Allena M, Rossi P, Tassorelli C. Focus on therapy of the Chapter IV headaches provoked by exertional factors: primary cough headache, primary exertional headache and primary headache associated with sexual activity. *J Headache Pain* 2010;14:525-530.

The Role of MEG3 in the Activation of Toll Like Receptor 3 in Prostate Cancer Cells

MEG3'ün Prostat Kanseri Hücrelerindeki Toll Benzeri Reseptör 3 Aktivasyonundaki Rolü

Merve Nur Ince¹, Asuman Deveci Ozkan², Erhan Bezdegumeli¹, Ahmet Yasir Men¹,
Bilge Nur Kucukakca¹, Gamze Guney Eskiler²

¹ Faculty of Medicine, Sakarya University, Sakarya, Turkey

² Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Sakarya University, Sakarya, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Asuman Deveci Ozkan

Sakarya University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Korucuk, Adapazarı, Sakarya, Turkey

T: +90 264 295 43 08

E-mail : deveci@sakarya.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 04.02.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 19.04.2021

Orcid :

Merve Nur Ince; <https://orcid.org/0000-0003-2884-5542>

Asuman Deveci Ozkan; <https://orcid.org/0000-0002-3248-4279>

Erhan Bezdegumeli; <https://orcid.org/0000-0002-5798-2186>

Ahmet Yasir Men; <https://orcid.org/0000-0002-1981-4587>

Bilge Nur Kucukakca; <https://orcid.org/0000-0002-7648-3083>

Gamze Guney Eskiler; <https://orcid.org/0000-0002-2088-9914>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(3):625-630) DOI: 10.31832/smj.874417

Abstract

Objective	Prostate cancer accounts for approximately 10% of new cases diagnosed in men worldwide. Toll like receptors (TLRs) play a crucial role in the progression of cancer. Furthermore, the expression level of TLRs is mediated by different transcription factors and non-coding RNAs. Therefore, the aim of this study was to investigate the potential regulatory role of MEG3 and the interaction of TLR3 with MEG3 in the prostate cancer cells.
Materials and Methods	In this study, PC-3, LNCaP and HUVEC cells were used. To stimulate TLR3 expression, Poly I:C was used for a ligand of TLR3 and the less cytotoxic concentration of Poly I:C was determined by WST-1 analysis. The relative gene expression levels of TLR3 and MEG3 were analyzed by RT-PCR.
Results	According to the results, 5 µM of Poly I:C was chosen as a less cytotoxic concentration for the stimulation of TLR3 activity. The mRNA level of MEG3 (3.19-, 1.90-, and 1.90-fold) and TLR3 (6.17-, 5.75- and 2.27-fold) was significantly increased in PC-3, LNCaP and HUVEC cells, respectively after Poly I:C stimulation (p<0.05). Additionally, the expression level of MEG3 was 2.33- and 10.93-fold for PC-3 and LNCaP cells respectively, compared to HUVEC cells (p<0.05).
Conclusion	In conclusion, the activation of the TLR3 signaling pathway through Poly I:C promoted the level of MEG3 expression especially in castration-resistant prostate cancer cells. Thus, our preliminary data suggests that MEG3 could modulate TLR3 signaling pathway in prostate cancer cells.
Keywords	Prostate cancer; TLR3; MEG3; Poly I:C

Öz

Amaç	Dünya genelinde erkeklerdeki yeni kanser tanılarının yaklaşık %10'unu prostat kanseri oluşturmaktadır. Toll-benzeri reseptörler (TLR), prostat kanseri gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Ayrıca TLR'lerin ekspresyon seviyesi çeşitli transkripsiyon faktörleri ve kodlanmayan RNA'lar ile düzenlenmektedir. Bu nedenle bu çalışmada MEG3'ün potansiyel düzenleyici rolünün ve TLR3-MEG3 ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.
Gereç ve Yöntem	Bu çalışmada PC-3, LNCaP ve HUVEC hücreleri kullanılmıştır. Poli I:C, bir TLR3 ligandı olarak TLR3 ekspresyonunu uyarmak için kullanılmıştır. Poli I:C'nin toksik olmayan konsantrasyonunu WST-1 analizi ile belirlenmiştir. TLR3 ve MEG3'ün relatif gen ekspresyon seviyeleri RT-PCR ile analiz edilmiştir.
Bulgular	Sonuçlara göre, 5 µM Poli I:C TLR3'ü aktive edilmesi için toksik olmayan konsantrasyon olarak seçilmiştir. MEG3 (3.19-, 1.90- ve 1.90-kat) ve TLR3 (6.17-, 5.75- ve 2.27-kat) mRNA seviyelerinin Poli I:C uygulamasından sonra sırasıyla PC-3, LNCaP ve HUVEC hücrelerinde anlamlı bir şekilde arttığı belirlenmiştir (p<0.05). Ayrıca, MEG3'ün mRNA seviyesi, HUVEC hücrelerine kıyasla PC-3 ve LNCaP hücrelerinde sırasıyla 2.33- ve 10.93- kat olarak tespit edilmiştir (p<0.05).
Sonuç	Sonuç olarak, Poli I:C aracılığıyla uyarılan TLR3 sinyal yolunun aktivitesi özellikle kastrasyon dirençli prostat kanseri hücrelerinde, MEG3 ekspresyon seviyesini arttırmıştır. Ön verilerimiz prostat kanserinde MEG3'ün TLR3 sinyal yolağını düzenleyebildiğine dair kanıtlar sunmaktadır.
Anahtar Kelimeler	Prostat kanseri; TLR3; MEG3; Poli I:C

INTRODUCTION

Prostate cancer is one of the most common types of cancer in males and takes the second place in cancer-related deaths.¹⁻³ Nearly one million of people diagnoses with prostate cancer annually, which accounts for 10% of all new cancer diagnoses in males worldwide.⁴⁻⁵ Prostate cancer cells require androgens for proliferation. Therefore, the primary aim in the treatment of prostate cancer has been to reduce the levels of androgens in the blood to prevent the effects of the hormone on the cancer cells. However, nearly a third of all hormone-based treatments fail within 10 years due to metastasis and the stage of the disease.⁶ Therefore, the understanding the carcinogenesis and growth mechanisms of androgen-dependent/independent, and metastatic prostate cancer is of importance in the development of new effective treatments.

Toll-like receptors (TLRs) are involved in the innate immune response. Although TLRs are predominantly expressed in immune system cells such as dendritic cells, macrophages, and natural killer cells (NK), recent studies have been indicated that TLRs are also expressed in cancer cells.⁷ The expression levels of TLRs are regulated by various transcription factors, such as miRNAs, lncRNAs, and other cellular signaling pathways.⁸ In prostate cancer, the activation of TLR3 can result in the inhibition of prostate cancer progression.⁹ On the other hand, TLR3 expression levels are higher in 85% of prostate cancer patients compared to healthy individuals.¹⁰ Furthermore, the TLR3 signaling pathway initiates apoptosis through PI3K/Akt suppression and inhibits LNCaP cell proliferation.¹¹ Therefore, the activation of TLR3 signaling pathways and its association with apoptosis need further investigation.

Long non-coding RNAs (lncRNAs) are DNA transcripts longer than 200 nucleotides with a low chance of coding for proteins.¹²⁻¹⁶ There are many studies showing that lncRNAs have an important role in determining tumor behavior in carcinogenesis.¹⁷⁻¹⁹ In different cancer types, including prostate cancer, changes in the expression levels of

lncRNAs have been linked with the clinical prognosis of cancer.²⁰ For instance, SNHG1 has been associated with the cell proliferation in prostate cancer.²¹ On the other hand, MEG3 has inhibited the cell proliferation and metastasis in gastric cancer through the p53 signaling pathway.²² Additionally, recent studies have suggested that MEG3 has an inhibitory effect on cell growth and metastasis in prostate cancer and a significant decrease in the MEG3 expression level is detected in prostate cancer patients.²³ Zhang et.al²⁴ show that MEG3 inhibits the growth of breast cancer cell through NF- κ B and p53 activation. MEG3 also inhibits the progression of prostate cancer by modulating the miR-9-5p/QKI-5 axis involved in prostate cancer cell proliferation, migration and invasion.²⁵ However, the molecular role of MEG3 in the development and progression of prostate cancer has not been fully elucidated.

Therefore, the aim of this study was to determine the changes in MEG3 and TLR3 expression levels after TLR3 activation through Poly I:C stimulation in androgen dependent and metastatic prostate cancer cells.

MATERIALS and METHODS

Cell Culture

This study was conducted in Cancer Research Laboratory of Sakarya University Faculty of Medicine in 2019. In this study, LNCaP (androgen-dependent/sensitive) and PC-3 (androgen-independent/metastatic) prostate cancer cell lines and human umbilical vein endothelial cells (HUVEC, control group) were used and obtained from ATCC (Manassas, VA). PC-3 and LNCaP cell lines were cultured in Roswell Park Memorial Institute Medium (RPMI-1640, Gibco), and HUVEC cell lines in Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM, Gibco) medium with 100 Units/mL penicillin/streptomycin at 37°C in a humidity atmosphere with 5% CO₂.

Cell Viability Assay

To determine the less cytotoxic concentration of Poly I:C, the cells were cultured into 96-well plates at 2x10⁴ cells/

mL in per-well. The cells were incubated with different (1, 2.5, 5 and 10 μ M) Poly I:C concentrations for 24 and 48 hours. Then, 10 μ L of WST-1 dye was added to the each well and further incubated for 1-4 hours at 37 °C. After that, the absorbance was measured at 460-620 nm wavelengths using the Elisa Reader.

RT-PCR Gene Expression Analysis

To determine the expression levels of the TLR3 and MEG3, RT-PCR was conducted. Total RNA was isolated according to the Total RNA Isolation Kit protocol. After the quality and concentration of RNA was measured at 260 nm in a spectrophotometer, the total RNA was converted into the cDNA. The obtained cDNA was diluted with nuclease-free distilled water. The TLR3 and MEG3 expression levels were determined by RT-PCR. Actin- β was used as a control gene.

Statistical Analyses

The data was evaluated using the “SPSS 22.0” statistical program and $p < 0.05$ was considered statistically significant. Differences between cell viability percentages were evaluated by one-way analysis of variance (Post-Hoc Tukey). Differences in mRNA expression levels, were analyzed by online software.

RESULTS

The Results of Cell Viability Assay

To determine the less cytotoxic concentration of Poly I:C, PC-3, LNCaP, and HUVEC cells were treated with different concentrations (1 μ M, 2.5 μ M, 5 μ M and 10 μ M) of Poly I:C for 24 and 48 hours, respectively (Figure 1). While the viability of PC-3 was 94%, 93%, 81% and 70%, the viability of LNCaP cells was reduced to 94%; 91%, 83% and 71% at concentrations of 1, 2.5, 5 and 10 μ M Poly I:C for 48 h, respectively ($p < 0.05$). Additionally, the viability of HUVEC cells was found to 96%; 91%, 90% and 87% at different concentrations of Poly I:C (1, 2.5, 5 and 10 μ M) for 48 h, respectively ($p < 0.05$). According to our results, the less cytotoxic concentration of Poly I:C in all the cells was

determined as 5 μ M for 48 hours.

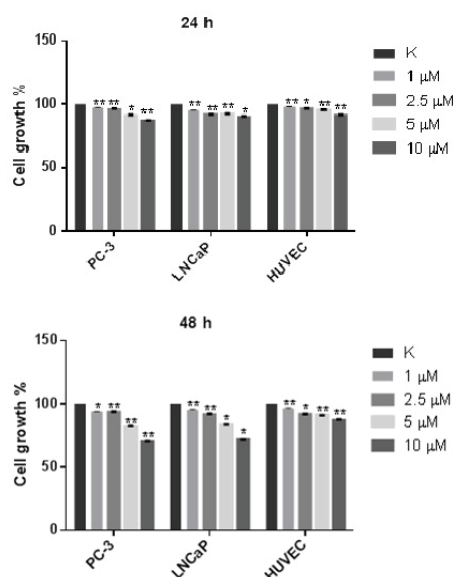


Figure 1. The effect of various Poly I:C concentrations on the cell viability of PC-3, LNCaP and HUVEC cell lines at (A) 24 and (B) 48 hours (*; $p < 0.05$, **; $p < 0.001$, μ M: micromolar, %; percentage).

The Results of Gene Expression Assay

The relative expression levels of TLR3 and MEG3 in PC-3, LNCaP and HUVEC cells were shown in Figure 2 and 3. While the TLR3 mRNA level increased 3.97- and 1.56-fold, the MEG3 expression levels increased 2.33- and 10.93- fold, while in PC-3 and LNCaP cells, respectively compared to HUVEC cells ($p < 0.05$) as shown in Figure 2. Furthermore, the mRNA level of TLR3 was up-regulated 6.17-, 4.75- and 2.27-fold, whereas there was a 3.19-, 1.90- and 1.90-fold increase in the expression of MEG3 in PC-3, LNCaP, and HUVEC cells, respectively ($p < 0.05$) after stimulation with 5 μ M Poly I:C in Figure 3. Therefore, both TLR3 and MEG3 mRNA levels were higher in PC-3 cells than LNCaP cells upon stimulation with Poly I:C.

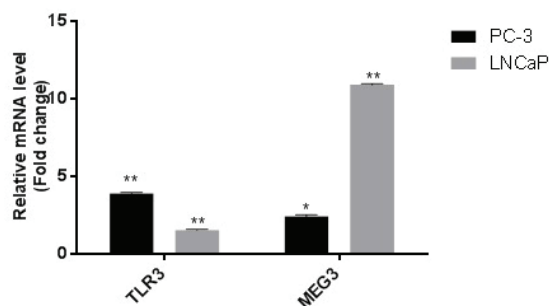


Figure 2. Fold changes in TLR3 and MEG3 mRNA expression levels in PC-3 and LNCaP cell lines in comparison to the control cells (HUVEC) (*; $p < 0.05$, **; $p < 0.001$, μM : micromolar, %; percentage).

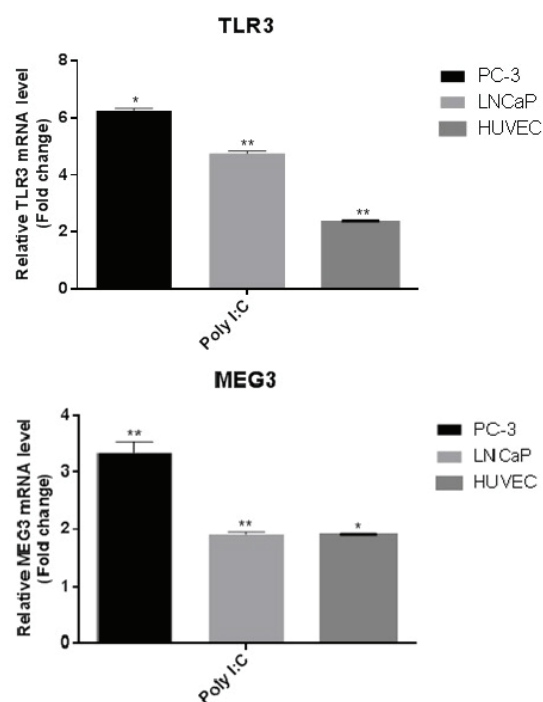


Figure 3. The relative mRNA expression levels of (A) TLR3 and (B) MEG3 in Poly I:C (5 μM) stimulated PC-3, LNCaP and HUVEC cells (*; $p < 0.05$, **; $p < 0.001$, μM : micromolar, %; percentage).

DISCUSSION

TLRs play an important role in cancer progression and have a potential to become therapeutic targets according to studies. The expression levels of TLR3 in prostate cancer cells are controversial in the literature. The study of Gonzalez-Reyes et al.¹⁰ states that higher TLR3 expression level is associated with poor prognosis in 85% of prostate cancer patients. On the other hand, the activation of TLR3 signaling pathway induces apoptosis through PI3K/Akt signaling inhibition in LNCaP prostate cancer cells.¹¹ Furthermore, some lncRNAs regulate the activation of different TLRs²⁶⁻²⁸. Engrailed-2 (EN-2) of the HOX gene family has oncogenic function due to promoting the proliferation and migration of prostate cancer cells.²⁹ Zhou et al.³⁰ suggest that MEG3 suppressed EN2 expression and increased MEG3 expression level inhibits the proliferation, viability, invasiveness, and metastasis of PC-3 cells xenograft model, in vivo. Additionally, the over expression of EN-2 treatment has increased PSA production as well as the proliferation of LNCaP cells through the modulation of cancer-related genes, PI3K/AKT signaling pathway and androgen receptor phosphorylation.²⁹ On the other hand, Ding et al.³¹ indicate that the treatment of polyinosine-polycytidylic acid (PIC) as TLR3 agonist inhibits drug transporters and enhances the low-dose cisplatin-induced cell death in TLR3- and caspase-3-dependent manner in OSCCC cell lines. Additionally, activated TLR3 suppresses the inflammation-related long noncoding RNA lnc-IL7R, which is upregulated during this chemotherapy. Therefore, different lncRNAs regulates TLR3 activation. On the other hand, MEG3 regulates the secretion of proinflammatory cytokines as well as inflammatory response through TLR4-NF- κB signaling pathway.^{32,33}

However, there is no study exploring the interaction of TLR3 and MEG3 in cancer cells. In the present study, the expression level of both MEG3 and TLR3 investigated in prostate cancer cells. Furthermore, we focused on the changes in the expression levels of MEG3 and TLR3 after Poly I: C stimulation to further explore the link between

TLR3 and MEG3 expression. Before the stimulation of TLR3 signaling through Poly I:C, MEG3 expression level was lower in PC-3 cells than LNCaP cells compared with HUVEC cells. However, TLR3 mRNA expression was higher in PC-3 cells than LNCaP cells. On the other hand, Poly I:C treatment changed the expression level of both TLR3 and MEG3. We concluded that the expression levels of MEG3 was significantly increased after the stimulation of TLR3 with Poly I:C in PC-3 cells. Additionally, a higher increase in both TLR3 and MEG3 expression at mRNA levels were observed in PC-3 cells compared with LNCaP cells. However, the MEG3 mRNA level was reduced after Poly I:C stimulation in LNCaP cells despite of increased TLR3 expression level. Therefore, our preliminary findings demonstrated that the expression of MEG3 level could regulate the activation of TLR3 signaling pathways in especially metastatic prostate cancer cells. However, further MEG3 targeted genes should be elucidate for the identification of the tumor suppressive role of MEG3 in prostate cancer cells.

In the literature, metastatic castration resistant prostate cancer cells exhibit aggressive behaviors than hormone-dependent prostate cancer cells.³⁴ On the other hand, Lee et al.³⁵ show that increased androgen receptor expression leads to lower survival and worse prognosis in prostate cancer patients. Therefore, different molecular features of prostate cancer cells could lead to changes in the TLR3 and MEG3 expression levels in this study in response to Poly I:C treatment. However, further molecular experiments are required to identify the molecular interaction of MEG3 with TLR3 mediated signaling pathways in prostate cancer cells.

In conclusion, we determined that changes in the expression level of the MEG3 and TLR3 in response to the activation of the TLR3 signaling pathway through Poly I:C, for the first time. Furthermore, higher expressions of MEG3 and TLR3 were detected in the castration resistant prostate cancer cell line (PC-3) compared to the androgen

dependent cell line (LNCaP). However, further comprehensive studies are required to understand the molecular mechanisms of MEG3 mediated TLR3 signaling pathway in prostate cancer cells.

Acknowledgment

This work was supported by the Scientific and Technological Research Council of Turkey, [TUBITAK] under 2209-A-Research Project Support Program for Undergraduate Students Grant [number 1919B011900829].

References

- Dianat SS, Margreiter M, Eckersberger E, Finkelstein J, Kuehas F, Herwig R, et al. *Gene polymorphisms and prostate cancer: the evidence*. *BJU Int* 2009;104:1560-1572.
- Jemal A, Bray F, Center M M, Ferlay J, Ward E, Forman D. *Global cancer statistics*. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
- Fu W, Yao J, Huang Y, Li Q, Li W, Chen Z, et al. *LXR agonist regulates the carcinogenesis of PCA via the SOCS3 pathway*. *Cell Physiol Biochem* 2014;33:195-204.
- Arbyn M, Castellsague X, de Sanjose S, Bruni L, Saraiya M, Bray F, et al. *Worldwide burden of cervical cancer in 2008*. *Ann Oncol* 2011;22:2675-2686.
- Chang ET, Boffetta P, Adami HO, Cole P, Mandel JS. *A critical review of the epidemiology of Agent Orange/ TCDD and prostate cancer*. *Eur J Epidemiol* 2014;29:667-723.
- Westdorp H, Skold AE, Snijer BA, Franik S, Mulder SF, Major PP, et al. *Immunotherapy for prostate cancer: lessons from responses to tumor-associated antigens*. *Front Immunol* 2014;5:191.
- Takeda K, Kaisho T, Akira S. *Toll-like receptors*. *Ann Rev Immunol* 2003;21:335-76.
- Carpenter S, Aiello D, Atianand MK, Ricci EP, Gandhi P, Hall LL, et al. *A long non-coding RNA mediates both activation and repression of immune response genes*. *Science* 2013;341(6147):789-92.
- Zhao S, Zhang Y, Zhang Q, Wang F, Zhang D. *Toll-like receptors and prostate cancer*. *Front Immunol* 2014;5:352.
- Gonzalez-Reyes S, Fernandez JM, Gonzalez LO, Aguirre A, Suárez A, González JM, et al. *Study of TLR3, TLR4, and TLR9 in prostate carcinomas and their association with biochemical recurrence*. *Cancer Immunol Immunother* 2011;60:217-26.
- Harashina N, Inao T, Imamura R, Okano S, Suda T, Harada M. *Roles of the PI3K/Akt pathway and autophagy in TLR3 signaling-induced apoptosis and growth arrest of human prostate cancer cells*. *Cancer Immunol Immunother* 2012;61(5):667-76.
- Gupta RA, Shah N, Wang KC, Kim J, Horlings HM, Wong DJ, et al. *Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis*. *Nature* 2010;464:1071-1076.
- Gutschmer T, Diederichs S. *The hallmarks of cancer: a long non-coding RNA point of view*. *RNA Biol* 2012;9:703-719.
- Guttman M, Donaghey J, Carey BW, Garber M, Grenier JK, Munson G, et al. *LincRNAs act in the circuitry controlling pluripotency and differentiation*. *Nature* 2011;477:295-300.
- Wang Y, Gao S, Liu G, Jia R, Fan D, Feng X. *Microarray expression profile analysis of long non-coding RNAs in human gastric cardiac adenocarcinoma*. *Cell Physiol Biochem* 2014;33:1225-1238.
- Liu H, Song G, Zhou L, Hu X, Liu M, Nie J, et al. *Compared analysis of LncRNA expression profiling in PDK1 gene knockout mice at two time points*. *Cell Physiol Biochem* 2013;32:1497-1508.
- Xu W, Chang J, Du X, Hou J. *Long non-coding RNA PCAT-1 contributes to tumorigenesis by regulating FSCN1 via mir-145-5p in prostate cancer*. *Biomed Pharmacother* 2017;95:1112-1118.
- Anwar SL, Kreh T, Hasemeier B, Schipper E, Schweitzer N, Vogel A, et al. *Loss of imprinting and allelic switching at the DLK1-MEG3 locus in human hepatocellular carcinoma*. *PLoS Med* 2012;7:e49462.
- Greife A, Knievel J, Ribarska T, Niegisch G, Schulz WA. *Concomitant downregulation of the imprinted genes DLK1 and MEG3 at 14q32.2 by epigenetic mechanisms in urothelial carcinoma*. *Clin Epigenetics* 2014;6:29.
- Misawa A, Takayama KI, Inoue S. *Long non-coding RNAs and prostate cancer*. *Cancer Sci* 2017;108(11):2107-2114.
- Li J, Zhang Z, Xiong L, Guo C, Jiang T, Zeng L, Li G, Wang J. *SNHG1 LncRNA negatively regulates mir199a-3p to enhance CDK7 expression and promote cell proliferation in prostate cancer*. *Biochem Biophys Res Commun* 2017;487:146-152.
- Wei GH, Wang X. *LncRNA MEG3 inhibit proliferation and metastasis of gastric cancer via p53 signaling pathway*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21:3850-3856.
- Luo G, Wang M, Wu X, Tao D, Xiao X, Wang L, et al. *Long Non-Coding RNA MEG3 Inhibits Cell Proliferation and Induces Apoptosis in Prostate Cancer*. *Cell Physiol Biochem* 2015;37(6):2209-20.
- Zhang Y, Wu J, Jing H, Huang G, Sun Z, Xu S. *Long noncoding RNA MEG3 inhibits breast cancer growth via upregulating endoplasmic reticulum stress and activating NF- κ B and p53*. *J Cell Biochem* 2019;120(4):6789-6797.
- Wu M, Huang Y, Chen T, Wang W, Yang S, Ye Z, et al. *LncRNA MEG3 inhibits the progression of prostate cancer by modulating miR-9-5p/QKI-5 axis*. *J Cell Mol Med* 2019;23(1):29-38.
- Sun M, Geng D, Li S, Chen Z, Zhao W. *LncRNA PART1 modulates toll-like receptor pathways to influence cell proliferation and apoptosis in prostate cancer cells*. *Biol Chem* 2018;399(4):387-395.
- El-Shal AS, Matboli M, Abdelaziz AM, Morsy AA, Abdelbary EH. *Role of a novel circulatory RNA-based biomarker panel expression in ovarian cancer*. *IUBMB Life* 2019;71(12):2031-2047.
- Zhou W, Chen X, Hu Q, Chen X, Chen Y, Huang L. *Galactin-3 activates TLR4/NF- κ B signaling to promote lung adenocarcinoma cell proliferation through activating lncRNA-NEAT1 expression*. *BMC Cancer* 2018;18(1):580.
- Gómez-Gómez E, Jiménez-Vacas JM, Pedraza-Arévalo S. *Oncogenic Role of Secreted Engrailed Homeobox 2 (EN2) in Prostate Cancer*. *J Clin Med* 2019;8(9):1400.
- Zhou Y, Yang H, Xia W, Cui L, Xu R, Lu H, et al. *LncRNA MEG3 inhibits the progression of prostate cancer by facilitating H3K27 trimethylation of EN2 through binding to EZH2*. *J Biochem* 2019;167(3):295-301.
- Ding L, Ren J, Zhang D, Li Y, Huang X, Ji J, Hu Q, et al. *The TLR3 Agonist Inhibit Drug Efflux and Sequentially Consolidates Low-Dose Cisplatin-Based Chemoimmunotherapy while Reducing Side Effects*. *Mol Cancer Ther* 2017;16(6):1068-1079.
- Li R, Fang L, Pu Q, Bu H, Zhu P, Chen Z, et al. *MEG3-4 is a miRNA decoy that regulates IL-1 β abundance to initiate and then limit inflammation to prevent sepsis during lung infection*. *Sci Signal* 2018;11(536):eaao2387.
- Tao XW, Zeng LK, Wang HZ, Liu HC. *LncRNA MEG3 ameliorates respiratory syncytial virus infection by suppressing TLR4 signaling*. *Mol Med Rep* 2018;17(3):4138-4144.
- Tai S, Sun Y, Squires JM, Zhang H, Oh WK, Liang CZ, et al. *PC3 is a cell line characteristic of prostatic small cell carcinoma*. *Prostate* 2011;71(15):1668-79.
- Lee D, Oh W, Sartor O. *High Androgen Receptor Levels Are Predictive of Decreased Survival in Prostate Cancer*. *Clin Prostate Cancer* 2003;2(1):13-14.

Deli Bal Zehirlenmesi Hastalarında Elektrokardiyografi Analizi

Electrocardiography Analysis in Patients with Mad Honey Intoxication

Altuğ Ösken¹, Selçuk Yaylacı²⁻³, Ercan Aydın⁴, Neşe Çam¹

¹ Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç hastalıkları bölümü, Sakarya, Türkiye

³ Fındıklı Devlet Hastanesi, İç hastalıkları bölümü, Rize, Türkiye

⁴ Trabzon Vakıfkebir Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Trabzon, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Altuğ Ösken

Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

T: +90 216-542 44 44 E-mail : alosk@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 04.05.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 04.06.2021

Orcid :

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

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

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

Neşe Çam <https://orcid.org/0000-0001-5812-1639>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(3):631-638) DOI: 10.31832/smj.932847

Öz

Amaç	Risk belirlemesi, prognosis tayini ve klinik gözlem açısından elektrokardiyografi (EKG) parametreleri intoksikasyon hastalarında sıklıkla kullanılmaktadır ve kritik öneme sahiptir. Bu çalışma deli bal zehirlenmesi (DBZ) tanısı ile takip edilen hastaların demografik, klinik özelliklerini araştırmayı ve elektrokardiyografik parametreleri analiz etmeyi amaçlamaktadır.
Gereç ve Yöntemler	Haziran 2013 - Kasım 2014 tarihleri arasında Doğu Karadeniz Bölgesi'nde yer alan bir devlet hastanesinin acil servisinde DBZ tanısı nedeniyle takip ve tedavi edilen 68 hasta retrospektif çalışmamıza dahil edildi. Yaş, cinsiyet, toksikolojik özellikler, laboratuvar parametreleri, kalp hızları, sistolik ve diyastolik kan basınçları, laboratuvar parametreleri, EKG verileri açısından hastalar kaydedildi ve analizleri yapıldı. EKG'de izlenen cQT (düzeltilmiş QT intervali) uzaması ve QRS genişlemesi varlığına göre hastalar ayrı ayrı gruplara ayrılarak, gruplar arası karşılaştırmalar yapıldı.
Bulgular	Çalışma popülasyonuna dahil edilen hasta grubunda 32 (%47,1) hastada cQT uzaması, 19 (%27,9) hastada ise QRS genişlemesi izlendi. Geçmişte deli bal tüketim öyküsü, tedavide kullanılan izotonik sodyum klorür miktarı ve QRS mesafesi; QT uzaması saptanan DBZ hasta grubunda anlamlı olarak yüksekti. QRS genişlemesi olan DBZ hastalarında klinik, laboratuvar değişkenler açısından farklılık gözlenmez iken, cQT açısından anlamlı farklılık mevcuttu.
Sonuç	Elektrokardiyografik parametrelerden cQT uzaması ve QRS genişlemesi DBZ hastalarında sıklıkla gözlenebilmektedir. Bu hastalarda uzun dönemde atriyal ve ventriküler aritmi gelişme potansiyeli mevcut olabileceğinden klinik ve EKG takiplerinin düzenli yapılması uygun olacaktır.
Anahtar Kelimeler	deli bal zehirlenmesi; elektrokardiyografi; ritim bozukluğu

Abstract

Objective	Electrocardiography (ECG) parameters are frequently used in intoxication patients and have critical importance in terms of risk stratification, prognosis determination and clinical observation. This study aims to investigate the demographic and clinical characteristics and to analyze the electrocardiographic parameters of patients with mad honey intoxication (MHI).
Materials and Methods	68 patients who were followed up and treated with MHI in the emergency department of a state hospital in the Eastern Black Sea Region between June 2013 and November 2014 were included in our retrospective study. The patients were recorded and analyzed in terms of age, gender, clinical characteristics, laboratory parameters, heart rates, systolic and diastolic blood pressures and electrocardiography (ECG) data. Patients were divided into separate groups according to the presence of cQT (corrected QT interval) prolongation and QRS widening observed on the ECG, and comparisons between groups were made.
Results	In the patient group included in the study population, 32 (47.1%) patients had cQT prolongation and 19 (27.9%) patients had QRS widening. History of mad honey consumption, amount of isotonic sodium chloride used in treatment and QRS duration was significantly higher in the patient group with MHI and QT prolongation. While there was no difference in clinical and laboratory variables in MHI patients with QRS enlargement, there was a significant difference in terms of cQT.
Conclusion	Among the electrocardiographic parameters, cQT prolongation and QRS enlargement can be observed frequently in MHI patients. Since these patients may have the potential to develop atrial and ventricular arrhythmias in the long term, regular clinical and ECG follow-ups would be appropriate.
Keywords	arrhythmia; electrocardiography; mad honey intoxication

GİRİŞ

Deli bal zehirlenmesi (DBZ), ülkemizde sıklıkla Doğu Karadeniz bölgesinde yetişen *Rhododendron Ponticum* ve *Luteum* familyasına ait bitkilerden elde edilen balın tüketilmesiyle oluşur.¹ İnsanlarda zehirlenmeden sorumlu toksin Grayanotoksin (GTx)'dir. Tanımlanmış 18 adet GTx bulunmakla birlikte GTx I, GTx II ve GTx III asıl toksik etkilerden sorumlu tutulmuştur.² Potansiyel kardiyak yan etkilerden sorumlu olan GTx II'dir. GTx II, hücre membranındaki sodyum (Na) kanallarına bağlanarak Na kanal inaktivasyonunu önler, membran geçirgenliğini artırır, repolarizasyonu inhibe ederek membran potansiyelini hiperpolarizasyon safhasında tutar ve sinoatrial nodun spontan atımlarını baskılar.³ Grayanotoksinler kardiyovasküler, santral sinir sistemi, solunum ve gastrointestinal sistemleri etkileyebilir. Semptomlar arasında ağızda ve yutakta yanma hissi, anoksi, tükürük salgısı, kusma, kas güçsüzlüğü, görme keskinliğinde azalma ve bradikardi, ardından şiddetli hipotansiyon, solunum felci, koma ve ölüm yer alır.⁴

DBZ tanısında ve yüksek riskli hastaların belirlenmesinde elektrokardiyografi (EKG) şüphesiz kritik bir öneme sahiptir. Erken teşhis ve etkin tedavi ile komplikasyon oranları kolaylıkla azaltılabilir. DBZ ile tetiklenen pek çok EKG değişikliği literatürde tanımlanmıştır.⁵⁻⁸ Sodyum kanal blokajının neden olduğu zehirlenme vakalarında; QRS süresi, QT intervalı uzunluğu ve atriyal-ventriküler depolarizasyon-repolarizasyon parametrelerinde değişiklikler gözlenmiştir.^{9,10} Şimdiye kadar çok az çalışma, intoksikasyon hastalarında EKG parametrelerini değerlendirmiş olsa da, henüz DBZ'nin hastaların ventriküler EKG parametreleri üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışma yoktur. Bu nedenle, bu çalışmayı DBZ hastalarında ventrikül içi iletimin ve repolarizasyon parametrelerinin bozulabileceği hipotezine dayanarak gerçekleştirdik. Bu çalışmada, DBZ ile acil servislere başvuran hastalarda ayrıntılı EKG parametrelerini değerlendirmeye ve QT uzaması ile QRS genişlemesi sıklığını belirlemeye çalıştık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamız kesitsel tipte tanımlayıcı araştırma olarak tasarlandı ve Sakarya Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onam alındı (etik komite onay tarihi: 29.01.2021, onay no: 6046-24). Ülkemizin Doğu Karadeniz bölgesinde yer alan bir ilçe devlet hastanesinde Haziran 2013 - Kasım 2014 tarihleri arasında DBZ nedeniyle takip ve tedavi edilen 112 hastanın verileri retrospektif olarak analiz edildi. Önceden teşhis edilmiş iskemik veya kalp kapak hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, tiroid hastalığı, elektrolit dengesizliği olan hastalar; antiaritmik ilaçlar veya QT uzamasına yol açabilecek ilaç kullananlar; EKG'de sinüs bradikardisi dışında başka özellikleri olanlar (örn. tam atriyoventriküler blok, ST yükselmesi depresyonu, atriyal fibrilasyon, atriyal-ventriküler erken atımlar) çalışma dışında bırakıldı.

Hastalarda, DBZ tanısı şu kriterlere göre konuldu: işlenmemiş, yerel olarak elde edilen balın tüketimi sonrası baş dönmesi, bulantı/kusma, bulanık görme, bilinç değişikliği semptomlarının gelişmesi; fizik muayenede hipotansiyon ve bradikardi gözlenmesi ve EKG'de bradiaritminin izlenmesi. Hastalar sıklıkla 0,5 mg atropin, 1 mg atropin ve salin (iv izotonik sodyum klorür) ile tedavi edildi ve genellikle hastalar klinik iyileşmeden sonraki ilk 24 saat içinde taburcu edildi.

Hastaların demografik verileri, klinik semptomları, tüketilen bal miktarı (kaşık başına), bal tüketimi sonrası acil servis başvurusuna kadar geçen süre, semptomların tamamen ortadan kalkmasına kadar geçen süre ve hastanede kalış süresi, başvuru ve klinik takip sırasında kaydedildi. EKG verileri analiz için uygun olmayan ve dışlama kriterlerini içeren 44 hastanın çıkartılmasından sonra 68 hasta ile son analiz yapıldı.

EKG parametrelerinin değerlendirilmesi

Acil serviste DBZ ön tanısıyla ilk başvuru esnasında çekilen on iki derivasyonlu istirahat EKG'leri incelendi ve analiz edildi. Tüm EKG'ler 25 ila 50 mm / s kağıt hızında ve 1 ila 2 mV / cm kalibrasyon seviyesinde kaydedildi. Daha güvenilir değerlendirme ve ölçümlerin kolaylaştırılması

için kaydedilen EKG'ler tarandı ve bir dijital medya platformuna aktarıldı; daha sonra, hesaplamalar tecrübeli bir kardiyolog tarafından offline analiz ile yapıldı.

QRS süresi, EKG cihazı yazılımı kullanılarak hesaplandı. Her iki ventrikülün elektriksel depolarizasyonunu / repolarizasyonunu temsil eden QT intervalı sıklıkla D2 derivasyonu kullanılarak hesaplandı, V5 veya V6 derivasyonları alternatif olarak kullanıldı. QRS'nin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar ölçülmesi ile hesaplandı. QT'yi kalp hızına göre ayarlamak ve düzeltilmiş QT'yi (cQT) elde etmek için önerilen formüllerden en sık tercih edilen Bazzet'in formülü (QT / \sqrt{RR}) kullanılarak cQT hesaplandı.¹¹ Erkeklerde cQT'nin 450 ms, kadınlarda ise 470 ms'nin üzerinde olması cQT uzaması olarak kabul edildi. QRS süresinin 100 ms'nin üzerinde olması QRS genişlemesi olarak kabul edildi. Tüm çalışma popülasyonunun demografik, laboratuvar ve bazal EKG verileri değerlendirildi. Ardından hastalar cQT uzaması ve QRS genişlemesi varlığına göre gruplara ayrılarak gruplar arası karşılaştırmalar yapıldı.

İstatistiksel analiz

Hasta verileri üzerinde istatistiksel analiz yapmak için SPSS 20.0 yazılım programı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Kategorik değişkenler sayılar veya yüzdeler ile, sürekli değişkenler ise ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi ve Fisher's Exact test kullanıldı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ilk olarak parametrelerin normal dağılımını test etmek için Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı. Normal dağılıma uyan verileri karşılaştırmak için bağımsız örneklem t-testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan değişkenler için Mann Whitney u testi kullanıldı. p <0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza DBZ ile takip edilen 68 hasta [54 erkek, % 79,4] dahil edildi ve ortalama yaş 52,2±15,8 idi. Genel çalışma popülasyonunun demografik bulguları, klinik verileri,

laboratuvar ve EKG parametreleri Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Deli bal zehirlenmesi hastalarında demografik, laboratuvar ve elektrokardiyografi bulguları	
	Çalışma Popülasyonu (n=68)
Yaş, (Ort±SS)	52,2±15,8
Cinsiyet, Erkek, n (%)	54 (79,4)
Hipertansiyon, n (%)	21 (30,9)
Diyabet, n (%)	14 (20,6)
Sigara, n (%)	19 (27,9)
Sistolik kan basıncı, mmHg (Ort±SS)	82,6±13,5
Diastolik kan basıncı, mmHg (Ort±SS)	50,6±9,8
Bal tüketim miktarı (kaşık) (Ort±SS)	3,8±1,2
Öncesinde tüketim öyküsü, n (%)	19 (27,9)
Semptom başlangıcı (saat), (Ort±SS)	0,93±0,9
Semptom süresi (saat), (Ort±SS)	1,05±0,26
Hastanede kalış süresi (saat), (Ort±SS)	5,62±1,45
Serum (izotonik) miktarı (ml), (Ort±SS)	882,3±357,4
Atropin (mg), (Ort±SS)	0,76±0,62
Baş dönmesi, n (%)	58 (85,3)
Bulantı/kusma, n (%)	54 (79,4)
Şuur bulanıklığı, n (%)	20 (29,4)
Bilinç kaybı, n (%)	13 (19,1)
Glukoz, mg/dL, (Ort±SS)	101,1±42
Kan üre azotu, mg/dL, (Ort±SS)	19,3±5,7
Kreatinin, mg/dL, (Ort±SS)	1,09±0,21
Kreatinin Kinaz Myokardial Band, U/L, (Ort±SS)	2,82±2,21
Troponin I, ng/mL, (Ort±SS)	0,004±0,006
Sodyum, mEq/L, (Ort±SS)	140,8±3,8
Potasyum, mEq/L, (Ort±SS)	4,3±0,5
Hemoglobin, g/dl, (Ort±SS)	12,86±1,72
Lökosit, x10 ⁹ /L, (Ort±SS)	6,94±1,66
Platelet, x10 ⁹ /L, (Ort±SS)	213±58
Kalp hızı (dk), (Ort±SS)	44,9±6,9
QRS mesafesi (msn), (Ort±SS)	94,5±11,6
QT (msn), (Ort±SS)	410,5±36,7
QTc (msn), (Ort±SS)	458,9±39,3
QT uzaması, n (%)	32 (47,1)
QRS genişlemesi, n (%)	19 (27,9)

Tüm hasta grubunda, QT uzaması 32 (%47,1) hastada,

QRS genişliği ise 19 (%27,9) hastada gözlenmiştir. Tablo 2'de QT uzaması olan ve olmayan hastaların demografik bulguları, klinik verileri, laboratuvar ve EKG parametrelerinin karşılaştırılması gösterilmektedir. Önceden deli bal tüketim öyküsü, tedavide kullanılan serum (izotonik) miktarı ve QRS mesafesi, cQT uzaması olan grupta an-

lamlı olarak yüksek bulunmuştur. Tablo 3'te ise QRS genişlemesi olan ve olmayan hastalar karşılaştırılmıştır. QT ve cQT interval uzunluğu QRS genişlemesi olan grupta anlamlı olarak yüksek iken diğer parametrelerde anlamlı farklılık saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Tablo 2. Deli bal zehirlenmesi hastalarında QT uzaması varlığına göre hastaların demografik, laboratuvar ve elektrokardiyografi bulguları

Characteristics	QT uzaması (+) (n=32)	QT uzaması (-) (n=36)	P value
Yaş, (Ort±SS)	56,1±16,8	48,8±14,22	0,060
Cinsiyet, Erkek, n (%)	27 (84,4)	27 (75)	0,340
Hipertansiyon, n (%)	8 (25)	13 (36,1)	0,322
Diyabet, n (%)	8 (25)	6 (16,7)	0,396
Sigara, n (%)	12 (37,5)	7 (19,4)	0,098
Sistolik kan basıncı, mmHg (Ort±SS)	80,63±15,85	84,44±11,07	0,260
Diastolik kan basıncı, mmHg (Ort±SS)	49,06±11,46	51,94±7,86	0,238
Bal tüketim miktarı (kaşık) (Ort±SS)	3,88 ±1,28	3,72±1,16	0,277
Öncesinde tüketim öyküsü, n (%)	13 (40,6)	6 (16,7)	0,028
Semptom başlangıcı (saat), (Ort±SS)	0,98±0,3	0,88±0,21	0,685
Semptom süresi (saat), (Ort±SS)	1,06±0,27	1,04±0,25	0,745
Hastanede kalış süresi (saat), (Ort±SS)	5,88 ±1,6	5,39±1,29	0,318
Serum (izotonik) miktarı (ml), (Ort±SS)	984,38±391,11	791,67±301,78	0,025
Atropin (mg), (Ort±SS)	0,71±0,63	0,80±0,62	0,572
Baş dönmesi, n (%)	26 (81,3)	32 (88,9)	0,375
Bulantı/kusma, n (%)	28 (87,5)	26 (72,2)	0,120
Şuur bulanıklığı, n (%)	13 (40,6)	7 (19,4)	0,056
Bilinç kaybı, n (%)	9 (28,1)	4 (11,1)	0,075
Glukoz, mg/dL, (Ort±SS)	110,75±57,88	92,69±16	0,077
Kan üre azotu, mg/dl, (Ort±SS)	18,91±7,16	18,44±4,31	0,745
Kreatinin, mg/dL, (Ort±SS)	1,08±0,17	1,12±0,22	0,445
Kreatinin Kinaz Myokardial Band, U/L, (Ort±SS)	2,68±2,31	2,94±2,15	0,640
Troponin I, ng/mL, (Ort±SS)	0,003±0,005	0,004±0,006	0,872
Sodyum, mEq/L, (Ort±SS)	141,47±3,1	140,22±4,38	0,185
Potasyum, mEq/L, (Ort±SS)	4,24±0,47	4,36±0,53	0,321
Hemoglobin, g/dl, (Ort±SS)	13,03±2	12,72±1,43	0,473
Lökosit, x109/L, (Ort±SS)	7,19±1,83	6,71±1,49	0,242
Platelet, x109/L, (Ort±SS)	211±60	214±56	0,846
Kalp hızı (dk), (Ort±SS)	43,93±8,42	46,63±5,42	0,117
QRS mesafesi (msn), (Ort±SS)	98,46±13,91	91±7,85	0,007
QT (msn), (Ort±SS)	434,5±34,84	389,16±22,44	-
QTc (msn), (Ort±SS)	491,96±29,08	429,66±18,29	-

Tablo 3. Deli bal zehirlenmesi hastalarında QRS genişlemesi varlığına göre hastaların demografik, laboratuvar ve elektrokardiyografi bulguları

Characteristics	QRS genişlemesi (+) (n=19)	QRS genişlemesi (-) (n=49)	P value
Yaş, (Ort±SS)	50±17,2	53,1±15,3	0,466
Cinsiyet, Erkek, n (%)	16 (84,2)	38 (77,6)	0,542
Hipertansiyon, n (%)	6 (31,6)	15 (30,6)	0,938
Diyabet, n (%)	4 (21,1)	10 (20,4)	0,953
Sigara, n (%)	5 (26,3)	14 (28,6)	0,852
Sistolik kan basıncı, mmHg (Ort±SS)	82,11±13,57	82,86±13,69	0,839
Diastolik kan basıncı, mmHg (Ort±SS)	49,47±9,7	51,02±9,84	0,561
Bal tüketim miktarı (kaşık) (Ort±SS)	4 ±1,24	3,71±1,2	0,389
Öncesinde tüketim öyküsü, n (%)	6 (31,6)	13 (26,5)	0,677
Semptom başlangıcı (saat), (Ort±SS)	1,21±0,66	0,82±0,24	0,116
Semptom süresi (saat), (Ort±SS)	1,05±0,22	1,05±0,27	0,982
Hastanede kalış süresi (saat), (Ort±SS)	5,42±0,96	5,69±1,61	0,492
Serum (izotonik) miktarı (ml), (Ort±SS)	947,37±404,65	857,1±338,5	0,354
Atropin (mg), (Ort±SS)	0,65±0,47	0,80±0,67	0,385
Baş dönmesi, n (%)	14 (73,7)	44 (89,8)	0,092
Bulantı/kusma, n (%)	15 (78,9)	39 (79,6)	0,120
Şuur bulanıklığı, n (%)	7 (36,8)	13 (26,5)	0,402
Bilinç kaybı, n (%)	3 (15,8)	10 (20,4)	0,664
Glukoz, mg/dL, (Ort±SS)	115,53±73,88	95,63±17,47	0,080
Kan üre azotu, mg/dl, (Ort±SS)	18,47±5,80	18,73±5,84	0,869
Kreatinin, mg/dL, (Ort±SS)	1,08±0,17	1,12±0,22	0,858
Kreatinin Kinaz Myokardial Band, U/L, (Ort±SS)	3,28±2,84	2,64±1,93	0,314
Troponin I, ng/mL, (Ort±SS)	0,006±0,009	0,002±0,003	0,093
Sodyum, mEq/L, (Ort±SS)	140,32±3,56	141±3,98	0,516
Potasyum, mEq/L, (Ort±SS)	4,27±0,53	4,32±0,5	0,718
Hemoglobin, g/dl, (Ort±SS)	12,58±2,18	12,97±1,51	0,402
Lökosit, x10 ⁹ /L, (Ort±SS)	6,95±1,96	6,93±1,55	0,959
Platelet, x10 ⁹ /L, (Ort±SS)	198±41	218±62	0,203
Heart rate (dk), (Ort±SS)	46,21±8,55	45,04±6,47	0,544
QRS mesafesi (msn), (Ort±SS)	108,57±11,58	89,06±5,55	-
QT (msn), (Ort±SS)	430,89±41,19	402,59±31,80	0,004
QTc (msn), (Ort±SS)	482,89±36,49	449,71±36,7	0,001

DBZ tanısı ile takip ve tedavi edilen hastalarda başvuru esnasında çekilen EKG'nin detaylı değerlendirilebilmesi amacıyla yaptığımız retrospektif çalışmamızda; genel hasta grubunda cQT uzaması ve QRS genişlemesi sıklığında artış gözlemledik. Ayrıca EKG'de saptanan cQT uzaması ve QRS genişlemesi varlığına göre hastaları ayrı ayrı analiz ettiğimizde; hasta grupları arasında semptom ve klinik bulguların ciddiyeti ve laboratuvar parametreleri açısından anlamlı farklılık bulunmamakla birlikte, cQT uzaması olanlarda geçmişte bal yeme öyküsünün daha sık olduğunu ve tedavide daha fazla miktarda izotonik replasmanı kullanıldığını gözlemledik.

Toksikoloji pratiğinde; hastaların değerlendirilmesi ve yönetiminde, tarama, tanı, prognoz tayini, tedaviye rehberlik etmek ve klinik ilerleyişi kaydetmek açısından EKG kritik öneme sahiptir. İlaç intoksikasyonları ve gıda zehirlenmelerinde EKG değişiklikleri izlenebilir.

DBZ hastalarında baskın semptomlar kardiyovasküler ve santral sinir sistemi tutulumu ile karakterize olmakla birlikte, gastrointestinal ve solunum sistemi irritasyonu da görülebilmektedir.¹² Kardiyovasküler hemodinamik olaylardan sorumlu olan GTX II, Na kanalları üzerinde etki göstermektedir.³

Voltaj kapılı Na kanallarını bloke eden ilaçlarla zehirlenme, intraventriküler iletim kusurları, miyokardiyal depresyon, bradikardi ve ventriküler aritmilere neden olabilir.¹³ DBZ olan hastaların kanındaki GTX seviyelerini araştırmak, toksisitenin kardiyak yan etki boyutunu gösterebilmek açısından önemlidir. Choi ve arkadaşlarının 6 hastalık küçük bir hasta grubunda olgu bazlı yaptıkları bir çalışmada hipotansiyon ciddiyeti ile toksin miktarındaki ilişki gösterilmiştir. Fakat literatürde, kandaki toksin miktarı ile semptom ve bulguların ciddiyeti arasındaki ilişkiyi net olarak gösteren geniş hasta katılımlı bir çalışma bulunmamaktadır.¹⁴

QT uzaması hayatı tehdit eden aritmilere zemin oluştura-

bileceği için erken dönemde teşhis ve tedavi edilmelidir. QT uzaması genellikle ilaca bağlı sık görülmekle birlikte gıda intoksikasyonu durumlarında da izlenebilmektedir.^{15,16} Ayrıca vaka bazında DBZ sonrası QT uzaması da gösterilmiştir.¹⁷ Hasta grubumuzun %47'sinde QT uzaması saptandı, hastalardaki ciddi bradiaritmilere etkisi ile QT uzaması sıklığının bu denli yüksek olduğunu düşünmekteyiz. Atropin ve izotonik sodyum klorür tedavisi ile hastalarımızın hepsinde semptomlar geriledi ve kalp hızı seviyeleri normale döndü. Hastalarımızın hiçbirinde QT uzaması sonrası malign ventriküler aritmi saptanmadı.

Toksikolojide, ilaç zehirlenmeleri sonrası en sık bildirilen patolojik EKG değişikliklerinden birisi intraventriküler iletinin gecikmesi ile bulgu veren QRS genişlemesidir.¹⁸ En sık suikid amaçlı trisiklik antidepresan ilaçların kötüye kullanımı sonucu Na kanal blokajına bağlı olarak QRS genişlemesi oluşur.¹⁹ DBZ sonrası QRS genişlemesi ile ilgili literatür bilgisi bulunmamaktadır. Her ne kadar hastalarımızın DBZ öncesi eski EKG'lerinde QRS genişlemesi olup olmaması durumunu bilemesek de GTX'in Na kanalları üzerindeki etkisine bağlı olarak hastalarımızda QRS genişlemesi oluşabileceği tezini savunmaktayız. QRS genişlemesi olan hasta oranımız %27,9'du ve bu hastalarda demografik, semptom ciddiyeti ve laboratuvar verileri açısından anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı önemli kısıtlılıkları mevcuttur. Major kısıtlılık, çalışmamızın retrospektif tasarlanmasıdır. Hastaların klinik özgeçmişleri bilinmesine rağmen eski EKG bilgileri erişilebilir durumda olmadığından önemli bir kısıtlılık oluşmuştur. Ayrıca, tedavi sonrası rutin EKG değerlendirmesi yapılmadığından, EKG'deki QT uzamasının ve QRS genişlemesinin normale dönüp dönmediğini tahmin edemiyoruz. DBZ hastalarında rutin olarak kandaki GTX seviyelerini tespit etmememiz de çalışmamızın kısıtlılıklarından birisidir. Kandaki toksin seviyeleri ile kardiyak semptom ciddiyeti arasındaki ilişkiyi gösterebilecek bir çalışmanın ve DBZ hastalarında daha geniş kapsamlı, uzun

dönem takip sonuçlarının yer aldığı gözlemsel çalışmaların literatüre önemli derecede katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

SONUÇ

Acil serviste erken teşhis ve tedavi, DBZ hastalarında morbidite ve mortaliteyi azaltmak için kritik öneme sahiptir. DBZ olgularında ventriküler EKG parametrelerindeki değişiklikleri gözlemek mümkündür. Deli bal tüketimini takiben EKG değişiklikleri gösteren hastaların etkin yönetimi, kardiyak aritmilerin yaşamı tehdit edici hale gelmesini engelleyebilmek açısından önemlidir. Dahası, uzamış bradikardi ve artmış QT intervalleri olan hastalarda maligen ventriküler aritmilere dönüş gözlenebileceğinden dikkatli olunmalıdır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Finansman

Bu araştırma; kamu, ticari, özel veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki herhangi bir finansman kuruluşundan belirli bir hibe almadı.

Yazar katkısı

Tüm yazarlar şunlara katkıda bulunmuştur: (1) kavram ve tasarıma veya verilerin elde edilmesine veya verilerin analizine ve yorumlanmasına önemli katkılar, (2) makalenin taslağının hazırlanması veya içerik açısından eleştirel olarak revize edilmesi ve, (3) son onay yayınlanacak sürüm.

Etik kurul onamı

Sakarya Üniversitesi etik kurulu tarafından 29.01.2021 tarihinde 6046-24 onay numarası ile araştırmamız onaylanmıştır.

Kaynaklar

1. Gunduz A, Bostan H, Turedi S, Nuhoglu I, Patan T. Wild flowers and mad honey. *Wilderness Environ Med.* 2007;18:69-71.
2. Hodgson E. Chapter Fourteen - Toxins and Venoms. *Progress in Molecular Biology and Translational Science.* 2012;112:373-415.
3. Nakao M, Seyama I. Effect of alpha-dihydro-grayanotoxin-II on the electrical activity of the rabbit sino-atrial node. *J Physiol.* 1984;357:79-91.
4. Jansen SA, Kleerekooper I, Hofman ZL, Kappen IF, StaryWeinzinger A, van der Heyden MA. Grayanotoxin poisoning: "mad honey disease" and beyond. *Cardiovasc Toxicol* 2012;12:208-15.
5. Okuyan E, Uslu A, Ozan Levent M. Cardiac effects of "mad honey": a case series. *Clin Toxicol (Phila).* 2010;48:528-32.
6. Eller B, Hochegger K, Tancevski I, Pechlaner C, Patsch JR. Sweet heart block. *Circulation.* 2008;118:319.
7. Dubey L, Maskey A, Regmi S. Bradycardia and severe hypotension caused by wild honey poisoning. *Hellenic J Cardiol.* 2009;50:426-8.
8. Aliyev F, Türkoglu C, Celiker C. Nodal rhythm and ventricular parasystole: an unusual electrocardiographic presentation of mad honey poisoning. *Clin Cardiol.* 2009;32:E52-4.
9. Seyama I, Yamada K, Kato R, Masutani T, Hamada M. Grayanotoxin opens Na channels from inside the squid axonal membrane. *Biophys J.* 1988;53:271-4.
10. Yuki T, Yamaoka K, Yakehiro M, Seyama I. State-dependent action of grayanotoxin I on Na(+) channels in frog ventricular myocytes. *J Physiol.* 2001;534:777-90.
11. H. C. Bazett, "An Analysis of the Time-Relations of Electrocardiograms," *Heart* 1920;7:353-370.
12. Yaylacı S, Oskan A, Aydın E, Genç A, Demir M, Kocayığıt İ, et al. Deli Bal Zehirlenmeleri Genel Özellikler, Ulusal ve Uluslararası Literatürün İncelenmesi. *Journal of Human Rhythm* 2015;1:139-142.
13. Kolecki PF, Curry SC. Poisoning by sodium channel blocking agents. *Crit Care Clin.* 1997;13:829-48.
14. Choi HL, Park KH, Park JS, Choi HY, Kim H, Kim SM. Relationship between blood toxin level and clinical features in patients with grayanotoxin poisoning - six clinical cases. *Clin Toxicol (Phila).* 2017;55:991-995.
15. Zitron E, Scholz E, Owen RW, Lück S, Kiesecker C, Thomas D, et al. QTc prolongation by grapefruit juice and its potential pharmacological basis: HERG channel blockade by flavonoids. *Circulation.* 2005;111:835-8.
16. Aslan S, Cakir Z, Emet M, Aksakal E, Akoz A, Uzkeser M. Wildflower (*Hyoscyamus reticulatus*) causes QT prolongation. *Bratisl Lek Listy.* 2013;114:333-6.
17. İSayin MR, Dogan SM, Aydın M, Karabag T. Extreme QT interval prolongation caused by mad honey consumption. *Can J Cardiol.* 2011;27:870.e17-9.
18. Yates C, Manini AF. Utility of the electrocardiogram in drug overdose and poisoning: theoretical considerations and clinical implications. *Curr Cardiol Rev.* 2012;8:137-151.
19. Shannon MW. Duration of QRS disturbances after severe tricyclic antidepressant intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1992;30:377-86.

The Effect of Clinical and Radiological Features on Prognosis in the Top of The Basilar Syndrome

Baziller Tepe Sendromunda Klinik ve Radyolojik Bulguların Prognoz Üzerine Etkisi

Zeynep Özözen Ayas¹, Dilcan Kotan², Kiyasettin Asil³

¹ Eskişehir City Hospital, Department of Neurology, Eskişehir, Turkey

² Sakarya University Faculty of Medicine, Department of Neurology, Sakarya, Turkey

³ Sakarya Training and Research Hospital, Department of Radiology, Sakarya, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Zeynep Özözen Ayas

Department of Neurology, Eskişehir City Hospital, 71Evler Av, Çavdarlar St, 26080 Odunpazarı/Eskişehir

T: +90 505 903 96 05

E-mail: zozozen@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 13.05.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 08.09.2021

Orcid :

Zeynep Özözen Ayas <https://orcid.org/0000-0002-9302-5543>

Dilcan Kotan <https://orcid.org/0000-0002-3101-4742>

Kiyasettin Asil <https://orcid.org/0000-0001-6966-5076>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(3):639-646) DOI: 10.31832/smj.937034

Öz

Objective	The 'top of the basilar syndrome' (TOBS) may occur when an embolus impacts in the distal basilar artery. We aimed to investigate the relationship between the clinical, radiological parameters of TOBS, its prognosis, and mortality rates, in Sakarya, Turkey.
Materials and Methods	Age, sex, presenting symptoms, National Institutes of Health Stroke Scores (NIHSS), infratentorial infarct volume (IIV), supratentorial infarct volume (SIV) length of stay (LOS) in neurology clinic and intensive care unit (ICU), the duration of mechanical ventilation (MV) and mortality were recorded.
Results	Thirty-one patients (18 female,13 male) with diagnosed TOBS were included. The frequency was 2.2% among 1379 patients within 2,5years. The mean age was 69.0±12.1years. According to NIHSS, 11 (35.5%) patients had mild stroke, 16 (51.6%) moderate, and 4 (12.9%) severe stroke. The mean IIV was 8.84±10.44mm ³ (0.17-33.88), SIV was 15.11±22.32mm ³ (0.11-87.91). The average LOS in neurology clinic was 6.0±3.6, in ICU was 40.8±40.3days. Twenty-one (67.7%) patients needed to be in an ICU. Patients admitted to the ICU had significantly higher decreased level of consciousness (DLC) and visual abnormalities, NIHSS, IIV. 13/21 (61.9%) patients admitted to the ICU required MV. The mean duration of MV was 33.8±45.3days. DLC, ataxia, visual abnormalities as an initial symptoms, NIHSS, IIV were higher among patients who required MV compared with who did not. The mortality rate was 32.3%. NIHSS, LOS in clinic and ICU, the duration of MV of patients who died were statistically higher.
Conclusion	: It is important to determine effective parameters in order to prognose TOBS which is a rare stroke syndrome.
Keywords	Basilar artery; Prognosis; Mortality

Abstract

Amaç	Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), solunum ve gastrointestinal sistem bozukluklarına ek olarak nörolojik bozukluklara da neden olabilir. Bu çalışmada COVID-19 hastalarında nörolojik semptomların sıklığı ve klinik korelasyonlarının araştırılması amaçlandı.
Gereç ve Yöntem	Hastaların yaşı, cinsiyeti, başlangıç semptomları, National Institutes of Health Stroke skorları (NIHSS), infratentorial ve supratentorial enfarkt hacimleri, nöroloji klinik ve yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) kalış süreleri, mekanik ventilasyon (MV) süreleri, mortalite oranları kaydedildi.
Bulgular	BTS tanısı almış 31 hasta (18 kadın, 13 erkek) alındı. Hastalık 2,5 yıl içinde 1379 inme hastası içinde %2,2 oranında görüldü. Hastaların yaş ortalaması 69,0 12,1 (42-97) idi. NIHSS'ye göre 11 hasta (%35,5) hafif, 16 hasta orta (%51,6), 4 hasta ağır (%12,9) inme tablosuna sahipti. İnftratentorial bölgenin ortalama enfarkt hacmi 8,84±10,44 mm ³ (0,17-33,88), supratentorial bölgeninki 15,11±22,32 mm ³ (0,11-87,91) idi. Nöroloji kliniğinde ortalama kalış süresi 6,0±3,6, YBÜ'de 40,8±40,3 gündü. Yirmibir (%67,7) hastanın YBÜ ihtiyacı gelişti. YBÜ'ye ihtiyacı olan hastaların bilinç değişikliği ve görme bozukluğu ile başvuru oranı, NIHSS, infratentorial enfarkt hacmi istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti. YBÜ'ye giren hastaların 13/21'inde (%61,9) MV ihtiyacı gelişti. Ortalama MV'da kalış süresi 33,8±45,3 gündü. MV ihtiyacı olan hastalarda olmayanlara göre bilinç değişikliği, dengesizlik, görme bozukluğu ile başvuru, NIHSS, infratentorial enfarkt hacmi istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti. Mortalite oranı %32,3'tü. Mortal seyreden olguların NIHSS, nöroloji kliniği ve YBÜ yatış süreleri, MV gün sayısı istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti.
Sonuç	Nadir bir inme olan BTS'nin prognozu için etkin parametrelerinin belirlenmesi önemlidir.
Anahtar Kelimeler	Baziller arter; Prognoz; Ölüm Oranı

INTRODUCTION

Basilar artery occlusion comprises around 1-4 % of all ischemic cerebrovascular diseases. The 'top of the basilar syndrome' (TOBS) is a description of symptoms and signs that may occur when an embolus impacts in the distal basilar artery, resulting in bilateral ischemia of upper brainstem structures and of the posterior cerebral artery territories.¹ Alteration of consciousness, amnesic states, hallucinations, involuntary movements, visual abnormalities, altered pupillary responses, supranuclear paresis of vertical gaze, ptosis or eyelid retraction can be signs of TOBS.

TOBS are found at a lesser frequency than the other cerebrovascular occlusive artery disease. There is a limited literature about TOBS.²⁻⁴ Most of the reports were posterior circulation and basilar artery.⁵⁻⁷ No study has yet investigated the certain frequency of the disease. In this study, we aimed to investigate relationship between clinical and radiological parameters, prognosis of TOBS and mortality, which are known to be rare, in Sakarya city, Turkey.

MATERIALS and METHODS

In this descriptive study, we retrospectively reviewed 1379 patients with stroke between February 1, 2015 and July 1, 2017 in our center. Thirty-one patients meeting the detailed inclusion criteria of the study, who were diagnosed with TOBS and admitted to the hospital, department of neurology for examination and treatment were included in the study. Age, sex, presenting symptoms, premorbid medical histories (hypertension (HT), diabetes mellitus (DM), coronary artery disease (CAD), congestive heart failure (CHF), cerebrovascular disease (CVD), atrial fibrillation (AF) were recorded. Also, we recorded National Institutes of Health Stroke Scores (NIHSS), length of stay (LOS) in neurology clinic and intensive care unit (ICU), the duration of mechanical ventilation (MV), mortality. The results of all tests and studies performed to determine stroke, which included CT and/or MRI.

Localization of infarct separated two groups: infratentorial and supratentorial areas. Infarct volumes were measured using the hyperintense lesion on diffusion MRI area and hypointense lesion on CT by radiologist. Brain CT was performed with Toshiba Aquilion 64 CT scanners. The acquired images were processed in the TeraRecon Aquarius Workstation (San Mateo, Calif) and the volume values were measured. MRI was performed on a 1,5T system (Signa, Voyager; GE Healthcare, WI, USA) using the body coil as a transmitter and a dedicated 16-channel phased-array receiver coil (Sentinelle Vanguard, Toronto, Canada). Diffusion weighted imaging (DWI) MRI examination was performed in the patients. Axial DWI MR imaging was performed using 2D, DW single-shot, dual spin echo-planar imaging (EPI) sequences (TR 6,000 ms; minimum TE; flip angle 90°; acquisition matrix: 128×128; reconstructed matrix: 256×256; FOV 25 x 25 cm; slice thickness: 5 mm; NEX 4; slice gap: 0-1 mm. DWI was acquired at b-values of 0 and 1000 s/mm². Infarct volumes were calculated using the workstation (Volume Share 7.4.1) in the examinations.

Ethical committee approval was obtained from the Ethics Committee of Sakarya University Research and Training Hospital (approval number: 050.01.04/164, date: 02.10.2017).

Statistical Analysis

In the descriptive statistics of the data, mean, standard deviation, median minimum and maximum, frequency, and ratio values were used. The distribution normality of variables was tested with the Kolmogorov-Smirnov test. The Mann-Whitney U-test was used to analyze quantitative independent data. The Chi-square test was used in the analysis of qualitative independent data and the Fischer test was used when the conditions of the chi-square test were not met. $p < 0.05$ was considered statistically significant. The statistical analyzes were performed via the software of SPSS, version 27.0 (IBM Corp.; Armonk, NY, USA).

RESULTS

This study involved a total of 31 (2.2%) patients with TOBS among 1379 patients with stroke for 2,5 years in Sakarya, Turkey. Eighteen (58.1%) were female and 13 (41.9%) were male. (Table 1) The mean age of the study population was 69.0±12.1 (42-97) years. Among the whole study population, 20 patients (64.5%) had HT, 14 (45.2%) had CAD, 13 (31.9%) DM, 11 (35.5%) CVD, 3 (9.7) had CHF, 2 (6.5%) had AF (Table 1).

	Number	Percentage
Gender		
Female	18	58.1%
Male	13	41.9%
Premorbid Disease		
HT	20	64.5%
DM	13	41.9%
CAD	14	45.2%
CHF	3	9.7%
CVD	11	35.5%
AF	2	6.5%
Presenting Symptoms		
Decreased level of consciousness	15	48.4%
Speech disorder	9	29.0%
Paresia and/or parestesia	9	29.0%
Ataxia	5	16.1%
Visual abnormalities	5	16.1%
Seizure	1	3.4%
NIHSS		
Mild	11	35.5%
Moderate	16	51.6%
Severe	4	12.9%
HT: hypertension, DM: diabetes mellitus, CAD: coronary artery disease, CHF: congestive heart failure, CVD: cerebrovascular disease AF: atrial fibrillation, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scores		

The most common presenting symptom of TOBS was decreased level of consciousness (n=15, 48.4%). 9 patients (29.0%) had speech disorder, 9 patients (29.0%) had paresia and/or parestesia, 5 (16.1%) patients had ataxia, 5

patients (16.1%) had visual abnormalities. One patient (a 84-year-old-woman) (3.4%) had epileptic seizure as an initial symptom of TOBS (Table 1).

The patients were categorized into three groups according to NIHSS. (0-6=mild, 7-15=moderate, 16-42=severe) According to stroke severity, the groups were categorized as 11 (35.5%) patients with mild stroke, 16 (51.6%) patients with moderate stroke, and 4 (12.9%) patients with severe stroke (Table 1).

The mean infratentorial infarct volume was 8.84±10.44 mm³ (0.17-33.88). Supratentorial infarct volume was 15.11±22.32 mm³ (0.11-87.91).

Total of 31 patients of who 11 patients were admitted to neurology clinic, 5 patients were admitted to neurology clinic initially, when patients had worse clinically outcome they were admissions ICU from neurology clinic, 15 patients were direct admissions to ICU. (Table 2)

Department of Hospital	Total Number of Patients n (percentage)	Exitus n (percentage)	Alive n (percentage)
Neurology clinic	11 (35.5%)	0	11 (35.5%)
ICU	15 (48.4%)	8 (25.8%)	7 (22.6%)
ICU from Neurology clinic	5 (16.1%)	2 (6.5%)	3 (9.6%)
Total	31 (100%)	10 (32.3%)	21(67.7%)

The average LOS in neurology clinic was 6.0±3.6 days. Twenty-one (67.7%) patients needed to be in an ICU. The average LOS was in ICU was 40.8±40.3days. Patients admitted to the ICU had significantly higher the presence of DLC and visual abnormalities as an initial symptom, NIHSS, infratentorial infarct volume than patients admitted to the neurology clinic. (p=0.003, p=0.008, p=0.047) (Table 3) Thirteen patients (61.9%) admitted to the ICU required MV. The mean duration of MV was 33.8±45.3

days. The presence of DLC, ataxia, visual abnormalities as an initial symptoms, NIHSS, infratentorial infarct volume were higher among patients who required MV compared with who did not. (p=0.007, p=0.038, p=0.038, p=0.005, p=0.005) The average timing of intubation was 16.1±24.9 days (1-90). The mean duration of MV in this cohort was 33.8±45.3 days (1-138). The mortality rate was 32.3 % (n=10). 8 of 15 patients who were direct admissions to ICU, were died. 2 of 5 patients who were admissions ICU from neurology clinic, were died. (Table 2) NIHSS, LOS in clinic and ICU, the duration of MV were statistically high-

er among patients who died from Top of the Basilar Syndrome in hospital compared with alive patients. (p<0.05) According to the evaluation of the stroke severity, the NIHSS score of patients who died was statistically higher than that of alive patients. (p=0.007) The mortality rate was found to be higher in patients who had prolonged LOS in neurology clinic and ICU. (p=0.015, p=0.008) It was determined that mortality rate was significantly increased in patients with prolonged duration of MV. (p<0.001) (Table 4)

Table 3. The comparison of clinical and radiological features of patients who were diagnosed with Top of the Basilar Syndrome, admitted to the ICU and not.

	No admission to the ICU n (percentage) Mean±SD	The patients admitted the ICU ⁿ n (percentage) Mean±SD	p
Age	67.5±16.3	69.8±9.9	0.635
Female	6 (60.0%)	12 (57.1%)	0.880
Male	4 (40.0%)	9 (42.9%)	
Premorbid Disease			
HT	7 (70.0%)	13 (61.9%)	0.660
DM	5 (50.0%)	8 (38.1%)	0.530
CAD	5 (50.0%)	9 (42.6%)	0.709
CHF	1 (10.0%)	2 (9.5%)	1.000
CVD	5 (50.0%)	6 (28.6%)	0.244
AF	1 (10.0%)	1 (4.7%)	1.000
Presenting Symptoms			
Decreased level of consciousness	1 (10.0%)	14 (66.7%)	0.003
Speech disorder	4 (40.0%)	5 (23.8%)	0.353
Paresia and/or parestesia	4 (40.0%)	5 (23.8%)	0.353
Ataxia	0	5(23.8%)	0.147
Visual abnormalities	4 (40.0%)	1 (4.7%)	0.027
Seizure	0	1 (4.7%)	0.123
NIHSS	6.2±3.3	10.8±5.0	0.008
Infratentorial infarct volume	5.2±9.7	10.6±10.6	0.047
Supratentorial infarct volume	7.7±9.2	18.6±25.9	0.933

HT: hypertension, DM: diabetes mellitus, CAD: coronary artery disease, CHF: congestive heart failure, CVD: cerebrovascular disease AF: atrial fibrillation, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scores, ICU: intensive care unit.

Table 4. Clinical and radiological features of exitus and alive patients who were diagnosed with Top of the Basilar Syndrome.

	Exitus n (percentage) Mean±SD	Alive n (percentage) Mean±SD	p
Age	72.5±8.8	67.4±13.3	0.279
Female	4 (40.0%)	14 (66.7%)	0.160
Male	6 (60.0%)	7 (33.3%)	
Premorbid Disease			
HT	6 (60.0%)	14 (66.7%)	0.717
DM	5 (50.0%)	8 (38.1%)	0.530
CAD	4 (40.0%)	10 (47.6%)	0.690
CHF	1 (10.0%)	2 (9.5%)	1.000
CVD	5 (50.0%)	6 (28.6%)	0.244
AF	1 (10.0%)	1 (4.7%)	1.000
Presenting Symptoms			
Decreased level of consciousness	7 (70.0%)	8 (38.1%)	0.097
Speech disorder	3 (30.0%)	6 (28.6%)	0.935
Paresia and/or parestesia	2 (20.0%)	7 (33.%)	0.445
Ataxia	0	5 (23.8%)	0.147
Visual abnormalities	0	5 (23.8%)	0.147
Seizure	0	1 (4.7%)	0.123
NIHSS	13.5±5.6	7.3±3.2	0.007
Infratentorial infarct volume	11.8±10.0	7.5±10.6	0.091
Supratentorial infarct volume	21.1±26.1	12.3±20.3	0.499
LOS in neurology clinic	2 (20.0%)	14 (66.7%)	0.015
LOS in ICU	10 (100%)	11 (52.4%)	0.008
MV	9 (90.0%)	4 (19.0%)	0.000

HT: hypertension, DM: diabetes mellitus, CAD: coronary artery disease, CHF: congestive heart failure, CVD: cerebrovascular disease AF: atrial fibrillation, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scores, LOS: lenght of stay, ICU: intensive care unit, MV: mechanical ventilation.

There was no significant differences between age, sex, presenting symptoms, premorbid diseases, infratentorial, supratentorial infarct volume and mortality. (p >0.05)

DISCUSSION

There are widespread lesions of the temporal and occipital lobes, thalamus, midbrain, pons and cerebellum in TOBS. The incidence of the disease is not certain. In a study of 100 patients with ischemic stroke, TOBS was detected in 4 patients.² In our study, patients with TOBS were detected in 31 of 1379 (2.2 %) all stroke patients within 2,5 years in Sakarya city. Voetsch et al. reported that 10 patients

(2.45 %) had distal basilar artery occlusive disease among 407 patients who had posterior circulation ischemia for 8 years.⁶ A study showed that most patients were older age (average 75 years).² The mean age of patients with TOBS was 64.8±8.6 in an other study.³ Similarly, the mean age of our study population was 69.0±12.1 years. It was also reported in the study that the mean age of the patients with TOBS was younger (61 years).⁴ Voetsch et al. reported that men were more vulnerable to basilar artery occlusive disease than women.⁶ Female dominance is noticable in TOBS for limited studies. A study reported that number of female patients were higher than male patients (16:9),

another study reported 16:14 female/male ratio.^{3,4} In our study, 18 (58.1%) female patients were detected.

The disease's clinical course is usually characterized by visual, oculomotor disturbances, altered mental status, behavioral disorders, cerebellar disorders and hallucinations.⁸ Kiroğlu et al. reported that most common presenting symptoms of TOBS were motor deficit (%53.3), loss of consciousness (46.6 %), visual/oculomotor symptoms (43.3%) cerebellar dysfunction (40.0%), behavioral disorder (26.6%) and speech disorder (16.6%).⁴ A study with 25 patients with TOBS, the commonest clinical manifestations were: motor deficit (68%), abnormal eye movements (48%), cerebellar dysfunction (40%), alteration of the level of consciousness (32%), visual field defects (20%), pupil anomalies (16%).³ Decreased level of consciousness (n=15, 48.4%) was the most common presenting symptom, in our study. Speech disorder, paresia and/or parestesia, ataxia, visual abnormalities, seizure were other initial symptoms, respectively. Seizure is a rare presenting symptom. In the literature, a 23-year-old patient who had seizure as an initial symptom of TOBS was reported.⁹ In our study, a 84-year-old woman was diagnosed with TOBS whose presenting symptom was epileptic seizure.

There are conventional vascular risk factors for ischemic stroke. Basilar artery disease had a high co-morbidity of these risk factors.⁶ HT is the most prevalent risk factor for stroke, has been reported in about 64% of patients with stroke.^{10,11} Also HT was the most frequent (66.7%) risk factor in basilar artery occlusive disease.⁶ DM is a recognized independent risk factor for stroke and is associated with higher morbidity and mortality.¹² Stroke and CAD are risk factors for one another.¹³ AF is an important risk factor for ischemic stroke since it associates with a 5-fold higher risk of stroke compared with the general population.¹⁴ In a study, HT (64%), CVD (28%), smoking (28%), DM (24%) and AF (20%) were most frequently associated with TOBS.³ Similarly, HT (64.5%) was the most common disease in premorbid histories in our study. CAD (45.2%),

DM (41.9%), CVD (35.5%), CHF (9.7%), AF (6.5%) were other disease in premorbid medical histories. The patients with TOBS had no significant difference between premorbid diseases and mortality, in our study.

Stroke is the second leading cause of death. The mortality of ischemic stroke patients was found 52.7% in a study.¹⁵ Many factors increase mortality of patients with ischemic stroke. Impaired consciousness is independent predictors of mortality for severe ischemic stroke during the acute stage.¹⁶ But, according to presenting symptoms, there was no significant difference between decreased level of consciousness and mortality of TOBS which is a rare stroke, in our study. The NIHSS score of patients who died was statistically higher than that of other patients. ($p < 0.005$). Fracalanza et al. reported that low NIHSS score of patients with basilar artery occlusion were associated with good clinical outcome.¹⁷ The mortality rate of this study was 29.6%.¹⁷ Mortality of patients with TOBS was 8% in a study.¹³ In our study, high mortality rate was detected (32.3%). Similarly, 88 patients with basilar artery stenosis or occlusion had poor outcome in 54% cases as a severe disability or death.¹⁸ Labauge et al. reported that the mortality rate was 86% in basilar artery occlusion.¹⁹ Another study about basilar artery occlusive disease reported that involvement of the distal side of artery had an increased risk of death and disability.

LOS in hospital is a significant factor for prognosis of the disease. According to the evaluation of the ischemic stroke patients, LOS in ICU and the duration of MV of patients who died was statistically higher than alive.²⁰ The mean LOS in ICU was 7 ± 2 days, length of MV was 5 ± 2 days and mortality rate of stroke was 59.25% were reported in a study.²¹

The mortality of ischemic stroke patients admitted to ICU within 30 days of hospitalization in the study period was 21% and MV was associated with 5-fold higher mortality.²⁰ We have noted that our LOS in neurology clinic and

ICU were higher than the studies about ischemic stroke, and mortality was higher. But many factors lead LOS in hospital and mortality. Also, TOBS is a rare stroke syndrome. There are not large data base about prognosis and mortality of the disease. Therefore our datas were compared with literature of other stroke types and limited TOBS article.

Study Limitations

The limitations of our study is absent of computed tomography angiography, magnetic resonance angiography, and digital subtraction angiography. Most of patients had no angiography, because of some patients had renal dysfunction, some patients had contrast allergy, some were died in a short-time. Neurovascular findings will add an important informations about prognosis of disease. There is a need for larger and more detailed studies to elucidate the factor that determine the prognosis of the disease.

Our study aimed to investigate relationship between clinical and radiological parameters and mortality of the disease. This study is significant because our cohort had an important series of TOBS. No study has yet investigated the relationship between clinical and radiological parameters and mortality in literature.

There is a critical importance of early diagnosis in emergency and quickly admission from the emergency department to ICU, because of high mortality of TOBS.

This study is significant because of its pioneering role in the investigation of prognosis in patients with TOBS for the first time in Sakarya city and Turkey. It is important to determine effective parameters in order to prognose TOBS which is a rare stroke syndrome. Initial symptoms, NIHSS, infratentorial infarct volume are important for ICU admission and MV, while NIHSS, LOS in clinic and ICU, the duration of MV are important parameters for mortality. The criterias related to mortality are important for more

effective approach to patients with TOBS.

Ethics Committee Approval

Ethical committee approval was obtained from the Ethics Committee of Sakarya University Research and Training Hospital (approval number: 050.01.04/164, date: 02.10.2017).

Peer-review

Externally peer-reviewed.

Informed Consent

It was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a retrospective data analysis.

Author contributions ZÖA, DK, KA provided author's contributions concepts. DK, ZÖA, involved in design. ZÖA, DK, contributed materials. ZÖA, DK, KA collected the data. ZÖA, CT, KA performed literature search. ZÖA, DK, KA wrote the manuscript. ZÖA, DK, KA involved in critical reviews.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure

The authors declared that this study has received no financial support.

References

1. Caplan LR. "Top of the basilar" syndrome. *Neurology* 1980;30(1):72-79.
2. Barkhof F, Valk J. "Top of the basilar" syndrome: a comparison of clinical and MR findings. *Neuroradiology* 1988;30(4):293-298.
3. Usón-Martín M, Gracia-Nava M. Top of the basilar artery syndrome: clinico-radiological aspects of 25 patients. *Rev Neurol* 1999;28(7): 698-701.
4. Kıroğlu Y, Onur S, Herek D, Agladıoğlu K, Teke E, Cıtışlı V. Neuroimaging evaluation of non-aneurismatic 'Top of the Basilar' Syndrome. *J Neurol Sci Turkish* 2016;33(2):286-295.
5. Caplan LR, Wityk RJ, Glass TA, Tapia J, Pazdera L, et al. New England medical center posterior circulation registry. *Ann Neurol* 2004;56(3):389-398.
6. Voetsch B, DeWitt LD, Pessin MS, Caplan LR. Basilar artery occlusive disease in the New England Medical Center posterior circulation registry. *Arch Neurol* 2004;61(4):496-504.
7. Caplan LR, Chung CS, Wityk RJ, Glass TA, Tapia J, Pazdera L, et al. New England Medical Center posterior circulation stroke registry: I. Methods, data base, distribution of brain lesions, stroke mechanism and outcomes. *J Clin Neurol* 2005; 1(1):14-30.
8. Warlow C, vanGijn J, Dennis M, Wardlaw J, Bamford J, Hankey G, et al. Which arterial territory is involved? In: Sugden M, editor. *Stroke: practical management*. 3rd ed, Blackwell Publishing; USA; 2008. p 151.
9. Matsuo K, Chihiro F, Fuse I, Nakajima M, Takada M, Miyata K. Top of the Basilar Syndrome in a young adult initially presenting with a convulsive seizure. *Intern Med* 2011;50:1425-1428.
10. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global burden of stroke. *Circ Res*. 2017;120:439-448.
11. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376:112-123.
12. Shou J, Zhou L, Zhu S, Zhang X. Diabetes is an Independent Risk Factor for Stroke Recurrence in Stroke Patients: A Meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24:1961-1968.
13. Dichgans M, Malik R, König IR, Rosand J, Clarke R, Gretarsdottir S, et al. Shared genetic susceptibility to ischemic stroke and coronary artery disease – a genome-wide analysis of common variants. *Stroke* 2014;45(1):24-36.
14. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82: 2N-9N.
15. Kaplan Y, Kamaşlı Ö, Kamaşlı S, Özcan C. Mortality-related factors in ischemic patients 80 years of age older. *Turkish Journal of Cerebrovascular Disease* 2014;20(1): 7-12.
16. Lan MY, Wu SJ, Chang YY, Chen WH, Lai SL, Liu JS. Neurologic and non-neurologic predictors of mortality in ischemic stroke patients admitted to the intensive care unit. *J Formos Med Assoc*. 2006;105(8): 653-658.
17. Francalanza I, Ciacciarelli A, Caragliano AA, Casella C, Cotroneo M, Dell'Aera c, et al. Acute stroke treatment in patients with basilar artery occlusion: A single-center observational study *Cerebrovasc Dis Extra* 2019;9:90-97.
18. Devuyst G, Bogousslavsky J, Meuli R, Moncayo J, de Freitas G, van Melle G. Stroke or transient ischemic attacks with basilar artery stenosis or occlusion: clinical patterns and outcome. *Arch Neurol*. 2002;59:567-573.
19. Labauge R, Pages M, Marty-Double C, Blard JM, Boukobza M, Salvaing P. Occlusion of the basilar artery: a review with 17 personal cases [in French]. *Rev Neurol (Paris)*. 1981;137:545-571.
20. Golestanian E, Liou J-I, Smith MA. Long-Term Survival in Older Critically Ill Patients with Acute Ischemic Stroke *Critical care Medicine* 2009;37(12):3107-3113.
21. Consales G, Natale V, Sardu A, Grechi S, Angiolini P, De Gaudio A. Stroke treatment and outcome in ICU. *Crit Care* 2002;6:P50.

Herediter ve Ailesel Meme Kanserlerinin Aile Öyküsü ile Klinikopatolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması; Tek Merkez Deneyimi

Comparison of Family History and Clinicopathological Features of Hereditary and Familial Breast Cancers; Single Center Experience

Kayhan Özdemir¹, Merve Yiğit¹, Yasemin Anıl Eyüboğlu Tanrıverdi², Mine Urfalı², Belma Koçer¹

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Sakarya

² Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik, Sakarya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Kayhan Özdemir

Şirinevler Mahallesi Adnan Menderes Caddesi Sağlık Sokak No:195 / 54100 Adapazarı Sakarya

T: +90 553 380 02 89

E-mail : Drkayhan1@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 07.05.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 07.09.2021

Orcid :

Kayhan Özdemir <https://orcid.org/0000-0002-8041-198X>

Merve Yiğit <https://orcid.org/0000-0001-5217-9629>

Yasemin Anıl Eyüboğlu Tanrıverdi <https://orcid.org/0000-0002-6521-7767>

Havva Belma Koçer <https://orcid.org/0000-0002-9888-0661>

Mine Urfalı <https://orcid.org/0000-0002-9232-2220>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(3):647-653) DOI: 10.31832/smj.934186

Öz

Amaç	Meme kanseri kadınlardan en sık teşhis edilen kanserdir. Sporadik meme kanserlerinden sonra en sık ailesel ardından hereditör meme kanserleri gelir. Çalışmamızda hereditör ve ailesel meme kanserlerinin klinikopatolojik özelliklerini kıyaslamaya amaçladık.
Gereç ve Yöntemler	Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 2019-2020 yılları arasında tanı konulan meme kanseri olgularında aile hikayesi ve patolojik özellikler göz önünde bulundurularak genetik test yapılan hastaların verileri retrospektif tarandı.
Bulgular	Hereditör ve ailesel meme kanserli olgular karşılaştırıldığında hereditör meme kanserli hastaların tanıda daha ileri evre oldukları, yüksek Ki-67 indeksine sahip oldukları ve reseptör negatif oldukları saptandı. BRCA1 mutasyonlu olgularda ise BRCA2'ye göre tanıda yüksek histolojik evre, artmış metastatik lenf nodu ve reseptör negatifliği görüldü.
Sonuç	BRCA (Breast Cancer Gene) mutasyonu olan tümörlerin ailesel geçişli meme kanserli hastalara göre daha agresif, BRCA1 mutasyonu olan tümörler ise BRCA2 mutasyonu olan tümörlere göre daha agresif tümörler olduğunu saptadık. Kuvvetli aile öyküsü olan veya hereditör meme kanseri şüpheli olgularda erken dönemde genetik danışmanlık desteği alınmalıdır. Bu mutasyonların saptanması hastaların cerrahi ve medikal tedavisinde farklılıklar sebep olacaktır.
Anahtar Kelimeler	Meme kanseri; Ailesel; Hereditör

Abstract

Objective	Breast cancer is the most frequently diagnosed cancer in women. The most common after sporadic breast cancers is familial followed by hereditary breast cancers. We aimed to compare the clinicopathological characteristics of hereditary and familial breast cancers.
Materials and Methods	The patients who underwent genetic testing were screened considering the risks in breast cancer cases diagnosed between 2019-2020 at Sakarya University Education and Research Hospital.
Results	When cases with hereditary and familial breast cancer were compared, it was found that patients with hereditary breast cancer were at a more advanced stage in diagnosis, had a high Ki-67 index and were receptor negative. In cases with BRCA1 mutation, higher histological grade, increased metastatic lymph node and receptor negativity were observed in the diagnosis according to BRCA2.
Conclusion	We found that tumors with BRCA (Breast Cancer Gene) mutations are more aggressive than patients with familial inherited breast cancer, and tumors with BRCA1 mutations are more aggressive than tumors with BRCA2 mutations. Early genetic counseling support should be obtained in cases with a family history or suspected hereditary breast cancer. Detection of these mutations will cause differences in surgical and medical treatment of patients.
Keywords	Breast cancer; Familial; Hereditary

GİRİŞ

Kadınlar arasında meme kanseri en sık teşhis edilen kanserdir. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı tarafından üretilen GLOBOCAN 2018 kanser insidansı ve mortalite verilerine göre 2018'de tahminen 18,1 milyon yeni kanser vakası ve 9,6 milyon kansere bağlı ölüm görülmüştür. Kansere bağlı ölümlerde tüm kanserler içerisinde meme kanseri ikinci sıradadır (%11,6).¹ Meme kanserinde aile öyküsünün olması değiştirilemeyen risk faktörlerinden biridir. Yaştan sonra ikinci en sık predispozan faktördür. Meme kanserlerinin %5-10'u kalıtsaldır ve çoğu BRCA-1 ve BRCA-2 gen mutasyonuna bağlıdır. Ailesel meme kanserleri ise %20-25 görülmektedir.²

BRCA geni 1990'ların ortalarından beri kapsamlı araştırma konusu olmuştur. BRCA1/2 tümör baskılayıcı rolleriyle bilinir ve DNA çift sarmal hasarlarının onarımını, genomik stabiliteyi, hücre döngüsünün ilerlemesini düzenleyen biyolojik yolları, transkripsiyonel regülasyonu, apoptozu, kromatini yeniden modellemeyi, hücre büyümesini ve homoloji düzenlemede etkili oldukları gösterilmiştir.^{3,4}

BRCA1/2 otozomal dominant geçişlidir ve yaygınlıkları farklı popülasyonlar arasında farklılık göstermektedirler.⁵ BRCA1/2 patojenik varyantlarının genel popülasyondaki prevalansı yaklaşık 1: 400 ila 1: 500 olarak tahmin edilmektedir.⁶ BRCA mutasyonuna sahip kadınlarda 70 yaşına kadar meme kanseri gelişme olasılığı BRCA-1'de %60-85, BRCA-2'de %70-84'tür.⁷ Bu mutasyon taşıyıcıları kontralateral meme, over ve fallop tüpü kanserlerinin gelişmesi açısından da yüksek risk altındadır.⁸

Hereditör meme kanserlerinde aile öyküsü her zaman olmayabilir. Ailesel meme kanserlerinin sadece %25'inde BRCA gen mutasyonu saptanmıştır.⁹ Ailede meme kanseri öyküsü olan yüksek risk altındaki hastalarda, negatif mutasyon taraması durumunda kalıtsal hastalığa işaret eden ek özellikler değerlendirilmelidir. Aile öyküsüne göre orta derecede kalıtsal hastalık riski taşıyan hastalarda, ek özellikler mutasyon taramasına karar vermeye yardımcı

olabilir. Tersine, bu tür özellikler şüpheli bir aile öyküsü olması durumunda mutasyon taraması ihtiyacını ortadan kaldıracaktır.

BRCA1 ile ilgili meme kanserlerinde; genç yaş, kötü diferansiyasyon, yüksek proliferasyon, östrojen reseptör negatifliği, p53 ve HER-2/neu pozitifliği, epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) aşırı ekspresyonu görülebilir.^{10,11} BRCA2 ile ilgili tümörler nispeten daha az özgün klinikopatolojik bulgular gösterirler ve genellikle östrojen reseptör pozitiflerdir. Literatürde sınırlı sayıda çalışmada hereditör ve ailesel meme kanserleri ayrı kategorize edilmiş ve bunların klinikopatolojik özellikleri kıyaslanmıştır.^{12,13}

Çalışmamızda BRCA1/2 gen mutasyonuna sahip hereditör meme kanserleri ile bu mutasyona sahip olmayan ailesel meme kanseri tanı hastalarının klinikopatolojik özelliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamız Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 29.01.2021 tarihli E-71522473-050.01.04.605836 sayılı onayı ile Helsinki Deklarasyonuna uyularak yapılmıştır.

Kurumumuzda 2019-2020 yılları arasında tanı konulan meme kanseri olgularında hereditör ve ailesel riskler göz önünde bulundurularak genetik test yapılanlar incelendi. Genetik teste uygunluğuna National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzu referans alınarak karar verildi.¹⁴ Testi pozitif sonuçlanan olguların, sağlıklı birinci derece akrabalarına da genetik test yaptırılmaları önerildi. Saptanan kalıtsal ve ailesel meme kanserli olgularda; yaş, tümör çapı, klinik evre, patolojik evre, metastatik lenf nodu varlığı, histolojik grade, lenfatik invazyon, vasküler invazyon, hormon reseptörleri, Ki-67 indeksleri incelendi. Neoadjuvan kemoterapi tedavisi alan olgularda ise bunlara ek olarak; tanıda metastatik lenf nodu varlığı, tümör ve aksillanın kemoterapiye yanıtı, Miller Payne sınıflandırması,

lenf nodu regresyonu varlığı analiz edildi.

Veriler SPSS 23.0 programı kullanılarak analiz edildi. Sonuçların homojenite testi için Kolmogorov-Smirnov kullanıldı. Korelasyon testi için Spearman's korelasyon testi kullanılırken, kategorik değişkenler arasındaki anlamlılığı analiz etmek için Ki-kare testi kullanıldı. Bağımsız gruplar arasındaki farklılıkları incelemek için Mann-Whitney U testi uygulandı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde 2019-2020 yılları arasında meme kanseri tanısı konulan 272 hastadan 43'ünde (%15,8) genetik test endikasyonu mevcuttu. Bu hastalardan 13'üne (%30,2) BRCA pozitif meme kanseri tanısı konuldu. Otuz hastada ise ailesel meme kanseri görüldü (%69,8).

BRCA pozitif grupta yaş ortalaması 44,6y (29-62) iken negatif grupta 41y (27-61) idi. Anlamlı farklılık saptanmadı. Tanı anındaki klinik evreler karşılaştırıldığında BRCA pozitif hastaların negatif hastalara oranla daha ileri evrede tanı aldıkları görüldü ($p=0,030$). Bu mutasyona sahip tümörlerin daha yüksek Ki-67 indeksine sahip oldukları görüldü ($p=0,010$). BRCA pozitif hastalarda hormon reseptör negatiflik sıklığının daha yüksek olduğu saptandı. BRCA (+) olgularda ER (+) ve PR (+)'liği %30,8 iken, BRCA (-) olgularda ER (+)'liği %83,3 ($p=0,010$), PR (+) ise %73,3 ($p<0,01$) olarak saptanmıştır. Neoadjuvan kemoterapi alan olgularda Miller Payne evrelemesine göre tam yanıt oranları BRCA mutasyonu olan hastalarda daha fazla olduğu görüldü.

BRCA mutasyonu pozitif grupla negatif grup arasında; tanı anındaki tümör çapları, metastatik lenf nodu varlığı, histolojik grade, patolojik evre, komplet yanıt, lenfatik ve vasküler invazyon varlığı ile neoadjuvan kemoterapi alan hastalardaki lenf nodu regresyonu oranları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 1).

BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları saptanan hastaların klinikopatolojik parametreleri karşılaştırıldığında ise BRCA1 pozitif hastaların daha ileri evrede tanı aldığını ($p=0,030$) ve BRCA2 pozitif hastalara göre anlamlı şekilde artmış lenf nodu metastazları varlığının olduğu görüldü ($p=0,040$). BRCA1 pozitif olgularda BRCA2 pozitif olgulara göre reseptör negatifliğini daha fazla olduğunu ve daha yüksek histolojik dereceye sahip olduğu saptandı ($p=0,050$) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Ailede meme kanseri öyküsünün olması kalıtsal meme kanserinde de bir risk faktörü olarak değerlendirildiğinden hereditör ve ailesel meme kanserleri birbirleriyle sıklıkla karışabilmektedir. Ailede meme kanseri öyküsü olan hastalarda meme kanserinin yönetimi ve sürveyansı konusundaki tartışmalar ise halen devam etmektedir.^{15,16,17}

Genel olarak hereditör meme kanserlerinin daha yüksek evreye sahip, reseptör negatif ve agresif özelliklere sahip olduğu bildirilmektedir.¹⁸⁻²⁰ Van der Groep ve arkadaşlarının sporadik, ailesel ve hereditör meme kanserlerinin klinikopatolojik özelliklerini kıyasladıkları çalışmada; ailesel meme kanserleriyle sporadik meme kanserlerinin klinik özellikleri arasında anlamlı bir farktan söz edilmezken; BRCA1 mutasyonuna sahip tümörlerde hormon reseptör seviyelerinin düşük, Ki-67 indeksi ile tümörün histolojik derecesinin ise yüksek olduğu gösterilmiştir.²¹

Çalışmamızda da BRCA pozitif hereditör meme kanserli olgularda ailesel meme kanserli olgulara göre daha agresif tümör özellikleri olan; hormon reseptör negatifliği, yüksek Ki-67 indeksiyle beraber düşük kemoterapi yanıtı saptanmıştır.

Baretta ve arkadaşlarının 3588 BRCA mutasyon taşıyıcısı içeren meta-analizinde, BRCA1 ile ilişkili meme kanseri olgular yüksek histolojik grade ve triple negatif özellikler göstermektedir. BRCA2 ile ilişkili meme kanseri ise, sporadik vakalardan ortalama olarak daha yüksek histolojik

Tablo 1: Ailesel Ve Kalıtsal Meme Kanseri Olgularının Klinikopatolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması					
Klinikopatolojik Parametreler		n (%)	BRCA (+)	BRCA (-)	P
Yaş	<50	34 (79,1)	8 (61,5)	26 (86,7)	P=0,060
	>50	9 (20,9)	5 (38,5)	4 (13,3)	
Tanı tümör çapı	T1	21 (48,8)	7 (53,8)	14 (46,7)	P=0,660
	T2	22 (51,2)	6 (46,2)	16 (53,3)	
Klinik evre	1	12 (27,9)	5 (38,5)	7 (23,3)	P=0,030
	2	29 (67,4)	6 (46,2)	23 (76,7)	
	3	2 (4,7)	2 (15,4)	0 (0)	
Metastatik LN	Yok	27 (62,8)	9 (69,2)	18 (60)	P=0,560
	Var	16 (37,2)	4 (30,8)	12 (40)	
Histolojik grade	1	5 (18,5)	0 (0)	5 (23,8)	P=0,370
	2	13 (48,1)	4 (66,7)	9 (42,9)	
	3	9 (33,3)	2 (33,3)	7 (33,3)	
Vasküler invazyon	Yok	34 (79,1)	11 (84,6)	23 (76,7)	P=0,550
	Var	9 (20,9)	2 (15,4)	7 (23,3)	
Lenfatik invazyon	Yok	33 (76,7)	9 (69,2)	24 (80)	P=0,440
	Var	10 (23,3)	4 (30,8)	6 (20)	
ER	Negatif	14 (32,6)	9 (69,2)	5 (16,7)	P=0,010
	Pozitif	29 (67,4)	4 (30,8)	25 (83,3)	
PR	Negatif	17 (39,5)	9 (69,2)	8 (26,7)	P=0,000
	Pozitif	26 (60,5)	4 (30,8)	22 (73,3)	
Cerb2	Negatif	34 (79,1)	11 (84,6)	23 (76,7)	P=0,550
	Pozitif	9 (20,9)	2 (15,4)	7 (23,3)	
Ki-67	<14	13 (36,1)	1 (8,3)	12 (50)	P=0,010
	14-30	11 (30,6)	7 (58,3)	4 (16,6)	
	>30	12 (33,3)	4 (33,3)	8 (33,3)	
Lenf nodu regresyonu	Yok	13 (59,1)	5 (83,3)	8 (50)	P=0,150
	Var	9 (40,9)	1 (16,7)	8 (50)	
Hem tümör hem aksilla yanıtı	Yok	13 (59,1)	4 (66,6)	9 (56,3)	P=0,650
	Var	9 (40,9)	2 (33,3)	7 (43,7)	
Komplet Yanıt	Yok	13 (59,1)	3 (50)	10 (62,5)	P=0,960
	Var	9 (40,9)	3 (50)	6 (37,5)	
Patolojik evre	0	10 (23,8)	2 (16,7)	8 (26,7)	P=0,640
	1	10 (23,8)	4 (33,3)	6 (20)	
	2	14 (33,3)	3 (25)	11 (36,7)	
	3	8 (19)	3 (25)	5 (16,7)	

Tablo 2 : Kalıtsal Meme Kanseri Olgularından BRCA1 Ve BRCA2 Pozitif Grupların Klinikopatolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması

BRCA Mutasyonlu Olguların Klinikopatolojik Parametreleri		n (%)	BRCA 1	BRCA 2	P
Yaş	<50	8 (79,1)	5 (62,5)	3 (60)	P=0,920
	>50	5 (20,9)	3 (37,5)	2 (40)	
Tanı tümör çapı	T1	7 (53,8)	3 (37,5)	4 (80)	P=0,130
	T2	6 (46,2)	5 (62,5)	1 (20)	
Klinik evre	1	5 (38,5)	3 (37,5)	2 (40)	P=0,030
	2	6 (46,1)	3 (37,5)	3 (60)	
	3	2 (15,4)	2 (25)	0 (0)	
Metastatik LN	Yok	9 (69,2)	4 (50)	5 (100)	P=0,040
	Var	4 (30,8)	4 (50)	0 (0)	
Histolojik grade	1	2 (15,4)	0 (0)	2 (40)	P=0,050
	2	7 (53,8)	4 (50)	3 (60)	
	3	4 (30,8)	4 (50)	0 (0)	
Patolojik evre	0	2 (16,7)	1 (8,3)	1 (20)	P=0,370
	1	4 (33,3)	2 (16,7)	2 (40)	
	2	3 (25)	1 (8,3)	2 (40)	
	3	3 (25)	3 (25)	0 (0)	
Vasküler invazyon	Yok	11 (84,6)	6 (75)	5 (100)	P=0,220
	Var	2 (20,9)	2 (25)	0 (0)	
Lenfatik invazyon	Yok	9 (69,2)	5 (62,5)	4 (80)	P=0,560
	Var	4 (30,8)	3 (37,5)	1 (20)	
ER	Negatif	9 (69,2)	7 (87,5)	2 (40)	P=0,050
	Pozitif	4 (30,8)	1 (12,5)	3 (60)	
PR	Negatif	9 (69,2)	7 (87,5)	2 (40)	P=0,050
	Pozitif	4 (30,8)	1 (12,5)	3 (60)	
Cerb2	Negatif	11 (84,6)	7 (87,5)	4 (80)	P=0,710
	Pozitif	2 (15,4)	1 (12,5)	1 (20)	
Ki-67	<14	1 (8,3)	1 (14,3)	0 (0)	P=0,390
	14-30	7 (58,3)	3 (42,9)	4 (80)	
	>0	4 (33,3)	3 (42,9)	1 (20)	

derecelidir. BRCA mutasyonuna sahip hastaların sporadik gruba göre kötü prognoza sahip olduklarını saptanmıştır.²² Zhu ve arkadaşlarının yaptığı bir başka meta-analizde ise BRCA1 mutasyonuna sahip hastalar hormon reseptör negatif tümörler, BRCA2 mutasyonuna sahip hastalarda ise yüksek tümör histolojik derecesi saptanmıştır.²³

Eerola ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise BRCA1 mutasyonuna sahip tümörlerin BRCA2 mutasyonuna sahip hastalara ve ailesel meme kanserli hastalarda göre daha kötü prognoza sahip olduğunu belirtilmiş ancak istatistiksel olarak anlamlandırılmamıştır.²⁴

Çalışmamızda ise; BRCA1 mutasyonuna sahip tümörlerin BRCA2 mutasyonuna sahip tümörlere göre lenf nodu metastaz oranlarının daha fazla olduğunu, ileri klinik evre, yüksek histolojik grade sahip olduklarını ve hormon reseptörlerinin sıklıkla negatif olduğunu saptadık. Hasta sayımız az olmasına rağmen literatür sonuçları ile uyumlu olarak BRCA mutasyonu olan tümörlerin ailesel geçişli meme kanserli hastalara göre daha agresif özelliklere sahip olduklarını, BRCA1 mutasyonu olan tümörlerin ise BRCA2 mutasyonu olan tümörlere göre daha agresif tümörler olduğunu saptadık. Son yıllarda BRCA mutasyonu pozitif tümörlere platinyum bazlı kemoteropatik ajanların eklenmesi hem kemoterapiye cevabı hem de sağ kalımı artırmıştır²⁵. Dolayısıyla hereditör over ve meme kanseri sendromunu düşündüren aile hikayesi varlığında mutlaka genetik danışmanlık istenilmeli, genetik analiz sonucuna göre hem cerrahi hem de kemoterapi tedavisi yönlendirilmelidir.

Çalışmamız Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 29.01.2021 tarihli E-71522473-050.01.04.605836 sayılı onayı ile Helsinki Deklarasyonuna uyularak yapılmıştır.

Kaynaklar

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [published correction appears in *CA Cancer J Clin*. 2020 Jul;70(4):313]. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
2. Claus EB, Schildkraut J, Iversen ES Jr, Berry D, Parmigiani G. Effect of BRCA1 and BRCA2 on the association between breast cancer risk and family history. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(23):1824-1829. doi:10.1093/jnci/90.23.1824
3. Narod SA, Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(9):665-676. doi:10.1038/nrc1431
4. Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell*. 2002;108(2):171-182. doi:10.1016/s0092-8674(02)00615-3
5. Nanda R, Schumm LP, Cummings S, et al. Genetic testing in an ethnically diverse cohort of high-risk women: a comparative analysis of BRCA1 and BRCA2 mutations in American families of European and African ancestry. *JAMA*. 2005;294(15):1925-1933. doi:10.1001/jama.294.15.1925
6. Comen E, Davids M, Kirchoff T, Hudis C, Offit K, Robson M. Relative contributions of BRCA1 and BRCA2 mutations to "triple-negative" breast cancer in Ashkenazi Women. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;129(1):185-190. doi:10.1007/s10549-011-1433-2
7. Claus EB, Schildkraut JM, Thompson WD, Risch NJ. The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer. *Cancer*. 1996;77(11):2318-2324. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19960601)77:11<2318::AID-CNCR21>3.0.CO;2-Z
8. Zweemer RP, Verheijen RH, Menko FH, et al. Differences between hereditary and sporadic ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999;82(2):151-153. doi:10.1016/s0301-2115(98)00218-8
9. Cao A, Huang L, Shao Z. The Preventive Intervention of Hereditary Breast Cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1026:41-57. doi:10.1007/978-981-10-6020-5_3
10. Lakhani SR, Van De Vijver MJ, Jacquemier J, et al. The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. *J Clin Oncol*. 2002;20(9):2310-2318.
11. Chappuis PO, Nethercot V, Foulkes WD. Clinico-pathological characteristics of BRCA1- and BRCA2-related breast cancer. *Semin Surg Oncol*. 2000;18(4):287-295. doi:10.1002/(sici)1098-2388(200006)18:4<287::aid-ssu3>3.0.co;2-5
12. Armes JE, Venter DJ. The pathology of inherited breast cancer. *Pathology*. 2002;34(4):309-314. doi:10.1080/00313020220147113
13. Honrado E, Benítez J, Palacios J. The molecular pathology of hereditary breast cancer: genetic testing and therapeutic implications. *Mod Pathol*. 2005;18(10):1305-1320. doi:10.1038/modpathol.3800453
14. Daly MB, Pilarski R, Berry M, et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(1):9-20. doi:10.6004/jnccn.2017.0003
15. Watson M, Foster C, Eeles R, et al. Psychosocial impact of breast/ovarian (BRCA1/2) cancer-predictive genetic testing in a UK multi-centre clinical cohort. *Br J Cancer*. 2004;91(10):1787-1794. doi:10.1038/sj.bjc.6602207
16. Botkin JR, Smith KR, Croyle RT, et al. Genetic testing for a BRCA1 mutation: prophylactic surgery and screening behavior in women 2 years post testing. *Am J Med Genet A*. 2003;118A(3):201-209. doi:10.1002/ajmg.a.10102
17. Evans D, Lalloo F, Shenton A, Boggis C, Howell A. Uptake of screening and prevention in women at very high risk of breast cancer. *Lancet*. 2001;358(9285):889-890. doi:10.1016/S0140-6736(01)06039-1
18. Haffty BG, Harrold E, Khan AJ, et al. Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. *Lancet*. 2002;359(9316):1471-1477. doi:10.1016/S0140-6736(02)08434-9
19. Chang J, Elledge RM. Clinical management of women with genomic BRCA1 and BRCA2 mutations. *Breast Cancer Res Treat*. 2001;69(2):101-113. doi:10.1023/a:1012203917104
20. Foulkes WD, Chappuis PO, Wong N, et al. Primary node negative breast cancer in BRCA1 mutation carriers has a poor outcome. *Ann Oncol*. 2000;11(3):307-313. doi:10.1023/a:1008340723974
21. Van der Groep P, Bouter A, van der Zanden R, et al. Distinction between hereditary and sporadic breast cancer on the basis of clinicopathological data. *J Clin Pathol*. 2006;59(6):611-617. doi:10.1136/jcp.2005.032151
22. Baretta Z, Mocellin S, Goldin E, Olopade OI, Huo D. Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(40):e4975. doi:10.1097/MD.0000000000004975
23. Zhu Y, Wu J, Zhang C, et al. BRCA mutations and survival in breast cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7(43):70113-70127. doi:10.18632/oncotarget.12158
24. Eerola H, Vahteristo P, Sarantausta L, et al. Survival of breast cancer patients in BRCA1, BRCA2, and non-BRCA1/2 breast cancer families: a relative survival analysis from Finland. *Int J Cancer*. 2001;93(3):368-372. doi:10.1002/ijc.1341
25. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med*. 2018;24(5):628-637. doi:10.1038/s41591-018-0009-7

Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Preterm Bebeklerde Retinol Metabolizması Değişkenlerinin Prematüre Retinopatisi ile İlişkisi

The Relationship of Retinol Metabolism Variables with Retinopathy of Prematurity in Preterm Babies with Very Low Birth Weight

Kadir Şerafettin Tekgündüz¹, Dilara Dilek², Mustafa Kara³, Mustafa Yıldırım⁴,
Sibel Ejder Tekgündüz⁵

¹ Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Erzurum.

² Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum.

³ Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Erzurum.

⁴ Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum.

⁵ Sağlık Bakanlığı Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Erzurum.

Yazışma Adresi / Correspondence:

Kadir Şerafettin Tekgündüz

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Erzurum, Türkiye

T: +90 442 344 76 96

E-mail : k.tekgunduz@yahoo.com.tr

Geliş Tarihi / Received : 13.04.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 09.09.2021

Orcid :

Kadir Şerafettin Tekgündüz <https://orcid.org/0000-0001-6375-5644>

Dilara Dilek <https://orcid.org/0000-0001-6375-5644>

Mustafa Kara <https://orcid.org/0000-0001-6568-1538>

Mustafa Yıldırım <https://orcid.org/0000-0002-2706-3592>

Sibel Ejder Tekgündüz <https://orcid.org/0000-0002-0992-1944>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(3):654-660) DOI: 10.31832/smj.915100

Öz

Amaç	Retinol fetusta birçok organın gelişimi için gereklidir. Bu nedenle retinol eksikliği teratojenik etkilere neden olabilir. Bu çalışmada çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde retinol, retinol bağlayıcı protein (RBP) ve plasental retinol transfer hızı düzeyleri ile prematüre retinopatisi (ROP) arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.
Gereç ve Yöntemler	Çalışma Ocak-Aralık 2020 tarihleri arasında prospektif kohort olarak yürütüldü. Çalışmaya ≤ 30 hafta ve ≤ 1500 gr doğan bebekler dahil edildi. Major anomalileri olan anne ve bebekler dahil edilmedi. Retinol ve RBP seviyeleri umbilikal kord ve anne kanında çalışıldı. Plasental retinol transfer oranını hesaplandı. Retinol, RBP ve plasental transfer oranının karşılaştırması herhangi bir evre ROP (+) ve ROP (-) grupları arasında yapıldı. ROP tedavisi gerektiren hastalarda retinol, RBP durumu ve plasenta transfer oranının etkileri araştırıldı.
Bulgular	Toplam 30 hastanın ROP incelemeleri tamamlandı. ROP olan ve olmayanların umbilikal kord ve maternal retinol seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmezken, plasental retinol transfer hızı ROP (+) grubunda anlamlı olarak daha düşüktü. Plasental retinol transfer hızı ile ROP evresi arasında negatif korelasyon vardı. ROP olanların alt grup analizinde, tedaviye ihtiyaç duyanların plasental retinol transfer oranının ROP olmayanlara göre daha düşük olduğu bulundu.
Sonuç	Plasental retinol transfer hızı, prematüre bebeklerde tedavi gerektiren ROP için bir prediktif faktör olarak kullanılabilir. Ancak daha geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.
Anahtar Kelimeler	preterm bebek; prematüre retinopatisi; retinol

Abstract

Objective	Retinol is essential for the development of many organs in the fetus. Therefore, retinol deficiency can cause teratogenic effects. We aimed to investigate the relationship between retinol, retinol binding protein (RBP) and placental retinol transfer rate levels and retinopathy of prematurity (ROP) in very low birth weight infants.
Materials and Methods	The study was conducted as a prospective cohort from January to December 2020. Preterm infants who born at ≤ 30 weeks and ≤ 1500 gr were included in the study. Mothers and infants with major anomalies were not included. Retinol and RBP levels were measured from umbilical cord blood and mothers. The placental retinol transfer rate was calculated. The comparison of retinol, RBP and placental transfer rate was made between any stage ROP (+) and ROP (-) groups. The effects of retinol, RBP status and placental transfer rate in patients requiring ROP treatment were investigated.
Results	The ROP examinations of a total of 30 patients have been completed. No statistically significant difference was noted between the umbilical cord and maternal retinol levels of those with or without the development of ROP. In contrast, placental retinol transfer rate was significantly lower in ROP (+) group. There was a negative correlation between placental retinol transfer rate and ROP stage. In the subgroup analysis of those with ROP, the placental retinol transfer rate of those who needed treatment was lower than those without ROP.
Conclusion	Placental retinol transfer rate can be used as a predictive factor for ROP requiring treatment in preterm infants. However, studies with larger participation are needed.
Keywords	preterm infants; retinopathy of prematurity; retinol

GİRİŞ

Prematüre retinopatisi (ROP) gelişmekte olan retinanın vazoproliferatif bir hastalığıdır. Başlıca risk faktörleri olarak prematürite, düşük doğum ağırlığı, postnatal oksijen tedavisi süresi sayılabilir.^{1,2} Doğum ağırlığı ve gestasyon yaşı düşükçe tedavi gerektiren ROP görülme sıklığı artmaktadır.¹ Antenatal oksidan maruziyetinin de ROP gelişimi üzerine etkili olduğu bildirilmiştir.³ Bu durum aslında antenatal dönemden itibaren retina gelişimi üzerine etkili faktörlerin rolü olduğunu göstermektedir. Ancak halihazırda hangi bebekte tedavi gerektiren ROP gelişeceğini doğum sırasında öngörmek mümkün değildir. Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Oftalmoloji Akademisi doğum ağırlığı ≤ 1500 g ve/veya gestasyon haftası ≤ 30 hf olan bebeklerde ve 30 hafta üzerinde 1500-2000 g doğup kardiyopulmoner destek ihtiyacı olmuş pretermelerde ROP açısından takip yapılmasını önermektedir.⁴

Retinol (vitamin A) fetus için esansiyel bir vitamindir ve anne tek retinol kaynağıdır. Embriyonik retinol eksikliğinin konjenital anoftalmi ve mikroftalmiyi içeren multiorgan anomalilerine neden olabildiği bilinmektedir.^{5,6} Bunun yanında antenatal retinol fazlalığının da teratojenik etkileri vardır.⁷ Dolayısıyla fetusa retinol sunumunun dengelenmesinde plasental homeostazın önemli rolü bulunmaktadır.⁸⁻⁹

Biz çalışmamızda çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) prematüre bebeklerde umbilikal kord, anne retinol, retinol bağlayıcı protein (RBP) seviyeleri ve plasental retinol geçiş hızı ile ROP arasındaki ilişkiyi incelemeyi hedefledik.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma, Ocak - Aralık 2020 tarihleri arasında prospektif kohort olarak Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yürütüldü. Çalışma için hasta alımı Ekim 2020 tarihinde tamamlandı, ROP muayene takipleri devam etti. Çalışma için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Onay no: 2020-7/29). Tüm hastaların ailelerine "Bilgilendirilmiş Onam

Formu" verildi ve yazılı onamları alındı. Çalışmada Helsinki Bildirgesi kurallarına uyuldu.

Çalışma planı

Hastanemizde doğan ≤ 30 hafta ve ≤ 1500 gr prematüre bebekler ve anneleri çalışmaya dahil edildi. Anne veya bebekte doğuştan metabolik hastalık, konjenital major anomali olması, annede kronik karaciğer, böbrek ve gastrointestinal sistem hastalığı olması, çalışma dışı bırakılma kriterleri idi. Aileden onam alınıp serum örnekleri toplanmış olanlardan ROP muayenesi tamamlanmadan exitus olan bebekler çalışmadan çıkarıldı.

Çalışmaya alınan bebeklerin demografik verileri, anne yaşı, annenin gebeliğinin primipar olup olmadığı, preeklampsi/eklampsi, gestasyonel diyabet ve antenatal steroid yapıma durumu kaydedildi. Gebelikte vitamin kullanma durumu ve süresi sorgulandı.

İlk ROP muayenesi Türk Neonatoloji ve Türk Oftalmoloji derneklerinin hazırladığı rehber doğrultusunda yapıldı.¹⁰ Gestasyon yaşı 28 haftanın altında doğmuş bebeklerde postmenstruel 31. haftada, 25 hafta altında doğanlarda postnatal 6. haftada, 28 hafta üzerinde doğanlarda ise postnatal 4. haftada ROP muayene tarama programı başlatılıp göz hekiminin uygun gördüğü aralıklarla takip devam etti. Tedavilere rehber doğrultusunda karar verildi.¹⁰ Endikasyona göre lazer ablasyon veya vasküler endotelial büyüme faktör blokajı (anti-VEGF) yapıldı.

Örneklerin alınması ve çalışması

Çalışmaya alınan tüm bebekler için doğumda umbilikal korddan deneyimli kişiler tarafından vacutainer kullanılarak, doğumdan hemen sonra annelerinden antekübital bölgeden yaklaşık 6 ml venöz kan biyokimya tüpüne alındı ve pıhtılaşmaları tamamlandıktan sonra 4500 RPM'de, 10 dakika satrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum örnekleri -80° derecede dondurularak analiz edilinceye kadar saklandı. Analiz işlemleri için serum örnekleri uygun koşullarda çözümleri sağlandıktan sonra tüm analizler tek

oturumda Atatürk Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında yapıldı.

Serum örneklerinde retinol düzeyi Bioassay Technology Laboratory (E1548Hu Jiaying, Zhejiang, China) ELİSA kitleri ve RBP düzeyi Elabscience (E-EL-H1581 Texas USA) ELİSA kitleri ile üreticinin önerdiği standart protokole uygun olarak Dynex otomatik ELİSA okuyucu cihazında (Dynex Technologies Headquarters, Chantilly, USA) analiz edildi. Retinol için kitin ölçüm aralığı 2ng/ml- 800 ng/ml, RBP için kitin ölçüm aralığı 0,07 – 100 ng/mL idi. Plasental retinol geçiş hızı annedeki retinolün yüzde kaçının umbilikal korda geçebildiğini göstermesi için umbilikal kord retinol/maternal retinol x 100 formülü ile hesaplandı.¹¹

İstatistiksel Analiz

İstatistik analiz SPSS 23 programı (SPSS, Chicago, Illinois, USA) kullanılarak yapıldı. Kategorik verilerin dağılım sıklığı (sayı ve yüzde), sayısal verilerin özellikleri (median, minimum, maksimum) için tanımlayıcı istatistikler yapıldı. Normallik dağılımını analiz etmek için Shapiro-Wilk ve Kolmogorow-Smirnov testleri kullanıldı. Çalışma grubunda değerlerin non-parametrik dağıldığı belirlendi. Süreklilik gösteren verilerin etkisinin değerlendirilmesinde Mann-Whitney U ve Kruskall Wallis testleri kullanıldı. ROP olmayan, ROP (+) tedavi yok ve ROP (+) tedavi var gruplarının süreklilik gösteren verilerinin karşılaştırılmasında Kruskall Wallis testi kullanıldı. Post-hoc analiz için ikili grupların karşılaştırması Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi ile yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Spierman's korelasyon testi ile süreklilik gösteren değişkenlerin korelasyonunun olup olmadığı analiz edildi. P değerinin <0,05 olması anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hasta alımı periyodunda ≤ 30 hafta ve ≤ 1500 gr toplam 67 bebek doğdu, çalışma kriterlerini karşılayan ve aile onamı alınabilen 41 preterm çalışmaya dahil edildi. Ancak bu be-

beklerden 30 tanesinin ROP muayenesi tamamlanabildi.

Toplam 30 bebekten 17 'si (%56,6) erkek, 13'ü (%43,4) kız idi. Bebeklerin doğum haftası ortanca 29 (25-30) hafta, doğum ağırlığı ortanca 1080 gr (570-1490), anne yaşı ortanca 27,5 (17-41) idi. Gebeliklerin 7'si (%23,3) primipar, 23'ü (%67,7) multipar idi. Annelerden 3'ü (%10) gebelik süresince 30-90 gün arasında vitamin kullanmıştı. Ek A vitamin alan anne yoktu. Annelerin 8'inde (%26,6) preeklampsi vardı. Hiçbir annede diabetes mellitus yoktu. Antenatal steroid 22 (%73,3) anneye uygulanmıştı.

Tüm hastaların umbilikal kord retinol ve RBP düzeyleri sırasıyla ortanca 199,8 ng/ml (147,5-663,8), 7,96 ng/ml (0,71-37,83); annelerin retinol ve RBP düzeyleri sırasıyla ortanca 170,7 ng/ml (123,3-496,1), 0,87 ng/ml (0,16-24,87) idi. Hastaların umbilikal kord retinol anne retinol düzeylerinden; umbilikal kord RBP anne RBP düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti (p<0,001, p<0,001). Bununla birlikte anne retinol ile umbilikal kord retinol düzeyleri arasında pozitif korelasyon (r:0,45, p:0,013) var iken, anne RBP ile umbilikal kord RBP düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı (r:0,06, p:0,973) Plasental retinol geçiş hızı ortanca %120 (62-189) idi. Antenatal steroid uygulananlar ile uygulanmayanlar arasında umbilikal kord ve anne retinol, RBP düzeyleri ve plasental retinol geçiş hızı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (sırasıyla p:0,362, p:0,980, p:0,271, p:0,941, p:0,683). Hastaların demografik verileri, anne yaşı, primipar olma, preeklampsi, vitamin kullanımı ile umbilikal kord ve anne retinol, RBP, plasental retinol transfer hızı arasında ilişki saptanmadı.

Bebeklerin 13'ünde (%43,4) herhangi bir evre ROP saptanırken 17 (%56,6) hastada ROP yoktu. ROP olan hastaların 7'si (%23,3) evre 1, 4'ü (%13,3) evre 2 ve 2'si (%6,6) evre 3 idi. Tablo 1'de ROP olan ve olmayan iki grubun karşılaştırmalı olarak hasta özellikleri, retinol-RBP ve plasental retinol geçiş hızı düzeyleri verilmiştir. ROP olan ve olmayanlar arasında retinol ve RBP düzeyleri açısından anlamlı

fark yoktu. ROP saptanan hastaların plasental retinol geçiş hızı ortanca %111,5 (62-170), saptanmayanların ortanca %132 (83-189) idi. ROP olan grupta plasental retinol geçiş hızı ve doğum haftası istatistiksel olarak daha düşük idi (p:0,034, p:0,002). Doğum haftası ile plasental retinol geçiş hızı arasında korelasyon olmamasına rağmen (r:0,18, p:0,352), plasental retinol geçiş hızı ile ROP evresi arasında

da negatif korelasyon mevcuttu (r: -0,43, p:0,024).

ROP saptanan hastalardan 4'ünün (%13,3) tedavi ihtiyacı oldu. Zon 2'de evre 3 ROP saptanan 2 hastaya lazer ablasyon, zon 1'de evre 2 ROP ve plus hastalık saptanan 2 hastaya da anti_VEGF uygulandı. Tablo 2'de ROP hastalarının alt grup analizinde umbilikal kord-anne retinol, RBP ve

Tablo 1. ROP durumuna göre hastaların retinol-RBP, transplasental retinol geçiş hızı ve özelliklerinin karşılaştırılması

	ROP (-)	ROP (+)	P*
Kord retinol (ng/ml)	223 (176-663)	191 (147-332)	0,162
Anne retinol (ng/ml)	157 (123-496)	173 (124-301)	0,594
Kord RBP** (ng/ml)	7,96 (1,53-37,8)	7,3 (0,71-13,8)	0,760
Anne RBP** (ng/ml)	0,65 (0,21-3,44)	0,92 (0,16-4,21)	0,321
Plasental retinol geçiş hızı (%)	132 (83-189)	111,5 (62-170)	0,034
Doğum haftası (hafta)	29 (27-30)	28 (25-30)	0,002
Doğum ağırlığı (gram)	1155 (760-1490)	1060 (570-1300)	0,182
Anne yaşı (yıl)	27 (17-41)	26,5 (18-41)	0,660
Erkek/kız cinsiyet (n)	11/7	6/6	0,414
Primipar/multipar (n)	3/15	4/8	0,262
Preeklampsi var/yok (n)	6/12	2/10	0,278
Antenatal steroid var/yok (n)	14/4	8/4	0,391

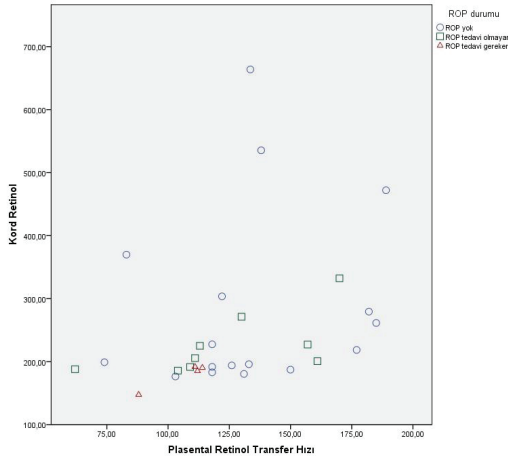
* Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Ortanca (min.-max.) değerler verilmiştir. P<0,05 anlamlı olarak kabul edilmiştir
** RBP: Retinol bağlayıcı protein

Tablo 2. ROP tedavi durumuna göre retinol, RBP*** ve plasental retinol geçiş hızının karşılaştırılması

	ROP (-)	ROP (+) tedavi yok	ROP (+) tedavi var	P*	P**
Kord retinol (ng/ml)	223 (176-663)	203 (185-332)	187 (147-191)	0,098	(1vs2)0,522
					(1vs3)0,064
					(2vs3)0,073
Anne retinol (ng/ml)	157 (123-496)	181 (124-301)	167 (164-171)	0,735	(1vs2)0,689
					(1vs3)0,681
					(2vs3)0,212
Kord RBP*** (ng/ml)	7,96 (1,53-37,8)	7,3 (3,36-13,8)	4,57 (0,71,53)	0,409	(1vs2)0,880
					(1vs3)0,383
					(2vs3)0,362
Anne RBP*** (ng/ml)	0,65 (0,21-3,44)	0,92 (0,45-4,21)	0,79 (0,16-3,44)	0,623	(1vs2)0,214
					(1vs3)0,964
					(2vs3)0,678
Plasental retinol geçiş hızı (%)	132 (83-189)	112 (62-170)	111 (88-114)	0,040	(1vs2)0,230
					(1vs3)0,016
					(2vs3)0,684

* Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Ortanca (min.-max.) değerler verilmiştir. P<0,05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.
** Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi kullanılmıştır.
*** RBP: Retinol bağlayıcı protein

plasental retinol geçiş hızının ROP olmayanlarla karşılaştırılması verilmiştir. Tedavi ihtiyacı olan ROP hastalarının umbilikal kord ve anne retinol, RBP düzeyi ROP olmayanlardan farklı değilken, plasental retinol geçiş hızı ROP saptanmayanlardan anlamlı biçimde daha düşüktü ($p<0,016$) (Şekil 1). Doğum haftası da tedavi gereksinimi olanlarda ROP olmayanlara göre anlamlı şekilde düşüktü ($p<0,001$).



Şekil 1. ROP durumuna göre hastaların umbilikal kord retinol ve transplasental retinol geçiş hızı dağılımı.

TARTIŞMA

Retinolün plasental geçişi oldukça kompleks bir süreç olup henüz anlaşılammış yönleri vardır.^{8,9} Retinolün hem fazlalığının hem de eksikliğin teratojenik etkileri olduğu bilinmektedir. Bu nedenle fetusa retinol sağlanmasında plasental homeostazın anahtar rolü bulunmaktadır.^{7,9} Anne retinolu RBP'ye bağlanarak kan-plasenta bariyerine geldikten sonra serbest retinol şeklinde plasentaya geçer.^{9,12} Burada fetusun retinol ihtiyacına göre ya plasental RBP ile dolaşıma salınır ya da retinoidlere dönüşerek plasentada depolanır.⁹ Annenin değişken retinol düzeylerine karşın fetusta daha stabil bir retinol sunumu olmaktadır.⁸ Dolayısıyla ne anne ne de umbilikal kord retinol düzeyleri fetusun retinol yararlanımını göstermeye yetmez. Özellikle retinol düzeyinin görece olarak daha düşük olduğu bilinen pretermelerde anne retinolünün ne kadarının plasental RBP ile fetusa sunulabildiği önemlidir.^{9,13,14} Bu nedenle çalışmamızda retinol ve RBP düzeylerinin yanında plasental

retinol transfer hızını da araştırdık. Çalışmamızda tedavi gerektiren ROP hastalarında umbilikal kord ve anne retinol düzeylerinin ROP saptanmayanlardan istatistiksel olarak farklı olmamasına rağmen, plasental retinol geçişinin anlamlı olarak düşük olması ve plasental retinol transfer hızıyla ROP evresi arasında negatif korelasyon bulunması, plasental retinol homeostazını bozan durumların fetusa retinol sağlanmasında ve ROP gelişiminde etkisi olduğunu düşündürmektedir.

Retinol aynı zamanda bir antioksidandır. ROP gelişiminde oksidatif stresin rolünün olduğu bilinmektedir.³ Retinolün VGEF ekspresyonunu azaltarak ROP gelişimini önleyebileceği de rapor edilmiştir.¹⁵ Pretermelerde doğumda retinol düzeyinin zaten düşük olduğu bilindiğinden literatürde daha çok postnatal vitamin A replasmanının ROP üzerine etkisini araştıran çalışmalar mevcuttur.^{16,17} Ancak çok düşük doğum ağırlıklı pretermelerde umbilikal kord retinol düzeyi ile ROP ilişkisini inceleyen çalışmalar da vardır.^{3,18} Özer ve arkadaşları¹⁸ ROP gelişimi ile retinol düzeyi arasında ilişki olmadığını belirtmiş, ancak antenatal steroid, RBP düzeyi gibi retinol metabolizmasında rol alan etkenlerin kendi çalışmalarında değerlendirilmediğinden bahsetmişlerdir. Çalışmamızda umbilikal kord ve annenin hem retinol hem de RBP düzeylerinin ROP gelişimi üzerine etkisinin olmadığını saptadık. Bilebildiğimiz kadarıyla umbilikal kord ve anne RBP ile ROP ilişkisini inceleyen başka çalışma yoktur.

Antenatal steroidin umbilikal kord retinol düzeyi üzerine etkisine dair farklı sonuçlar bildirilmiştir.^{19,20} Inder ve arkadaşlarının¹⁹ retinol ile solunum morbiditesi ilişkisini inceledikleri çalışmasında antenatal steroid uygulamasının umbilikal kord retinol düzeyini artırdığı rapor edilmiştir. Chen ve arkadaşları²⁰ <29 hafta ve/veya <1250 gr bebeklerde antenatal steroid uygulamasının doğumdan sonra ilk 48 saat içerisinde bakılan serum retinol düzeyi eksiklik (<20 µg/dl) sıklığını değiştirmediğini bildirmiştir. Çalışmamızda steroid uygulanma durumu ile retinol düzeyleri arasında ilişki yoktu. Bunun yanında steroid uygulanma

durumunun ROP sıklığını ve plasental retinol geçiş hızını da değiştirmedeği saptandı.

Doğum haftası ve ağırlığı azaldıkça ROP görülme sıklığının arttığı bilinmektedir. 1 Çalışmamızda doğum haftası ile ROP görülme sıklığı arasında ilişki saptandı. Ancak doğum ağırlığının çalışma grubumuzda farklı olmadığını gördük. Zaten çok düşük doğum ağırlıklı ve <30 hafta bebeklerin çalışmaya dahil edilmesi doğum ağırlığının homojen dağılmasına neden olmuş olabilir.

Çalışma kısıtlılıkları

Hasta alım periyodunda ROP takibi yapılabilen hasta sayısının düşük olması dolayısıyla tedavi gereken hastaların sayısının düşüklüğüne neden olmuştur. Bu nedenle istatistik olarak daha güvenilir sonuçlar elde edilememiş olabilir. Retinol transfer hızı üzerine etkili olabilecek plasental fonksiyonların doppler ultrasonografi gibi yöntemlerle değerlendirilmemesi çalışmamızın bir diğer kısıtlılığıdır.

SONUÇ

Sonuç olarak preterm bebeklerde intrauterin dönemde ne anne ne de umbilikal kord retinol eksikliğinin tedavi gerektiren ROP ile ilişkisi yoktur. Ancak plasental retinol geçiş hızı ile tedavi gerektiren ROP arasında ilişkili saptanmıştır. Bu nedenle ciddi ROP gelişimini öngörmede plasental retinol geçiş hızına bakılmasının faydalı olabileceği kanaatindeyiz. Bu konuda daha geniş katılımlı ve plasental retinol homeostazını inceleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onayı

Çalışma için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Onay no: Tarih: 26.06.2020 2020-7/29).

Çıkar Çatışması

Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Katkı Oranı Beyanı

Dizayn: K.Ş.T. Medikal Uygulama: K.Ş.T., M.K., D.K., M.Y.
Konsept: K.Ş.T, D.K. Veri Toplama veya İşleme: K.Ş.T, D.K.. Analiz veya Yorumlama: K.Ş.T. , S.E.T. Literatür Arama: K.Ş.T, D.K, S.E.T. Yazan: K.Ş.T

Kaynaklar

1. Bas AY, Demirel N, Koc E, Ulubas Isik D, Hirfanoglu İM, Tunc T; TR-ROP Study Group. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. *Br J Ophthalmol* 2018; 102 (12):1711-1716. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-311789.
2. Sun Y, Hellström A, Smith Lois EH. Retinopathy of prematurity. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, (eds). *Fanaroff and Martin's neonatal perinatal medicine- diseases of the fetus and newborn*. Philadelphia: Elsevier; 2015;p.1767-74.
3. Agrawal G, Dutta S, Prasad R, Dogra MR. Fetal oxidative stress, micronutrient deficiency and risk of retinopathy of prematurity: a nested case-control study. *Eur J Pediatr* 2021 80(5):1487-1496. doi: 10.1007/s00431-020-03896-x.
4. Section on Ophthalmology, American Academy of Pediatrics; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2013; 131: 189-95.
5. Morris-Kay GM, Ward SJ. Retinoids and mammalian development. *Int Rev Cytol* 1999; 188:73-131. doi:10.1016/s0074-7696(08)61566-1.
6. Zhang BY, Zhang T, Lin LM, Wang F, Xin RL, Gu X, et al. Correlation between birth defects and dietary nutrition status in a high incidence area of China. *Biomed Environ Sci* 2008; 21(1):37-44. doi: 10.1016/S0895-3988(08)60005
7. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, Braun JT, Curry CJ, Fernhoff PM, Grix AW Jr, Lott IT, et al. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985; 3;313(14):837-41. doi: 10.1056/NEJM198510033131401.
8. Bastos Maia S, Rolland Souza AS, Costa Caminha MF, Lins da Silva S, Callou Cruz RSBL, Carvalho Dos Santos C, et al. Vitamin A and Pregnancy: A Narrative Review. *Nutrients* 2019; 22;11(3):681. doi: 10.3390/nu11030681.
9. Marceau G, Gallot D, Lemery D, Sapin V. Metabolism of retinol during mammalian placental and embryonic development. *Vitam Horm* 2007; 75:97-115. doi: 10.1016/S0083-6729(06)75004-X.
10. Koç E, Baş AY, Özdek Ş, Ovalı F, Başmak H. Turkish Neonatal and Turkish Ophthalmology Societies consensus guideline on the retinopathy of prematurity. *Turk Pediatri Ars* 2018; 25;53(Suppl 1):S151-S160. doi: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.01815.
11. Thoenes M, Haskett H, Furtado J, Thompson M, Van Ormer M, Hanson C, et al. Effect of Maternal Retinol Status at Time of Term Delivery on Retinol Placental Concentration, Intrauterine Transfer Rate, and Newborn Retinol Status. *Biomedicines* 2020; 8(9):321. doi:10.3390/biomedicines8090321.
12. Quadro L, Hamberger L, Gottesman ME, Colantuoni V, Ramakrishnan R, Blaner WS. Transplacental delivery of retinoid: the role of retinol-binding protein and lipoprotein retinyl ester. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286(5):E844-51. doi: 10.1152/ajpendo.00556.2003.
13. Brandt RB, Mueller DG, Schroeder JR, Guyer KE, Kirkpatrick BV, Hutcher NE et al. Serum vitamin A in premature and term neonates. *J Pediatr* 1978; 92:101e4. doi: 10.1016/s0022-3476(78)80086-9.
14. Mactier H. Vitamin A for preterm infants; where are we now? *Semin Fetal Neonatal Med* 2013 ;18(3):166-171. doi: 10.1016/j.siny.2013.01.004.
15. Pal S, Iruela-Arispe ML, Harvey VS, et al. Retinoic acid selectively inhibits the vascular permeabilizing effect of VPF/VEGF, an early step in the angiogenic cascade. *Microvasc Res* 2000; 60:112-20.
16. Darlow BA, Graham PJ, Rojas-Reyes MX. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 22;2016(8):CD000501. doi: 10.1002/14651858.CD000501
17. Sun H, Cheng R, Wang Z. Early Vitamin A Supplementation Improves The Outcome Of Retinopathy Of Prematurity In Extremely Preterm Infants. *Retina* 2020; 40(6):1176-1184. doi:10.1097/IAE.0000000000002543.
18. Arun Özer E, Sivash Gül Ö, Men G, Talay E, Sütçüoğlu S, Kank A, Türkoğlu E, Kahramaner Z, Coşar H, Erdemir A, Yaprak I. Retinopathy of Prematurity in Very Low Birth Weight Infants: Effects of Serum Vitamin A and Clinical Parameters. *Turk J Ophthalmol* 2011; 41:309-313.
19. Inder TE, Graham PJ, Winterbourn CC, Austin NC, Darlow BA. Plasma vitamin A levels in the very low birthweight infant e relationship to respiratory outcome. *Early Hum Dev* 1998; 52:155e68. [https://doi.org/ 10.1016/s0378-3782\(98\)00026-7](https://doi.org/10.1016/s0378-3782(98)00026-7)
20. Chen HJ, Hsu CH, Chiang BL. Serum retinol levels and neonatal outcomes in preterm infants. *J Formos Med Assoc* 2017; 116(8):626-633. doi: 10.1016/j.jfma.2017.04.019.

Does The Surgical Approach Have an Impact On Treatment Outcomes and Complications in The Surgical Treatment of Pediatric Supracondylar Humeral Fractures?

Pediatric Suprakondiler Humerus Kırıklarının Cerrahi Tedavisinde Cerrahi Yaklaşımın Tedavi Sonuçları ve Komplikasyonları Üzerine Etkisi Var mıdır?

Fevzi Sağlam¹, Halil İbrahim Bekler²

¹ Consultant Orthopaedic Surgeon. Sakarya University Faculty of Medicine, Adapazarı, Sakarya, Turkey

² Consultant Orthopaedic Surgeon. Avicenna International Hospital, Ataşehir, İstanbul, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Fevzi Sağlam

Consultant Orthopaedic Surgeon. Sakarya University Faculty of Medicine, Adapazarı, Sakarya, 54100, Turkey

T: +90 545 536 14 61

E-mail : fevzisaglam@sakarya.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 23.02.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 13.07.2021

Orcid :

Fevzi Sağlam <https://orcid.org/0000-0001-9480-0022>

Hall İbrahim Bekler <https://orcid.org/0000-0002-6314-3143>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(3):661-668) DOI: 10.31832/smj.885164

Öz

Objective	In the surgical treatment of supracondylar humerus fractures (SCHF), different treatment methods and surgical incisions depend on the direction of displacement of the distal fragment and the surgeon's experience. This study aimed to compare SCHF treatment results and complications according to closed reduction percutaneous pinning (CRPP) and the surgical approach type and determine the ideal approach.
Materials and Methods	A retrospective examination was made of a total of 224 patients for this study which was comprising 142 (63.4%) males and 82 (36.6%) females with a mean age of 5.95±2.79 years (range, 1-13 years). According to the Gartland classification, 58 (25.8%) were Type 2, 166 (74.2%) were Type 3. We divided the patients included in the study into four groups: medial, lateral, posterior incision, and those who underwent surgery with CRPP. Flynn criteria were used to evaluate the treatment outcomes of patients.
Results	The most frequent complications observed were neurological deficit (n:34, 15.1%), scarring (n:32, 14.2%), subcutaneous pin migration (n:24, 10.2%), cubitus varus (n:20, 8.9%), pin tract infection (n:15, 6.6%), flexion restriction (n:13, 5.8%), extension restriction (n:12, 5.3%), myositis ossificans (n:12, 5.3%), and cubitus valgus (n:5, 2.29%). There were determined to be differences between the group applied with open reduction internal fixation and the closed reduction percutaneous pinning group in respect of complications. No statistically significant difference was found in terms of cosmetic and functional factors according to incision types (p>0.05).
Conclusion	There is no difference between functional results between closed reduction percutaneous pinning and open surgery groups. In patients who cannot be applied closed reduction, open surgical incisions may be preferred depending on the surgeon's experience and preference.
Keywords	Supracondylar humerus fracture; complications; neurological deficit; Flynn criteria

Abstract

Amaç	Suprakondiler humerus kırıklarının (SKHK) cerrahi tedavisinde farklı tedavi yöntemleri ve cerrahi kesiler, distal parçanın yer değiştirme yönüne ve cerrahin deneyimine bağlıdır. Bu çalışmanın amacı, SKHK tedavi sonuçlarını ve komplikasyonları kapalı redüksiyon perkütan çivileme (KRPP) ve tercih edilen cerrahi yaklaşım tipine göre karşılaştırmak ve bu sayede ideal yaklaşımı belirlemektir.
Gereç ve Yöntem	Yaş ortalaması 5,95 ± 2,79 (1-13 yaş) olan 142 (% 63,4) erkek ve 82 (% 36,6) kadın toplam 224 hasta retrospektif olarak incelendi. Gartland sınıflamasına göre 58'i (% 25,8) Tip 2, 166'sı (% 74,2) Tip 3 idi. Çalışmaya dahil edilen hastaları medial, lateral, posterior insizyon ve KRPP ile ameliyat edilenler olmak üzere dört gruba ayırdık. Hastaların tedavi sonuçlarını değerlendirmek için Flynn kriterleri kullanılmıştır.
Bulgular	En sık görülen komplikasyonlar nörolojik defisit (n: 34, % 15,1), skar (n: 32, % 14,2), subkutan pin migrasyonu (n: 24, % 10,2), cubitus varus (n: 20, % 8,9), çivi dibi enfeksiyonu (n: 15, % 6,6), fleksiyon kısıtlaması (n: 13, % 5,8), ekstansiyon kısıtlaması (n: 12, % 5,3), miyozit ossifikans (n: 12, % 5,3) ve kübitus valgus (n: 5, % 2,29). Açık redüksiyon internal fiksasyonu uygulanan grup ile kapalı redüksiyon perkütan çivileme grubu arasında komplikasyonlar açısından farklılık olduğu belirlendi. İnsizyon tiplerine göre olgularda kozmetik ve fonksiyonel faktörler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).
Sonuç	Kapalı redüksiyon perkütan çivileme ve açık cerrahi grupları arasında fonksiyonel sonuçlar arasında fark yoktur. Kapalı redükte edilemeyen kırıklarda cerrahin tecrübesine ve tercihine bağlı olarak açık cerrahi kesiler tercih edilebilir.
Anahtar Kelimeler	Suprakondiler humerus kırığı; komplikasyonlar; nörolojik defisit; Flynn kriterleri

INTRODUCTION

Supracondylar humerus fractures are the most frequently seen fractures of the elbow in childhood and adolescence.¹ These fractures are seen most often between the ages of 3 and 10 years and constitute 50%-70% of all elbow fractures.^{1,2} Supracondylar humerus fractures constitute two out of three patients hospitalized with the diagnosis of pediatric elbow fractures. According to previous studies, the most commonly damaged nerve is the radial nerve; in more recent studies, the median nerve, especially the anterior interosseous branch, is more often damaged.^{3,4} As there is a high risk of these fractures causing permanent deformity in the elbow and vascular nerve damage, they are considered serious injuries.⁵⁻⁹

Open and closed reduction techniques are available for the surgical treatment of pediatric supracondylar humeral fractures. Despite advances in surgical techniques and more energetic treatments, the complications associated with these fractures are of specific importance. These include vascular injury, neurological deficit, stiff elbow, myositis ossificans, non-union, avascular necrosis, and angulation deformity.^{1,3,4}

This study aims to reveal whether the surgical approaches applied to pediatric supracondylar humerus fractures are superior to each other regarding their effect on treatment results and complications.

MATERIAL and METHOD

This descriptive, retrospective study was conducted following the Declaration of Helsinki Principles. This study was approved by the Ethics Committee of İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Training and Research Hospital (Date: 03.06.2014, Approval number: 8951330/1009/22).

We were able to access the contact information of 420 patients who were operated on in our clinic between December 2007 and December 2014 with the diagnosis of pediatric supracondylar humerus fractures and 224 patients who

came for regular controls were examined and included in our study. Inclusion criteria: a) Patients aged ≤ 13 years old with post-traumatic supracondylar humerus fracture, b) patients without the metabolic disease, c) Gartland Tip 2 and Type 3 fractures, and d) treated surgically in our clinic. Exclusion criteria: a) conservatively treated supracondylar humerus fractures, b) patients with metabolic disease, c) pathological fracture, d) not operated in our clinic, and e) patients over 13 years old. Risk analysis of the complications that could develop in patients diagnosed with supracondylar humerus fracture was made by evaluating the severity of the trauma causing the fracture, fracture type, fracture displacement, patient age, and time from trauma to presentation at hospital.

Surgery was performed on all Gartland type 3 supracondylar humerus fractures, and open surgery was performed on patients whose reduction was not within acceptable limits after closed reduction trials. All patients with type 2 fractures were applied closed reduction and plaster/splint treatment at the first application, and surgery was applied to patients with reduction loss in control graphs and follow-up. Open surgery with different incisions was applied to patients who could not have closed reduction. According to orthopedists' surgical experience and preference, patients were operated on using medial, posterior, and lateral incisions. Although in all of our patients, we tried to obtain anatomical reduction during surgery in closed reduction; we considered ≤ 5 degrees angle and 0 degrees rotation in the coronal and sagittal planes as acceptable during surgery. Therefore, the anatomical reduction was provided by open reduction to all patients with Type 2 and Type 3 supracondylar humerus fractures that are not within acceptable limits in closed reduction.

Postoperatively, neurological and vascular examinations were made, and anterior-posterior and lateral radiographs were taken. The appropriacy of the reduction was confirmed by examining elbows' in respect of the anterior humeral line, the carrying angle, and the Baumann angle. Pa-

tients were followed up in the ward, and when the swelling decreased, the importance of elevation was explained to the family. After the surgery, the patients were discharged with a long arm cast and recommended outpatient control two weeks later. At the two-week follow-up examination, sutures were removed, and the reduction was checked with radiographs. Kirschner wires (K-wires) that had not migrated under the skin were removed without anesthesia in the clinic in the 3rd week. K-wires that had migrated subcutaneously were removed under local or general anesthesia. The long arm splint was terminated in the 3rd week of the patient, and active elbow movements were started. Preoperatively and postoperatively, findings were examined in respect of nerve or vascular damage. Of the open or closed methods that could be used, if the open reduction was applied, where the incision was made in operation was determined. The preoperative duration (in the first 24 hours after trauma or on which day if later) was determined and in which postoperative week the K-wires were removed. Complications observed in the follow-up examinations and treatments applied were reviewed. Data were retrieved from the radiograph archive records to determine the fracture orientation (flexion or extension) and the Gartland classification type. In extension type Gartland Type 3 fractures, the correlation with displacement direction (posterolateral or posteromedial) and any vascular -nerve damage was examined.

The pre and postoperative radiographs and the early (3rd week and sixth week) and final follow-up radiographs of the fractured side were examined, and measurements were taken of the Baumann angle, carrying angle, and captohumeral angle and compatibility with the anterior humeral line on the fractured side were assessed. The same orthopedic surgeon took all these measurements. In older children with a closed physis line of the lateral condyle where the Baumann angle could not be measured, the evaluation was made according to the humeroulnar angle. For functional evaluation, patients were called for a final appointment and examined.

Neurological examination was applied to all three nerves of all the patients in the study. At the final follow-up examination, the joint range of movement (ROM) was measured in both elbows of all patients. The open reduction and internal fixation (ORIF) group and the CRPP group were evaluated by comparing the examination findings of the final follow-up examination and the radiographic results concerning functional and cosmetic Flynn criteria. In addition, it was determined at which age and of which gender these types of fractures were more often seen together with additional problems. In cases with neurological findings, evaluations were made of which nerve was most often injured, the correlation between the displacement direction of the fracture and nerve damage, what tests and treatments had been applied during follow-up, and the recovery period of all three nerves.

Statistical Analysis

Data obtained in the study were analyzed statistically using the Number Cruncher Statistical System (NCSS) 2007 and Power Analysis and Sample Size (PASS) 2008 Statistical Software (Utah, USA). Descriptive statistical methods were used when evaluating the data, and results were stated as mean, standard deviation, median, minimum and maximum values, number, and percentage. In the comparisons of qualitative data, the Pearson Chi-square test and the Fisher-Freeman-Halton test were used. Values of $p < 0.01$ and $p < 0.05$ were accepted as statistically significant.

RESULTS

The evaluation was made of a total of 224 patients comprising 142 (63.4%) males and 82 (36.6%) females with a mean age of 5.95 ± 2.79 years (range, 1-13 years) (Table 1). The demographic distributions of the patients are given in Table 1.

A highly statistically significant difference was determined in the rates of scarring observed according to the incision types ($p = 0.001$, $p < 0.01$) (Table 2). The scarring rate in the posterior incision group was statistically significant-

Table 1: Distribution of descriptive characteristics of the groups

			Incision			
			CRPP (n=89)	Lateral (n=40)	Medial (n=49)	Posterior (n=45)
Age (years)	Mean ±SD		6.27±2.69	5.78±2.91	5.74±2.90	5.69±2.79
	Min-Max (Median)		1-13 (6.0)	2-12 (6.0)	1-12 (6.0)	2-13 (5.0)
Gender	Female	n (%)	33 (37.1)	15 (37.5)	17 (34.0)	17 (37.8)
	Male	n (%)	56 (62.9)	25 (62.5)	33 (66.0)	28 (62.2)
Fracture type	Type 2	n (%)	24 (27.0)	16 (40.0)	10 (20.0)	8 (17.8)
	Type 3	n (%)	65 (73.0)	24 (60.0)	40 (80.0)	37 (82.2)
Side	Right	n (%)	32 (36.0)	15 (37.5)	20 (40.0)	18 (40.0)
	Left	n (%)	57 (64.0)	25 (62.5)	30 (60.0)	27 (60.0)
Follow-up duration (months)	Mean ±SD		36.88±22.69	37.18±23.30	40.46±26.17	45.60±25.35
	Min-Max (Median)		6.0-90.0 (31.0)	6.0-90.0 (30.0)	5.0-90.0 (31.0)	9.0-90.0 (45.0)

Table 2: Distribution of scarring according to the incision type

			Incision				P
			CRPP (n=89)	Lateral (n=40)	Medial (n=49)	Posterior (n=45)	
Scarring	Absent	n (%)	89 (100,0)	39 (97,5)	47 (94,0)	17 (37,8)	*0,001**
	Present	n (%)	0 (0,0)	1 (2,5)	3 (6,0)	28 (62,2)	
Neurological Examination	Absent	n (%)	72 (80,9)	34 (85,0)	46 (92,0)	38 (84,4)	*0,381
	Present	n (%)	17 (19,1)	6 (15,0)	4 (8,0)	7 (15,6)	

aPearson Chi-Square Test **p<0,01

ly higher than in the CRPP, lateral, and medial incision groups (p=0.001, p=0.001, p=0.001, p<0.01). In addition, scarring in the medial incision group was determined to be significantly higher than in the CRPP group (p=0.045, p<0.05) (Table 2).

In the neurological examination made in the emergency orthopedics clinic, when the patient presented after the trauma, the rate of nerve damage was 6.2% (n:14), with injury to the anterior interosseous branch of the median nerve seen in 4 (1.7%) cases, injury to the posterior interosseous branch of the radial nerve in 5 (2.2%) and injury to the ulnar nerve in 5 (2.2%). Of the patients who underwent surgery with no preoperative neurological deficit, ulnar nerve damage developed postoperatively (iatrogenic) in 20 cases.

The distribution of pin tract infection of the groups is given

in Table 3. All patients who developed pin tract infection were dressed and followed up with antibiotic treatment.

Subcutaneous migration of the K-wires used during surgery was seen at the rate of 10.2%. There was no statistically significant difference between the groups in terms of subcutaneous migration of the pin(p>0.05) (Table 3). Therefore, there was no reduction loss in any of our patients due to the pin subcutaneous migration.

The treatment results of the patients were evaluated according to the incision type. The distribution of functional and cosmetic results of the groups according to Flynn criteria is given in Table 3. No statistically significant difference was determined between the groups in respect of cosmetic and functional factors (p>0.05) (Table 3).

Non-union and malunion were not observed in any of the

Table 3: Complications and treatment results of the groups

			Incision				P
			CRPP (n=89)	Lateral (n=40)	Medial (n=49)	Posterior (n=45)	
Pin tract infection	Absent	n (%)	82 (92.1)	35 (87.5)	49 (98.0)	43 (95.6)	^b 0.221
	Present	n (%)	7 (7.9)	5 (12.5)	1 (2.0)	2 (4.4)	
Subcutaneous pin migration	Absent	n (%)	78 (87.6)	37 (92.5)	47 (94.0)	39 (86.7)	^b 0.546
	Present	n (%)	11 (12.4)	3 (7.5)	3 (6.0)	6 (13.3)	
Flynn Criteria Cosmetic Factors	Poor	n (%)	7 (7.9)	1 (2.5)	1 (2.0)	0 (0.0)	^b 0.178
	Fair	n (%)	6 (6.7)	6 (15.0)	1 (2.0)	4 (8.9)	
	Good	n (%)	3 (3.4)	0 (0.0)	2 (4.1)	1 (2.2)	
	Excellent	n (%)	73 (82.0)	33 (82.5)	45 (91.8)	40 (88.9)	
Flynn Criteria Functional Factors	Poor	n (%)	0 (0.0)	2 (5.0)	5 (10.2)	3 (6.7)	^b 0.133
	Fair	n (%)	3 (3.4)	2 (5.0)	3 (6.1)	1 (2.2)	
	Good	n (%)	2 (2.2)	1 (2.5)	1 (2.0)	1 (2.2)	
	Excellent	n (%)	84 (94.4)	35 (87.5)	40 (81.6)	40 (88.9)	
Myositis Ossificans	Absent	n (%)	87 (97.8)	37 (92.5)	50 (100.0)	38 (84.4)	
	Present	n (%)	2 (2.2)	3 (7.5)	0 (0.0)	7 (15.6)	
Displacement direction of the distal part	AL	n (%)	3 (3.4)	1 (2.5)	3 (6.0)	2 (4.4)	
	AM	n (%)	4 (4.5)	2 (5.0)	2 (4.0)	2 (4.4)	
	PL	n (%)	21 (23.6)	8 (20.0)	14 (28.0)	14 (31.1)	
	PM	n (%)	61 (68.5)	29 (72.5)	31 (62.0)	27 (60.0)	

^bFisher Freeman Halton Test
 Not: AL: Anterolateral; AM:Anteromedial; PL:Posterolateral; PM:Posteromedial

patients. Myositis ossificans was observed in 12 (5.3%) patients overall, in 2 (2.2%) of the CRPP group, in 3 (7.5%) of the lateral incision group, in 7 (15.6%) of the posterior incision group, and in no cases of the medial incision group. In 9 of the patients who developed myositis ossificans, as no functional restriction was observed, no surgical procedure was applied, and the myositis ossificans was seen to be resorbed in all of these patients in 18-24 weeks. In 3 patients who developed functional restriction, excision was applied in the 8th month (Table 3).

No statistically significant difference was determined between the incision type groups regarding the rates at which restriction was seen in flexion, extension, pronation, and extension ($p>0.05$).

DISCUSSION

Supracondylar humerus fractures are the most frequently

seen fractures of the elbow in childhood, and many approaches are used in treatment. Although closed reduction with percutaneous pinning (CRPP) has been the most preferred approach in surgical treatment in recent years, by approaching the elbow with a lateral, medial, anterior, or posterior incision, supracondylar humerus fractures can be surgically treated. However, there is no consensus in the literature about which incision to use in open reduction.¹⁰⁻¹⁵

In all the current study patients, closed reduction was attempted first under fluoroscopy guidance, and percutaneous pinning was attempted, and for those where reduction could not be achieved under fluoroscopy, open surgical treatment was applied. In the total 224 patients in this study, neurological deficit was seen in 15.1%, angular deformity (cubitus varus) in 8.9%, scarring (keloid) in 2.2%, subcutaneous pin migration in 14.2%, vascular complica-

tions in 0.4%, pin tract infection in 6.6%, myositis ossificans in 5.3%, and compartment syndrome in 0.4%. These treatment results were seen to be consistent with previous findings in the literature.

In several studies, neurological complications in supracondylar humerus fractures have been reported at rates of 10%-20%.^{10,13,15} While the radial nerve was previously reported to be the most commonly injured, Spinner et al. reported for the first time in 1969 that the anterior interosseous nerve was the most commonly injured nerve in extension type supracondylar humerus fractures.⁴ In a study by Lyons et al., it was reported that lesions were observed mostly in the median nerve (58.9%), followed by the radial nerve (26.4%), and at the lowest rate in the ulnar nerve (14.7%), and that 80% of the medial nerve injuries were to the anterior interosseous nerve.¹⁶

The neurological deficit recovered in all the patients in the current study, and no additional surgical procedure was applied. The most frequent damage seen preoperatively and postoperatively was to the ulnar nerve at a mean of 11.1%. It has been reported in the literature that iatrogenic ulnar nerve damage can be seen at the rate of 2%-3% associated with the application of K-wires.¹² In a series of 72 patients, Flynn et al. reported that postoperative ulnar nerve deficit was seen in only 1 case, which then spontaneously recovered in 6 weeks.¹⁷

There are extremely large differences between studies in respect of the rates of nerve damage. When it is considered that the most important reason for this could be patient compliance during the neurological examination, as the vast majority of the patients were very young children, this could be attributed to the fact that the neurological examination could not be evaluated more objectively. In the current study, no statistically significant difference was determined between the rates of cases with neurological deficits according to the incision type ($p>0.05$).

Non-union or malunion was not observed in any of the current study patients. In literature, pin tract infections have been reported to be seen at the rate of 1%-6% following CRPP in patients with supracondylar humerus fracture.^{10,18-20} In the current study, pin tract infection was determined at the rate of 6.6% of the whole patient group. In 12 patients who developed pin tract infection, antibiotic treatment was started in the early period. In four patients of these who did not respond to the treatment, the K-wires were removed in the 3rd postoperative week, then antibiotic therapy was continued, and successful results of the treatment were obtained. No statistically significant difference was determined between the patients according to incision type in respect of pin tract infection ($p>0.05$).

Cubitus varus deformity is an angular deformity seen after a shifted supracondylar humerus fracture. It was believed in the past that the deformity was not associated with defects originating from the growth plates. It is now known to be due to malunion due to not correcting internal rotation and medial tilt in the coronal plane of the distal fragment associated with inadequate reduction.^{10-12,21,22} In the current study evaluation made of the Baumann angle in the cases according to incision type, no statistically significant difference was determined between the rates of varus observed ($p=0.064$, $p>0.05$). However, according to the Baumann angle, the rate of varus was noticeably higher in the CRPP group patients compared to the other groups. No difference was determined between the groups regarding varus observed according to the carrying angle ($p>0.05$). This was attributed to the greater comfort and better reduction following open surgery compared to the CRPP procedure.

No statistically significant difference was determined between the cases according to incision type regarding the rates of valgus according to Baumann angle ($p>0.05$). In 3 patients who developed an advanced degree of varus deformity, the angular and functional correction was achieved with supracondylar dome osteotomy.

It has been reported in the literature that myositis ossificans can develop following CRPP and ORIF and is due to aggressive manipulation during exercise.^{11,12} It has also been stated that myositis ossificans is a very rarely seen complication and generally spontaneously resolves within 1-2 years. In the current study, myositis ossificans was seen in 12 (5.3%) patients, 9 of whom had no functional restriction, so no surgical procedure was applied, and spontaneous recovery was observed during follow-up. In the three patients with functional restriction, excision was applied in the 8th month, followed by single-dose radiotherapy.

Another complication that has not been greatly discussed in the literature is the subcutaneous migration of the K-wires used in surgery. In the current study, subcutaneous K-wire migration was determined at the rate of 10.2%, and no significant difference was determined between patients according to incision type ($p>0.05$). In 15 patients aged >5 years with subcutaneous pin migration, the K-wires were removed under local anesthesia, and in 8 patients, the K-wires were removed under general anesthesia. As subcutaneous migration of the K-wire is seen at a not inconsiderable rate, it should be considered a very important complication as it requires a second surgical intervention.

In the literature scan performed for this study, it was seen that there was no mention of scarring (keloid), which is one of the cosmetic problems seen in patients following surgical treatment of supracondylar humerus fractures. In the current study, a statistically significantly higher rate of scarring was observed in patients applied with posterior incision, compared to the CRPP patients and those in the lateral and medial incision groups ($p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.001$, $p<0.01$). No surgical treatment was applied to any of the patients who developed scarring during the follow-up period, all were referred to the plastic surgery department, and although surgery was recommended for six patients, the parents of the patients rejected surgery. Var-

ious medical treatments were applied to the remaining 26 patients. Although the scar tissue did not create functional restriction, severe cosmetic problems can develop, and these can be considered to create psychological problems, especially as the patients reach adolescence. The posterior approach should be avoided as far as possible to prevent this complication.

According to incision types, the patients' treatment results were evaluated, and no significant difference was determined between the patients according to incision types regarding cosmetic and functional factors ($p>0.05$). Therefore, there is a need for studies evaluating clinical results with groups with a higher number of cases.

The weakest aspects of our study; 1) our patients who were operated on with anterior incision were not included in our study due to insufficient number, 2) the number of patients who underwent open reduction for different reasons is high.

In conclusion, in respect of the treatment results, as there was no statistically significant difference in the Flynn criteria, although the treatment results of surgery applied with a posterior incision were much better, as there was an increased rate of scarring, medial and lateral incisions should be preferred rather than a posterior incision.

This study was approved by the Ethics Committee of İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Training and Research Hospital (Date: 03.06.2014, Approval number: 8951330/1009/22).

Disclosure statement

The author affirms there are no conflicts of interest and the author has no financial interest related to the material of this manuscript.

References

1. Holt JB, Glass NA, & Shah AS. Understanding the epidemiology of pediatric supracondylar humeral fractures in the United States: identifying opportunities for intervention. *Journal of Pediatric Orthopaedics* 2018;38(5), 245-51.
2. Hanlon CR, & Estes JWL. Fractures in childhood—a statistical analysis. *The American Journal of Surgery* 1954;87(3), 312-23.
3. Cramer KE, Green NE, & Devito DP. Incidence of anterior interosseous nerve palsy in supracondylar humerus fractures in children. *Journal of Pediatric Orthopaedics* 1993;13(4), 502-5.
4. Spinner M, & Schreiber SN. Anterior interosseous-nerve paralysis as a complication of supracondylar fractures of the humerus in children. *JBJS* 1969;51(8), 1584-90.
5. Wendling-Keim DS, Binder M, Dietz HG, & Lehner M. Prognostic Factors for the Outcome of Supracondylar Humeral Fractures in Children. *Orthopaedic surgery* 2019;11(4), 690-7.
6. Choi PD, Melikian R, & Skaggs DL. Risk factors for vascular repair and compartment syndrome in the pulseless supracondylar humerus fracture in children. *Journal of Pediatric Orthopaedics* 2010;30(1), 50-6.
7. Minkowitz B, & Busch MT. Supracondylar humerus fractures. Current trends and controversies. *The Orthopedic clinics of North America* 1994;25(4), 581-94.
8. Kwok IHY, Silk ZM, Quick TJ, Sinisi M, MacQuillan A, & Fox M. Nerve injuries associated with supracondylar fractures of the humerus in children: our experience in a specialist peripheral nerve injury unit. *The Bone & Joint Journal* 2016; 98(6), 851-6.
9. Takahara M, Sasaki I, Kimura T, Kato H, Minami A, & Ogino T. Second fracture of the distal humerus after varus malunion of a supracondylar fracture in children. *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 1998; 80(5), 791-7.
10. Omid R, Choi PD, & Skaggs DL. Supracondylar humeral fractures in children. *JBJS* 2008; 90(5), 1121-32.
11. Hyatt BT, Schmitz MR, & Rush JK. Complications of pediatric elbow fractures. *Orthopedic Clinics* 2016; 47(2), 377-85.
12. DeFrancesco CJ, Shah AS, Brusalis CM, Flynn K, Leddy K, & Flynn JM. Rate of open reduction for supracondylar humerus fractures varies across pediatric orthopaedic surgeons: a single-institution analysis. *Journal of Orthopaedic Trauma* 2018; 32(10), 400-7.
13. Koudstaal MJ, de Ridder VA, de Lange S, & Ulrich C. Pediatric supracondylar humerus fractures: the anterior approach. *Journal of orthopaedic trauma* 2002; 16(6), 409-12.
14. Baydar ML, Aydoğan N, Kırdemir V, Solakoğlu C, Gür E. Çocuk Humerus Suprakondiler Kırıklarında Tedavi Prensipleri ve Sonuçları. *Hacettepe J Ortop Surgery* 1993; 3:124-9.
15. Kumar R, Malhotra R. Medial approach for operative treatment of the widely displaced supracondylar fractures of the humerus in children. *J Orthop Surgery* 2000; 8(2):13-8.
16. Lyons ST, Quinn M, & Staniiski CL. Neurovascular injuries in type III humeral supracondylar fractures in children. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2000; 376, 62-7.
17. Flynn JC, Matthews JG, & Benoit RL. Blind Pinning of Displaced Supracondylar Fractures of the Humerus in Children: Sixteen Years' Experience With Long-Term Follow-Up. *JBJS* 1974; 56(2), 263-72.
18. Cheng JC, Lam TP, & Shen WY. Closed reduction and percutaneous pinning for type III displaced supracondylar fractures of the humerus in children. *Journal of orthopaedic trauma* 1995; 9(6), 511-5.
19. Skaggs DL, Cluck MW, Mostofi A, Flynn JM, & Kay RM. Lateral-entry pin fixation in the management of supracondylar fractures in children. *JBJS* 2004; 86(4), 702-7.
20. Boyd DW, & Aronson DD. Supracondylar fractures of the humerus: a prospective study of percutaneous pinning. *Journal of Pediatric Orthopaedics* 1992; 12(6), 789-94.
21. Mehlman CT, Strub WM, Roy DR, Wall EJ, & Crawford AH. The effect of surgical timing on the perioperative complications of treatment of supracondylar humeral fractures in children. *JBJS* 2001; 83(3), 323.
22. Kropelnicki A, Ali AM, Popat R, & Sarraf KM. Paediatric supracondylar humerus fractures. *British Journal of Hospital Medicine* 2019; 80(6), 312-6.

Araknoid Kistler ile İlişkili Subdural Hematomlar: İki Olgu Sunumu

Subdural Hematoma Associated with Arachnoid Cyst: Reported of Two

Mustafa Kaya, Davut Ceylan, Tibet Kaçıra

Department of Neurosurgery, Sakarya University Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Mustafa Kaya

Department of Neurosurgery, Sakarya University Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey 54010

T: +90 542 694 50 01

E-mail: mkaya2834@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 16.02.2021

Kabul Tarihi / Accepted : 06.07.2021

Orcid:

Mustafa Kaya: <https://orcid.org/0000-0001-5548-4944>

Davut Ceylan: <https://orcid.org/0000-0002-2056-2786>

Tibet Kaçıra: <https://orcid.org/0000-0003-4870-7550>

(Sakarya Tıp Dergisi / *Sakarya Med J* 2021, 11(3):669-674) DOI: 10.31832/smj.881421

Öz

Araknoid kistler, meninklerin intrakranial beyin parankimi dışında kalan konjenital malformasyonlardır. Birçoğu tesadüfen saptanırlar. Kafa travması sonrası subdural hematoma sebep olabilirler. Literatürde, araknoid kistler ile ilişkili subdural hematoma tedavisinde çeşitli cerrahi yöntemler önerilmiştir. Bunlar; burr hole ya da kraniotomi ile subdural hematoma boşaltılması, endoskopiyle kist fenestrasyonu ve subdural hematoma boşaltılması, burr hole ya da kraniotomiyle subdural hematoma boşaltılması sonrası kistoperitoneal şant takılmasıdır. En sık kullanılan uygulama burr hole ile subdural hematoma boşaltılmasıdır. Diğer tedavi seçenekleri burr hole ile subdural hematoma drenajının başarısız olduğu durumlarda önerilmektedir. Biz bu olgu sunumunda, burr hole ile subdural hematoma drenajı yaparak tedavi ettiğimiz iki hastamızın sonuçlarını bildirmek istiyoruz.

Anahtar kelimeler

Araknoid kist; Subdural hematoma; Burr hole drenajı

Abstract

Arachnoid cysts are congenital malformations of the meninges located outside the intracranial brain parenchyma. Many of them are detected by chance. They can cause subdural hematoma after head trauma. Various surgical methods have been proposed in the literature in the treatment of subdural hematoma associated with arachnoid cysts. These methods are; Subdural hematoma evacuation with burr hole or craniotomy, cyst fenestration and subdural hematoma evacuation by endoscopy, cystoperitoneal shunt insertion after subdural hematoma evacuation with burr hole or craniotomy. The most common application among these methods is subdural hematoma evacuation with burr hole. Other treatment options are recommended in cases where subdural hematoma drainage fails with burr hole. In this case report, we would like to report the results of our two patients who we treated by draining subdural hematoma with burr hole.

Keywords

Arachnoid cyst; Subdural hematoma; Burr hole drain

GİRİŞ

İntrakranial araknoid kistler yaygın olarak orta fossada yerleşen beyin omurilik sıvısı (BOS) ya da BOS benzeri berrak sıvı içeren konjenital ekstraaksiyal lezyonlardır.¹ İntrakranial kitlelerin yaklaşık olarak %1 ini oluştururlar.²⁻⁵ Araknoid kistlerin neden orta fossada daha sık olduğu tam olarak bilinmemektedir ve çoğu asemptomatiktir. Genellikle kafa travması ya da diğer nedenler için çekilen kranial bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) ile insidental olarak tanı konur. Orta fossa araknoid kistlerin (AK) bazıları baş ağrısı, nöbet ya da intrakranial kanamaya sebep olmaktadır.¹ AK komplikasyonlarından biri de kronik subdural hematomdur (KSDH).^{3,5-7} AK ile ilişkili KSDH'lar travmaya bağlı ya da travma tanımlanmasa da yaşlılarda ve infantlarda daha sık, büyük çocuklarda ve erişkinlerde daha az görülür.

KSDH ile ilişkili AK lerde kanama mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, kanamaya kist içerisindeki sıvının veya kist duvarını çevreleyen damarların sebep olduğu söylenmektedir.⁵⁻⁷ Bazı yazarlar dura ve araknoid membran arasındaki yapıya vurgu yapsalar da operasyon sırasında hematomdan dolayı tam olarak kanamanın nereden kaynaklandığını bulmak mümkün olmamaktadır.

AK'ler ile ilişkili KSDH'da literatürde yazarların çoğu sadece subdural hematom (SDH) drenajını önerirken, bazı yazarlar da AK'lere de müdahale etmeyi öneriyorlar. Biz bu çalışmamızda sadece SDH drenajı ile tedavi ettiğimiz AK ile ilişkili SDH'ı olan iki çocuk olgumuzu paylaşıyoruz.

Olgu sunumları

Hastaların hepsine tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin olarak ayrıntılı bilgi verildi ve hastalardan yazılı, imzalı izin belgesi alındı.

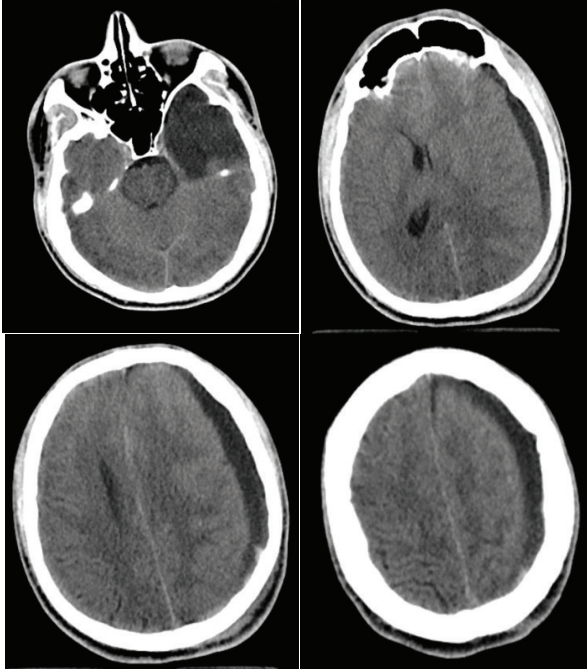
Olgu 1

19 yaş erkek hasta motorsiklet kazası nedeniyle kafa travması sonrası baş ağrısı gelişmesi sonucu acil servise başvurdu. Çekilen kranial BT'de sol frontotemporo-pariyetal

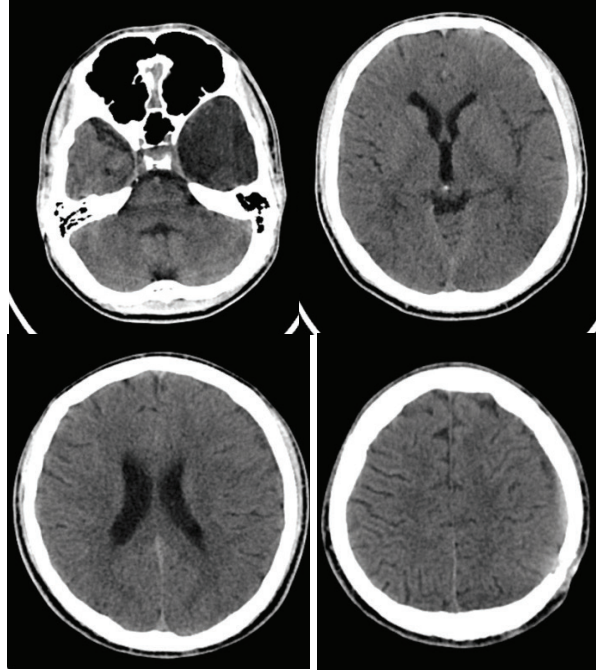
bölgeye açılan ve sol orta fossayı tamamen dolduran, 1cm orta hat şiftine yol açan Galassi Tip 2 araknoid kist izlendi (Şekil 1a). Nörolojik muayenesinde baş ağrısı dışında patoloji izlenmeyen hastanın, kanama diatezi açısından yapılan INR, PT, APTT ve kanama zamanı testleri normal sınırlarda izlendi. Baş ağrısı azalan ve kontrol kranial BT'de değişiklik olmayan hasta taburcu edilerek takibe alındı. Takibinin 15. gününde baş ağrısı, bulantı, kusma ve bilinç bulanıklığı ile tekrar tarafımıza başvuran hastaya yapılan kranial BT görüntülemesinde subdural aralıktaki araknoid kistin kanadığı ve subakut-kronik subdural hematoma dönüştüğü izlendi (Şekil 1b). Hastanın başvuru sırasında bilinci uykuya meyilli, GKS:13, sağ hemiparezisi mevcuttu. Sol frontal ve pariyetal bölgelere açılan iki adet burr hole ile SDH boşaltıldı. Postop yapılan kontrol kranial BT'de orta hat şiftinin düzeldiği, hematomun boşaltıldığı izlendi (Şekil 1c). Ameliyat sonrasında hasta; bilinci açık, oryantasyonu tam ve sağ hemiparezisi tamamen düzelmiş olarak taburcu edildi.

Olgu 2

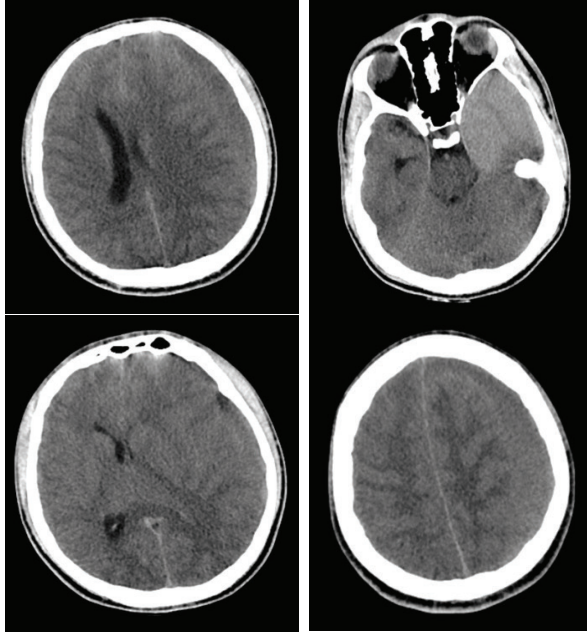
7 yaş erkek hasta acil servise nöbet geçirme şikâyeti ile getirildi. Travma öyküsü saptanmayan hastaya yapılan kranial BT ve MR'da sol frontotemporo-pariyetal bölgeye açılan yaygın septalarla birbirinden ayrılan KSDH'la ilişkili Galassi Tip 3 araknoid kist izlendi (Şekil 2a). Hastanın nörolojik muayenesinde bilinci açık, oryantasyonu tam, patolojik olarak da sağ hemiparezisi mevcuttu. Kanama diatezi açısından yapılan INR, PT, APTT ve kanama zamanı testleri de normal sınırlarda izlendi. Operasyona alınan hastaya sol frontal ve pariyetal bölgeye açılan iki adet burr hole ile SDH'u boşaltıldı. Ameliyat sonrası genel durumu ve motor defisiti düzeldi. Postoperatif 2. gününde yapılan kranial BT'de hematomun boşalmış olduğu gözlemlendi. Klinik olarak da sağ hemiparezisi tamamen düzelen hasta taburcu edildi.



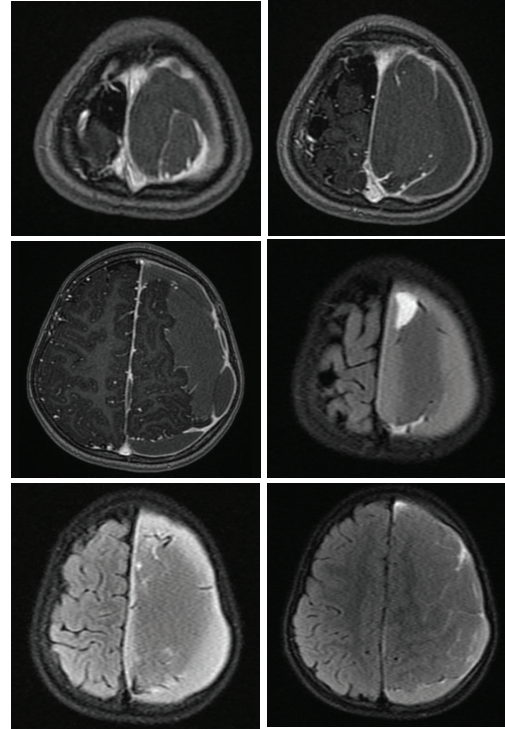
Şekil 1a: Olgu 1 travma sonrası ilk Kranial BT, sol temporal bölgede yerleşen AK in temporoparietal bölgede subdural alana rüptürü. Kist içeriği hipodens görünüyor.



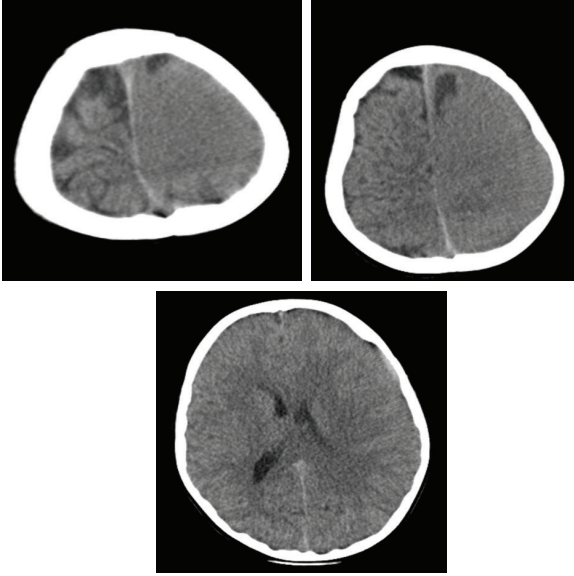
Şekil 1c: Olgu 1 Postop 1. ay Kranial BT. Sadece temporal bölgede kist sıvısının görülmesi. Hematomun tamamen rezorbe olduğu izlenmekte.



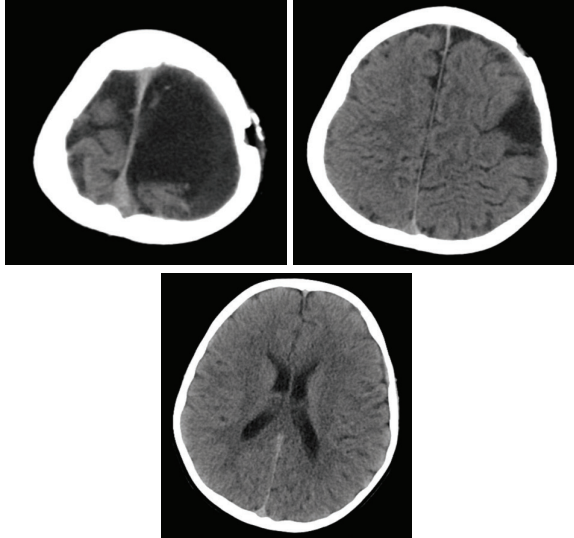
Şekil 1b: Olgu 1 Travma sonrası 15. gün Kranial BT de Şekil 1a'da görülen AK ve temporoparietal alana açılan sıvı içeriği hiper- izodens forma dönüştü.



Şekil 2a: Olgu 2 Nöbet sonrası çekilen Kranial MR



Şekil 2b: Olgu 2 Nöbet sonrası çekilen Kranial BT



Şekil 2c: Olgu 2 Postop 1. ay çekilen Kranial BT

TARTIŞMA

AK'ler, içi BOS ya da BOS benzeri sıvıyla dolu, duvarları araknoid membranlardan oluşan konjenital ekstra aksial (beyin parankimi dışında kalan) intraaraknoidal kistlerdir.³ Sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte en yaygın kabul gören görüş, BOS akımı tarafından ilk perimedüller ağır subaraknoid boşluğa bölünmesi sırasında anormal gelişiminin olduğu düşünülmektedir.⁹

AK'ler en sık orta fossada izlenir ve tüm intrakranial kitlelerin %1'ni oluşturur. Asemptomatik olan AK'lere travma ve baş ağrısı gibi şikayetler nedeniyle çekilen kranial BT-MR ile insidental olarak tanı konulmaktadır. Semptomatik olan AK'li hastalar ise yaygın olarak kafa içi basıncının artmasına bağlı baş ağrısı, bulantı, kusma ve bilinç bozukluğu sebebiyle hastaneye başvurmaktadırlar. Semptomatik olan AK'lerin tanısı da semptomatik olmayan AK'ler gibi kranial BT-MR ile konmaktadır.

AK'lerin en sık komplikasyonu KSDH gelişmesidir.⁷ SDH ile ilişkili AK ilk kez 1938 yılında Davidoff ve Dyke tarafından tarif edilmiştir. AK'li hastalarda yıllık SDH oluşması %1 olduğu söylene de birçok AK'li hastaya kranial BT-MR çekilmediği için tanı konulamadığı düşünülmektedir. Parsch ve arkadaşları (ark.) subdural hematoma ve efüzyonu olan 658 hasta arasında 16 (%2,4)'sının AK ile ilişkili olduğunu tespit etmiştir.

Page ve ark. AK ile ilişkili SDH sebebini iki teoriyle açıklamıştır.⁵ Birinci teori kist duvarındaki köprü venlerinin yırtılmasıyla oluşan kanama; ikincisi ise travmayı takiben normal beyin kompliansından daha az olan AK membranının yırtılması sonucu meydana gelen kanamadır.

Mori ve ark. AK'ler, subdural alanda boşluğa neden olup, komşu serebral venleri desteksiz bırakırlar. Desteksiz kalan venler kafa travmalarından sonra yırtılarak SDH oluşmasına sebep olur. AK'lerin orta fossada sık olmasını, orta fossada hem subdural boşluğun geniş olması hem de köprü venlerinden zengin olması açıklamaktadır.

AK ile ilişkili SDH tanısı kranial BT-MR ile konulmaktadır.^{3,10} Kranial MR'da T1 de AK'ler izointens SDH hiperintens görülmektedir. Ameliyat sonrası takipte de kranial BT ve MR bize kistin boyutu ve kanamanın takibi hakkında bilgi verir. Bizde hastalarımıza kranial BT-MR ile tanı koyduk. Bizim birinci olgumuzun ilk başvurusunda, kranial BT'sinde sol temporal bölgedeki izodens görünümlü AK'in rüptüre olup, sol paryetal bölgeye açıldığı ve orta

hat şifti oluşturduğu izlenmiştir. İkinci başvurusunda kranial BT'de ilkinden farklı olarak sol temporal bölgeden paryetal bölgeye açılmış olan kist içeriğinin görüntüsü kanama ile uyumlu olan izo-hiperdense dönüştüğü tespit edilmiştir. Hasta taburcu olduktan sonra yapılan kontrol BT'de sadece temporal bölgede hipodens görünümlü kist içeriği gözlemlendi.

AK ile ilişkili SDH tedavisinde farklı seçenekler olup bunlar; burr hole ya da kraniyotomi ile SDH boşaltılması, endoskopiyle kist fenestrasyonu ve SDH boşaltılması, burr hole ya da kraniyotomiyle SDH boşaltılması sonrası kistoperitoneal şant takılmasıdır.^{3,10} Tedavide en sık kullanılan ve çoğu yazarın önerdiği uygulama burr hole ile SDH boşaltılmasıdır. Diğer tedavi seçenekleri burr hole ile SDH drenajının başarısız olduğu durumlarda önerilmektedir.¹⁰ Bizim hastalarımızdan birini motosiklet kazasına bağlı kafa travması sonrası yatırdık. AK kanama olmadan subdural aralığa açıldığı için öncelikle takip ettik. Takibinin 15. gününde ikinci bir travma olmadan subdural bölgede kanama gelişti. Hastanın kanaması 2 adet burr hole ile hematoma drenajı yapılarak tedavi edildi (Şekil 1c). Diğer hastamızda travma tespit edilmedi. Orta fossa yerleşimi olmayan sol frontoparyetal yerleşimli SDH, sol frontal ve paryetal bölgeye 1'er adet burr hole açılıp hematoma drenajı yapılarak tedavi edildi (Şekil 2c). Hematom drenajından sonra yapılan kontrol BT'de sol frontal yerleşimli AK tespit edildi.

Bazı çalışmalar AK boyutlarının burr hole ile SDH drenajı sonrası küçüldüğünü göstermektedir.³ Bizim iki hastamızda da erken takip olduğu için kontrollerinde küçülme yoktu.

Literatür taraması incelendiğinde 2011-2020 yılları arasında 49 hastaya yapılan tedavi yaklaşımları tablo 1'de özetlenmiştir. Buna göre hastaların kliniği SDH'a bağlıysa öncelikle burr hole ile drenaj yapılması önerilmiştir (49 hastanın 29'u bu şekilde tedavi edilmiş). Hastaların klinik durumuna sadece SDH değil, AK'ler de etki ediyorsa (özel-

likle bası etkisi oluşturuyorsa) bu durumlarda kraniyotomi, kist fenestrasyonu, membran rezeksiyonu, kistoperitoneal şant takılması gibi tedavi seçenekleri uygulanabilmektedir (49 hastanın 16'sı bu şekilde tedavi edilmiştir). Bizde AK ile ilişkili SDH'ı olan 2 vakamızı burr hole yoluyla drene ederek tedavi ettik.

SONUÇ

AK ile ilişkili KSDH'lu hastaların kliniği çoğu zaman SDH'a bağlıdır. Bu durumda AK'e müdahale etmeden burr hole ile SDH drenajı yapmak hem yeterli hem de minimal invaziv bir yaklaşımdır.

Kaynaklar

1. Pradilla G, Jallo G. Arachnoid cysts: case series and review of the literature. *Neurosurg Focus*. 2007; 22: E7.
2. Czernicki T, Marchel A, Nowak A, Bojarski P. Arachnoid cyst of the middle cranial fossa presented as subdural hematomas. *Neurol Neurochir Pol*. 2005; 39(4): 328-334.
3. Domenicucci M, Russo N, Giugni E, Pierallini A. Relationship between supratentorial arachnoid cyst and chronic subdural hematoma: Neuroradiological evidence and surgical treatment. *J Neurosurg*. 2009; 110: 1250-1255.
4. Gunduz B, Yassa MI, Ofluoglu E, Ekinci B, Erdogan U, Asilturk M, Toplamaoglu H. Two cases of arachnoid cyst complicated by spontaneous intracystic hemorrhage. *Neurol India*. 2010; 58(2): 312-315.
5. Page A, Paxton RM, Mohan D. A reappraisal of the relationship between arachnoid cysts of the middle fossa and chronic subdural haematoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987; 50: 1001-1007.
6. Bilginer B, Onal MB, Oguz KK, Akalan N. Arachnoid cyst associated with subdural hematoma: report of three cases and review of the literature. *Childs Nerv Syst*. 2009; 25:119-124.
7. Wester K, Helland CA. How often do chronic extra-cerebral haematomas occur in patients with intracranial arachnoid cysts? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79:72-75.
8. Hopkin J, Mamourian A, Lollis S, Duhaime T. The next extreme sport? Subdural hematoma in a patient with arachnoid cyst after head shaking competition. *British Journal of Neurosurgery*. 2006; 20(2): 111-113.
9. Rengachary SS, Watanabe I, Brackett CE. Pathogenesis of intracranial arachnoid cysts. *Surg Neurol*. 1978; 9: 139-144.
10. Ibarra R, Kesava PP. Role of MR imaging in the diagnosis of complicated arachnoid cyst. *Pediatr Radiol*. 2000; 30: 329-331.

Çocuklarda Nadir Görülen Diyafragma Evantrasyonu

Rarely Seen Diaphragmatic Eventration in Children

Öner Özdemir¹, Taha M. Daştan²

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji-Allerji BD, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sakarya

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ass. Dr. Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sakarya, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Öner Özdemir

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk İmmünolojisi Ve Alerji Hastalıkları Bölümü, Adnan Menderes Cad., Sağlık Sok. No: 195 Adapazarı, Sakarya, Türkiye

T: +90 264 444 54 00 E-mail: ozdemir_oner@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 20.03.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 11.06.2021

Orcid:

Öner Özdemir <https://orcid.org/0000-0002-5338-9561>

Taha M. Daştan <https://orcid.org/0000-0002-3825-7827>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(3):675-679) DOI: 10.31832/smj.706814

Öz

Konjenital diyafragma evantrasyonu nadir görülen bir hastalık olup, klinisyen hekimlerce ayırıcı tanısı uygun şekilde yapıldıktan sonra gerekirse cerrahi tedavi uygulanan bir hastalıktır. Beş gündür produktif öksürük ve son 2 aydır geceleri yarım saatte bir uyanma şikâyeti ile çocuk polikliniğine başvuran 10 aylık erkek hasta sunulmaktadır. Hastanın dış merkezde çekilen akciğer grafisinde diyafragma elevasyonu görülmesi üzerine çocuk allerji ve immünoloji polikliniğine getirildi. Özgeçmişinde doğum sonrası 1. gününde morarma öyküsü ile yenidoğan yoğunbakım ünitesinde 2 gün takip edilme öyküsü mevcut. Son 2 aya kadar herhangi bir şikâyeti olmamış. Akciğer tomografisi ve batin ultrasonu ile herniasyon, subdiyaframatik kitle ve tümöral oluşum dışlandı. Yenidoğan dönemindeki grafisine de ulaşılan hastaya konjenital diyafragma evantrasyonu tanısı konuldu. Asemptomatik seyrettiğinden cerrahi düşünülmüdü ve takip önerildi. Nadir görülen bu olgu farkındalığı artırmak amacıyla burada sunulmaktadır.

Anahtar kelimeler diyafragma; eventrasyon; kronik öksürük; dispne.

Abstract

Congenital diaphragm eventration is a rare disease which can be surgically treated if necessary, after it is differentially diagnosed by clinicians. A 10-month-old male patient presented to outpatient pediatric clinic with a complaint of productive cough for five days and waking half-hourly for two months is presented. Patient was taken to pediatric allergy and immunology clinics after his chest x-ray taken by an outside center showed a diaphragm elevation. There was a cyanosis on the first day of birth and 2-days-follow-up at intensive care unit in his past medical history. Patient had no complaints until two months ago. With the chest tomography and abdominal ultrasonography, herniation, subdiaphragmatic mass and tumoral mass was ruled out. Having reached the chest x-ray of his neonatal period, the patient was diagnosed as congenital diaphragm eventration. As it was asymptomatic, surgery was not considered and follow-up was suggested. This rare case is presented here to increase awareness.

Keywords diaphragma; eventration; chronic cough; dyspnea

GİRİŞ

Diyafragma evantrasyonu, kostodiyafragmatik bütünlüğün sağlam olmasına rağmen kas tabakası iyi gelişmemiş diyafragmanın kalıcı yükselmesi (elevasyonu) olarak tanımlanabilir.¹⁻³ Sıklıkla sol tarafta görülüp genellikle rastgele tespit edilir ve tanısı kolaydır.⁴ Etiyolojisinde konjenital (doğuştan) nedenler veya edinsel (akkiz) frenik sinir paralizisi suçlanır. Diyafragma evantrasyonu nadir olup, görülme sıklığı %0.05 civarındadır.⁵

Konjenital olan tipinde diyafragmanın kas tabakası ile ri derecede atrofik iken, frenik sinir zedelenmesine bağlı olan edinsel tipinde kas kitlesi normale yakındır. Edinilmiş frenik sinir paralizisi örneğin kalp cerrahisi veya toraks tüpü takılması sırasında oluşabilir.³ Konjenital diyafragma evantrasyonunda ise intrauterin enfeksiyon düşünülür.¹ Sitomegalovirüs enfeksiyonu bilateral diyafragma evantrasyonuna neden olmakla birlikte konjenital kardiyak ve renal anomaliler de buna eşlik edebilir.^{3,4}

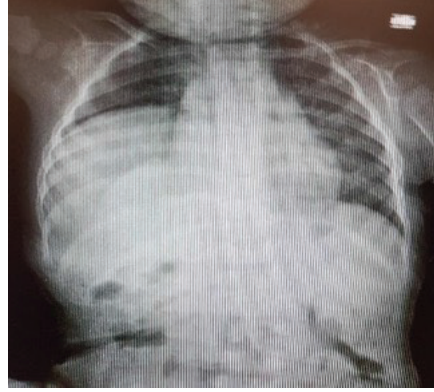
Olgu serilerinden elde edilen veriler diyafragma evantrasyonu olan hastalarda klinik bulguların asemptomatikten şiddetli solunum sıkıntısına kadar gidebilen geniş bir yelpazede dağıldığını göstermektedir.⁶⁻⁸ En ağır vakalarda, solunum yetmezliği mekanik ventilasyon gerektirebilir. Bölgesel akciğer kompresyonu ve ateletazi nedeniyle tekrarlayan alt lob bronkopnömonisi riski de artmıştır.⁷⁻⁹

Burada, konjenital diyafragma evantrasyonuna bağlı uzun süren öksürük şikâyeti olan hastamız nadir görülen bir bulguya sahip olduğundan sunulmaktadır.

OLGU

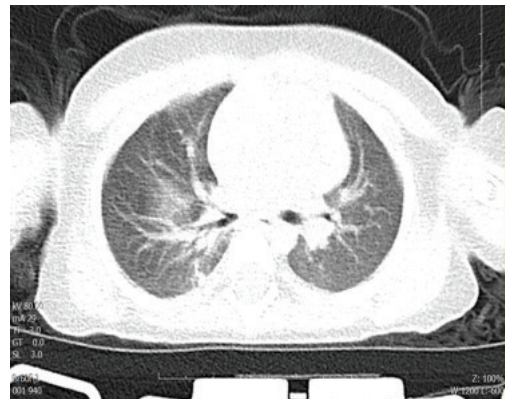
10 aylık erkek hasta 5 gündür süren öksürük ve gece uyuyamama şikâyeti ile çocuk uzmanına başvurmuştu. Çekilen posteroanterior (PA) akciğer grafisinde sağ hemidiyafragmada elevasyon görülmesi üzerine tarafımıza yönlendirilmişti (resim 1). Hasta geldiğinde genel durumu iyi, fizik muayenesi normaldi. Hastanın tartısı 9kg (40.p), boyu 71cm (26.p)di. Dinlemekle akciğerler bilateral eşit hava-

lanıyor ve ral-ronküs yoktu. Oksijen saturasyonu(%98) ve dakika solunum sayısı (26/dak), normal sınırlarda idi.



Resim 1. Başvuru anındaki tek taraflı evantrasyonun görüntüsü

Kardiyak sistem ve batin muayenesi normaldi. Hastanın rutin biokimya testleri ve TORCH için bakılan antikorlar negatifti. PA akciğer grafisinde sağ diyafragmada hemielevasyon görüldü ve hepatik apse ve tümoral kitleleri dışlamak için tüm batin ultrasonu istendi. Subdiyafragmatikapse veya kitle oluşumu görülmedi. Hastanın çekilen kontrastsız akciğer tomografisinde diyafragma komşuluğundaki akciğer parankiminde minimal pasif ateletaziler görülmekle birlikte bronşiyal havalanma normal olarak değerlendirildi (resim 2). Kontrastsız kesitlerde üst batın organlarında gross patoloji görülmedi.



Resim 2. Diyafragma komşuluğundaki bronşiyal havalanmanın görüntüsü

Hastanın ayrıntılı öyküsü alındığında ise doğduktan birkaç saat sonra morarma nedeni ile yenidoğan yoğun bakımda 3 gün takip edildikten sonra taburcu edildiği öğrenildi. Yenidoğan yoğun bakımda çekilen röntgenine ulaşıldığında ise orada da aynı şekilde sağ hemidiyafragmanın eleve olduğu görüldü (resim 3). Üç aylıkken kasık fıtığından opere olan hastanın son 2 aydır başlayan geceleri 30 dakikada bir uyanma öyküsü olduğu öğrenildi. Hastanın PA akciğergrafisi ve akciğer bilgisayarlı tomografisi çocuk cerrahisine danışıldığında ise diyafragma evantrasyonunun asemptomatik olduğu ya da bu hastada daha ciddi semptomlara yol açmadığı sürece takip edilmesi önerildi. Olgu sunumu için aileye bilgi verilerek onam alındı.



Resim 3. Yenidoğan döneminde sağ hemidiyafragmada görülen evantrasyon

TARTIŞMA

Bebeklerdeki diyafragma evantrasyonu sık görülmeyen bir hastalıktır. Bu hastalık diyafragm kasının tamamının ya da bir kısmının fibroelastik dokuyla yer değiştirmesi sonucu oluşur. Bu da diyafragma ortasının daha ince ve mukavemetsiz olmasıyla sonuçlanır. Diafragma evantrasyonunun bebeklerdeki insidansını tespit etmek zordur, çünkü lezyon sadece semptomatik hastalarda tanımlanır ve etkilenen bazı bebekler yıllar boyunca asemptomatik kalabilirler.

Diafragma evantrasyonu; yukarıda bahsedildiği gibi, konjenital veya edinsel (atrofi vb.) nedenlerle olabilir. Konjenital evantrasyon diyafragm kasının yetersiz gelişiminden veya frenik sinirin olmamasından kaynaklanır. Diafragmatik kasın tamamının ya da bir kısmının yerine fibroelastik doku geçmiştir.¹⁰⁻¹¹ Diafragma, devamlılığını ve kosta kenarlarıyla bağlantılarını korur. Bununla birlikte zayıflamış diyafragma karın içi basıncının etkisiyle toraks içine yer değiştirerek akciğerlere bası yapar

ve solunumu zorlaştırabilir. Vakaların üçte ikisinde segmental defektler görülür ve en sık sağ hemidiyafragm etkilenir.^{6,7} Konjenital evantrasyon izole olabilmekle birlikte bazen hipoplastik akciğer, yarık damak, konjenital kalp hastalığı, situs inversus veya ürogenital anomaliler gibi gelişimsel anormallikler evantrasyona eşlik edebilir.^{6,7,12} Hastamızda yapılan fizik muayene, ultrasonik ve bilgisayarlı tomografik değerlendirmelerde ek patoloji saptanmamıştır.

Edinilmiş evantrasyonun en sık sebebi ise frenik sinir zedelenmesine bağlı diyafragma paralizisidir. Frenik sinir zedelenmesi, travmatik doğum ya da konjenital kalp hastalığı için yapılan cerrahiden kaynaklanabilir. Edinilmiş evantrasyonda sağ ve sol hemidiyafragma eşit oranda etkilenir.^{6,7,12} Hastamızda doğum travması ya da cerrahi girişim yapılmadığından edinilmiş değil intrauterin enfeksiyone bağlı olmayan konjenital evantrasyon düşünülmüştür. Literatürle uyumlu olarak sağ tarafta saptanmıştır.

Bebeklerde evantrasyon solunum sıkıntısı ve beslenme güçlüğü ile kendini gösterir. Semptomlar yenidoğan döneminde ve sonrasında herhangi bir yaşta başlayabilir. Önemli derecede diyafragma evantrasyonu olan bebek ve çocuklarda akut kalp, akciğer, mide ve barsak semptomları oluşabilir. Böyle durumlarda erken tanının hayati değeri vardır.¹³⁻¹⁵ Semptomların ciddiyetinde ne kadar erken ortaya çıktığı önemlidir. Büyük çocuklarda atelektazi, efor dispnesi olabileceği gibi iştahsızlık, kusma gibi nonspesifik

bulgular da görülebilir. İleri yaşlarda hastalarda supin (sırt üstü) pozisyonunda yatma solunum sıkıntısına neden olabilir ve hatta hastalar bu sebeple oturma pozisyonunda uymak zorunda kalabilirler. Hastamızda aralıklı seyreden öksürük olmasına karşın solunumu rahattı. Sistem muayeneleri normal olmakla birlikte iştahı ve kilo alımı yaşınagöre normaldi. Yatarken yarım saatte bir sık sık uyanma öyküsü olan hastanın takibi önerildi.

Tanı çoğunlukla hastalarda PA akciğer grafisinde tesadfen diyafragmanın yüksek bulunmasıyla konur. Önemli olan bu evantrasyonun hastanın mevcut şikayetlerine neden olup olmadığının ayırt edilmesidir. Standart PA akciğer grafisinde sağ hemidiyafragmanın sola göre 2 cm yüksek olması normal kabul edilmektedir ancak bundan fazla olanyüksekliklerde evantrasyon ayırıcı tanıları yapılmamıştır. Paradoksal diyafram hareketleri evantrasyona işaret eder ve bu bulgu floroskopi veya toraks ultrasonu ile gösterilebilir. Bu yüksekliğe neden olabilecek diyafram altı abse veya torasik tümörler tomografi ile elimine edilmelidir. Hastamızda yenidoğan döneminde ve yeni çekilen PA akciğer grafilerinde sağ diyafragma sola göre 3-4 cm yüksek tespit edilmiştir. Batın ultrasonu ve akciğer tomografisi ile tümöral oluşum, apse ve diyafragma herniasyonu dışlanmıştır.

Ayırıcı tanıda öncelikli olarak hemidiyafragma yüksekliği ile seyreden konjenital diyafragma herniasyonu düşünülmelidir. Ancak lateral akciğer grafisi ile diyafragmatik bağlantıların yerinde olduğu gösterilerek herni ve evantrasyon ayrımı yapılabilir. Eğer kardiyomediastinal kayma veya torakstaki barsak dokusu nedeniyle grafi ile ayırım yapılamazsa toraks ultrasonu ile karın içine çıkıntı yapan barsakların herni kesesine mi yoksa evantrasyona mı bağlı olduğu anlaşılabilir. Eğer tüm görüntülemelere rağmen herni ve evantrasyon ayrımı yapılamazsa ameliyethanedoğrudan görüntüleme ile tanı konulur.¹⁶ Atelektaziler de diyafragma yüksekliğine yol açmakla birlikte atelektaziler diyafragmayı kendi tarafına çekerken evantrasyonda karşı tarafa doğru itilir. Vakamızda herniasyon akciğer tomog-

rafisi ile dışlandı. Mediasten kayması görülmedi.

Cerrahi endikasyon kararında; gastrik volvulus gibi ciddi gastrointestinal komplikasyonlar, solunum desteği gerektiren (CPAP, mekanik vantilatör) konjenital defektler, yetersiz besin alımı ve tekrarlayan pnömoni olması önemlidir.¹⁷⁻¹⁸ Hastada hiçbir şikâyete yol açmaya evantrasyonlar için cerrahi tedavi gerekmez. Bu hastalarda tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve gastrointestinal semptomlar yoksas ve ciddi mediasten kayması tespit edilemiyorsa cerrahi tedaviye gerek yoktur.¹⁹ Hastalarda cerrahi tedavi endikasyonu oluşursa bu durumda da en sık başvuru olan tedavi yöntemi plikasyondur. Plikasyonla tidal volüm artırılarak diyafragma da stabil hale getirilmektedir. Paradoksal solunum engellenerek solunum mekaniği de böylelikle düzeltilmiş olur. Hastamızdaki diyafragma evantrasyonu uykuyu bozmasına rağmen, ciddi düzeyde semptomatik olmadığından cerrahi müdahale düşünülmüdü.

Sonuç olarak; çocuklarda insidental olarak tespit edilen diyafragma evantrasyonunda ayrıntılı bir anamnez alınarak bu durumun komorbiditeye neden olup olmadığını anlamak önemlidir. Hastadaki diyafragma yüksekliğinin ayırıcı tanısını doğru şekilde yaparak bu yüksekliğin evantrasyona mı yoksa apse veya tümöral oluşuma mı bağlı olduğu doğru tedavi yönlendirimi açısından gereklidir. Cerrahi lüzumu halinde ise minimal invazif girişimle yapılacak olan plikasyon yöntemi ile hasta konforu sağlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Başaklar C. Konjenital diyafram hernileri. 16. Bölüm, Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları I. Cilt, 1th ed. Palme Yayıncılık, 2006:273-300.
2. Ackerman KG, Vargas S O, Wilson JA, et al. Congenital diaphragmatic defects: proposal for a new classification based on observations in 235 patients. *Pediatr Dev Pathol* 2012; 15:265-74.
3. Özkan S. Diyafram evantrasyonu ve cerrahi tedavisi. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, 2014; 88-98.
4. Işık AF, Yalçınkaya İ, Kurnaz M. Erişkinlerde diyafragma yükselmeleri; cerrahi gerekli mi? *Van Tıp Dergisi* 2002; 9:33-7.
5. Chin EF, Lynn RB. Surgery of eventration of the diaphragm. *J Thorac Surg* 1956; 32:6-14.
6. Wayne ER, Campbell JB, Burrington JD, Davis WS. Eventration of the diaphragm. *J Pediatr Surg* 1974; 9:643-651.
7. Wu S, Zang N, Zhu J, et al. Congenital diaphragmatic eventration in children: 12 years' experience with 177 cases in a single institution. *J Pediatr Surg* 2015; 50:1088-92.
8. Deslauriers J. Eventration of the diaphragm. *Chest Surg Clin N Am* 1998; 8: 315-30.
9. París F, Blasco E, Cantó A, et al. Diaphragmatic eventration in infants. *Thorax* 1973; 28: 66-72.
10. Bisgard JD. Congenital eventration of the diaphragm. *J Thorac Surg* 1947; 16: 484-91.
11. Reed JA, Borden DL. Eventration of the diaphragm. *Arch Surg* 1935; 31:30-64
12. Smith CD, Sade RM, Crawford FA, Othersen HB. Diaphragmatic paralysis and eventration in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91:490-7.
13. Shah-Mirany J, Schmitz GL, Watson RR. Eventration of the diaphragm. Physiologic and surgical significance. *Arch Surg* 1968; 96:844-50.
14. Caffey J. *Pediatric X-ray Diagnosis* (5th ed.). Chicago: Year Book, 1967. P. 214.
15. Stephenson RH, Hopkins WA. Volvulus of the stomach complicating eventration of the diaphragm. *Am J Gastroenterol*. 1964; 41:225-34.
16. Karmazyn B, Shold AJ, Delaney LR, et al. Ultrasound evaluation of right diaphragmatic eventration and hernia. *Pediatr Radiol* 2019; 49:1010-1017.
17. Obara H, Hoshina H, Iwai S, et al. Eventration of the diaphragm in infants and children. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76:654-8.
18. Kizilcan F, Tanyel FC, Hiçsönmez A, Büyükpamukçu N. The long-term results of diaphragmatic plication. *J Ped Surg* 1993; 28:42-4.
19. Doğruyol H. Çocukluk Çağındaki Diyafram Patolojileri. *Bulletin of Thoracic Surgery (Toraks Cerrahisi Bülteni)*. 2013, 4(4):230-45.

DRESS Syndrome After Lamotrigine Use in An Epilepsy Patient: A Case Report

Epilepsi Hastasında Lamotrijin Kullanımından Sonra DRESS Sendromu:
Bir Olgu Sunumu

Muhammet Mesut Nezir Engin¹, Özlem Kaya¹, Hacer Efnan Melek Arsoy¹,
Serdar Pop¹, Öner Özdemir²

¹ Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Sakarya

² Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı Sakarya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Muhammet Mesut Nezir Engin

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Adapazarı/Sakarya

T: +90 264 444 54 00

E-mail: doktormesut@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 29.01.2021 Kabul Tarihi / Accepted : 26.05.2021

Orcid:

Muhammet Mesut Nezir Engin <https://orcid.org/0000-0002-0874-6857>

Özlem Kaya <https://orcid.org/0000-0002-0901-981X>

Hacer Efnan Melek Arsoy <https://orcid.org/0000-0002-9812-5447>

Serdar Pop <https://orcid.org/0000-0002-9833-728X>

Öner Özdemir <https://orcid.org/0000-0002-5338-9561>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(3):680-686) DOI: 10.31832/smj.706814

Bu çalışma 17. Uludağ Kış Pediatri Kongresinde bildiri olarak sunulmuştur.

Öz

DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) sendromu ilaca bağlı akut bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur. DRESS sendromu; ateş, deri döküntüsü, lenfadenopati, hematolojik anormallikler (eozinofili, atipik lenfositler), iç organ (karaciğer veya diğer) tutulumu ile karakterize olarak morbidite ve mortaliteye neden olabilir. DRESS sendromuna en sık neden olan ilaçlar antikonvülzanlar, dapson, sülfonamidler, allopurinol ve minosiklidir. Klinik bulgular genellikle sorumlu ilacın başlamasından 1-7 hafta sonra gelişir, bu süre üç aya kadar uzayabilir. Ölüm oranının % 10'lara kadar ulaştığını ve en önemli ölüm nedeninin karaciğer yetmezliği olduğunu bildiren makaleler vardır. DRESS sendromu için tanı kriterleri RegiSCAR grubu tarafından oluşturulmuştur. Bu yazıda lamotrijin tedavisi sonrası DRESS sendromu gelişen bir çocuk olgusu sunularak güncel tanı ve tedavi yaklaşımları ile ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler antikonvülсан ilaç; DRESS sendromu; lamotrijin

Abstract

DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) syndrome is an acute drug-induced hypersensitivity reaction. DRESS syndrome can cause morbidity and mortality, characterized by fever, skin rash, lymphadenopathy, hematological abnormalities (eosinophilia, atypical lymphocytes), internal (liver or other) organ involvement. Drugs that most commonly cause DRESS syndrome are anticonvulsants, dapsone, sulfonamides, allopurinol and minocycline. Clinical findings usually develop 1-7 weeks after the initiation of the responsible drug, this period may extend up to three months. There are reports stating that the mortality rate reaches up to 10%, and the most important cause of mortality is liver failure. Diagnostic criteria for DRESS syndrome have been established by the RegiSCAR group. In this article, a pediatric case who developed DRESS syndrome after lamotrigine treatment was presented, and the literature on current diagnosis and treatment approaches was reviewed.

Keywords anticonvulsant drug; DRESS syndrome; lamotrigine

INTRODUCTION

DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) syndrome is an acute drug-induced hypersensitivity reaction. DRESS syndrome can cause morbidity and mortality, characterized by fever, skin rash, lymphadenopathy, hematological abnormalities (eosinophilia, atypical lymphocytes), internal (liver or other) organ involvement. The clinical situation observed with the use of the anticonvulsant drug hydantoin and its derivatives was named as “hydantoin hypersensitivity” in the 1940s. In 1988, it was named as “anticonvulsant hypersensitivity syndrome” to describe the symptoms associated with various aromatic anticonvulsant drugs (phenytoin, phenobarbital, primidone, carbamazepine, etc.). Bacquet et al. first named DRESS syndrome as acronym in 1996.¹⁻³

Drugs that most commonly cause DRESS syndrome are anticonvulsants, dapsone, sulfonamides, allopurinol and minocycline. DRESS syndrome due to aromatic anticonvulsant drugs usually occurs during the first exposure to the drug. The risk of developing DRESS syndrome during the first or second drug prescribing period is estimated at 1-4.5 cases/10000. Clinical findings usually develop 1-7 weeks after the initiation of the responsible drug, this period may extend up to three months. There are publications stating that the mortality rate reaches up to 10%, and the most important cause of mortality is liver failure. Diagnostic criteria for DRESS syndrome have been established by the RegiSCAR group (Table 1).⁴

In this article, a pediatric case who developed DRESS syndrome after lamotrigine treatment was presented, and the literature on current diagnosis and treatment approaches was reviewed.

CASE REPORT

A 13-year-old male patient was admitted to the pediatric emergency department with fever, anorexia and widespread skin rash. In his physical examination, his general condition was moderate, his body temperature was 39 °C,

lymphadenopathy in the submandibular region and widespread maculopapular erythematous rashes were present on the whole body except his face (Figure 1). Other system examinations were normal. In the medical history of the patient, it was learned that he had been followed up for epilepsy for three years, used valproic acid treatment, and lamotrigine treatment was added after a convulsion two weeks ago. In laboratory examinations; hemoglobin 12.6 g/dl, leukocyte 6000/mm³, platelet 88000/mm³, in differential counts: neutrophil 58%, lymphocytes 19.5% (8% atypical lymphocytes), eosinophils 7%, monocytes 12.4%, and total eosinophil count was 424/mm³. In biochemical tests; AST 147 IU/L, ALT 113 IU/L, total bilirubin 0.54 mg/dl, INR 1.3, APTT 29.9, prothrombin time 13.2 second and CRP 13 mg/L were detected. Complete urinalysis was normal. Urea, blood urea nitrogen and electrolytes were within normal limits. Antinuclear antibody, blood culture and serology for HAV/HBV/HCV were negative. Abdominal ultrasonography showed normal findings. The total score of the patient, (fever: 0, enlarged lymph nodes: 1, skin rash suggesting DRESS: 1, skin rash is present in > 50% of body surface area: 1, liver involvement: 1, hematological involvement: 1 and complete recovery after >15 days: 1) who was evaluated according to the RegiSCAR scoring system, was determined as 6, and a diagnosis of “definite” DRESS syndrome was made (Table 1).⁵ The patient was admitted to the pediatric service for further follow-up and treatment with a pre-diagnosis of DRESS syndrome. Lamotrigine treatment was discontinued, supportive treatment and methylprednisolone (2 mg/kg/day) treatment was initiated. Antihistamine treatment was not given, as it could trigger the convulsion. On the 3rd day of the follow-up, the patient whose general condition improved, fever regressed, oral intake was good, rashes started to decrease, thrombocytopenia regressed and other findings regressed was decided to be discharged. In the outpatient clinic follow-up, it was observed that his rashes completely disappeared on the 17th day, and clinical and laboratory findings returned to normal. Signed informed consent was obtained from the family so that the medical

Score	-1	0	1	2	Our case
Fever $\geq 38,5$ °C	No/U	Yes			0
Enlarged lymph nodes		No/U	Yes		1
Eosinophilia		No/U			0
Eosinophils			0.7-1.49x 10 ⁹ L ⁻¹	≥ 1.5 x 10 ⁹ L ⁻¹	
Eosinophils, if leucocytes <4 x 10 ⁹ L ⁻¹			%10-%19.9	\geq %20	
Atypical lymphocytes		No/U	Yes		0
Skin involvement					
Skin rash extent (% body surface area)		No/U	> 50%		1
Skin rash suggesting DRESS	No	U	Yes		1
Biopsy suggesting DRESS	No	Yes/U			
Organ involvement*					
Liver		No/U	Yes		1
Kidney		No/U	Yes		0
Lung		No/U	Yes		0
Muscle/heart		No/U	Yes		0
Pancreas		No/U	Yes		0
Other organ		No/U	Yes		1
Resolution ≥ 15 days	No/U	Yes			0
Evaluation of other potential causes					
Antinuclear antibody					
Blood culture					
Serology for HAV/HBV/HCV					
Chlamydia/mycoplasma					
If none positive and ≥ 3 of above negative			Yes		1
Total score					6

U, unknown/unclassifiable; HAV, hepatitis A virus; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus. * After exclusion of other explanations: 1, one organ; 2, two or more organs. Final score < 2, no case; final score 2–3, possible case; final score 4–5, probable case; final score > 5, definite case.

Hospitalization
Reaction suspected to be drug related
Acute skin rash
Fever above 38°C
Enlarged lymph nodes at at least two sites
Involvement of at least one internal organ
Blood count abnormalities
Lymphocytes above or below the laboratory limits
Eosinophils above the laboratory limits (in percentage or absolute count)
Platelets below the laboratory limits
The presence of 3 or more findings other than the first two findings is required.

information and photographs of the patient could be used.



Figure 1. Widespread maculopapular rash observed in the patient.

DISCUSSION

A child patient admitted to the pediatric emergency service with fever and rash should be evaluated in terms of infection, allergic and rheumatological diseases. Pathogens of infectious disease, drug use history, history of exposure that may cause allergies and vaccine history should be questioned. Among infectious causes, rubeola, rubella, parvovirus B19, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, human herpes virus-6 and -7 (HHV-6 and -7) infections should be considered in the differential diagnosis. Systemic lupus erythematosus, juvenile dermatomyositis, juvenile idiopathic arthritis, Kawasaki disease and Henoch Schonlein purpura among rheumatologic diseases should be considered in the differential diagnosis. Sepsis and neoplastic diseases (lymphoma, leukemia, hypereosinophilic syndrome) are also included in the differential diagnosis of DRESS syndrome. Allergic reactions are divided into two main types: immediate and delayed onset. DRESS syndrome is considered as a type 4 hypersensitivity reaction among non-immediate drug reactions, and type 2 helper T cells play a role in the pathogenesis.⁵

DRESS syndrome is a rare and life-threatening delayed type drug hypersensitivity reaction in childhood. Although DRESS syndrome is defined as a delayed type drug hypersensitivity reaction, its etio-pathogenesis is not fully known yet. Lymphocyte activation, eosinophilia, viral fac-

tors [especially HHV-6, HHV-7, EBV, HIV reactivations], and enzyme defects related to drug metabolism are among the factors held responsible in the etio-pathogenesis. Aromatic anticonvulsants (phenytoin, phenobarbital, carbamazepine, primidone, lamotrigine) metabolized by cytochrome p450 are converted into non-toxic metabolites by epoxide hydroxylase enzyme. A defect in this enzyme combined with other factors is thought to cause the DRESS syndrome. Therefore, it is safer not to choose aromatic anticonvulsants in patients with DRESS syndrome who may need antiepileptic treatment later.⁶ In our case, lamotrigine treatment, which is an aromatic anticonvulsant, was started two weeks before the symptoms.

The drugs most commonly reported to cause DRESS syndrome are aromatic anticonvulsants (phenobarbital, phenytoin, primidone, carbamazepine, lamotrigine), less frequently other anticonvulsants (valproic acid, ethosuximide), dapson, sulfonamides and allopurinol. In addition, other drugs reported to cause DRESS syndrome very rarely; some antibiotics and antiviral drugs (minocycline, abacavir, nevirapin, piperacillin, cidofovir, tazobactam, etc.), some anti-inflammatory drugs (naproxen, piroxicam, diclofenac, etc.), gold salts and angiotensin-converting enzyme inhibitors (enalapril, captopril). Especially vancomycin is one of the drugs recently blamed in DRESS etiology.⁶ Our case had a history of using valproic acid for three years and lamotrigine for the last two weeks. Lamotrigine was started in our case and we considered it as the causative agent of DRESS syndrome because it is in the aromatic group. Various skin rashes were reported in 16.5% of children using lamotrigine. Valproic acid inhibits the metabolism of lamotrigine, thus increasing the risk of lamotrigine-related reactions when used together.⁷ In our case, lamotrigine treatment was added when convulsions were observed while using valproic acid treatment, and our patient developed DRESS syndrome. Therefore, in epilepsy patients receiving valproic acid treatment, when convulsions cannot be controlled, a drug other than lamotrigine should be preferred as the second antiepileptic.

It has been reported that epicutaneous patch testing with anticonvulsant drugs is useful and safe for detecting anticonvulsant drugs that induce DRESS syndrome and to determine safe alternative drugs.⁸

When we look at the clinical findings in DRESS syndrome, fever, rash, lymphadenopathy, hematological abnormalities (lymphocytosis, eosinophilia), hepatosplenomegaly and hepatitis can be seen. Pulmonary (interstitial pneumonia), renal, cardiac (myocarditis) and neurological (encephalitis) system involvements can also be seen in DRESS syndrome. It should be kept in mind that systemic involvements may occur weeks after the onset of the disease. The most important cause of mortality in DRESS syndrome is liver failure. Skin lesions range from diffuse maculopapular rash to erythroderma, rarely Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrosis are seen. In the study of the RegiSCAR group, 117 patients with DRESS syndrome were defined between 2003 and 2009, and it was reported that the skin rash in these cases was generally monomorphic maculopapular and less commonly as morbilliform erythema and erythrodermia.⁹ Our case had liver involvement (AST/ALT elevation), hematological (thrombocytopenia) involvement and maculopapular rash.

Among the laboratory findings that can be detected in DRESS syndrome, various hematological abnormalities (eosinophilia, leukocytosis, atypical lymphocytes, anemia, thrombocytosis, thrombocytopenia, etc.) are detected in 50-95%. Eosinophilia, atypical lymphocytes, and leukocytosis can be seen at rates reaching 95%, 67% and 95%, respectively.⁹ Our patient had borderline eosinophilia and thrombocytopenia.

The RegiSCAR study group is a working group that conducts prospective research to establish the follow-up and diagnostic criteria for Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCAR) with a large and multinational registry system in Austria, France, Germany, Israel, Italy and the Netherlands. Inclusion criteria were established by the

RegiSCAR group to identify possible DRESS syndrome cases in order to provide a consensus in diagnosis (Table 2). A scoring system was created by the RegiSCAR group for the confirmation of DRESS syndrome. In the DRESS syndrome scoring system; <2 is evaluated as "no case", 2-3 "possible case", 4-5 "probable case" and > 5 "definite case" (Table 1).² In our patient, it was evaluated as 6 and "definite case" according to the scoring system.

Suspected drug should be stopped first in the treatment of DRESS syndrome. In the consensus report published by the French Dermatology Association; topical corticosteroids, moisturizers and H1-antihistamines in the absence of severe symptoms, prednisolone 1 mg / kg / day in the presence of severe symptoms (five-fold increase in transaminases, hemophagocytosis, pneumonia, cardiac involvement, visceral involvement) and multidisciplinary evaluation; in the presence of life-threatening findings (bone marrow failure, hemophagocytosis, renal failure, respiratory failure, encephalitis, severe hepatitis), 0.5-2 g/kg/dose IVIG; in the presence of severe symptoms with major viral reactivation, steroid, antiviral agents and/or IVIG combination is recommended. In severe cases, it has been reported that generally good results are obtained by administering IVIG treatment at doses of 0.5-2 g/kg/day for one to four days. There is also some evidence that the addition of intravenous N-Acetyl cysteine to the treatment prevents the progression of liver damage.^{9,10} In our case, lamotrigine was discontinued and methylprednisolone (1 mg/kg/day) and supportive therapy were given due to severe hepatitis and/or thrombocytopenia. Antihistamine treatment was not given because it might trigger the convulsion. IVIG treatment was planned if the patient's clinical condition deteriorated, but the patient recovered with the treatments given.

In conclusion, although viral infections are considered primarily in cases of suddenly rising fever, rash, hematological abnormalities and liver involvement, the drugs used recently should be questioned in terms of DRESS syndrome.

When DRESS syndrome is considered, the suspected drug should be discontinued immediately. Although DRESS syndrome is similar to infectious diseases with a benign course, it is vital to consider in the differential diagnosis as it may have a mortal course. Therefore, we think that our article will contribute to the awareness of physicians about DRESS syndrome.

References

1. Flippis R, Soldevila-Matias P, Fazio PD, Guinart D, Fuentes-Durá I, Rubio JM, et al. Clozapine-related drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a systematic review. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020;13(8):875-883.
2. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: Does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2007;156:609-11.
3. Ozdemir O. Development of antiepileptic hypersensitivity syndrome after phenytoin treatment. *Turk J Pediatr*. 2010; 52(1):111-2.
4. Kano Y, Ishida T, Hirahara K, et al. Visceral Involvements and Long-term Sequelae in Drug-induced Hypersensitivity Syndrome. *Med Clin N Am* 2010; 4: 743-59.
5. Criado PR, Criado RFJ, Avancini JM, Santi CG. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)/DrugInduced Hypersensitivity Syndrome (DIHS): a review of current concepts. *An Bras Dermatol* 2012; 87: 435-449
6. O'Meara P, Borici-Mazi R, Morton AR, Ellis AK. DRESS with delayed onset acute interstitial nephritis and profound refractory eosinophilia secondary to vancomycin. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011;7:16.
7. Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int*. 2006; 55(1): 1-8.
8. Peyrière H, Dereure O, Breton H, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol*. 2006; 155(2): 422-8.
9. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, et al. RegiSCAR study group. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol* 2013;169:1071-80.
10. Moling O, Tappeiner L, Piccin A, Pagani E, Rossi P, Rimenti G, et al. Treatment of DIHS/DRESS syndrome with combined N-acetylcysteine, prednisone and valganciclovir-a hypothesis. *Med Sci Monit* 2012;18:57-62.

Eagle Sendromu: İki Olgu Sunumu

Eagle Syndrome: Report of Two Cases

Mehmet Güven¹, Halil Elden¹, Ebru Mihriban Güven^{2,3}, Fatih Turan¹

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz ve Baş-Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

² Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Yüksek Okulu, Sakarya, Türkiye

³ Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Anatomi Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Halil Elden

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz ve Baş-Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı, Korucuk Mahallesi, 54290, Adapazarı/ Sakarya/ Türkiye

T: 90 537 775 30 25 E-mail: eldenhalil@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 21.12.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 11.06.2021

Orcid:

Mehmet Güven <https://orcid.org/0000-0002-3665-2428>

Halil Elden <https://orcid.org/0000-0002-6306-4357>

Ebru Mihriban Güven <https://orcid.org/0000-0002-9743-2867>

Fatih Turan <https://orcid.org/0000-0002-5389-8243>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(3):687-692) DOI: 10.31832/smj.844107

Öz

Eagle Sendromu stiloid proses ile ilişkili bir ağrı sendromudur. Hastalarda tekrarlayan boğaz ağrısı, disfaji, boğazda yabancı cisim hissi ve o tarafa yansıyan kulak ağrısı gibi şikayetler oluşturur. Ayırıcı tanıda atlanabilmesi nedeniyle çoğu zaman hastalara yanlış tanı konulmasına sebep olur. Tanısında uyumlu bir öykü ve görüntüleme yöntemlerinin birlikteliği önemlidir. Tedavisinde medikal tedavi seçenekleri olsa da cerrahi tedavi ön plandadır. Kliniğimizde transoral teknik uygulanarak cerrahi tedavisi gerçekleştirilen iki hasta literatür bilgisi ışığında sunulmuştur.

Anahtar kelimeler Eagle sendromu; Uzamış stiloid proses; Farenjit

Abstract

Eagle Syndrome is a pain syndrome associated with the styloid process. It causes complaints such as recurrent sore throat, dysphagia, foreign body sensation in the throat and ear pain reflected on that side. Because it can be missed in the differential diagnosis, it often causes the patients to be misdiagnosed. A compatible history and imaging methods are important in diagnosis. Although there are many medical treatment options, surgical treatment is at the forefront. Two patients who underwent surgical treatment using the transoral technique in our clinic are presented within the knowledge of the literature.

Keywords Eagle syndrome; Styloid process; Pharyngitis

GİRİŞ

Eagle Sendromu(ES), anormal uzun yapıda olan stiloid proçesinin(SP) semptomatik olması ya da stilohyoid ligament kalsifikasyonu ile karakterizedir. “Stilalji” tanımlamasıyla bir ağrı sendromu olarak 1937 yılında iki tonsillektomize hastaya ait vaka sunumu ile Dr. Watt Eagle tarafından tanımlandığında boğaz ağrısı, disfaji, globus hissi, otalji gibi birçok servikofasiyal semptomun birlikteliği olarak değerlendirilmiştir.^{1,2}

SP kafa tabanından başlayan, giderek incelen bir yapıdır, temporal kemiğin mastoid proçesinin anterior ve medialinde bulunur. Embriyolojik olarak 2. brankial arktan, Reichert kartilajından meydana gelmektedir. Origosu bu proçes olan üç kas ve iki ligament vardır ve bu kas ve ligament grubu ‘Riolan’ın buketi’ olarak adlandırılır. Bu yapılar stilofaringeus kası, stiloglossus kası, stiohyoid kas ile stilohyoid ligament ve stilomandibuler ligamenttir. SP, lateralde parotis gland ile sarılıdır. Nervus fasialis ve a.carotis eksterna ile yakın komşuluğu bulunur. Fossa palatinada, faringeal duvarın posteriorunda, a.corotis eksterna ve a.carotis interna arasında seyredir.³

Eagle, çalışmalarında normal SP uzunluğunu 2,5 ile 3 cm olarak kabul etmiştir.^{1,2} 2,5 cm’den uzun olan SP’ nin komşu olduğu karotid arter, lingual ve fasiyal arter, internal jugüler ven; fasiyal sinir, aksesuar sinir, hipoglossal sinir, vagus ve glossofaringeus gibi önemli arter ve sinir yapılarına kompresyon oluşturarak semptom verebileceği düşünülmüştür.⁴

İlk tanımlandığında SP elongasyonunun toplumda görülme sıklığı % 4 olarak bildirilmiştir. Ancak hastaların çoğu asemptomatiktir ve hastaların yalnızca %4’ ünde semptomlar görülür. ES kadınlarda daha sık görülmektedir ve genellikle ligament elastisitesinin azaldığı 40 yaş üstü kişilerde görülür.⁵

ES bir dışlama tanısıdır ve tanı koyulabilmesi için ilk önce şüphelenilerek bu durumun akla gelmesi gerekir. Uzun SP

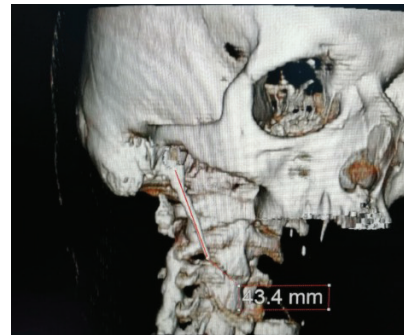
tanısında altın standart bilgisayarlı tomografi(BT) görüntülemidir. Üç boyutlu ya da konik ışın BT önemli veriler sunmaktadır.⁶

Çalışmanın amacı, kliniğimizde ES tanısı konan iki hastanın literatür bilgileri eşliğinde tartışılmasıdır.

VAKA TAKDİMİ

OLGU 1

Kırk yaşında erkek hasta KBB hastalıkları polikliniğine yaklaşık 3 aydır sağ tonsilla palatina üst kutupta devam eden ve yutkunurken artan ağrı şikayeti ile başvurdu. Hastanın eşlik eden yutma güçlüğü ve boğazda takılma hissi şikayeti mevcuttu. Anamnezinde daha önce travma öyküsü ya da geçirilmiş cerrahi öyküsü olmadığını belirtti. Yapılan KBB muayenesinde hasta palpasyon esnasında sağ tonsil üst kutupta dokunmakla ağrı oluştuğunu ifade etti. Hastaya üç boyutlu maksillofasial BT çekildi ve sağ SP yaklaşık 43,4 mm (Resim 1,2), sol SP yaklaşık 22,1 mm ölçüldü(Resim 2). Hastadan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı. Hastaya genel anestezi altında transoral teknikle SP rezeksiyonu planlandı. Soğuk teknikle sağ tonsillektomiyi takiben uzun SP tonsiller fossanın üst kutbunun lateralinde palpe edildi. Kas ve ligament yapıların diseksiyonu sonrasında ulaşılan en proksimalden SP rezeksiyonu yapıldı. İntraoperatif ve postoperatif takiplerinde hastada herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Çıkarılan SP 20 mm uzunluğundaydı (Resim 3). Hastanın ağrı yakınmaları postoperatif ikinci haftada iyileşti ve 1. yılda herhangi bir sorunla karşılaşılmadı.



Resim 1: Sağ stiloid proçes ~43,4 mm (normalden uzun)



Resim 2: Sağ ve sol stiloid süreç (sağ 43,4 mm; sol 22,1 mm)



Resim 3: Çıkarılan stiloid süreç yaklaşık 20 mm

OLGU 2

Kırk dokuz yaşında bayan hasta; kliniğimize başvurusundan önce boyunda şiddetli ağrı nedeniyle FTR polikliniğince tedavi ve takip edilmekteydi. Kulağına yayılan, orta şiddette, devamlı bir ağrı ile birlikte yutkunurken meydana gelen boğaz ağrısı nedeniyle kliniğimize başvurdu. Baş – boyun bölgesine yönelik geçirilmiş operasyon öyküsü olmayan hasta anamnezde herhangi ek bir özellik tariflemiyordu. Fizik muayenede göze çarpan tek özellik ağız içi palpasyonunda sağ tonsiller bölgede palpasyonun ağrılı olması idi. Yapılan 3 boyutlu BT tetkiklerinde SP sağ tarafta 42,1 mm; sol tarafta ise 21,3 mm uzunluğunda ölçüldü. Hastaya transoral yaklaşım ile uzun sağ SP eksizyonu planlandı. Hastadan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı. Genel anestezi altında klasik soğuk teknikle tonsillektomi sonrasında paratonsiller ven bağlanarak hemostaz sağlandı. Süperior konstriktör kas ve bukkofaringeal fasya gibi anatomik yapıların retrakte edilmesini takiben stiloid process ortaya konularak ulaşılabilen en proksimal kıs-

mından rezeke edildi. Postoperatif 5.yılda hastanın aktif yakınması gözlenmedi.

TARTIŞMA

SP embriyolojik olarak proksimalde timpanohyal kısım ve distalde stilo-hyal kısım olarak iki bölüme ayrılır. Doğumdan önce timpanohyal kısım ossifiye durumdadır; ancak stilo-hyal kısım kartilaj haldedir ve hyoid kemiğin küçük boynuzu ile stilo-hyoid ligament aracılığıyla bağlantılıdır. SP; stilo-hyoid ligament ve hyoid kemiğin küçük boynuzu stilo-hyoid kompleksi oluşturur.^{3,7}

SP' nin uzamasının patogenezi açıklamada bazı hipotezler mevcuttur. Bazı yazarlar stilo-hyal kısımda Reichert kırırdağından persiste kalan bir kartilajın varlığının SP' nin uzamasına neden olduğunu savunurken; stilo-hyoid ligamentin ossifikasyonu ya da stilomandibüler ligamentin origosundaki ossifikasyonun patogeneze sorumlu olabileceği teorileri öne sürülmüştür.⁸ Literatürde stilo-hyoid ligamentteki ossifikasyonun ailesel otozomal geçişli olduğunu gösteren ve ailenin üç kuşağında geçiş tespit edilen bir vaka bildirilmiştir.⁹ Bunun dışında patogeneze travmanın meydana getirdiği reaktif metaplazinin veya yaşa bağlı olarak gelişen inflamatuvar süreçlerin SP' nin uzamasında etkili oldukları düşünülmüştür.⁸

İnsanda SP'de uzama ilk defa 1652 yılında İtalyan bir cerrah olan Pietro Marchetti tarafından; stilo-hyoid ligamentin ossifikasyonunun bir sonucu olarak gösterilmiştir. SP' deki uzamanın ağrı nedeni olabileceğinin gösterilmesinden sonra 1872 yılında Weinlecher tarafından ağrı palpasyonu amacıyla SP' ye yönelik cerrahi tedavi başarıyla uygulanmıştır.^{1,10}

Eagle yapmış olduğu çalışmalarda SP ile ilgili olarak iki farklı hastalık tablosu tanımladı.² Bunlardan ilki tonsillektomi sonrasında meydana gelen yutmada ağrı ve güçlük, yabancı cisim hissi ve kulağa vuran ağrı ile seyreden klasik tipken; ikinci tip ise stilo-karotid sendrom olarak adlandırılır, internal ya da eksternal karotis arter ve perivasküler

sempatik liflerin sıkışması sonucu periorbital-parietal bölgede ağrı, görme bozuklukları, senkop, baş hareketiyle meydana gelen tinnitus ve boyunda ağrı meydana gelebilir.^{2,11} Tüm bu semptomların dışında literatürde vasküler kompresyon nedeniyle geçici iskemik atak ya da serebral iskemik ile ilişkili vakalar bildirilmiştir.¹² Çalışmamızdaki her iki olgunun da boğazda uzun süredir bulunan ve yutkunmakla artan, kulağa yansıyan ağrı şikayeti mevcuttu; baş ağrısı ya da görme ile ilgili bir şikayetleri bulunmuyordu.

Eagle, uzamış SP tanısının koyulmasında detaylı bir anamnezin dışında muayenede özellikle tonsillektomize hastalarda fossa tonsillarisin işaret parmağıyla palpasyonunu önermiştir ve hastanın palpasyon sırasında ağrıya artış tarifleyeceğini belirtmiştir.^{1,2} Palpasyon ile ilgili Verma ve ark.' ı bir sınıflama meydana getirmişlerdir.¹³ Bu sınıflamada SPin distal ucunun fossa tonsillarisin üst(1. derece), orta (2. derece), alt polde (3. derece) palpasyonuna göre derecelendirmiştir. 55 vakalık seride hastaların %54' ü ikinci derece tespit edilmiştir.¹³

Klasik sendromda hastalardaki asıl şikayetin tonsillektomi sonrası operasyon sahasındaki iyileşme ve skar dokularının mukozayı girmesi ve bu bölgedeki nöral-vasküler yapılarla baskı oluşturması sonucu olduğu savunulmuş; Fini ve ark.' nın çalışmasında buna paralel şekilde 11 hastanın 7 tanesinde tonsillektomi öyküsü mevcuttur.^{2,11} Fini ve ark. yine aynı çalışmalarında tonsillektominin zamanlamasının ve buna bağlı skar oluşumunun tamamlanmasının hastaların stiloidektomi sonrası remisyon durumlarında etkili bir faktör olduğunu belirtmişlerdir.¹¹ Buna karşın Prasad ve ark.' nın 58 hasta ile yapmış oldukları çalışmada tonsillektomi ile semptomlar arasında bağlantı kurulmamıştır.¹⁴ Kliniğimizde opere ettiğimiz her iki hastanın da herhangi bir cerrahi öyküsü yoktu.

SP uzunluğu daha önce birçok kadavra ve radyolojik çalışmanın konusu olmuştur. Moffat ve ark.' nın yaptığı ve 80 hastanın SP uzunluklarının postmortem incelemesini

içeren çalışmada ortalama SP uzunluğu 15,2 mm ile 47,7 mm (ortalama: 32,7 mm) arasında ölçülmüştür.¹⁰ İlgüy ve ark.'nın yapmış olduğu 860 hastanın panoramik grafisini içeren çalışmalarında uzun SP' ye sahip 32 hasta tespit edilmiş ve bu hastalardan 2 tanesinin semptom tarif ettikleri belirtilmiştir; çalışmalarında SP uzunlukları solda 16 – 47 mm arasındayken sağ taraf için 18 – 105 mm arasında ölçülmüştür.⁵ Üç Boyutlu BT yardımıyla Okur ve ark.' nın 100 hastada yaptıkları ölçümlerde ortalama SP uzunluğu sağ taraf için 40,7 ± 10.8 mm; sol taraf için 40,3 ± 10.9 mm olarak bulunmuştur.¹⁵ Bizim ilk olgumuzda ise 3 Boyutlu BT görüntülerinde SP uzunlukları ilk ve ikinci olguda sağ taraf için sırasıyla yaklaşık 43,4 mm ve 42,1 mm ölçülürken; sol taraf için sırasıyla 22,1 mm ve 21,3 mm olarak ölçüldü. Yapılan çalışmalar semptomların ortaya çıkmasında SPin yalnızca uzunluğunun değil; medial açılanmanın da önemli olduğunu vurgulamaktadır.^{15,16}

Hastaların şikayetleri medikal tedavi ya da cerrahi ile uzun SP'nin rezeksiyonuyla tedavi edilmektedir. Medikal tedavi seçenekleri içinde non-steroid antiinflatuvar ilaçlar öncelikle kullanılmaktadır. Antiinflatuvarlara ek olarak pregabalin;karbamezapin gibi antikonvülsanlar, amitriptilin gibi antidepresan tedaviler, lokal uzun etkili lidokain enjeksiyonları, steroid enjeksiyonları mevcuttur.^{6,17} Han ve ark.' ı ES'nin tedavisi için cerrahi tedaviyi kabul etmeyen bir hastasına oral gabapentin, tianeptin, tramadol ve asetaminofen tedavisi uygulanmış; buna ek olarak 1 mg triamsinolon/mepivakain enjeksiyonunu gerilim noktalarına ve tonsiller bölgeye lokal enjeksiyon uygulamıştır. Ayrıca 4 hafta boyunca haftalık olarak stellat ganglion blokajı uygulamıştır. Tedavi sonrası ikinci haftada ağrı palyasyonu sağlanmış ve üç aylık periyotta hastanın şikayetleri yinelenmemiştir.¹⁷ Medikal tedavi haricinde ağrı palyasyonu amacıyla fizik tedavi programları önerilmiştir.¹⁸ Ancak bu tedavilerin etkinlikleri cerrahi tedaviye kıyasla daha kısa ömürlüdür. Bu nedenle hastalığın kesin tedavi yöntemi halen cerrahi yaklaşımdır.¹

Cerrahi tedavide temel olarak transoral ve transservikal

yaklaşım mevcuttur. Her iki yaklaşımın da birbirine karşı üstünlükleri vardır; transoral yaklaşım ile boyunda skar meydana gelmemesi ve operasyon süresinin daha kısa olması bu yaklaşımın avantajlarıdır; kısıtlı görüş altında önemli yapıların hasarlanma riski ve derin boyun enfeksiyonu riski bu yaklaşımın temel dezavantajlarıdır. Eagle 1937 yılında sendromu tanımlarken sunduğu iki vakada da transoral yaklaşımı kullanmıştır.¹ Yavuz ve ark. transoral yaklaşım sonrasında meydana gelen ağrı ve komplikasyonları azaltmak amacıyla uyguladıkları modifikasyonda SP disseksiyonu sırasında kas ve ligamentlerin periost ile ilişkisini korumayı amaçlamışlardır.¹⁸ Müderris ve ark. her iki yöntemi karşılaştırdıkları çalışmalarında transoral yaklaşımın yeterli ve güvenli tedavi sağladığını belirtmişlerdir.¹⁹ Her iki olgumuzda da literatüre benzer şekilde cerrahi teknik olarak transoral yaklaşım ve tonsillektomi uygulandı, erken ve geç dönemde komplikasyon gözlenmedi. Transoral teknikte eş zamanlı tonsillektomi birçok vakada gerekmektedir.²⁰ Torres ve ark.'ı tonsillektominin yarattığı ağrı ve kanama riskinin önüne geçebilmek için transoral yaklaşımda tonsil koruyucu bir yaklaşım tanımlamışlardır.²⁰

Transservikal yaklaşımın en önemli dezavantajlarından biri cilt insizyonu sonrasında skar oluşmasıdır. Williams ve ark. preauriküler insizyon kullanarak skar dokusunun saçlarla gizlenebileceğini ve kozmetik açıdan daha iyi sonuçlar elde ettiklerini vurgulamışlardır.²¹ Chen ve ark. ise retroauriküler bölgeye yaptıkları kavisli bir insizyon sonrasında endoskop yardımıyla önerdikleri modifikasyonun etkili ve güvenilir olduğunu savunmuşlardır.²²

Kulak Burun Boğaz pratiğinde çok sık rastlanılan semptomların bir arada bulunduğu bu sendrom ayırıcı tanıda mutlaka değerlendirilmelidir. Hastanın şikayetlerinin değerlendirilmesinin haricinde özellikle 3 Boyutlu BT gelişen teknoloji ile birlikte cerrahi planlamada da önemli yol göstericilerdendir. Bu çalışmada kliniğimizde Eagle Sendromu tanısı ile transoral teknik ile stiloidektomi operasyonu uyguladığımız iki hasta sunulmuştur.

NOT: Çalışmamız 26-28 Kasım 2020 tarihleri arasında düzenlenen Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Sanal Kongresinde EP-19 numarası ile E-Poster olarak sunulmuştur.

Kaynaklar

1. Eagle WW: Elongated styloid process: report of two cases. *Arch Otolaryngol* (1937); 25:584-587
2. Eagle W.W. Elongated styloid process: symptoms and treatment, *AMA Arch Otolaryngol* 67 (1958), p. 172-6.
3. Montalbetti L, Ferrandi D, Pergami P, Savoldi F. Elongated stiloïd process and Eagle's syndrome. *Cephalalgia* 1995; 15: 80- 93
4. Yetiser, S., Gerek, M., & Ozkaptan, Y. (1997). Elongated styloid process: diagnostic problems related to symptomatology. *CRANIO*, 15(3), 236-241.
5. Ilgüy, M., Ilgüy, D., Güler, N., & Bayirli, G. (2005). Incidence of the type and calcification patterns in patients with elongated styloid process. *Journal of international medical research*, 33(1), 96-102
6. Badhey, A., Jategaonkar, A., Kovacs, A. J. A., Kadakia, S., De Deyn, P. P., Ducic, Y., et al. (2017). Eagle syndrome: a comprehensive review. *Clinical neurology and neurosurgery*, 159, 34-38.
7. Mukherjee, P., Palit, S., Tapadar, A., & Roy, H. (2011). Asymmetrical bilateral ossification of stylohyoid chains—a case report with embryological review. *International Journal of Anatomical Variation*, 4, 134-6.
8. Camarda, A. J., Deschamps, C., & Forest, D. (1989). I. Stylohyoid chain ossification: a discussion of etiology. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*, 67(5), 508-514.
9. Morrison, P. J., Morrison, R. J., & McKinstry, C. S. (2012). Familial ossification of the stylohyoid ligament in a three generation family—a new clinical entity displaying autosomal dominant inheritance. *The British journal of radiology*, 85(1012), 458-459.
10. Moffat, D. A., Ramsden, R. T., & Shaw, H. J. (1977). The styloid process syndrome: aetiological factors and surgical management. *The Journal of Laryngology & Otology*, 91(4), 279-294.
11. Fini, G., Gasparini, G., Filippini, F., Becelli, R., & Marcotullio, D. (2000). The long styloid process syndrome or Eagle's syndrome. *Journal of craniomaxillofacial surgery*, 28(2), 123-127.
12. Galletta, K., Siniscalchi, E. N., Cicciù, M., Velo, M., & Granata, F. (2019). Eagle syndrome: A wide spectrum of clinical and neuroradiological findings from cervico-facial pain to cerebral ischemia. *Journal of Craniofacial Surgery*, 30(5), e424-e428.
13. Verma, R. (1996). Stylalgia. *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, 48(4), 312-314.
14. Prasad, K. C., Kamath, M. P., Reddy, K. J. M., Raju, K., & Agarwal, S. (2002). Elongated styloid process (Eagle's syndrome): a clinical study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 60(2), 171-175.
15. Okur, A., Özkarış, M., Serin, H. I., Gencer, Z. K., Karaçavuş, S., Karaca, L et al. (2014). Is there a relationship between symptoms of patients and tomographic characteristics of styloid process?. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 36(7), 627-632.
16. Yavuz, H., Caylakli, F., Erkan, A. N., & Ozluoglu, L. N. (2011). Modified intraoral approach for removal of an elongated styloid process. *Journal of otolaryngology-head & neck surgery= Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale*, 40(1), 86-90.
17. Han, M. K., & Do Wan Kim, J. Y. Y. (2013). Non surgical treatment of Eagle's syndrome—a case report. *The Korean journal of pain*, 26(2), 169.
18. Wong, M. L., Rossi, M. D., Groff, W., Castro, S., & Powell, J. (2011). Physical therapy management of a patient with Eagle syndrome. *Physiotherapy theory and practice*, 27(4), 319-327
19. Müderris, T., Bercin, S., Sevil, E., Beton, S., & Kırs, M. (2014). Surgical management of elongated styloid process: intraoral or transcervical?. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 271(6), 1709-1713.
20. Torres, A. C., Guerrero, J. S., & Silva, H. C. (2014). A modified transoral approach for carotid artery type Eagle syndrome: technique and outcomes. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*, 123(12), 831-834.
21. Williams, J. V., McKearney, R. M., & Revington, P. J. (2011). Eagle's syndrome: a novel surgical approach to the styloid process using a preauricular incision. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 69(6), 1617-162
22. Chen, R., Liang, F., Han, P., Cai, Q., Yu, S., & Huang, X. (2017). Endoscope-assisted resection of elongated styloid process through a retroauricular incision: a novel surgical approach to eagle syndrome. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 75(7), 1442-1448.

Pediyatrik Hastada Görülen Akut Pankreatit: Olgu Sunumu

Acute Pancreatitis in Pediatric Patient: A Case Report

Erkut Etçiođlu¹, Büşra Özođlu², İhsan Sarıkaya¹, Ahmet Talha Türkmen¹,
Fatih Yıldız¹, Abdülkadir Aydın¹

¹ Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği, Sakarya, Türkiye

² Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Erkut Etçioğlu

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Korucuk Mahallesi Konuralp Bulvarı No:81/1 Korucuk Kampüsü, Adapazarı/Sakarya

T: 90 553 574 78 37

E-mail: erkutetcioglu@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 22.11.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 20.05.2021

Orcid:

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

Büşra Özođlu <https://orcid.org/0000-0002-6927-4945>

İhsan Sarıkaya <https://orcid.org/0000-0001-5896-7888>

Ahmet Talha Türkmen <https://orcid.org/0000-0003-0914-6930>

Fatih Yıldız <https://orcid.org/0000-0001-6308-0683>

Abdülkadir Aydın <https://orcid.org/0000-0003-0663-586X>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(3):693-697) DOI: 10.31832/smj.829722

Öz

Karın ağrısı şikayeti çocukluk çağında poliklinik ve acil servis başvurularının en sık nedenlerinden biri olup pankreasla ilgili patolojiler nadir olarak görülmektedir. Pankreas hasarı, diyabet, apseleşme, psödokist, sepsis ve nekroz gibi çok önemli komplikasyonları olması nedeniyle akut pankreatitin karın ağrısı ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda yer alması çok önemlidir. Bu olguda karın ağrısı şikayeti ile acil servise başvuran ve akut pankreatit tanısı alan hasta sunulmuştur.

Anahtar kelimeler Akut Pankreatit; Safra Kesesi; Karın ağrısı; Çocuk

Abstract

Abdominal pain is one of the most common causes of outpatient clinic and emergency room admissions in childhood, and pancreatic pathologies are rare. It is very important to include acute pancreatitis in the differential diagnosis of patients presenting with abdominal pain, since it has very important complications such as pancreatic damage, diabetes, abscess, pseudocyst, sepsis and necrosis. In this case, a patient who was admitted to the emergency department with abdominal pain and diagnosed with acute pancreatitis is presented.

Keywords Acute Pancreatitis; Gall bladder; Abdominal pain; Child

GİRİŞ

Karın ağrısı pediatrik yaş grubunda çok sık görülen önemli bir şikayettir. Karın ağrısı etiolojisinin ağırlıklı kısmını iyi seyirli gastrointestinal problemler oluşturmakla birlikte; renal, hematolojik, genetik, endokrin sistem kaynaklı pek çok hastalık grubu da karın ağrısı yapabilmektedir.¹

Akut pankreatit çocukluk çağında nadir gözlenen ancak son yıllarda görülme sıklığı artan bir karın ağrısı nedenidir. Etiyolojisinde farklı durumların rol oynadığı pankreas bezinin inflamatuvar hastalığıdır.² Akut pankreatit vakalarında en sık karşılaşılan belirti karın ağrısı olup olguların yaklaşık %85-95'inde bulunmaktadır. Diğer eşlik eden belirtiler sıklıkla; bulantı, kusma, huzursuzluk, iştahsızlık, ateş ve karında şişkinliktir. Kesin tanı için laboratuvar incelemeleri ve görüntüleme yöntemleri gereklidir.³

Akut pankreatit insidansı yetişkinlerde 40-50/100.000 olup, pediatrik yaş grubunda ise 3-13/100.000 aralığındadır.^{4,5} Akut pankreatit çocuk polikliniklerinde karın ağrısı ile başvuranların içinde nispeten düşük oranda görülmektedir. Ancak özellikle pankreas hasarı, diyabet, apseleşme, psödokist, sepsis ve nekroz gibi çok önemli komplikasyonları olması nedeniyle akut pankreatitin karın ağrısı ile başvuran vakalarda ayırıcı tanıda düşünülmesi önem arz etmektedir.

Bu yazıda karın ağrısı şikayetiyle başvuran ve akut pankreatit tanısı konulan pediatrik olgu sunulacaktır.

OLGU

On bir yaşında erkek hasta karın ağrısı şikayetiyle dış merkez acil servise başvurmuş. Hastanın dış merkezde yapılan tetkiklerinde amilaz değerinde yükseklik (amilaz: 730 (28-100) U/L) ve ultrasonografi değerlendirilmesinde pankreasta hafif derecede boyut artışı ve ödem bulguları görülmesi üzerine oral alımı durdurularak 2 gün izlenmiş. 3. gün yağsız mercimek çorbası ve yağsız yoğurt ile beslenme başlanmış, 4. gün patates püresi, haşlanmış tavuk ve yoğurt verilmeye başlanmış ve karın ağrısının tekrar

olması üzerine oral alımı tekrar durdurularak, nazogastrik sonda takılmış ve açık drenajda izlenmiş. Karın ağrısı devam eden, lipaz ve amilaz değerlerinde gerileme olmayan hasta akut pankreatit ön tanısıyla tarafımıza sevk edildi.

Tıbbi öyküsünde karın ağrısının 2 hafta önce başladığı, ağrının sürekli olduğu ve yemeklerden sonra arttığını belirtti.

Fizik muayenesinde; inspeksiyonda hastanın öne doğru eğilerek yürüdüğü gözlemlendi, batın muayenesinde barsak seslerinin hipoaktif olduğu, palpasyon muayenesinde; defansın ve reboundın olmadığı fakat epigastrik bölgede hassasiyetin olduğu saptandı. Hasta 60 kilogram ağırlığında ve 160 santimetre boyundaydı. Vücut kitle indeksi 23,4 kilogram / metrekare idi.

Prenatal ve postnatal dönemde özellik yoktu. Doğum; miadında, 3600 gr, C/S olarak gerçekleşmiş olan hastanın soygeçmişinde annesinin hashimato tiroiditin olduğu öğrenildi. Olgunun ailenin iki çocuğunun ilki olduğu belirtildi. Olgunun kardeşinde herhangi bir sağlık problemi olmadığı öğrenildi.

Yapılan laboratuvar tetkiklerinde; beyaz küre sayısı: 6.740 (4600-10200)/mm³, hemoglobin: 11,79 (12,5-16,3) g/dl, trombosit: 537,3/mm³ (152-348), alkalin fosfataz (ALP): 129 (30-120) U/L, alanin aminotransferaz (ALT): 14,4 (0-50) U/L, aspartat aminotransferaz (AST): 23,3 (0-50) U/L, amilaz: 224 (28-100) U/L, lipaz: 168 (0-67) U/L, C reaktif protein (CRP): 0,12 (0-0,5) mg/dL olarak saptandı.

Yapılan Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi (MRCP) değerlendirmesi; "safra kesesi lümeni içinde milimetrik hipointense yapılar görülmektedir, safra çamuru veya kalküle ait olabilir, safra yollarına ait patoloji izlenmedi"; batın ultrasonografi değerlendirmesi ise; "safra kesesinde çamur ve milimetrik internal ekoların mevcut olduğu görüldü" olarak raporlandı.

Hastaya safra taşına bağlı akut pankreatit tanısı konuldu. Hastanın oral alımı durdurularak, intravenöz yoldan izotonik mayi infüzyonu ve total parenteral nütrisyon tedavisi başladı. Antibiyotiksiz izlenen hasta yatışı boyunca karın ağrısı tariflemeydi. Aldığı çıkardığı sıvı takibi dengeli seyreden hastanın beslenmesi kademeli olarak yağsız gıdalar ile açıldı. Servis takiplerinde amilaz ve lipaz değerlerinin normal seyretmesi ve hastanın karın ağrısı tariflememesi üzerine önerilerle taburcu edildi. Safra kesesi patolojisi için çocuk cerrahisine yönlendirildi.

Bu olgu sunumunda hastanın velisinden bilgilendirilmiş onam formu imzalatılarak rızası alınmıştır.

TARTIŞMA

Karın ağrısı şikâyeti çocukluk çağında poliklinik ve acil servis başvurularının en sık nedenlerinden biridir. Vera Loening-Baucke ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada pediatri kliniğine akut karın ağrısı şikâyeti ile başvuran hasta oranı %9 olarak tespit edilmiştir.⁶ Pediatrik popülasyonda akut karın ağrısının nadir nedenleri arasında akut pankreatit yer almaktadır.⁷

Akut pankreatit ani başlayan üst karın ağrısının yanında kanda ve/veya idrarda pankreatik sindirim enzimlerinin artması şeklinde tanımlanır.⁸ Çocukluk çağında nadir karşılaşılan bir durum olmakla birlikte şiddetli seyrettiğinde hayatı tehdit eden sonuçlara yol açabilir. Yetişkinlerde etiolojide alkol ve safra kesesi taşı öne çıkarken çocukluk çağında çok farklı sebeplere bağlı olarak gözlenebilir. Yapılan çalışmalar incelendiğinde çocuklarda saptanan en sık neden; safra kesesi hastalıkları, ilaçlar, idiyomatik, sistemik hastalıklar ve travma olarak sıralanmıştır. Bu sebepleri enfeksiyon hastalıkları, herediter ve metabolik hastalıklar izlemektedir.⁷

Chang ve arkadaşları 15 yıl içerisinde akut pankreatit geçiren 180 çocuk hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında; hastalığın şiddetinin etiyolojiye bağlı olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada akut pankreatite neden olan sebeplerin

başında safra kanalı hastalıklarının yer aldığını ve özellikle koledok kistinin sebep olduğunu belirtmişlerdir. Bu sebebe bağlı gelişen akut pankreatit vakalarının da iyi seyirli olduğunu saptamışlardır.⁹ Bizim vakamızda da akut pankreatit tablosunun safra kesesine ait patolojiye bağlı geliştiği ve iyi seyirli olduğu görüldü.

Thavamani ve arkadaşları pediatrik popülasyonda görülen akut pankreatit vakalarında hastalık şiddetinin nütrisyonla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmaya göre değerlendirilen 39.805 hastadan yetersiz beslenme ve obezite tanılarına sahip olanların hastalığı daha şiddetli geçirdiklerini ve hastane yatış sürelerinin daha uzun olduğunu göstermişlerdir. Bizim vakamızın vücut kitle indeksinin normal olması, tedaviye hızlı yanıt vermesinin ve kısa hastane yatışının nedenlerinden olabilir.¹⁰

Akut pankreatit tanısında görüntüleme yöntemleri büyük önem taşımaktadır. Ultrason ve bilgisayarlı batın tomografisi (BBT) pankreatitin ve komplikasyonlarının gösterilmesinde esas yöntemlerdir. Pediatrik vakalarda özellikle ultrason iyonize radyasyon içermemesi ve kolay ulaşılabilir olması sebebiyle önemli bir rol oynar. Ayrıca ultrason bizim vakamızda olduğu gibi akut pankreatitin etiolojisinde rol oynayan safra kesesi hastalıklarının tespitinde BBT'ye üstündür. Ultrason ile pankreas parankiminde heterojenite gibi değişiklikler, pankreas çevresinde sıvı ve ödem tespit edilebilir. BBT pankreatite bağlı nekrozun gösterilmesinde ve tanının şüpheli olduğu durumlarda daha kullanışlıdır.⁷

Akut pankreatit tedavisinde başlıca yöntem destekleyici tedavi, pankreasın ekzokrin salgılarının azaltılması ve komplikasyonların izlenmesidir.¹¹ Hafif ve orta şiddetli vakalarda 3-5 günlük oral alım kısıtlanması yeterlidir. Buna karşılık Kate M. Ellery ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu vakalarda erken oral alım sağlanmasının hastanede kalış süresini kısalttığı gösterilmiştir. Bu süreçte sıvı ihtiyacı enteral yoldan karşılanır. Ağrı yönetimi için analjezik tedavi uygulanır. Hafif ve orta şiddetli vakalarda antibiyotik

tedavisi önerilmez. Ağır vakalarda, pankreas nekrozu geliştiğinde ve enfeksiyondan şüphelenildiğinde antibiyotik kullanımının tedavide tercih edilmesi önerilir.¹² Özellikle tekrarlayan akut pankreatit ataklarında altta yatan metabolik, yapısal ve kalıtsal sebeplere yönelik araştırmalar yapılmalıdır.

Pediatri klinik pratiğinde hem acil servis hem de poliklinik başvurularında önemli bir yer oluşturan karın ağrısı şikayetinde akut pankreatit tanısı klinisyenler tarafından mutlaka akılda tutulmalıdır. Karın ağrısı şikayeti olan pediatrik hastaların ayırıcı tanılarında akut pankreatitin unutulmaması gerektiği; klinik şüphe durumunda biyokimyasal ve radyolojik tetkiklerle etiyojiye yönelik ayrıntılı değerlendirme yapılmasının gerektiği unutulmamalıdır.

Yazar Katkıları

Fikir – E.E.; Tasarım – E.E. Denetleme – A.A., F.Y. Kaynaklar – E.E., A.T.T., İ.S. Analiz ve/veya yorum –A.A, E.E, İ.S., F.Y Literatür taraması – A. T.T., F.Y. Yazıyı yazan –E.E., A.T.T.,A.A Eleştirel İnceleme – A.A., İ.S.

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Taşar MA. Çocuklarda karın ağrısı nedenlerinin değerlendirilmesi. *Gülhane Tıp Dergisi* 2005; 47(3): 199 - 203.
2. Lopez M. The changing incidence of acute pancreatitis in children: a single-institution perspective. *J of Pediatr* 2002; 140(5): 622-24.
3. Robertson MA. Acute and chronic pancreatitis. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith WA, Watkins JB, editors. *Pediatric Gastrointestinal Disease Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 3 rd ed. Philadelphia: B.C. Decker; 2000. p.1321-44.
4. Park A, Latif SU, Shah AU, Tian J, Werlin S, Hsiao A, et al. Changing referral trends of acute pancreatitis in children: A 12-year single-center analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49: 316-22.
5. Uc A, Husain SZ. Pancreatitis in Children. *Gastroenterology* 2019;156(7):1969-1978. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.043.
6. Loening-Baucke V, Swidsinski A. Constipation as cause of acute abdominal pain in children. *J Pediatr* 2007; 151(6): 666-9.
7. Bai HX, Lowe ME, Husain SZ. What have we learned about acute pancreatitis in children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52(3): 262-70. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182061d75.
8. Nydegger A, Couper RT, Oliver MR. Childhood pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006 Mar;21(3):499-509. doi: 10.1111/j.1440-1746.2006.04246.x.
9. Chang YJ, Chao HC, Kong MS, Hsia SH, Lai MW, Yan DC. Acute pancreatitis in children. *Acta Paediatr* 2011; 100(5):740-4. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02158.x.
10. Thavamani A, Umaphathi KK, Şferra TJ, Sankaraman S. Undernutrition and obesity are associated with adverse clinical outcomes in hospitalized children and adolescents with acute pancreatitis. *Nutrients* 2021;13: 43. <https://doi.org/10.3390/nu13010043>.
11. Russell MK. Acute pancreatitis: a review of pathophysiology and nutrition management. *Nutr Clin Pract* 2004; 19: 16-24.
12. Golub R, Siddiqi F, Pohl D. Role of antibiotics in acute pancreatitis: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 1998; 2: 496-503.

Total Diz Artroplastisi Sonrası Geç Dönemde Gelişen Peroneal Palsi: Vaka Sunumu

Late Peroneal Palsy After Total Knee Replacement: Case Report

Kaya Turan¹, Haluk Çabuk¹, Osman Görkem Muratoğlu²

¹ İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² İstinye Üniversitesi Liv Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Kaya Turan

Aşk Veysel Mah. No:1 İstinye Üniversitesi Liv Hastanesi Esenyurt/İstanbul

T: 90 533 293 79 27

E-mail: kaya.turan@istinye.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 27.12.2021 Kabul Tarihi / Accepted : 01.06.2021

Orcid:

Kaya Turan <https://orcid.org/0000-0002-0547-995X>

Haluk Çabuk <https://orcid.org/0000-0002-1413-2149>

Osman Görkem Muratoğlu <https://orcid.org/0000-0003-0049-7937>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(3):698-701) DOI: 10.31832/smj.842501

Öz

Total diz artroplastisi sonrası gelişen peroneal sinir palsi klinik sonuçları önemli derecede olumsuz etkileyen ve nadir görülen bir sorundur. Bu çalışmamızda 62 yaşında sağ dizde ileri derecede gonartroz nedeniyle total diz artroplastisi uyguladığımız hastada ameliyat sonrası 15. günde gelişen peroneal palsinin klinik ve elektrofizyolojik takip sonuçlarını sunuyoruz. Elektromyografik değerlendirmede peroneal sinir motor dalının fibula başı seviyesinde ağır derecede parsiyel aksonal hasarı izlendi. Medikal tedavi ile takibi sonrası 6. Haftadan itibaren klinik iyileşme bulguları başlayan hastada, peroneal sinir eksplorasyon ve nöroliz gerekliliği olmadan, 6. ayda total klinik ve elektrofizyolojik iyileşme sağlandı. Dejeneratif disk hastalığına bağlı klinik bulgu vermeyen kök basısı olan hastalarda uygulanan total diz artroplastisinde peroneal palsi yatkinliğinde artış olabileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler Total Diz Artroplastisi; Peroneal Sinir Palsi; Elektromyografi; Dejeneratif Lomber Disk Hastalığı

Abstract

Peroneal nerve palsy that develops after total knee arthroplasty is a rare problem that negatively affects the clinical results. In this study, we present the clinical and electrophysiological follow-up results of peroneal palsy that developed on the 15th postoperative day in a 62-year-old patient who underwent total knee arthroplasty due to severe gonarthrosis in the right knee. Electromyographic evaluation showed severe partial axonal damage at the level of the fibular head of the peroneal nerve motor branch. With the medical treatment, clinical signs of improvement started after the 6th week, without the need for peroneal nerve exploration and neurolysis, total clinical and electrophysiological recovery was achieved in the 6th month. It should be kept in mind that peroneal palsy susceptibility may be increased in total knee arthroplasty performed in patients with lomber nerve root compression without clinical symptoms due to degenerative lomber disc disease.

Keywords Total Knee Arthroplast., Peroneal Nerve Palsy; Electromyography; Degenerative Lomber Disease

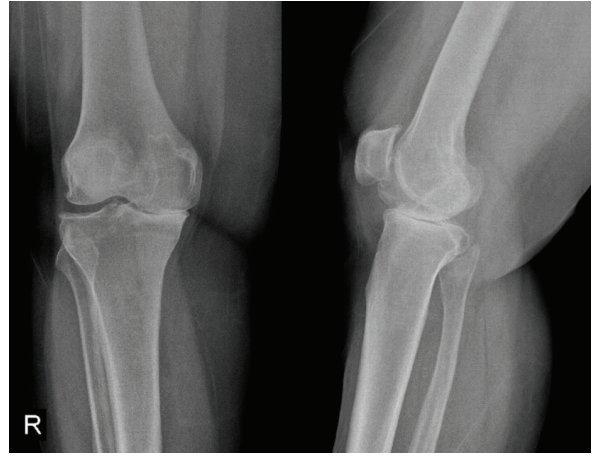
GİRİŞ

Total diz artroplastisi sonrası peroneal sinir palsi nispeten nadir görülen klinik bir sorun olup farklı serilerde %0,01-4,3 oranlarında bildirilmiştir.^{1,2} Peroneal palsi ekstremitte fonksiyonunu ve hastaların klinik sonuçlarını belirgin derecede olumsuz etkilemektedir. Sıklıkla fikse deformitenin cerrahi sırasında düzeltilmesini takiben erken postoperatif dönemde gözlenmektedir.³ Bu olgu sunumumuzda gonartroz nedeniyle total diz artroplastisi ile tedavi edilen hastamızda ameliyat sonrası ikinci haftada gelişen düşük ayak tablosunu tartışmayı amaçlıyoruz.

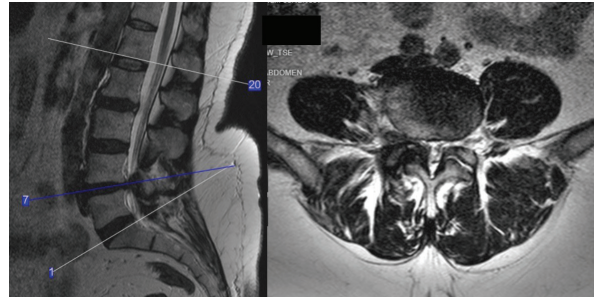
OLGU SUNUMU

Sağ diz ağrısı nedeniyle polikliniğe başvuran ve konservatif yöntemlerden fayda görmeyen 62 yaşındaki kadın hastamızda yapılan klinik ve radyolojik değerlendirmeler sonucunda sağ diz ekleminin tüm kompartmanlarını etkileyen, tibiofemoral şaft açısının 12 derece varus açılması gösterdiği gonartroz saptandı (Resim-1). Ek olarak dejeneratif lomber disk hastalığına sekonder lomber spinal stenozu mevcut olan hastanın sağ alt ekstremitte nöromotor muayenesinde defisit izlenmedi (Resim-2). Hastamıza arka çapraz bağ kesen (posterior stabilizan) total diz artroplastisi planlanarak cerrahi tedavi spinal anestezi altında erken dönemde herhangi bir komplikasyon izlenmeden uygulandı. Turnike süresi 75, toplam cerrahi süresi 90 dakika olarak kaydedildi. Ameliyat sonrası erken dönemde nöromotor muayenesinde defisit izlenmeyen hastamızın mobilizasyonu sağlanarak, eklem rehabilitasyonuna başlandı ve dördüncü günde 90 derece diz fleksiyonu sağlandıktan sonra yara yerinde sorun izlenmemesi üzerine taburcu edildi. Ameliyat sonrası 14'ncü günde yapılan poliklinik kontrolünde hastamızın bir gün öncesinde başlayan ayak bileği ve parmaklarında ekstansiyon güçsüzlüğü geliştiği izlendi. Takiben yapılan elektromyografik değerlendirmenin common peroneal sinirin fibula başı seviyesinde parsiyel aksonal dejenerasyonu ile uyumlu olduğu görüldü ve hastanın medikal tedavi ile takibi planlandı. Sinir palsine sekonder eklem sorunlarını azaltabilmek için herhangi bir orteز kullanılmadan, ayak bileği ve parmak-

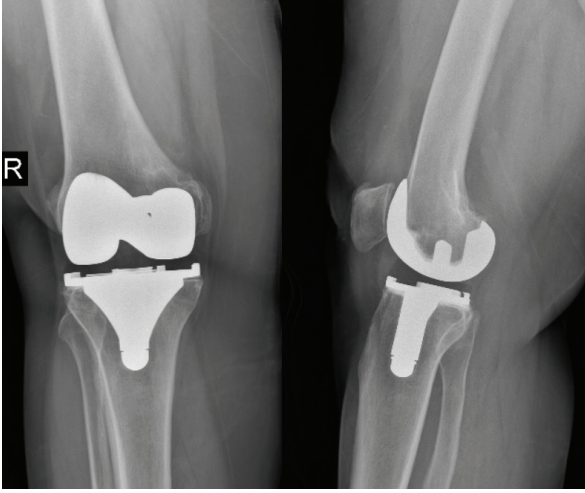
lar için eklem hareket açıklığı ve izometrik kas egzersizleri başlandı. Sağ dizdeki şikayetleri tamamen gerileyen hastamızın ameliyat sonrası altıncı haftadan sonra tedrici olarak öncelikle parmak ekstansör fonksiyonlarında düzelme başladı ve 6. ayın sonunda tamamen ayak bileği ve parmak fonksiyonlarında iyileşme sağlandı (Resim-3). Elektrofizyolojik değerlendirmede de peroneal sinirin rejenerasyonu görüldü. Hastaya bu durumun nadir görülen bir sorun olduğu anlatılarak bilimsel amaçla kişisel verilerinin anonim olarak kullanılması için yazılı onamı alındı.



Resim-1: Ameliyat Öncesi Ön-Arka ve Yan Direkt Radyografi



Resim-2: Ameliyat öncesi Sağ L4-L5 seviyesinde kök basısı ve spinal stenozun görüldüğü T2 sekans MR kesitleri



Resim-3: Ameliyat sonrası ikinci yıldaki Ön-Arka ve Yan Direkt Radyografi

TARTIŞMA

Total diz artroplastisi sonrası sinir hasarları oldukça nadir görülür. Peroneal sinir hasarı ise en sık görülen sinir hasarıdır.⁴ Fleksiyon deformitesi, ileri derecede valgus deformitesi ve intraartikuler hematoma nörolojik hasar ile ilişkili faktörler olmasına rağmen bu risk faktörleri direkt olarak sinir hasarı ile ilişkili değildir.⁵ Preoperatif nöropati ile postoperatif sinir hasarı gelişimi arasında kuvvetli bir bağlantı mevcuttur. Bu durumun proksimal lezyona bağlı (spinal stenoz, dejeneratif disk hastalığı vb.) aksonal akımın azalmasıyla birlikte distal sinirin yaralanmaya daha hassas duruma gelmesi ile açıklanmaktadır.⁶ Hipertansiyon, diyabet, sinir basısı öyküsü, romatoid artrit gibi hastalıklarda rejyonel anesteziye bağlı nöral komplikasyon riski artmaktadır. Aynı zamanda turnike kullanım süresi de sinir hasarı ile ilişkilendirilmiştir. 2 saati aşan turnike uygulamalarında risk artmaktadır. Bu yüzden 2 saatten uzun süren vakalarda 10-30 dakika turnike molası verilmesi önerilmektedir.⁷ Postoperatif dönemde akut olarak gelişen peroneal sinir hasarının tedavisinde dizin fleksiyonda immobilize edilmesi ve kompresyona neden olacak bandajların gevşetilmesi önerilmektedir.⁵ Böylelikle hastalarda kısmi düzelleme izlenmekte ancak çoğu hastada akut tam düzelleme gözlenmemektedir.³ Krackow ve arkadaşları

peroneal sinir eksplorasyonu ve dekompresyonunu erken dönemde üçüncü ayda klinik ve elektrofizyolojik iyileşme görülmeyen olgularda uygulamış ve başarılı sonuçlar bildirmişlerdir.¹ Takip sırasında düşük ayak mevcut olan hastalarda ayak bileği ortezi kullanılması ve eklem hareket açıklığı egzersizlerine erken dönemde başlanması önerilmektedir.⁸ Total diz artroplastisi sonrası peroneal sinir palsinde tam iyileşme sağlanma potansiyeli farklı serilerde değişen oranlarda bildirilmiştir. Rose ve arkadaşları dışındaki serilerde %50'den fazla tam iyileşme bildirilmiştir.⁶ En başta izlenen peroneal disfonksiyonun derecesinin az olması sinirin tamamen iyileşmesine ve daha iyi fonksiyonel diz skorlarının elde edilebilmesine olanak sağlamaktadır.⁹ Olgumuzda peroneal disfonksiyonun geç ve hafif derecede başlaması nedeniyle, tam iyileşmenin altıncı ayın sonunda elde edilebildiğini düşünmekteyiz. Total diz artroplastisi sonrası postoperatif geç dönemde gelişen peroneal sinir palsinde en az 6 ay süreyle konservatif izleme devam edilmesinin, sinir eksplorasyonu ihtiyacını azaltabileceğini düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Krackow KA, Jones MM, Teeny SM, Hungerford DS. Primary total knee arthroplasty in patients with fixed valgus deformity. *Clin Orthop Relat Res.* 1991 Dec;(273):9–18.
2. Schinsky MF, Macaulay W, Parks ML, Kiernan H, Necessian OA. Nerve injury after primary total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2001 Dec;16(8):1048–54.
3. Necessian OA, Ugwonalı OFC, Park S. Peroneal nerve palsy after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2005 Dec;20(8):1068–73.
4. Carender CN. Common Peroneal Nerve Injury and Recovery after Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review. *Arthroplasty Today.* 2020;6.
5. Salih AYAS M, Kalkışım M, Köse A, Gül O. Complications after Total Knee Arthroplasty. In: Bosco Sales Nogueira J, Alberto Dias Leite J, Heráclio Do Carmo Araújo L, Cortez Bezerra M, editors. *Knee Surgery - Reconstruction and Replacement.* IntechOpen; 2020
6. Rose H, Hood R, Otis J, Ranawat C, Insall J. Peroneal-nerve palsy following total knee arthroplasty. A review of The Hospital for Special Surgery experience. *J Bone Joint Surg Am.* 1982 Mar 1;64(3):347–51.
7. Nicolaiuc S, Probst P, von Eisenhart-Rothe R, Burgkart R, Hube R. Modern total knee arthroplasty (TKA): With or without a tourniquet? *Surg Technol Int.* 2019 Nov 10;35:336–40.
8. Zengin EÇ, Gülman AB. Total diz artroplastisi sonrası görülen peroneal sinir hasarı. *J Exp Clin Med.* 2013; 133-135
9. Idusuyi OB, Morrey BF. Peroneal Nerve Palsy after Total Knee Arthroplasty. Assessment of Predisposing and Prognostic Factors: *J Bone Joint Surg Am.* 1996 Feb;78(2):177–84.

İnsan Bokavirüs'üne Bağlı Gelişen Bronşiolit

Bronchiolitis Caused by Human Bocavirus

Öner Özdemir¹, Halime Çiçek²

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji-Allerji BD, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sakarya, Türkiye

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sakarya, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Öner Özdemir

Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bölümü, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Adnan Menderes Cad.,
Sağlık Sok. No: 195 Adapazarı, Sakarya/Türkiye.

T: 90 264 444 54 00 E-mail: ozdemir_oner@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 16.09.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 23.08.2021

Orcid:

Öner Özdemir <https://orcid.org/0000-0002-5338-9561>

Halime Çiçek <https://orcid.org/0000-0001-9430-1995>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(3):702-706) DOI: 10.31832/smj.620357

Öz

11 aylık erkek hasta 1-2 gündür öksürük ve hırıltı şikâyeti ile Çocuk Alerji ve İmmünoloji Polikliniği'ne getirildi. Özgeçmişinde inek sütü alerjisi nedenli takip edilen hastanın 1 defa bronşiolit tanısı ile nebul tedavi alma ve 1 defa pnömöniye bağlı febril konvülsiyon geçirme tanısı ile hastanede yatış öyküsü mevcuttu. Genel durumu orta olan hastanın fizik muayenesinde; akciğer sesleri bilateral sibilan ronküs, subkostal çekilme mevcut olup ekspiryum uzunluğu mevcuttu. Şiddetli bronşiolit geçirişi olması nedeni ile nebulize salbutamol, ipratropium ve sistemik steroid tedavisi verildi. Nazofarenks sürüntüsünde insan Bokavirüs izole edildi. İnsan Bokavirüs enfeksiyonunun küçük çocuklarda hırıltı ve bronşiolitlerde önemli bir etken ve hastada ağır seyredip yoğun bakım yatışına neden olabileceği akıld tutulmalıdır. Burada, hırıltı şikâyeti ile başvuran ve bronşiolit tanısıyla yatırılan 11 aylık bir erkek hasta nazofaringeal sürüntüden etyolojik ajan olarak nadir görülen insan Bokavirüs elde edilmesine dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

Anahtar kelimeler bronşiyolit; insan bokavirüsü; enfeksiyon

Abstract

An 11-month-old male patient was brought to the Pediatric Allergy and Immunology outpatient clinic with complaints of cough and wheezing continuing for 1-2 days. In his medical history, the patient who was followed up with cow's milk allergy, once received nebulizer treatment for bronchiolitis and admitted to the hospital with febrile seizure due to pneumonia. The general condition was moderate and in his physical examination; pulmonary auscultation revealed diffuse bilateral sibilant rhonchi, subcostal retractions and elongated expiration were observed. Nebulized salbutamol, ipratropium and systemic steroid treatments were administered due to severe bronchiolitis. Human Bocavirus was isolated from the patients' nasopharyngeal swab. It should be kept in mind that human Bocavirus infection can be an important factor in wheezing and bronchiolitis in young children and the disease may rapidly progress and can lead to the intensive care admissions. This patient brought by a complaint of wheezing and admitted with a diagnosis of bronchiolitis was presented here to draw attention to human Bocavirus which is a rare etiological agent obtained from the patients' nasopharyngeal swab.

Keywords bronchiolitis; human bocavirus; infection

GİRİŞ

Akut bronşiolit, genellikle burun akıntısı, tıkanıklığı ve hafif öksürük gibi üst solunum yolu enfeksiyon bulguları ile başlayan sonrasında hışıltı, ekspiryumda uzama, sık soluk alıp verme, solunum kaslarında çekilme ile seyreden iki yaşından küçük çocuklarda sıklıkla viral etkenlerin neden olduğu bir hastalıktır.^{1,2} En sık viral etken Respiratuar Sinsityal Virüs (RSV) olup, sonbahar ve kış aylarında sıklığı artmaktadır. Daha az sıklıkla klinikte rastlanan Parainfluenza virüs (PİV), İnfluenza, Adenovirüs ve İnsan Metapnömovirüs (iMPV), İnsan Bokavirüs (iBoV) gibi virüsler çocuklarda görülen bronşiolit hastalığına neden olmaktadır.³ İnsan Bokavirüs, son yıllarda nazal sürüntü örneğinden izole edilen çocukluk çağı akut bronşiolitin nedenlerinden biridir. Burada hırıltı şikâyeti ile polikliniğe başvuran bronşiolit tanısı konularak yatırılan ve nazofaringeal sürüntüden etyolojik ajan olarak nadir görülen iBoV elde edilmesi nedeniyle 11 aylık bir hasta sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

1-2 gündür öksürük ve hırıltı şikâyeti olan 11 aylık erkek hasta şikâyetlerinin artması nedeni Çocuk Alerji ve İmmünoloji Polikliniğine getirildi. Hastanın polikliniğe başvurusunda yapılan muayenede akciğerlerde dinlemekle sol akciğer bazalde daha belirgin sibilan ronküs, ekspiryum uzunluğu, subkostal çekilme ve anamnezine göre yabancı cisim aspirasyon şüphesi olan hasta takip ve tedavi amacı ile Çocuk Alerji ve İmmünoloji Servisi'ne yatırıldı. Özgeçmişinde inek sütü alerjisi nedeniyle takip edilen hastanın 1 defa bronşiolit tanısı ile nebül tedavisi alma ve 1 defa pnömoniye bağlı febril konvülziyon geçirme nedeniyle hastanede yatış öyküsü mevcuttu. Soy geçmişinde ailede bilinen hastalık öyküsü yoktu. Yatırılarak tedavisine karar verilen hastanın yatışındaki fizik muayenesinde solunum sisteminde; akciğer sesleri bilateral eşit, yaygın bilateral sibilan ronkus, subkostal çekilme mevcut olup ekspiryum uzunluğu vardı. Yapılan diğer sistemik muayeneler doğal olarak değerlendirildi. Laboratuvar incelemesinde; Hgb: 9.14 g/dL, Hct: %28,5, lökosit: 16.300 /mm³ (nötrofil: %28,

lenfosit: %54,7, monosit: %11,6, eozinofil: %4,22, bazofil: %1,5), C-Reaktif protein (CRP): 3,69 mg/L (0-5) olarak saptandı. Rutin biyokimyasal tetkikleri normal sınırlarda idi. Hastaya çekilen P-A akciğer grafisinde, bilateral perikardiyal infiltrasyonları mevcuttu (resim1).



Resim 1. Akciğer PA grafisinde, bilateral perikardiyal infiltrasyonlar

Hastaya çok sıkışık olduğu için (20 dakika ara ile 3 defa salbutamol nebül) atak tedavisi uygulanıp ardından salbutamol 6x1 nebül, ipratropium bromür 6x1 nebül, metilprednizolon 2 mg/kg/gün (2 dozda) tedavisi başlandı. Hastanın yatış günündeki takiplerinde saptanan solunum sayısının (62/dak), interkostal ve subkostal çekilmelerinin artması nedeni ile salbutamol tedavisi 12x1 nebüle yükseltildi. Yatışta hastadan viral-bakteriyel ajanlara yönelik nazofaringeal sürüntüden solunum paneli tetkikleri alındı. Dokuz virüs grubundan (İnfluenza, Rinovirüs, Koronavirüs, PİV, iMPV A / B, iBoV, RSV, Adenovirüs ve Enterovirüs) toplam 18 virüs tarandı. Negatif kan kültürlerine rağmen, nazofarenks sürüntüsünden polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi kullanılarak iBoV izole edildi. Hastanın takiplerinde akciğer dinleme bulgularının gerilemesi nedeni ile nebül tedavisi kademeli olarak azaltıldı. Yatışının 7. gününde genel durumu düzelme eğiliminde olan ve akciğer dinleme bulguları gerileyen hasta poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edildi. (Olgu sunumu için hastanın ebeveyninden izin alınmıştır.)

TARTIŞMA

Son yıllarda İsveç'te yapılan bir çalışmada solunum yolu enfeksiyonu olan ve etyolojik ajan olarak viral etkenlerden şüphelenilen çocuklardan alınan nazofaringeal aspirat materyallerinde İBoV ilk kez tanımlanmıştır.⁴ Bu virüs, Parvoviridae ailesinden bir virüs olup klinik olarak sıklıkla alt solunum yolu enfeksiyonları daha az olarak da üst solunum yolu enfeksiyonlarına ve hayatı tehdit edici bir hastalığa neden olabilir.^{5,6} Son yıllarda ise dışkı örneklerinden izole edilen bu virüsün gastroenterit etkeni olabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Yapılan bir çalışmada gastroenterit tanısı alan 527 çocuk hastanın 48'inde (%9,1) iBoV pozitifliği saptanmıştır.⁷ Yılın her mevsiminde tespit edilip, benzer tablolara yol açabilmektedir. Hastamızda hafif hırıltı şikâyeti ile başlayan şiddetli akut bronşiolit tablosuna yol açıp, takiplerinde hastanın solunum sıkıntısının arttığı, takipne, subkostal ve interkostal çekilmelerinin olduğu görüldü.

İnsan Bokavirüs'ün en önemli özelliklerinden biri diğer solunum yolu virüsleriyle yüksek sıklıkta birlikte enfeksiyon yapmasıdır. Bu virüs ile ilgili yapılan çalışmalarda da yüksek oranda RSV, influenza virus, iMPV, PIV ve adenovirüslerle koinfeksiyon yaptığı bildirilmiştir.⁸ Çeşitli yaş gruplarında yapılan çalışmalarda iBoV'un solunum yolu enfeksiyonu gözlenen hastalardaki saptanma oranının %1,5-18,3 arasında değişkenlik gösterdiği gözlenmiştir. Her yaşta enfeksiyon oluşturabilen iBoV çocuk yaşta ve alta yatan başka bir hastalığı olan erişkinlerde daha fazla görülmektedir.⁹ Bu virüs enfeksiyonları sıklıkla bronşiolit atakları ile ortaya çıkmaktadır. Solunum yolu hastalıklarına yol açan viral etkenlerin nozokomiyal enfeksiyon oluşturma potansiyeli vardır. İnfluenza, RSV ve PIV'ün önemli hastane enfeksiyonları etkenleri olduğu biliniyor iBoV'un da hastane enfeksiyonu yaptığına dair çalışmalar vardır.¹⁰ İnsan Bokavirüs'ün sık görülen solunum yolu enfeksiyon etkeni olan diğer virüslerle benzer ve farklı özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. İnsan Bokavirüs ve sık görülen diğer solunum yolu virüslerinin karşılaştırılması

Virüs tipi	Görülme sıklığı	Klinik belirti	Görülme mevsimi	Prodrom dönemi	Akciğer grafi bulgusu
İnsan Bokavirüs (iBoV)	En sık 6-48 ay	Hafif, orta düzeyde ateş bronşiyolit, dispne, solunum güçlüğü ve öksürük	Soğuk mevsimler (Ekim-Ocak)	Birkaç hafta?	Havalanma artışı, infiltrasyonlar
Rinovirüs	Her yaşta	Soğuk algınlığı (nezle-ÜSYE), bronşiyolit, pnömoni	Tüm mevsimler	2-4 gün	Kostalarda düzleşme, infiltrasyon
İnsan Metapnömovirüs (iMPV)	6-21 ay arası daha sık	Öksürük, burun akıntısı, ateş, huzursuzluk, iştahsızlık, hırıltı	Kış ayları	5-6 gün	Perihiler infiltrasyon, peribronşiyal infiltrasyon ve hava hapsi alanları
Respiratuar Sinsityal Virüs (RSV)	En sık 24 ayın altındaki çocuklarda	Bronşiyolit, pnömoni, burun akıntısı, öksürük ve ateş	Kış ayları	Birkaç gün ile bir hafta arası	Havalanma artışı, diyaframda düzleşme, infiltrasyonlar, yama tipi ateletazi ve peribronşiyal gölgelerde artış
Parainfluenza virüs (PIV)	Beş yaşından küçük çocuklarda	Ses kısıklığı ve öksürük, bronşiyolit	PIV tip 1 ve tip 2 sonbahar-kış ayları, PIV tip 3 ilkbahar ayları	2-6 gün	Bronşiyolit varsa havalanma artışı, kostalarda düzleşme

Bronşiyolit tedavisi büyük ölçüde semptomatik ve destekleyici önlemlerden oluşmaktadır. Hafif olgular evde tedavi edilirken orta ağırlıkta olan olguların bir kısmı ya da ağır derecede hastalığı olanlar hastanede ve hatta bazen yoğun bakım koşullarında tedavi edilmelidirler. Olgumuz orta-ağır şiddette bronşiolit olarak değerlendirilip hastanede tedavisi düzenlendi. Semptomatik tedavide β -2 selektif adrenerjik ve antikolinerjik gibi bronkodilatatör ilaçlar bronşiyolit tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Hastamızda diğer virüslerle olan bronşiyolitlerde olduğu gibi salbutamol ve ipratropium bromür tedavisi başlandı. Bu tedavi altında solunum sıkıntısı zaman içinde kaybolup, şifa ile taburcu edilebilmiştir.

İnsan Bokavirüs enfeksiyonunun küçük çocuklarda hışıltı ve bronşiyolitlerde önemli bir etken olduğu ve ağır seyredip hastane yatışına neden olabileceği akılda tutulmalıdır.

Çıkar Çatışması

yok

Teşekkür

Yok

Not

Herhangi bir yerde sunulmadı.

Kaynaklar

1. Fitzgerald DA, Kilham HA. Bronchiolitis: assessment and evidence-based management. *Med J Aust* 2004;180(8):399-404.
2. Hodge D, Chetcuti PAJ. RSV: management of the acute episode. *Paed Respir Rev* 2002;1:215-20.
3. Arden KE, McErlean P, Nissen MD, Sloots TP, Mackay IM. Frequent detection of human rhinoviruses, paramyxoviruses, coronaviruses, and bocavirus during acute respiratory tract infections. *J Med Virol* 2006;78(9):1232-40.
4. Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung-Lindell A, Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(36):12891-6.
5. Kantola K, Hedman L, Allander T, Jartti T, Lehtinen P, Ruuskanen O, et al. Serodiagnosis of human bocavirus infection. *Clin Infect Dis* 2008;46(4):540-6.
6. Ursic T, Steyer A, Kopriva S, Kalan G, Krivec U, Petrovec M. Human bocavirus as the cause of a life-threatening infection. *J Clin Microbiol* 2011;49(3):1179-81.
7. Vicente D, Cilla G, Montes M, Pérez-Yarza EG, Pérez-Trallero E. Human bocavirus, a respiratory and enteric virus. *Emerg Infect Dis* 2007;13(4):636-7.
8. Özsürekcı Y, Aykaç K, Başaranoğlu S, Öncel EK, Alp A, Cengiz AB, et al. Çocuklarda bokavirus enfeksiyonları: Hacettepe Üniversitesi deneyimi. *Cocuk Sagligi ve Hastaliklari Dergisi*, 2016, 59 (3): 120-5.
9. Manning A, Russell V, Eastick K, Leadbetter GH, Hallam N, Templeton K, et al. Epidemiological profile and clinical associations of human bocavirus and other human parvoviruses. *J Infect Dis* 2006;194(9):1283-90.
10. Foulongne V, Rodière M, Segondy M. Human Bocavirus in children. *Emerg Infect Dis* 2006;12(5):862-3.

ERCP ve Biliyer Stentler: Hangi Stent Ne Zaman Kullanılmalı?

ERCP and Biliary Stents: Which Stent Should Be Used When?

Aydın Şeref Köksal

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Gastroenteroloji Kliniği, Sakarya; Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Aydın Şeref Köksal

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Gastroenteroloji Kliniği 54290 Korucuk, Sakarya, Türkiye

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

Geliş Tarihi / Received : 11.01.2021 Kabul Tarihi / Accepted : 17.03.2021

Orcid:

Aydın Şeref Köksal <https://orcid.org/0000-0001-5623-6109>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(3):707-715) DOI: 10.31832/smj.858059

Öz

Günümüzde ERCP işlemi esnasında biliyer sisteme stent konulması çok sık uygulanan bir işlemdir. Biliyer stent endikasyonları zor koledok taşları, malign biliyer darlıklar, benign biliyer darlıklar ve safra yolu yaralanmaları olmak üzere 4 ana grupta incelenebilir. Bunun dışında perforasyon ve kanama gibi ERCP komplikasyonlarının tedavisinde de biliyer stentler kullanılmaktadır. Bu derlemede, önce ERCP'de kullanılan plastik ve metal stentlerin teknik özelliklerinden kısaca bahsedildikten sonra, bahsi geçen endikasyonlarda hangi stentin ne zaman tercih edilmesi gerektiği ile etkinlik ve komplikasyonları içeren klinik sonuçları özetlenecektir.

Anahtar Kelimeler ERCP, stent, plastik, metal, biliyer darlık, koledok taşı

Abstract

Biliary stenting is a frequently performed procedure during ERCP nowadays. Other than ERCP complications such as perforation and hemorrhage, indications of biliary stenting can be categorized under 4 groups as difficult common bile duct stones, malignant biliary strictures, benign biliary strictures and biliary injuries. In this review, we will first briefly mention about the technical details of plastic and metal stents used in ERCP and afterwards we will summarize the choice of stents, their efficacy and complications in the above mentioned indications.

Keywords ERCP, stent, plastic, metal, biliary stricture, choledocholithiasis

GİRİŞ

ERCP'de Kullanılan Stentler

Biliyer sisteme plastik stent yerleştirilmesi ilk olarak 1980 yılında malign tıkanma sarılığı olan bir hastada tanımlanmıştır.¹ Daha sonra, 1980'li yılların sonlarında benign ve malign biliyer darlıklarda metal stentler kullanılmaya başlanmıştır.² Günümüzde biliyer sisteme stent konulması çok sık uygulanan bir işlemdir. Bu derlemede, çeşitli endikasyonlarda biliyer stentlerin seçiminde ve uygulanması sırasında dikkat edilmesi gereken hususlar anlatılacak, ayrıca konunun daha iyi anlaşılması için önce endoskopik retrograde kolanjiopankreatografide (ERCP) kullanılan stentler ve özellikleri kısaca özetlenecektir. Kanama, perforasyon gibi ERCP komplikasyonlarının tedavisinde biliyer stentlerin kullanımı bu derlemenin kapsamının dışında tutulmuştur.

Plastik stentler

ERCP'de kullanılan stentler plastik ve metal olmak üzere iki farklı yapıdadır. Plastik stentler polietilen, poliüretan, politetrafloroetilen veya diğer plastik polimerlerden yapılmıştır. Çapları 5-12 Fr, boyları 1-18 cm arasındadır. Bu boy çoğunlukla stentin tüm boyunu ifade ederken, bazı stentlerde flepler arasında kalan mesafeyi ifade eder. 10 Fr stentler daha düşük çaptaki stentlere kıyasla daha iyi biliyer drenaj sağlarlar. Plastik stentler, düz (Amsterdam tipi) veya proksimal/distal uçları domuz kuyruğu (pigtail) şeklinde kıvrımlı olabilir.³ Pigtail tasarım stentin proksimal veya distale kaymasını önler. Düz stentin proksimal ve distalinde içeri veya dışarıya kaymasını (migrasyon) engellemek amacı ile flepler ve uca yakın distal kısmında yan delikler bulunur. Yan delikler, stentin uç kısımları tıkanığında drenajı sağlamak amacı ile yapılmıştır. 1994 yılında, bu yan deliklerin erken tıkanmaya neden olduğu düşünülerek yan deliksiz ve aynı zamanda içeriye migrasyonu engellemek amacıyla 4 adet flep içeren Tannenbaum (Noel ağacı) stent üretilmiştir.⁴ Diğer bir stent tasarımı da yine yan delikleri olmayan fakat iç yüzeyi hidrofilik materyalden oluşmuş double layer stenttir. Bu tasarım ile protein ve bakterinin stente yapışması engellenerek sten-

tin daha uzun süre açık kalması hedeflenir. Ayrıca duodenal içeriğin biliyer ağaca reflüsünü önlemek için, Tannenbaum stentin distal ucuna teflondan yapılmış, rüzgar tulumu şeklinde duodenuma uzanan bir kısım eklenerek tasarlanmış antireflü stentler mevcuttur. Diğer bir stent türü de lümeni olmayan kanatlı (winged) stenttir. Bu farklı tasarımların hepsi stentin açık kalma süresini uzatmayı hedeflemektedir, fakat uzattıklarına dair bir kanıt yoktur.³ Plastik stentlerin açıklık süresi çapları ile ilişkili olup 60-200 gün arasında değişir. 10 Fr plastik stentlerin medyan açıklık süresi 4-5 aydır fakat tıkanma riski 3 aydan sonra giderek artar.⁵

Metal stentler

Metal stentler, stent çapını büyütme ve böylece açık kalma süresini uzatmak için tasarlanmıştır. İlk üretilen metal stentlerde paslanmaz çelik kullanılırken günümüzde kullanılan metal stentlerin çoğu nitinolden yapılmaktadır. Self-expandable metal stentlerin (SEMS) kapsız, kısmen kaplı (uçlarında 5-10 mm kapsız alanlar içeren kaplı stent) veya tam kaplı tasarımları vardır. Kaplı stentler tümörün stent içerisine ilerlemesini (tumor ingrowth) engellemek ve stentin açıklık süresini uzatmak amacı ile tasarlanmıştır. Kaplı kısımları silikon, poliüretan veya poliflorotetraetilenle oluşur. Standart metal stentlerin tel aralığı 4 mm olup çapları 6-10 mm, uzunlukları 4-12 cm arasındadır. Stent, taşıyıcı sistem üzerinde yüklü olarak gelir. Bu taşıyıcının kalınlığı standart SEMS'lerde 8,5 Fr'dir (5-10,5 Fr arası değişir). Metal stentler açıldıklarında markalarına göre belli oranda kısalırlar.⁵ SEMS konulduğu anda maksimum açıklığa ulaşmaz. Bu süre 72 saate kadar uzayabilir. Bazı tam kaplı stentlerde migrasyonu engellemek amacıyla bir veya iki tarafında flange denilen genişlemeler bulunur. Aynı amaçla stentlerin uç kısmında çapalar da bulunabilir. Yine bu amaçla bazı stentlerin tel aralıkları düzensiz tasarlanmıştır. Genelde stentlerin her iki tarafında altın veya titanyumdan birer marker bulunur. Bazı stentlerin ortasında da marker bulunur. Kaffes stentler (Taewoong medical, Güney Kore), koledoğun içine konulabilen, migrasyonu engellemek amacıyla gövdesi diğer kısımlarına göre 2 mm

daraltılmış, ucunda duodenuma uzanan ipi bulunan ve buradan çekilerek çıkartılan tam kaplı stentlerdir.⁶ Y stentlerin ortasında geniş tel aralığı olan bir kısım bulunur. Bu aralıktan ikinci bir metal stent konulabilir. Large cell stentlerin tel aralığı 7 mm olup içerisinde ikinci bir metal stent konulabilir. Metal stentlerin medyan açıklık süresi plastik stentlere göre daha uzun olup 6-9 aydır. Benign doku hiperplazisi veya tumor ingrowth nedeniyle kapsız stentlerin çıkartılması haftalar içerisinde güç veya imkansız hal alır. Kaplı olanların migrasyon riski kapsız olanlara göre daha fazladır.⁵

Endikasyonlara Göre Biliyer Stent Tercihi

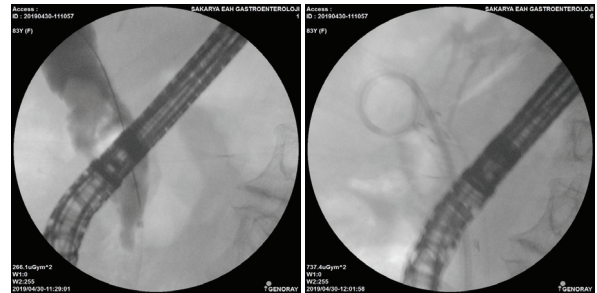
Biliyer sistemde stent endikasyonları zor koledok taşı, malign biliyer darlıklar, benign biliyer darlıklar ve safra yolu yaralanmaları olmak üzere 4 grupta incelenebilir.

1. Zor Koledok Taşı

Koledoktaki taşlar %80-90 olasılıkla ilk işlemde çıkartılabilir.⁷ Taş büyükse (>1,5 cm), çok sayıda ise, fiçi şeklinde ise, taşın distalindeki koledok görece dar ise, koledokta açılma var ise başarısız olunabilir. Başarısız olunan durumlarda ikinci bir endoskopik işleme veya cerrahi müdahaleye kadar obstrüksiyonu gidermek amacıyla plastik stent konulabilir. Plastik stent solunum ile hareket edip taşı tırtıklayarak boyutunu küçültür, taşın şeklini poligonalden yuvarlağa çevirerek çıkartılmasını kolaylaştırır. Ayrıca taşın papillaya impakte olmasını engeller. Literatürde zor taşlarda plastik stent uygulaması ile ilgili çoğu retrospektif tasarlanmış az sayıda çalışma mevcuttur.⁸⁻¹¹ Çalışmaların bir kısmında hastalara ursodeoksikolik asit tedavisi ve/veya terpene verilmiştir.^{10,11} Tek stent sonrası taş boyutunda anlamlı ölçüde küçülme olduğu ve ikinci seansta taşların yüksek yüzde (%44-%95,5) ile çıkartılabildiği gösterilmiştir. Fakat bu çalışmalar stent konulmadan önce uygulanan taş çıkartma metodları açısından oldukça heterojendir. Katsinelos'un yaptığı çalışmada bildirdiği üzere kolesistektomili hastalarda, yumuşak, kahverengi taşların varlığında başarı şansının daha yüksek olmasını beklemek daha akılcı gibi görünmektedir.^{8,11} Birden çok

stentin etkinliğini araştıran retrospektif bir çalışmada tek stent (%94) ile çift stent (%100) arasında taş çıkartma açısından anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir.¹²

Taşın çıkartılmadığı durumlarda tam kaplı metal stent de konulabilir. Metal stent güçlü radyal kuvveti ile taşı ezer, papillayı destrükte eder ve taşın distalindeki darlığı dilate eder (Figür 1). Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde ikinci işlemde taşın yüksek oranda (%85-%94) çıkartılabildiği görülmektedir.^{13,14} Plastik stentten farklı olarak papilla iyice dilate olduğundan dolayı, olguların çoğunda (%65) taş ikinci seansta sadece balon çekilerek çıkartılabilir. Migrasyonu önlemek için metal stent içerisinde plastik stent konulabilir. Kolesistiti önlemek için metal stentin proksimal ucunun sistik kanalın açılım yerinin altında kalmasına dikkat etmek faydalı olur. Stentin ne kadar süre durması gerektiği konusunda net bir bilgi bulunmamakta olup, tek amacın distaldeki görece darlığı dilate etmek olduğu hastalarda daha kısa süre tutulmasının yeterli olabileceği düşünülebilir.¹⁴



Figür 1a. Distal görece dar, büyük taşı olan hastanın kolanjiografisi

Figür 1b. Zor taşı olan hastada tam kaplı metal stent ve stentin migrasyonunu önlemek amacıyla içerisinde konulmuş double pig-tail plastik stent uygulaması



Figür 1c. Metal stent tedavisi sonrası taşın balonla çıkartılması

2. Malign Biliyer Darlıklar

Biliyer stentler, operasyon planlanan malign biliyer darlığı olan hastalarda pre-operatif dönemde bilirubin düzeyini düşürmek amacı ile veya opere ol(a)mayacak hastalarda sarılığın palyasyonu amacı ile kullanılır. Distal ve proksimal malign darlıklarda yaklaşım farklıdır.

a. Distal malign biliyer darlıklarda pre-operatif drenaj:

Bilirubin nefrona direkt toksik etki eder, safra asit kasları tübülü tıkar, vazodilatasyon ile böbrek perfüzyonunu azaltır. Safra bağırsağa akamayınca enterositlerin yüzeyindeki villus yoğunluğu ve enterositler arasındaki sıkı bağlantılar azalır ve bakteriyel translokasyon artar. Hastalarda kronik inflamasyon olur. Bu durum vücudun immun hücrelerinin duyarlılığını ve proinflamatuvar sitokinlerin sentezini azaltır.¹⁵ Literatürde ERCP ve perkütan yolla yapılan pre-operatif drenajın sonuçlarını araştıran, proksimal ve distal, benign ve malign darlıkların beraber değerlendirildikleri 9 metaanaliz mevcut olup, bu metaanalizlerde drenaj yapılan ve yapılmayan gruplar arasında mortalite farkı bulunmamıştır. Morbidite açısından değerlendirildiğinde, 5 metaanalizde drenaj yapılan ve yapılmayan gruplar arasında fark bulunmaz iken, 3'ünde drenajın morbiditeyi arttırdığı, birinde morbiditeyi azalttığı bildirilmiştir.

Distal malign darlıklarla ilgili yapılan yayınlara bakıldığında total bilirubin >17 mg/dl olan hastalarda drenajın post-op şiddetli komplikasyonları azalttığı ve yapılması gerektiğini önerenler olduğu gibi, total bilirubin <15 mg/dl ve >15 mg/dl olanlarda plastik stent ile yapılan drenajın post-op infeksiyöz komplikasyonları arttırdığını ve stentin yarattığı inflamasyon nedeniyle cerrahinin uzadığını bildiren, bu yüzden drenaj yapılmamasını öneren çalışmalar da vardır.^{16,17,18} 2017 yılında yayınlanan ESGE kılavuzunda rutin drenaj önerilmemekte, sadece kolanjiti, şiddetli kaşıntısı olanlarda, cerrahi gecikecekse veya neoadjuvan kemoterapi alacak hastalarda drenaj önerilmektedir.¹⁹ Burada dikkate alınması gereken bir nokta da drenaja bağlı olarak karaciğerin sentez ve klirens fonksiyonlarının düzelmesi, intestinal bariyer fonksiyonlarının düzelmesi ve

safra akışının sağlanması ile nutrisyonun düzelmesi için geçmesi gereken sürenin 4-6 hafta olması, bunun da bazen hastalığın evresinin ilerlemesine neden olabilmesidir.

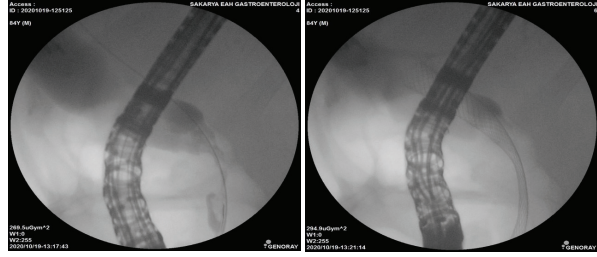
Drenaj endikasyonu konular ise hangi stent ile yapılmasının daha etkili olacağını araştıran yayınlar incelendiğinde, metal stentte biliyer drenaja bağlı komplikasyon ve endoskopik tekrar girişim oranının tek plastik stente göre anlamlı ölçüde daha düşük olduğu görülmektedir. Fakat post-op cerrahi komplikasyon ve mortalite açısından stentler arasında anlamlı fark bulunmamaktadır.²⁰ Metal stentlerin başarılı sonuçları uzun açık kalma süreleri ile ilişkilidir. Öte yandan hastanın bilirubin düzeyinin kaçta düştüğünde ameliyata verilebileceği ve esas amacın bilirubini düşürmek mi yoksa safranın barsağa akmasının faydalı etkilerinin oluşması için zamanın geçmesini sağlamak mı olduğu konusu net açıklığa kavuşmuş değildir. Stent konulduktan sonra hastalar kolanjit açısından takip edilmelidirler. Metal stentler ile ilgili cerrahların bir endişesi de stentin yarattığı inflamasyona bağlı olarak R0 rezeksiyonu engellemesidir. Bu yüzden stenti ortak hepatik kanala uzanmayacak şekilde takmak önerilir. Metal stent konulan hastalarda, sistik kanalın ağzının tıkanmasına bağlı olarak, %11'lere varan oranda kolesistit gelişebilir.²¹ Kaplı metal stentler teorik olarak daha fazla kolesistite neden olabilirlerse de kapsız stentler de tümörün yerini değiştirerek sistik kanalı tıkeyebilirler. Bir çalışmada kolesistit gelişmesinde belirleyici olanın sistik kanalın ağzının tümör tarafından tutulup (%25) tutulmaması (%0,5) olduğu bildirilmiştir.²¹ Pre-op drenajda kullanılacak diğer bir metod da nazobiliyer drendir (NBD). NBD ile ilgili bir metaanalizde, NBD konulan grupta stent dislokasyonu (RR:0,59) ve pre-op kolanjitin (RR:0,38) plastik stente göre anlamlı ölçüde daha düşük olduğu gösterilmiştir.²² NBD ile duodenal reflüye bağlı kolanjit de daha az görülür. Ayrıca NBD, duodenum basıncını ortadan kaldıracığı için bilirubinde daha hızlı düzelme sağlayabilir. NBD'yi koyarken uç deliklerinin sayısına dikkat edip, karaciğerin bir lobuna iyice gömmek faydalıdır. Öte yandan, NBD safranın bağırsağa akmasını engellediği için teorik olarak

barsak geçirgenliğinin düzelmemesine bağlı olarak immun nütrisyon üzerinde negatif etkileri olabilir.

Distal malign darlıklı hastalarda neoadjuvan tedavi öncesi drenajın hangi stent ile yapılmasının daha etkin olacağını araştıran çalışmalarda, metal stentin plastik stente göre tedaviye daha erken başlama, uzun süreli stent açıklığı sağlama ve uzun dönemde daha az komplikasyonlara neden olma avantajları sağladığı gösterilmiştir.²³ Öte yandan metal stentlerde işleme bağlı pankreatit sıklığı plastik stentlerden daha fazla olmaktadır. Endoskopik sfinkterotomi yapılması işlem sonrası pankreatit gelişimini azaltır.

b. Distal malign biliyer darlıklarda palyasyon:

Distal malign darlıklarda palyasyon, uzun süreli açıklık sağladığından ve tekrar işlem gereksinimi için geçen süre daha uzun olduğundan dolayı metal stentler ile yapılır.¹⁹ Kaplı ve kapsız stentleri karşılaştıran metaanalizlerde, stent açıklığı (HR:0,73-1,25) ve sürvinin ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{24,25} Tümör ingrowth kapsız stentlerde daha fazla görülürken, tümör overgrowth ve çamur gelişimi kaplı stentlerde daha fazla görülür.^{24,25} Kaplı stentlerde belirgin olarak daha fazla migrasyon olur (OR:7-10).^{24,26} Darlığın kısa olması migrasyon için bir risk faktörüdür. Çalışmalarda pankreatit (OR:1-1,58) ve kolesistit (OR:1,27-1,42) gelişimi açısından kapsız ve kaplı stentler arasında fark gösterilmemiştir.^{24,26,27} ESGE'nin, distal malign darlıkların palyasyonunda kaplı veya kapsız metal stent tercihi açısından önerisi bulunmamaktadır. Biz kendi klinik pratiğimizde sıklıkla kapsız metal stentleri tercih etmekteyiz (Figür 2).

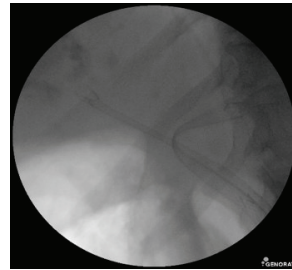


Figür 2a. Distal malign darlığı olan hastanın kolanjiografisi

Figür 2b. Distal malign darlığın kapsız metal stent ile palyasyonu

c. Proksimal malign biliyer darlıklarda pre-operatif drenaj

Proksimal malign tümürlü bir hasta ile karşılaşıldığında multidisipliner konseyde tartışılarak operabilitesi değerlendirilir ve rezeksiyon sonrası kalan karaciğer hacmi hesaplanır. Bu hastalarda rutin pre-op drenaj önerilmez. Operasyon öncesi drenaj yapılması mortaliteyi azaltmadığı gibi morbiditeyi artırır. Sadece kolanjit varsa veya kalan karaciğer hacmi yetersiz ise, kalması planlanan karaciğere drenaj yapılması önerilir.¹⁹ Pre-operatif drenajda NBD veya plastik stent tercih edilebilir. NBD sıklıkla Japonya gibi Uzak Doğu ülkelerinde tercih edilmektedir.²⁸ NBD kullanımının safra drenajı ve görünümünü takip edebilme, safra sitolojisi ve kültürü alabilme ve gerek görüldüğünde kolanjiografiyi tekrar edebilme gibi avantajları vardır. Ayrıca kolanjit riski de plastik stentlere göre daha azdır.²⁸ Fakat NBD'ler hasta açısından konforsuzdur. Metal stentlerin pre-operatif drenajda kullanımları ile ilgili bilgi yersizdir. Bazı yazarlar, yarattığı fibrozis nedeniyle operasyon esnasında kitlenin yayılımının değerlendirilmesini güçleştireceğini veya kitlenin çıkartılmasını zorlaştıracığını düşünmektedirler.^{29,30}



Figür 3. Klatskin tümürlü hastada sol ve sağ anterior safra yoluna yan yana kapsız metal stent uygulaması

d. Proksimal malign biliyer darlıklarda palyasyon:

Bir çalışmada karaciğerin hacminin %50'sinden fazlasının drene edilmesinin kolanjit riskini azalttığı ve sağkalımı uzattığı gösterilmiştir.³¹ Proksimal malign darlıkların palyasyonunda metal stentler ile plastik stentleri karşılaştıran bir metaanalizde, metal stentlerin stent disfonksiyonu ve tekrar girişim ihtiyacı açısından plastik stentlerden anlamlı ölçüde daha etkin oldukları gösterilmiştir.³² Drenajdan 1 ay sonra bilirubinde %50 azalma olması klinik başarı olarak tanımlanır. Hastaların üçte birinde bir ay sonunda bilirubin normal düzeylere iner. Drenajın tek taraflı mı çift taraflı mı yapılacağına tümörün Bismuth sınıflamasına ve karaciğer hacmine göre karar verilir. Kaplı stentler segment dallarını tıkama riskinden dolayı tercih edilmez. Kapsız metal stentler iç içe veya yan yana koyulabilir (Figür 3). İç içe koyabilmek için çoğunlukla Y stent veya large cell stent kullanılır (Figür 4). Yan yana koyarken stentler ardışık veya aynı anda açılabilirler. İki stenti aynı anda açmak için taşıma sistemleri klasik metal stentlere göre daha dar olan (5,7 Fr) stentler kullanılmalıdır. Stentler koledok içerisinde bırakılacak ise birbirlerini tuzaklamamaları için aynı seviyede bırakılmalıdır. Sağ ve sol safra yolları arasındaki açığı endoskopik tedavinin başarısına etki eden önemli bir faktördür.³³ Drene edilmeyecek dallara kontrast verilmesi ve kontrast verilmeden önce safranin aspire edilmesi işlem sonrası kolanjit riskini azaltır.¹⁹



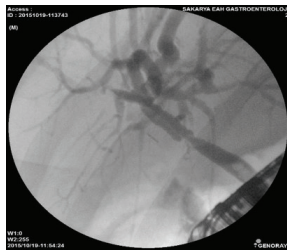
Figür 4. Klatskin tümörlü hastada sol ve sağ anterior safra yoluna Y metal stent uygulaması

3. Benign Biliyer Darlıklar

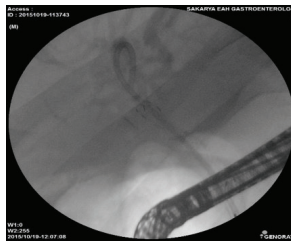
Benign biliyer darlıkların (BBD) tedavisinde çoklu plastik stentler veya SEMS kullanılabilir.³⁴ Plastik stent tedavisinde stent sayısı her seansta olabildiğince artırılmak suretiyle çoklu stent tedavisi (Roma tipi) yapılır. Son dönemde bir önceki seansta konulan plastik stentler çıkartılmadan yanından yeni stent(ler) konulmasının (add on tedavi) işlem süresini kısalttığı ve maruz kalınan radyasyon miktarını azalttığı bildirilmektedir.^{35,36} Metal stent ile tedavi yapıldığında, geri çıkartmak gerektiği için tam kaplı stent kullanılmalıdır. Metal stenti koyarken mümkünse hilusun 2 cm altında kalacak şekilde yerleştirmek gereklidir. BBD'de plastik ve SEMS'in tedavi etkinliğini karşılaştıran bir metaanalizde darlığın düzelmesi, rekürensi ve yan etki açısından gruplar arasında fark bulunmaz iken metal stent ile daha az ERCP seansı (1,1 seans) ile darlığın dilate edilebildiği bulunmuştur.³⁷ Metaanalize alınan çalışmalar incelendiğinde en sık BBD nedenleri kronik pankreatit (KP) ve nakil sonrası darlıklar iken diğer nedenlerin taşbağlı darlık, kolesistektomi darlığı ve endoskopik sfinkterotomiye bağlı darlık olduğu görülmektedir. Genel olarak bakıldığında KP'ye bağlı darlığın düzelmeye ihtimali diğer nedenlere göre daha azdır. Stent süresinin uzatılması rekürens riskini azaltır. BBD tedavisinde metal stente bağlı pankreatit (%2-%6) ve migrasyon riski (%6-%12) malign nedenlere göre daha yüksektir.³⁸ Uzun segment darlıklarda ve darlık bölgesindeki dokunun sert olduğu durumlarda migrasyonu riski azalır. Örneğin KP'de migrasyon, nakil sonrası darlığa ve kolesistektomi darlığına göre daha az görülür. Stentlemenin süresinin ne kadar olması gerektiği konusu tam bilinmemekle beraber ESGE kılavuzunda plastik stentler için 12 ay, metal stent için 6 ay önerilmektedir.¹⁹

BBD alt gruplarına kısaca değinecek olursak KP'de çoklu plastik stentlerin (%44-%92) ve metal stentin (%50-92) tedavi başarısı tek plastik stentten (%12-%80) daha iyidir. Sonuçlar koledokun intrapancreatik kısmının uzunluğundan ve KP'nin kalsifik olmasından etkilenebilir.³⁹ Çoklu plastik stentler ile tam kaplı metal stenti karşılaştıran

randomize kontrollü bir çalışmada, etkinliklerinin benzer olduğu (%88 ve %91), metal stentin daha az işlem gerektirdiği bildirilmiştir.⁴⁰ Yalnız bu çalışmada çoklu plastik stent grubundaki hastalara en az 4 stent konulmuş olması önemli bir noktadır. Kadavra nakilli hastalarda gelişen biliyer darlıkların tedavisinde de çoklu plastik stentler ve tam kaplı metal stent kullanılabilir. Bu tedavilerin etkinliklerini karşılaştıran 4 randomize kontrollü çalışmayı içeren bir metaanalizde, darlıkta düzelme benzer iken (OR:1,05), darlık reküransinin metal stent grubunda daha fazla olduğu gösterilmiştir (OR:2,3). Metal stent grubunda akut pankreatit (OR:3,41) ve migrasyon (OR:1,3) daha fazla görülürken kolanjit daha az görülmüştür (OR:0,61).⁴¹ Canlıdan nakilli hastalarda anastomoz proksimalde olduğu için tam kaplı metal stent konulduğunda segment dallarını tıkayabileceğinden dolayı genel eğilim darlığı çoklu plastik stentler ile tedavi etmek yönündedir. Fakat tam kaplı metal stentler ile yapılan az sayıda çalışma da mevcut olup, %81-%89 oranında başarı elde edildiği bildirilmiştir.^{42,43,44} Çalışmaların bazılarında Kaffes stentler kullanılırken, birisinde klasik tam kaplı metal stent kullanılmıştır. Metal stent konulurken dikkat edilmesi gereken önemli husus segment dallarını tıkamaması için bu dallara profilaktik plastik stent konulmasıdır. Post kolesistektomi biliyer darlıklarda giderek artan sayıda plastik stentler konularak %90'larda başarı elde edilirken rekürans %10'lardadır.^{45,46} Tam kaplı metal stent kullanıldığında (Figür 5) %61-%91 oranında başarı sağlandığı bildirilmiştir.^{47,48} Fakat uzun dönemde %29 oranında nüks görülmektedir.⁴⁹



Figür 5a. Post kolesistektomi darlığı olan hastanın kolanjiyografisi



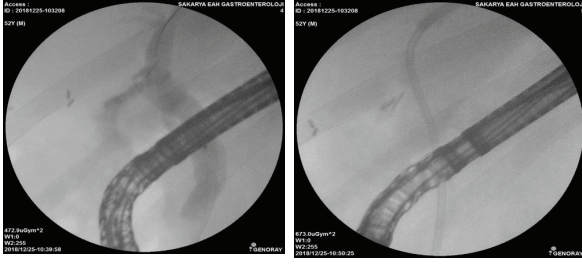
Figür 5b Post kolesistektomi darlığında metal stent uygulaması



Figür 5c Metal stent uygulaması sonrası darlıkta düzelme

4. Safra Kaçakları

Safra kaçaklarının en sık nedeni kolesistektomi sonrası gelişen kaçaklardır. Sistik güdük kaçağı veya Luschka kaçağı olan hastaların çoğunda endoskopik sfinkterotomi ve/veya plastik stent konulması kaçağın kapanması için yeterlidir (Figür 6). Bir çalışmada tedavi başarısızlığının, kaçağın koledok veya ortak hepatik kanaldan (HR:3,6) kaynaklanması ve yüksek debi (HR:26,7) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁵⁰ Ortak hepatik kanal veya koledok yaralanmasına bağlı olanlarda, yüksek debili kaçaklarda çoklu plastik stent veya metal stent konulabilir. Çoklu stent konulanlarda, yerleştirilen stent sayısının üçten fazla olması başarı ile ilişkilidir. Sistik güdükten kaynaklanan kaçaklarda plastik stentin ucunun kaçağı geçmesi şart değildir. Lateral yaralanmalarda kaçak alanını doldurması ve ileride gelişecek striktürü önlemesi için stentlerin proksimal ucunun kaçağı geçecek şekilde konulması önerilir. Stenti koyduktan bir hafta sonra loj drenine gelen safra miktarı azalmaz ise tedavi yanıtı kabul edilebilir. Kompleks olmayan kaçaklarda stent 4-6 hafta sonra çekilebilir. Metal stent refrakter vakalarda oldukça başarılıdır. Safra kaçağı daha kısa sürede kesilebilir. Metal stentin proksimal ucunda de novo striktür gelişmesini önlemek için mümkünse safra yoluna göre çok geniş bir metal stent takılmaması gerekir. Nakil sonrası kaçaklar anastomozdan, sistik güdükten, T-tüp traktından veya sistik güdük/koledoka konulmuş eksternal drenen ve kesi yüzeyinden ya da hepatik arter trombozu sonucu gelişen nekroza bağlı olabilir. Kaçağın yerleşimine göre tedavide plastik stent, NBD veya tam kaplı metal stent kullanılabilir.^{51,52,53} Kaçak ve darlık birlikte ise başarı şansı düşer.⁵¹ İyileşme uzun süreceği için bu hastalarda stentleri daha geç (8 hafta) çekmek gerekir.



Figür 6a. Sistik güdük kaçağı olan hastanın kolanjiografisi
Figür 6b Güdük kaçağının plastik stent ile tedavisi

Kaynaklar

- Soehendra N, Reyniers-Frederix V. Palliative bile duct drainage - a new endoscopic method of introducing a transpapillary drain. *Endoscopy* 1980;12:8-11.
- Huibregtse K, Cheng J, Coene PP, Fockens P, Tytgat GN. Endoscopic placement of expandable metal stents for biliary strictures: a preliminary report on experience with 33 patients. *Endoscopy* 1989;21:280-282.
- ASGE Technology Assessment Committee, Pflaum PR, Pleskow DK, Banerjee S, Barth BA, Bhat YM, Desilets DJ, et al. Pancreatic and biliary stents. *Gastrointest Endosc* 2013;77:319-327.
- Bimmoeller KF, Seitz U, Seifert H, Thonke F, Sikka S, Soehendra N. The Tannenbaum stent: a new plastic biliary stent without side holes. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1764-1768.
- Chun HJ, Kim ES, Hyun JJ, Kwon YD, Keum B, Kim CD. Gastrointestinal and biliary stents. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:234-243.
- Tee H, James M, Kaffes A. Placement of removable metal biliary stent in post-orthotopic liver transplantation anastomotic stricture. *World J Gastroenterol* 2010;16:3597-3600.
- Sherman S, Hawes RH, Lehman GA. Management of bile duct stones. *Semin Liver Dis* 1990;10:205-221.
- Katsinelos P, Galanis I, Pilipidis I, Paroutoglou G, Tsolkas P, Papazogian B, et al. The effect of indwelling endoprosthesis on stone size or fragmentation after long-term treatment with biliary stenting for large stones. *Surg Endosc* 2003;17:1552-1555.
- Fan Z, Hawes R, Lawrence C, Zhang X, Zhang X, Lv W. Analysis of plastic stents in the treatment of large common bile duct stones in 45 patients. *Dig Endosc* 2011;23:86-90.
- Han J, Moon JH, Koo JH, Kang JH, Choi JH, Jeong S, et al. Effect of biliary stenting combined with ursodeoxycholic acid and terpene treatment on retained common bile duct stones in elderly patients: a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2418-2421.
- Katsinelos P, Kountouras J, Paroutoglou G, Chatzimavroudis G, Zavos C. Combination of endoprostheses and oral ursodeoxycholic acid or placebo in the treatment of difficult to extract common bile duct stones. *Dig Liver Dis* 2008;40:453-459.
- Ye X, Huai J, Sun X. Effectiveness and safety of biliary stenting in the management of difficult common bile duct stones in elderly patients. *Turk J Gastroenterol* 2016;27:30-36.
- Cerfeje M, Sauer B, Javaid M, Smith LA, Gosain S, Argo CK, et al. Complex biliary stones: treatment with removable self-expandable metal stents: a new approach (with videos). *Gastrointest Endosc* 2011;74:520-526.
- Hartery K, Lee CS, Doherty GA, Murray FE, Cullen G, Patchett SE, et al. Covered self-expanding metal stents for the management of common bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 2017;85:181-186.
- Chowdhury AH, Camara M, Martinez-Pomares L, Zaitoun AM, Eremin O, Aithal GP, et al. Immune dysfunction in patients with obstructive jaundice before and after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Clin Sci (Lond)* 2016;130:1535-1544.
- Sauvanet A, Boher JM, Paye F, Bachellier P, Sa Cunha A, Le Treut YP, et al. French Association of Surgery. Severe jaundice increases early severe morbidity and decreases long-term survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 2015;221:380-389.
- Arkadopoulos N, Kyriazi MA, Papanikolaou IS, Vasilioiu P, Theodoraki K, Lappas C, et al. Preoperative biliary drainage of severely jaundiced patients increases morbidity of pancreaticoduodenectomy: results of a case-control study. *World J Surg* 2014;38:2967-2972.
- van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, Bruno MJ, van der Harst E, Kubben FJ, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med* 2010;362:129-137.
- Dumonceau JM, Tringali A, Papanikolaou IS, Blero D, Mangiavillano B, Schmidt A, et al. Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline - Updated October 2017. *Endoscopy* 2018;50:910-930.
- Crippa S, Cirocchi R, Partelli S, Petrone MG, Muffatti F, Renzi C, et al. Systematic review and meta-analysis of metal versus plastic stents for preoperative biliary drainage in resectable perihilar or pancreatic head tumors. *Eur J Surg Oncol* 2016;4:1278-1285.
- Isayama H, Kawabe T, Nakai Y, Tsujino T, Sasahira N, Yamamoto N, et al. Cholecystitis after metallic stent placement in patients with malignant distal biliary obstruction. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1148-1153.
- Zhang W, Che X. Comparison of effect between nasobiliary drainage and biliary stenting in malignant biliary obstruction: a systematic review and updated meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2020;18:71-80.
- Gardner TB, Spangler CC, Byanova KL, Ripple GH, Rockacy MJ, Levenick JM, et al. Cost effectiveness and clinical efficacy of biliary stents in patients undergoing neoadjuvant therapy for pancreatic adenocarcinoma in a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2016;84:460-466.
- Almadi MA, Barkun AN, Martel M. No benefit of covered vs uncovered self-expandable metal stents in patients with malignant distal biliary obstruction: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:27-37. e1.
- Yang Z, Wu Q, Wang F, Ye X, Qi X, Fan D. A systematic review and meta-analysis of randomized trials and prospective studies comparing covered and bare self-expandable metal stents for the treatment of malignant obstruction in the digestive tract. *Int J Med Sci* 2013;10:825-835.
- Alastal Y, Hammad T, Khan AM, Khalil BW, Khan S, Ismail MK, et al. Risk of post-ERCP pancreatitis with the placement of covered versus uncovered self-expandable biliary metal stents: systematic review and meta-analysis. *JOP* 2015;16:452-458.
- Saleem A, Leggett CL, Murad MH, Baron TH. Meta-analysis of randomized trials comparing the patency of covered and uncovered self-expandable metal stents for palliation of distal malignant bile duct obstruction. *Gastrointest Endosc* 2011;74:321-327.
- Kawakami H, Kuwatani M, Onodera M, Haba S, Eto K, Ehira N, Yamato H, et al. Endoscopic nasobiliary drainage is the most suitable preoperative biliary drainage method in the management of patients with hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol* 2011;46:242-248.
- Grünhagen DJ, Dunne DFJ, Sturgess RP, Stern N, Hood S, Fenwick SW, et al. Metal stents: a bridge to surgery in hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2013;15:372-378.
- Lytras D, Olde Damink SW, Amin Z, Imber CJ, Malago M. Radical surgery in the presence of biliary metallic stents: revising the palliative scenario. *J Gastrointest Surg* 2011;15:489-495.
- Vienne A, Hobeika E, Gouya H, Lapidus N, Fritsch J, Choury AD, et al. Prediction of drainage effectiveness during endoscopic stenting of malignant hilar strictures: the role of liver volume assessment. *Gastrointest Endosc* 2010;72:728-735.
- Zorrón Pu L, de Moura EG, Bernardo WM, Baracat FI, Mendonça EQ, Kondo A, et al. Endoscopic stenting for inoperable malignant biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015;21:13374-13385.
- Jang SI, Hwang JH, Lee KH, Yu JS, Kim HW, Yoon CJ, et al. Percutaneous biliary approach as a successful rescue procedure after failed endoscopic therapy for drainage in advanced hilar tumors. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:932-938.
- Parlak E. Bilyer darlıklarında ERCP. *Güncel Gastroenteroloji* 2018;22:87-94.
- Tarantino I, Amata M, Cicchese N, Ligresti D, Barresi L, Granata A, et al. Sequential multistenting protocol in biliary stenosis after liver transplantation: a prospective analysis. *Endoscopy* 2019;51:1130-1135.
- Barakat MT, Girotra M, Choudhary A, Huang RJ, Sethi S, Banerjee S. A prospective evaluation of radiation-free direct solitary cholangioscopy for the management of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2018;87:584-589.
- Khan MA, Baron TH, Kamal F, Ali B, Nollan R, Ismail MK, et al. Efficacy of self-expandable metal stents in management of benign biliary strictures and comparison with multiple plastic stents: a meta-analysis. *Endoscopy* 2017;49:682-694.
- Zheng X, Wu J, Sun B, Wu YC, Bo ZY, Wan W, et al. Clinical outcome of endoscopic covered metal stenting for resolution of benign biliary stricture: Systematic review and meta-analysis. *Dig Endosc* 2017;29:198-210.
- Dumonceau JM, Delhaye M, Tringali A, Arvanitakis M, Sanchez-Yague A, Vaysse T, et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Updated August 2018. *Endoscopy* 2019;51:179-193.
- Haapamäki C, Kylanpää L, Udd M, Lindström O, Grönroos J, Saarela A, et al. Randomized multicenter study of multiple plastic stents vs covered self-expandable metallic stent in the treatment of biliary stricture in chronic pancreatitis. *Endoscopy* 2015;47:605-610.
- Tringali A, Tarantino I, Barresi L, Traina M, Bonato G, Cintolo M, et al. Multiple plastic versus fully covered metal stents for managing post-liver transplantation anastomotic biliary strictures: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Gastroenterol* 2019;32:407-415.
- Yoo JJ, Lee JK, Moon JH, Lee YN, Park JK, Lee KT, et al. Intraductal placement of non-flared fully covered metallic stent for refractory anastomotic biliary strictures after living donor liver transplantation: Long-term results of prospective multicenter trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35:492-498.
- Jang SI, Sung SY, Park H, Lee KH, Joo SM, Lee DK. Salvage therapy using self-expandable metal stents for recalcitrant anastomotic strictures after living-donor liver transplantation. *Therap Adv Gastroenterol* 2017;10:297-309.
- Parlak E, Köksal AS, Eminler AT, Toka B, Uslan MI. Treatment of Biliary Stricture After Live Donor Liver Transplantation With Combined Metal and Plastic Stent Insertion: A Feasibility and Safety Study. *Transplantation* 2017;101:1852-1858.
- Costamagna G, Pandolfi M, Mutignani M, Spada C, Perri V. Long-term results of endoscopic management of postoperative bile duct strictures with increasing numbers of stents. *Gastrointest Endosc* 2001;54:162-168.
- Parlak E, Dişibeyaz S, Ödemiş B, Köksal AS, Kılıçıkay F, Şaşmaz N, et al. Endoscopic treatment of patients with bile duct stricture after cholecystectomy: factors predicting recurrence in the long term. *Dig Dis Sci* 2015;60:1778-1786.
- Kahaleh M, Brijbassie A, Sethi A, Degeetani M, Poneris JM, Loren DE, et al. Multicenter trial evaluating the use of covered self-expanding metal stents in benign biliary strictures: time to revisit our therapeutic options? *J Clin Gastroenterol* 2013;48:695-699.
- Chaput U, Vienne A, Audureau E, Baurat P, Bichard P, Coumaros D, et al. Temporary placement of fully covered self-expandable metal stents for the treatment of benign biliary strictures. *United European Gastroenterol J* 2016;4:403-412.
- Tringali A, Reddy DN, Ponchon T, Neuhaus H, Lladó FG, Navarrete C, et al. Benign Biliary Stenoses Working Group. Treatment of post-cholecystectomy biliary strictures with fully-covered self-expanding metal stents - results after 5 years of follow-up. *BMC Gastroenterol* 2019;19:214-223.
- Canena J, Horta D, Coimbra J, Meireles L, Russo P, Marques I, et al. Outcomes of endoscopic management of primary and refractory postcholecystectomy biliary leaks in a multicentre review of 178 patients. *BMC Gastroenterol* 2015;15:105.
- Oh DW, Lee SK, Song TJ, Park DH, Lee SS, Seo DW, et al. Endoscopic management of bile leakage after liver transplantation. *Gut Liver* 2015;9:417-423.
- Phillips MS, Bonatti H, Sauer BG, Smith L, Javaid M, Kahaleh M, et al. Elevated stricture rate following the use of fully covered self-expandable metal biliary stents for biliary leaks following liver transplantation. *Endoscopy* 2011;43:512-517.
- Seven G, Çınar K, İdilman R, Tüzüner A, Hazinedaroğlu S, Karayağın S, et al. Endoscopic treatment of biliary complications following liver transplantation. *Turk J Gastroenterol* 2014;25:156-161.

Ev Diyalizine Yönelik Yapılan Ekonomik Değerlendirme Çalışmalarının İncelenmesi

Review of Economic Evaluation Studies for Home Dialysis

Hüseyin Demir¹, Pınar Yalçın Balçık²

¹ Sağlık Yönetimi Bölümü / Sağlık Ekonomisi ve Politikası A.D İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi İzmir

² Sağlık Yönetimi Bölümü / Sağlık Politikası ve Ekonomisi A.D İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Hacettepe Üniversitesi Ankara

Yazışma Adresi / Correspondence:

Hüseyin Demir

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Merkezi Ofis 2, İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü/Sağlık Ekonomisi ve Politikası A.D Balatçık Kampüsü, İzmir

T: +90 534 263 04 61 E-mail: huseyin.demir@ikcu.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 01.02.2021 Kabul Tarihi / Accepted : 26.05.2021

Orcid:

Hüseyin Demir <https://orcid.org/0000-0002-8990-7228>

Pınar Yalçın Balçık <https://orcid.org/0000-0001-7949-5779>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(3):716-726) DOI: 10.31832/smj.872168

Öz

Böbrek hastalığı, dünya genelinde önemli bir sağlık problemidir. Sağlık ve ekonomi üzerinde zorlayıcı etki oluşturan hastalık için alternatif tedaviler üzerine tartışmalar devam etmektedir. Bu çalışmanın amacı, ev diyalizinin maliyet-etkili olup olmadığını ekonomik değerlendirme çalışmaları üzerinden araştırmaktır. Bu amaçla WoS veri tabanı kullanılarak ev diyalizini ekonomik değerlendirme yaklaşımı ile ele alan çalışmalar elde edilerek incelenmiştir. Çalışmalar ev diyalizinin maliyet-etkili olduğuna işaret etmektedir ancak bu çalışmalarda kaynak tahsis kararlarına ışık tutacak bütün maliyetlerin göz önünde bulundurulmadığı, sadece belli bir zamanı yansıtan kesitsel çalışmalar olduğu anlaşılmaktadır. Ayrıca bu çalışmaların hemen hemen tamamında maliyetlerin simülasyonunda Markov model benimsenen tek yöntem olarak öne çıkmaktadır. Ev diyalizinin maliyet-etkili olup olmadığı ile ilgili geçerlik ve güvenilirlik düzeyi yüksek sonuçlar elde etmek için bu yöntemin yanı sıra Monte Carlo simülasyonu ve sistem dinamikleri modellemesi gibi farklı yöntemlerden yararlanılmalıdır.

Anahtar Kelimeler Ev Diyalizi; Ekonomik Değerlendirme; Maliyet-Etkililik

Abstract

Kidney disease has been a major health problem worldwide. There is a debate on the alternative treatments for the disease which has a challenging effect on health and economy. The study aims to investigate whether home dialysis is cost-effective through evaluation studies. With this aim, studies dealing with home dialysis based on economic evaluation approach was obtained and examined via the database of WoS. Studies pointed out that home dialysis is cost-effective. However, these studies do not contain all costs that will support resource allocation decisions, but they are only cross-sectional studies regarding a specific time. Also, the Markov model has been used as if it is the only method for simulating costs for all of the studies. Different methods such as Monte Carlo simulation and system dynamics modeling should be utilized to make high validity and reliable results regarding whether home dialysis is cost-effective.

Keywords Home Dialysis; Economic Evaluation; Cost-Effectiveness

GİRİŞ

Böbrek hastalığı dünya genelinde insanların %16'sını etkileyebilmek sağlık bütçesi üzerinde ekonomik bir yük olmaya devam etmektedir.^{1,2} Bu hususta gelecek projeksiyonları, yaşlanan nüfusun yanı sıra, diyabet, hipertansiyon ve obezitenin etkisiyle kronik böbrek hastalığının artış göstereceğini, bu yönüyle de hastalığın ülkeler üzerinde sağlık ve ekonomik açıdan ağır bir yük olmaya devam edeceğini göstermektedir.³ Bu durumun doğal bir sonucu olarak da renal replasman tedavilerine duyulan ihtiyaç sürekli olarak artış trendi göstermektedir.⁴ Ortaya çıkan zorlayıcı bu ihtiyacın üstesinden gelmede temelde iki yol bulunmaktadır. Bunların ilki böbrek nakli iken, ikinci ise diyaliz tedavisidir.⁵ Böbrek nakli, şüphesiz en temel, en çok tercih edilen, altın standart niteliğinde etkili ve yararlı bir tedavi yöntemidir ancak dünya genelinde ve Türkiye'de böbrek bağışlarının yetersizliği ve sırada bekleyen çok sayıda insanın varlığı böbrek nakli ile ilgili arzulan hedeflere ulaşılmasını engellemektedir. Böbrek nakli ile ilgili yaşanan bu olumsuz durum kronik böbrek hastalarının tedavisinde ilk aşamada diyaliz tedavisinin önemini ortaya çıkarmaktadır.^{1,5}

Literatürde 2015 yılında dünya genelinde 2,5 milyon kişinin son dönem böbrek yetmezliği için tedavi aldığı ve bu sayının 2030 yılına kadar ikiye katlanarak yaklaşık olarak 5 milyonu bulacağı öne sürülmektedir.⁶ Ortaya konan bu eğilim, hastaların diyaliz hizmetlerine talebiyle ilgili önemli ölçüde fikir vermektedir. Ülkeler şimdiden artan diyaliz hizmeti talebini karşılamakta önemli güçlükler çekmekte iken artan talebin karşılanmasında ciddi zorluklar ile karşılaşılacağı öngörülmektedir.³ İnsan sağlığı ve ekonomi üzerinde yarattığı bu türden zorluklar böbrek yetmezliği ile ilgili farklı tedavi uygulamalarının önemini gündeme getirmektedir.² Böbrek yetmezliği tedavisinde hemodiyaliz tedavisi sıklıkla kullanılmakta olup görece az olsa da periton diyaliz tedavisi de bu amaçla kullanılmaktadır. Son yıllarda söz konusu tedavilere ek olarak ev diyalizi gündeme gelmiştir. Evde sağlık hizmetlerinin uzantısı olarak değerlendirilebilecek ev diyalizinin böbrek yetmezliği tedavisinde

de kullanılabilirliği, yöntemin maliyet-etkili olup olmadığı literatürde tartışılmaya başlanmıştır.^{5,7-10} Ev diyalizinin hasta sağlığı ve sağlık bütçesi üzerinde olumlu etkilerini ortaya koyan çalışmaların varlığına karşılık bu hususta belirsizliğin devam ettiği söylenebilir. Ev diyalizi açısından uygun görülen hastaları, kapasitesi sınırlı düzeyde bulunan kurumların dışına taşıyarak kendi doğal ortamlarında yani evlerinde tedavi etmeye dayanan ev diyalizi yöntemi, böbrek hastalığının ekonomik yükü ile mücadele etmede potansiyel bir çözüm olarak görülüp birtakım çalışmalarda bu yöntemin maliyet-etkili olduğu öne sürülmüştür.^{1,5,7} Ev diyalizi ile ilgili yaşanan gelişmelere karşın, Türkiye'de ev diyalizini ekonomik açıdan değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. İnsan sağlığı ve sağlık sistemi üzerinde önemli etkiler üretme potansiyeli barındıran ev diyalizi uygulamasının ulusal literatürde ilk defa ekonomik değerlendirme çalışmaları üzerinden ele alınması bu çalışmanın temel motivasyon kaynağını oluşturmaktadır. Buradan hareketle bu çalışmada, ev diyalizinin maliyet ve etkililiğinin ekonomik değerlendirme çalışmaları üzerinden incelenmesi amaçlanmıştır.

Ev Diyalizi

Böbrek yetmezliği bulunan hastaların tedavisinde ev diyalizinin özellikle son yıllarda teşvik edilen bir yöntem olarak değerlendirilmesine karşın, literatürde ev diyalizinin başarılı olarak uygulanması önünde klinik, operasyonel, ekonomik, hasta ve hasta yakını faktörlerine dikkat çekilmektedir.^{4,10,11} Chan vd. tarafından yürütülen çalışmada ev diyalizi ile ilgili ortaya konan bariyerlerden biri klinik bariyerlerdir.¹⁰ Klinik bariyerlerden belki de en önemlisi ev diyalizinin nefrologlar tarafından önerilmesi hususunda yaşanan dirençtir. Hasta diyaliz merkezinde diyaliz hizmeti aldığı anda bile çoğu zaman çeşitli türden komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu tür durumlarda hekim ve diyaliz hemşiresi tarafından müdahale edilerek hastanın sağlık durumu korunmaya çalışılmaktadır. Hasta kendi evinde herhangi bir sağlık profesyoneli gözetimi bulunmadan diyalize girdiğinde gelişebilecek sendrom ve komplikasyonlar hasta ve/veya bakıcıları üzerinde endişe oluşturmakta-

dır. Bu nedenle hasta/bakıcı korkusu, yaşamı ilgilendiren önemli kararlar vermede yaşanan anksiyete, depresyon ve diğer mental hastalıklar, belirli yer ve zamanda bakıcı bulunabilirliği, yaşam ortağı ve hizmet sunucusu olma problemi, bakıcının hastanın tedavisi ile ilgili sorumluluktan dolayı duyduğu stres, eğitim zamanı yükü, evin tıbbileştirilmesi, hasta ve bakıcısının sosyalleşme kayıpları, tükenmişlik yükü vb. faktörler hasta ve bakıcı ile ilgili oldukça önemli bariyerler olarak değerlendirilmektedir.¹⁰ Tenekeci ve Kara tarafından yürütülen çalışmada benzer faktörlere dikkat çekilerek ev hemodiyalizinin yaygınlaşmasının önündeki engeller hasta, bakıcı ve sağlık profesyonelinin algı ve tutumu, hasta ve bakıcısının eğitim durumu, mekanik ve teknolojik karmaşıklık, temiz su temini, maliyet ve hasta güvenliği olarak belirtilmiştir.¹² Merkez hemodiyalizinde hasta haftada 3 kez ve her bir uygulamada 4 saat diyaliz hizmeti alırken, ev diyalizinde ise hasta çoğu zaman haftada 6 kez diyaliz hizmeti alabilmektedir.^{1,8,13} Nesrallah vd. ve Liu vd. tarafından yürütülen çalışmalarda, daha sık hemodiyaliz alan hastalarda merkezde haftada 3 kez alınan hemodiyalize göre daha iyi sağlık sonuçlarının üretilebildiği raporlanmıştır.^{1,14} Bu bulgulara karşıt bulgular elde edilen bir başka çalışmada, haftada 6 gece diyaliz hizmeti almanın ölümü haftada 3 kez diyaliz almaya göre daha fazla artırdığı bildirilmiştir.¹⁵ Ev diyalizinde izlenecek strateji ve elde edilen sağlık sonuçları ile ilgili tutarlı bulgulardan söz etmek zor olsa da, ev diyalizinin hastanın psikososyal durumuna göre ayarlanabilmesi, daha sık ve daha uzun diyaliz alınabilmesi, hastane patojenlerine maruziyetten kurtulma, ulaşım maliyetlerinin ortadan kalkması, diyaliz ile ilgili teknolojilerin hızlı gelişimi, geri ödeme politikaları vb. faktörler ev diyalizinin daha çabuk uygulama alanı bulmasını kolaylaştırmaktadır.¹⁶ Suri vd. tarafından yürütülen çalışmada, ev diyalizi hastalarının her bir hasta yılı için 5,2 gününü hastanede geçirdiği ve %52'sinin hastaneye tekrar yatış yapmadığı raporlanmıştır.⁴ Ev diyalizini alan hastaların kardiyovasküler nedenlerle hastaneye yaptıkları başvurunun diğer uygulamalara göre önemli ölçüde düşük olduğu saptanmıştır. Ev diyalizinin dikkate değer faydaları bulunduğunu ortaya koyan bulguların yanı sıra,

ev diyalizi hastalarında enfeksiyon gelişme riskinin diğer uygulamaları alan hastalara göre oldukça fazla olduğu da bildirilmiştir. Ayrıca ev diyalizini alan hastalar çeşitli nedenlerle merkez hemodiyalizine geri dönmek isteyebilmektedir. Bu durum literatürde “uygulama başarısızlığı” olarak ifade edilmektedir.^{4,10} Yakın tarihli bir çalışmada, ev hemodiyalizi alan hastaların %84'ü, merkez hemodiyalizi alan hastaların %54'ü ve son olarak periton diyalizi alan hastaların ise %84'ünün uygulama değiştirdiği ortaya konmuştur.¹⁷ Suri vd. 'nin yürüttüğü çalışmada, ev diyalizi alan hastaların %15'inin, periton diyalizi alan hastaların ise %44'ünün merkez hemodiyaliz uygulamasına döndükleri bildirilmiştir.⁴ Cherukuri vd. tarafından yapılan çalışmada, merkez hemodiyalizi uygulamasına yapılan dönüşlerin büyük ölçüde psikososyal faktörlere atfedilebileceği ileri sürülmüştür.³ Merkez hemodiyalizinde hasta sürekli olarak doktor ve hemşire gözetimi altında sağlık hizmetini alırken ev hemodiyalizinde ise hasta sosyal ortamdan izole edilmiş bir durumda enfeksiyon ve komplikasyon gelişme riski ile ilgili endişe ve korku yaşayabilmektedir. Ev diyalizinde her ne kadar hastaya ve varsa bakıcısına eğitim verilmiş olsa dahi alanında uzman bir kişinin bilgisi ve hassasiyetine denk davranış sergileneneceğini beklemek gerçekçilikten uzak bir yaklaşım olur. Enfeksiyon bulaşma riski yüksek kateter, diyaliz makinesi, kullanılan su vb. maddeler ile kurulan temas hastada enfeksiyon gelişmesine neden olabilmekte, hastanın sağlık durumu üzerinde yıkıcı nitelikte komplikasyonlar gelişebilmektedir.^{18,19} Merkez hemodiyaliz uygulaması, yüksek maliyetli bir diyaliz yöntemi olduğundan ev diyalizinin genç yaşta olan, genel olarak sağlıklı, komorbiditesi olmayan hastalar için önemli bir diyaliz uygulaması olarak işlev görebileceği hususu üzerinde durulmaktadır.^{3,8,10} Ev diyalizi yapılırken ortaya çıkan ölümler, teknik başarısızlıklar, sermaye maliyetlerinin fazla olması ve eğitim süresinin uzunluğu uygulamanın yaygınlık kazanması önünde engelleyici faktörler olarak rol oynamaktadır.²⁰ Evde hastanın veya bakıcının kanülasyon uygulamasının yanı sıra diyaliz makinesinin sağlıklı bir şekilde kullanılabilmesi için sahip olması gerekli bilgiler, hastalar ve bakıcıları üzerinde korku, stres ve

anksiyete oluşturabilmektedir. Dolayısıyla da diyaliz makinesi ile ilgili teknolojinin gelişimine eşlik eden, bu makineyi kullanıcı dostu bir araç haline getirmeye yönelik yapılacak inovasyonların hastaları evde diyaliz etmeye yönelik ikna etmenin kapılarını aralayabileceği ileri sürülmektedir.²¹⁻²⁴ İlgili literatür ışığında buraya kadar yapılan değerlendirmelere göre, ev diyalizi uygulamasının beraberinde getirdiği çeşitli avantaj ve dezavantajlar bulunmaktadır. Bu avantaj ve dezavantajlar aşağıda Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Ev diyalizine ilişkin avantaj ve dezavantajlar	
Avantajlar	Dezavantajlar
Daha sık ve daha uzun diyaliz hizmeti alabilme	Sendrom ve komplikasyon gelişme riski
Geceleri diyaliz hizmeti alabilme	Hasta/bakıcı kaygı, stres ve korkusu
Hastanın kendi doğal ortamında tedavi alabilmesi	Eğitim zamanı yükü ve yüksek maliyetler
Hastanın elde ettiği psikolojik faydalar	Evin tıbbileştirilmesi
Hasta ve bakıcıya sağlanan esneklik	Sosyalleşme kayıpları
Görece genç ve sağlıklı hastalar için cazip olması	Hasta ve/veya bakıcı tükenmişliği
Diyaliz servis yükünün hafifletilmesi	Mekanik-teknolojik karmaşıklık
Daha iyi sağlık sonuçları	Temiz su temin problemi
Psikososyal duruma göre ayarlanabilme	Hasta güvenliği problemi
Hastane enfeksiyonlarına daha az maruziyet	Uygulama başarısızlığı riski
Ulaşım maliyetlerinin minimize edilmesi	Hastanın izolasyonu ve profesyonel gözetim yokluğu
İşletim maliyeti düşüklüğü	Teknik başarısızlık riski
Ölçek ekonomisi faydası	Yüksek sermaye maliyetleri
Bütçe etkisi faydası	Ölümler

Türkiye’de Ev Diyalizi

Ev diyalizi, Türkiye’de oldukça yeni bir uygulama olup bu hizmetler 2006 yılından itibaren verilmeye başlanmıştır. Ev diyalizinin etkili bir şekilde sunumundan il sağlık müdürlükleri sorumludur. İl sağlık müdürlükleri tarafından ev hemodiyalizi uygulama izni verilen merkezler hastanın talebi ve yazılı onayı ile tıbbi kontrollerini de yapmak üzere hastanın evinde diyaliz uygulamasını yapabilmektedir.

Türkiye’de ev hemodiyalizin uygulanması için hastanın talebi ve yazılı onayının bulunması gerekmektedir. Ev diyalizinde hasta en önemli faktörlerden biri olduğundan talep ve yazılı onayın hastanın hazır bulunuşluğunu göstereceği ve ev diyalizinin beklenen sonuçları üretmesine katkı koyacağı düşünülebilir. Ev diyalizinin uygulanabilmesi için her hastaya bir cihaz tahsis edilmektedir. Bu cihaz, hastanın evinde cihaz için ayrılmış ve hijyen açısından uygun hale getirilmiş bir alana yerleştirilerek tedavi uygulama sürecine başlanır. Kronik böbrek yetmezliği için yapılan ev hemodiyaliz tedavi giderleri Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) Ek-2/C’de düzenlenmiş olup “ev hemodiyalizi” puanı esas alınarak faturalandırılmaktadır.

Ev diyalizi, gelişmesi muhtemel enfeksiyonlar ve akut komplikasyonlar nedeniyle dezavantajlı bir profil sergilemektedir.¹ Bu hususta Türkiye’de diyaliz ile ilgili yönetmeliğin 25. maddesine göre, diyaliz merkezinde diyaliz tedavisi yapılırken ortaya çıkabilecek akut komplikasyonlarda hastaya ilk müdahalenin yapılmasından sertifikalı tabip sorumlu tutulmaktadır. Buna karşın, aynı yönetmelikte evde diyaliz uygulaması ile ortaya çıkma ihtimali her zaman için bulunan akut komplikasyonlara yapılacak müdahale ve sorumluluk ile ilgili herhangi bir ibare yer almamaktadır. Merkezde hekim kontrolü altında bulunma durumunda hastanın sağlık sonuçları üzerine yıkıcı etkileri bulunan durumların ortaya çıkma ihtimali söz konusu iken, evde hastada gelişebilecek herhangi bir komplikasyon hastanın sağlık durumunu ciddi ölçüde tehlikeye atabilmektedir. En yakın sağlık kurumuna önemli ölçüde uzak bulunan hastalarda gelişmesi muhtemel bu türden durumlarda ise kimin/kimlerin yetkili ve sorumlu tutulacağı belirsizdir. Ayrıca hasta ev diyalizinde iken ani gelişebilecek herhangi bir durumda acil sağlık hizmetlerinden yardım isteyebilmektedir. Hasta; yaşlı ve diyabet, hipertansiyon gibi eşlik eden hastalıkların varlığı halinde hastane acil servisine ulaştırılınca kadar hastaya hayat kurtarıcı müdahalelerin yapılması gerekmektedir. Hastada kronik böbrek yetmezliğine eşlik eden kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, hipertansiyon vb. hastalıkların varlığı durumunda acil ambulansın-

da görev yapan sağlık personelinin bilgi ve deneyiminin önemi ortaya çıkmaktadır. Türkiye'de acil sağlık hizmetleri kapsamında ambulanslarda görev yapan özellikle yeni personelin bilgi ve deneyim eksikliği, bu hususta olumsuz bir durum teşkil edebilmektedir. Bilgi ve deneyim eksikliği ile birlikte hastaya zamanında müdahale yapıl(a)maması, yanlış ve/veya eksik yapılması, hastanın damar yolunun açıl(a)maması, gerekli durumlarda entübasyon yapıl(a) mayarak oksijen verilmesi yoluna gidilmesi vb. hususlar böbrek hastalarının yaşamını önemli ölçüde tehlikeye atabilmektedir. Ev diyalizi hizmetlerinin Türkiye'de arzulan sağlık sonuçlarını üretebilmesi için ev diyaliz hizmetlerini sunan merkezler ile il ambulans servislerinin koordinasyon içerisinde çalışabilmeleri gerekmektedir. İl ambulans servislerinin üreteceği kaliteli hizmetin evde diyaliz hastalarının yaşam kalitesinde ayrıcalıklı öneme sahip olacağı değerlendirilmektedir.

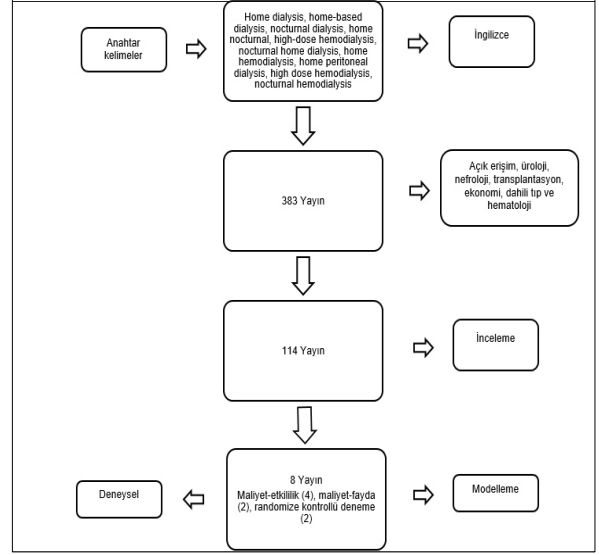
Ev diyalizinde herhangi bir nedenden ötürü aksaklık ve/veya başarısızlıkların yaşanması, hastaların merkez diyalizi uygulamasına dönüş yapmalarına neden olabilmektedir. Bu durum, diyaliz merkezi sahiplerinin katlandıkları sermaye ve eğitim maliyetleri için olumsuz bir durum oluşturmaktadır. Sadece sermaye ve eğitim maliyetleri değil, sermayenin edinilmesi ve eğitimin sunulması için katlanılması gerekli işlem maliyetleri de bu kapsamda değerlendirilmelidir. Diyaliz merkezi, ev diyalizi hizmetini sunma kararı verip gerekli izinleri sağladığında, bu hizmetlerin sunumu için tedarik etmesi gerekli bazı malzemeler bulunmaktadır. Hastanın evinde kullanılacak diyaliz makinesi bunun en açık örneğidir. Diyaliz makinesi ile birlikte kullanılacak materyaller, bunların yıpranma payları, laboratuvar testleri ve görüntüleme işlemleri maliyet yaratan diğer hususlardır.⁷ Diyaliz için kullanılacak materyaller ile ilgili araştırma maliyetleri, sözleşme görüşme maliyetleri, sözleşmenin uygulanması ve lojistik maliyetler bu kapsamda göz önünde bulundurulmalıdır. Buna ek olarak, diyaliz hizmetleri yönetmeliğinde, hastanın evine kurulacak cihaz ve bu cihazın her türlü bakım ve onarımının Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) tarafından karşı-

lanmadığı ifade edilmiştir. Bu durumda, ev diyalizi ile ilgili teknik problemler ve/veya başarısızlıklar katlanılan bu maliyetlerin batık nitelikte olma ihtimalini artırmaktadır. Hastaların uygulamalar arasında geçişi benzer şekilde belli bir maliyetle tedarik edilen diyaliz makinesinin atıl olarak kalmasına neden olabilmektedir. Sözü edilen bu hususlar merkez sahipleri üzerinde oluşturabileceği maliyet yükü bağlamında etraflıca değerlendirilmelidir.

Ev Diyalizi ile İlgili Ekonomik Değerlendirme Çalışmaları Ev diyalizi ile ilgili yürütülen çalışmalarda, ev diyalizinin merkez diyalizine göre daha etkili olduğu ve çeşitli yönlerden daha iyi klinik sonuçlar ürettiği raporlanırken, bazı çalışmalarda ise hastanın evde diyaliz alması ile birlikte olumsuz sonuçların ortaya çıkabileceği bildirilmiştir.^{8,20,25} Örnek olarak Lafrance vd. enfeksiyona bağlı olarak hastaneye yapılan başvuruların periton diyalizi alan hastalarda, merkez hemodiyalizi alan hastalara göre %52 daha fazla olduğunu ileri sürmüşlerdir.²⁶ Suri vd. ise enfeksiyona bağlı hastane başvurularının periton diyalizi hastalarında ev diyalizi hastalarına göre %23 daha fazla olduğunu ortaya koymuşlardır.⁴ Merkez hemodiyalizi ile karşılaştırıldığında ev hemodiyalizinin daha az ölüme neden olduğu ve daha az hastaneye yatış ile ilişkilendirildiği anlaşılmaktadır.²⁷ Yeni Zelanda'da yapılan bir çalışmaya göre ise, ev diyalizi alan hastalarda ortaya çıkan ölümlerin merkez hemodiyalizi alan hastalara göre %13 daha az olduğu bildirilmiştir.²⁵ Bir randomize klinik çalışmada, ev diyalizi alan hastalarda sol ventrikül hipertrofisi, kan basıncı kontrolü ve serum fosfor düzeyinde iyileşmeler sağlandığı ortaya konmuştur.²⁸ Sol ventrikül hipertrofisinin yanı sıra ev diyalizi ile serum protein konsantrasyonunda da önemli iyileştirmeler elde edildiğini raporlayan çalışmalar bulunmaktadır.²⁹ Ev diyalizi, hastaların istedikleri zamanda ve istedikleri uzunlukta diyaliz almalarına olanak sağladığından bu yöntemin kullanılması ile birlikte hastalarda öz yönetim ve otonominin sağlandığı, kişinin gece diyaliz almasıyla sosyal yaşamından fedakârlık yapmasına gerek kalmadığı bildirilmektedir.¹⁰ Rocco vd. SF-36 ölçüm aracı ile yaptıkları karşılaştırmalı çalışmada evde gece diyalizi

alan hastaların yaşam kalitesi ile merkez hemodiyalizi alan hastaların yaşam kalitesi düzeyleri arasında önemli bir farklılığın bulunmadığını bildirmişlerdir.³⁰ Benzer bulgular ortaya koyan bir meta analiz çalışmasında, ev diyalizi alan hastaların yaşam kalitesi göstergelerinin diğer diyaliz uygulamalarını alan hastalara göre daha iyi olduğu raporlanmıştır.³¹ Farklı diyaliz uygulamaları ile yaşam kalitesi göstergelerini ele alan kapsamlı bir çalışmada, ev diyalizi alan hastaların yaşam kalitesi göstergelerinin merkez hemodiyalizi alan hastalara göre daha iyi olduğu ortaya konarak yaşam kalitesi göstergelerinin hastaların yaşına, eğitim düzeyine, çalışma durumlarına, gelir düzeylerine göre istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır.⁵ Bu bulgu oldukça önemlidir zira oldukça yaşlı, eşlik eden hastalığı bulunan, bakıcısı olmayan bir kişinin diyaliz uygulamasını tek başına yürütebilmesi oldukça zordur. Diğer yandan, ev diyalizinin sağlıklı olarak yürütülebilmesi için hastaların sağlık okur-yazarlığı önemli hale gelmektedir. Okuma - yazma bilmeyen insanların varlığı düşünüldüğünde bu hastalar ile böylesine önemli bir programı doğru ve etkili bir biçimde yürütmenin oldukça zor olacağı düşünülebilir. Ev diyalizinin maliyet ve etkililiği ile ilgili daha bütüncül bir bakış sağlamak için konuyu değerlendirme boyutuna taşıyan çalışmaların incelenmesi önem arz etmektedir. Ev diyalizini ele alan değerlendirme çalışmalarının elde edilmesinde Web of Science (WoS) veri tabanı ile “home dialysis, home-based dialysis, nocturnal dialysis, home nocturnal, high-dose hemodialysis, nocturnal home dialysis, home hemodialysis, home peritoneal dialysis, high dose hemodialysis, nocturnal hemodialysis” anahtar kelimeleri kullanılarak arama yapılmıştır. Yapılan arama sonucunda toplam 383 adet İngilizce yayın elde edilmiştir. Yayınlar filtrelendiğinde (açık erişim, üroloji, nefroloji, transplantasyon, ekonomi, dahili tıp ve hematoloji) toplam 114 yayın elde edilmiştir. Yayınlar araştırmacı tarafından incelendiğinde ev diyalizini gerek deneysel olarak gerekse de modelleme yaklaşımı bağlamında ele alan toplam 8 adet çalışmanın olduğu anlaşılmıştır. Bu çalışmaların 4’ü maliyet-etkililik, 2’si maliyet-fayda (cost-utility) ve 2’si ise randomize kontrollü deneme çalışmalarıdır.

Yayın elde etme sürecini gösteren akış diyagramı aşağıda Şekil 1’de sunulmuştur.



Şekil 1. Yayınlarla İlişkin Akış Diyagramı

Yayınlarla ilişkin temel tanımlayıcı bulgular aşağıda Tablo 2’de özetlenmiştir.

Ev diyalizinde eğitim önemli bir maliyet nedeni olup ev diyalizinde hasta ve yakınlarının eğitimi, ev diyalizinin yaygın kullanımı önünde önemli bir bariyer oluşturmaktadır.^{20,4} Hasta ve yakınlarını eğitmek genellikle 2-3 ay civarında olabilmektedir. Ortalama eğitim süresinin 6 veya 8 haftaya çıkarılması ile Quality-Adjusted Life Years (QALY) başına sırasıyla 12,516 ve 37,945 dolar ilave maliyetin ortaya çıkabileceği saptanmıştır.⁸ Komenda vd. tarafından yürütülen çalışmada, 2005-2006 yılları arasında 69 hastanın ev diyalizi ile ilgili eğitilmesinin toplam maliyetinin 804,865 dolar olduğu saptanmıştır.²⁰ Aynı çalışmada, ev hemodiyalizi uygulamasını başlatmanın hasta başına toplam maliyetinin 2004-2005 yılı için 18,830 dolar, 2005-2006 yılları için ise 17,306 dolar olduğu ortaya konmuştur. Anlaşıldığı üzere, ev diyalizi programının hasta başına toplam başlangıç maliyeti ile sonraki yılda programın yürütülmesi maliyeti arasında 1,524 dolarlık fark bulunmaktadır. Ortaya çıkan bu fark, başlangıç sermaye maliyetleri

Tablo 2. Ev diyalizi ile ilgili ekonomik değerlendirme çalışmaları

Yazar	Diyaliz Yöntemi	Analiz Türü ve Araştırma Dizaynı	Perspektif	Sonuç Ölçümü	İlave Maliyet-Etkililik Oranı (İMEO)	Sonuç	Duyarlılık Analizi
Beby vd. (32)	Geleneksel merkez hemodiyalizi ve yüksek doz hemodiyaliz karşılaştırması	Maliyet-etkililik analizi (cost-effectiveness analysis), Markov Model	Ödeyici perspektifi	QALY tabanlı sonuç ölçümü	QALY başına İMEO 275,747 Euro	Ev hemodiyalizi maliyet-etkili	Tek yönlü ve olasılıksal duyarlılık analizi
Culleton vd. (28)	Ev diyalizi ve geleneksel hemodiyaliz karşılaştırması	Randomize kontrollü çalışma	-	QALY tabanlı sonuç ölçümü	-	Ev hemodiyalizi maliyet-etkili	-
Howard vd. (33)	Böbrek naklinin maliyet-etkililiği ve ev diyalizi karşılaştırması	Maliyet-etkililik analizi (cost-effectiveness analysis), Markov Model	Ödeyici perspektifi	QALY tabanlı sonuç ölçümü	-	Ev hemodiyalizi maliyet-etkili	-
Howell vd. (2)	Bütün diyaliz uygulamalarının karşılaştırması	Sistemik inceleme	-	-	-	Ev hemodiyalizi maliyet-etkili	-
Klarenbach vd. (8)	Evde gece hemodiyalizi	Randomize kontrollü çalışma	-	QALY tabanlı sonuç ölçümü	Evde gece diyalizi için QALY başına İMEO 6668 Dolar	Ev hemodiyalizi maliyet-etkili	Tek yönlü duyarlılık analizi
Liu vd. (1)	Yüksek doz hemodiyaliz ve geleneksel merkez hemodiyaliz karşılaştırması	Maliyet-fayda analizi (cost-utility analysis), Markov Model	Ödeyici perspektifi	QALY tabanlı sonuç ölçümü	Yüksek doz hemodiyalizi için QALY başına İMEO 126,106 Euro	Geleneksel merkez hemodiyalizi maliyet-etkili	Tek yönlü duyarlılık analizi
McFarlane vd. (7)	Evde gece diyalizi ve geleneksel merkez hemodiyalizi	Maliyet-fayda analizi (cost-utility analysis), Markov Model	-	QALY tabanlı sonuç ölçümü	Evde gece diyalizi için QALY başına İMEO 71,443 Dolar	Evde gece hemodiyalizi maliyet-etkili	-
Walker vd. (34)	Ev hemodiyalizi ve merkez hemodiyalizinin karşılaştırılması	Sistemik inceleme	-	-	-	Ev hemodiyalizi maliyet-etkili	-

ile birlikte eğitim maliyetlerini beraberinde getiren personel maliyetlerinin fazla olması ile açıklanabilir. Yüksek başlangıç maliyetlerine katlandıktan sonra ilerleyen dönemde ölçek ekonomisi marifetiyle yönetsel maliyetlerin düşüş göstermesi oldukça kabul edilebilir olup bu durum ev diyalizini başlatma girişimlerini cazip kılabilmektedir. Buna karşın, ölümlerin artışı, ev diyalizi ile ilgili teknik başarısızlıklar, ciddi komplikasyonların gelişmesi şüphesiz programın maliyetini çarpıcı bir şekilde artırarak ev diyalizini başlatma girişimleri önünde önemli bariyerler olarak görülebilir.

Ev diyalizinde kullanılacak cihaz ve malzemelerin temininde firmaların katlandığı araştırma, pazarlık, sözleşme

görüşme maliyetleri, tedarik, depolama, bu cihazları hastanın evine taşıma ve bu cihazların kurulum maliyetlerini kapsayan işlem maliyetleri özünde ev diyalizinde yatırım maliyetinin yüksek olduğunu göstermektedir. Ortaya çıkan bu durum, diyaliz merkez sahiplerinin yatırım maliyetinin büyüklüğünden dolayı çekimser davranmalarına neden olabilmektedir. Dolayısıyla da ev diyalizi maliyetleri, sadece işletim maliyetleri değil, işlem, sermaye, eğitim, komplikasyon, teknik başarısızlık, böbrek nakli, ölüm vb. faktörlerin yarattığı maliyetlerin kombinasyonundan oluşan maliyetler olarak anlaşılmalıdır. Literatürde yer alan hiçbir çalışmada ev diyalizinde işlem maliyetleri göz önünde bulundurulmamıştır. Ev diyalizinde kullanılacak olan her şeyin gerçek maliyetinin dışında ayrıca bir işlem

maliyeti bulunmaktadır. Bu tür maliyetler göz önünde bulundurulmadan yapılacak maliyet çalışmalarının gerçekleri yansıtmaktan uzak olduğu ileri sürülebilir.

Klarenbach vd. tarafından yürütülen ve ev diyalizi ile merkez diyalizinin maliyet-fayda analizinin yapıldığı çalışmada, ev diyalizinin yaşam boyu maliyetinin 540,328 dolar, merkez diyalizinin ise 546,996 dolar olduğu ortaya konarak ev diyalizinin merkez diyalizini domine ettiği ortaya konmuştur.⁸ Çalışmada ev diyalizinin 6668 dolar düzeyinde ilave maliyet gerektirmesi nedeniyle merkez diyalizine göre daha maliyet-etkili bir çözüm olduğu ileri sürülmüştür. Komenda vd. Kanada'da ev diyalizi ile yapılan diyalizde her bir yıl için hasta başına 24 bin dolardan 63 bin dolara kadar tasarruf edilebileceğini ileri sürmüştür.²⁰ MacFarlane vd. yürüttükleri maliyet-fayda analizi çalışmalarında, merkez hemodiyalizinde QALY başına maliyetin 125,845 dolar, ev diyalizinde ise QALY başına maliyetin 71,443 dolar olduğunu ortaya koyarak ev diyalizinin merkez hemodiyalizini domine ettiği sonucuna ulaşmıştır.⁷ Komenda vd. ev diyalizinde maliyetlerin düşürülmesi için program kapsamına daha fazla hastanın alınması gerektiğine işaret ederek ölçek ekonomisinin beraberinde getireceği avantajlardan yararlanılması gerektiğini ileri sürmüştür.²⁰ Diyaliz hizmetlerinde ilaç kullanımına dikkat çekilen bir çalışmada ev hemodiyalizi alan hastaların ilaç kullanım durumları incelenerek ilk başta günlük ortalama (standart sapma) 1.46 (1.49) düzeyinde olan antihipertansif ilaç kullanımının 6. ayın sonunda 1.01 (1.11) düzeyinde olduğu sonucuna ulaşılmıştır.³ Benzer şekilde fosfat bağlayıcı kullanımının günlük 3.25 (2.91) düzeyinden 3.21 (2.84) düzeyine indiği saptanmıştır. Antikoagülan açısından duruma bakıldığında ise merkez hemodiyaliz alındığı durumlarda hastaların %78,6'sı kanın pıhtılaşmasını önleyen heparin gibi ilaçları kullandıklarını ifade ederken, 6. ayın sonunda antikoagülan kullanımı %59,8'e gerilemiştir. İlaç kullanımının ev diyalizi ile düşürülmüş olması ekonomik açıdan değerlendirildiğinde olumlu bir gelişme olarak görülebilir ancak ilaç kullanımında görülen azalmanın hastanın sağlık durumu üzerinde klinik açıdan nasıl sonuçlar ürettiği

ile ilgili tutarlı bulgular bulunmamaktadır.

SONUÇ

Dünya genelinde önemli bir sağlık problemi olan böbrek yetmezliği tedavisinde farklı yöntemler kullanılmakta olup bu yöntemlerin maliyetleri ve sağlık sonuçları hakkındaki tartışmalar halen devam etmektedir. Bu bağlamda ev diyalizi, tedavide görece yeni bir uygulama olarak karşımızda durmaktadır. Bu çalışmada, ev diyalizinin maliyet ve etkililiği değerlendirme çalışmaları üzerinden incelenmeye çalışılmıştır. Literatürde ev diyalizinin ölçülebilir biyolojik ve yaşam kalitesi parametrelerinde iyileştirmeler sağladığı ileri sürülmekle birlikte bu çalışmalarda ayrıca işletim maliyetlerinin düşük olması nedeniyle ev diyalizinin sağlık hizmeti bütçesi üzerinde daha az yük oluşturacağı raporlanmaktadır.^{7,17,25} Ev diyalizi ile ilgili olumlu sonuçlar ortaya koyan bu çalışmalar yakından incelendiğinde, bu çalışmaların genellikle tek bir merkez ve temsil kabiliyeti düşük olan hasta grubu üzerine yapıldığı ve bu çalışmalarda ev diyalizi programı ile ilgili bütün maliyetlerin göz önünde bulundurulmadığı anlaşılmaktadır. Hastaların genç/yaşlı oluşu, düşük/yüksek fonksiyonel statü, düşük/yüksek komorbidite şüphesiz ev diyalizinden elde edilecek sonuçları etkileyebilecektir. Hastaların demografik bulguları ile utility skorları arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada utility skorları ile hastaların daha yaşlı olması ve koroner arter hastalığının varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin bulunduğu raporlanmıştır.⁷ Ev diyalizi programı devam ederken bazı hastalara böbrek nakli yapılabilir, bazı hastalar teknik başarısızlıklar nedeniyle uygulama değiştirebilir yani merkez diyalizi uygulamasına dönebilir veya ölebilir. Ortaya çıkan söz konusu durumlar, merkezin katlandığı maliyetlerin artış göstermesine neden olabilmektedir. Dolayısıyla ev diyalizi ile ilgili bir maliyet çalışmasının karar vericilere daha sağlıklı bilgi verebilmesi için ev diyalizi programı ile ilgili bütün maliyetleri göz önünde bulunduran kapsamlı bir çalışma niteliğinde olması gerekmektedir. Ayrıca hasta ev diyalizini alırken hastada komplikasyon gelişebilir, gelişen komplikasyon neticesinde hastanın durumu kötüleşerek bir sağlık kurumuna ya-

tışının yapılması gerekebilmektedir. Bu durumda, ev diyalizi ile ilgili program maliyetlerine bu türden beklenmedik olayların maliyetleri de dâhil edilmelidir. Aksi durumda, sadece sermaye ve eğitim maliyetlerinin olduğu, hayatın gerçeklerinden uzak, gerçek maliyetleri yansıtmayan, bu yönüyle de karar vericileri kaynak tahsisi kararlarında yanıltılabilen bulgular söz konusu olabilecektir. Literatürden anlaşıldığı üzere (Tablo 2), ev diyalizinin ekonomik değerlendirmesinde maliyet-etkililik ve maliyet-fayda analizlerinden yararlanılmaktadır. Bunun yanı sıra, deneysel çalışmalar da bu amaçla kullanılmaktadır. Literatürde yer alan çalışmaların hemen hemen tamamında ev diyalizinin maliyet-etkili olduğu, bu yönüyle diğer diyaliz uygulamalarını domine ettiği anlaşılmaktadır. Ayrıca bu çalışmalarda ev diyalizinin hastanın yaşam kalitesine değer kattığı sürekli olarak vurgulanmıştır. Öyle ki McFarlane vd.'nin çalışmalarından elde edilen utility skorlarının Laupacis vd.'nin böbrek nakliyle ilgili yaptıkları çalışmadan elde ettikleri utility skorları ile benzerlik gösterdiği söylenebilmektedir.^{7,35} Çeşitli biyolojik göstergelerdeki iyileşmelere ek olarak, hastanın sosyalleşmesini kolaylaştırması, hastanın esnek bir biçimde istediği zaman ve sıklıkta diyaliz alabilmesini mümkün kılması yönüyle ev diyalizinin oldukça kullanışlı olduğu söylenebilir. Yapılan ekonomik değerlendirme çalışmalarının hemen hemen tamamında yaşam kalitesinin ölçümü için QALY, model oluşturmada ise Markov model kullanılmaktadır. Sağlık ve Tıpta Maliyet-Etkililik Paneli ekonomik değerlendirme çalışmalarında QALY'nin sağlık faydalarını ortaya koymak üzere standart bir ölçüm aracı olarak kullanılması gerektiğini önermektedir.³⁶ Buna karşın, Markov model her ne kadar ekonomik değerlendirme çalışmalarında ağırlıklı olarak kullanılsa da söz konusu yöntem ile beraber kullanılabilir veya yöntemi ikame edecek çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Ev diyalizi, içerisinde belirsizlikleri barındıran bir uygulama olduğundan hastaların tedaviye nasıl yanıt vereceği, komplikasyonların gelişebilme ihtimali, merkez diyalizine dönme durumu, tüm bu olası senaryolar ışığında maliyetlerin hangi olasılıklarla nasıl değiştiğini ortaya koymak üzere Monte Carlo simülasyon yönteminden yarar-

lanılabilir veya bu yöntem en azından Markov model ile birlikte kullanılarak elde edilen bulguların yönetime ne düzeyde duyarlılık gösterdiği ortaya konabilir. Diğer yandan, sistem dinamikleri modeli de sağlık ve tıp alanında modelleme yaklaşımı bağlamında sıklıkla kullanılmaktadır. Bu yöntemde, bir sistemin içerisinde tüm değişkenler arasında ilişki araştırılmaktadır. Örnek olarak, hasta için ev diyalizi tedavisini etkili bir biçimde sürdürmek oldukça önemlidir. Buna karşın, hastada enfeksiyon veya komplikasyon geliştiğinde bu durum hastanın sağlık durumunu çok daha kötü bir düzeye taşıyabilmektedir. Dolayısıyla da komplikasyonların asıl tedavi üzerinde de etkili olabileceği gayet açıktır. Komplikasyonların asıl tedavi - ev hemodiyalizi - üzerindeki etkilerini modellemek amacıyla sistem dinamikleri modeli kolaylıkla kullanılabilir. Duyarlılık analizi yaklaşımı bağlamında durum değerlendirildiğinde, yöntemlerin bir arada kullanılması elbette ki programın gerçek maliyetlerini yansıtmaya açısından güvenilirlik düzeyi yüksek sonuçların elde edilmesine katkı koyabilecektir. Dolayısıyla da ev diyalizi gibi çok çeşitli maliyetlerin söz konusu olduğu yeni bir alanda bu tür yöntemlerden yararlanılması hem çalışmaları güçlendirebilmekte hem de karar vericilere rasyonel düzlemde karar verebilmelerine olanak sağlayan daha güvenilir bilgi sağlayabilmektedir.

Literatürde yer alan değerlendirme çalışmalarında ev hemodiyalizinin maliyet-etkili olduğu, bu yönüyle de merkez hemodiyalizini domine ettiği anlaşılmaktadır. Bu çalışmada ev diyalizi ekonomik değerlendirme perspektifi ile ele alındığı için ev hemodiyalizinin merkez hemodiyalizi hizmetini tamamlayıcı nitelikte olup olmadığının değerlendirilmesi için ampirik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği hastalığı bulunan kişi sayısında yaşanan artışın sağlık harcamaları üzerinde yarattığı yük, tedavi yöntemleriyle ilgili ekonomik değerlendirme çalışmalarının ön plana çıkmasına neden olmuştur. Bu kapsamda böbrek yetmezliği tedavisinde kullanılan yöntemlerden birisi olan ev hemodiyalizi ile ilgili maliyet-etkililik, maliyet-fayda analizi gibi - ilgili hasta popülasyonunu temsil yeteneğine sahip - ekonomik değerlendirme çalış-

malarına ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılan çalışmalardan elde edilecek sonuçların tedavi yöntem(ler)inin seçimi, finansal kaynakların kullanımı ve karar vericilerde farkındalık yaratması açısından faydalı olacağı dşnlmektedir.

Kaynaklar

1. Liu FX, Treharne C, Arici M, Crowe L, Culleton B. High-dose hemodialysis versus conventional in-center hemodialysis: a cost-utility analysis from a UK payer perspective. *Value Heal.* 2015;18(1):17-24.
2. Howell M, Walker RC, Howard K. Cost effectiveness of dialysis modalities: a systematic review of economic evaluations. *Appl Health Econ Health Policy.* 2019;17(3):315-30.
3. Cherukuri S, Bajo M, Colussi G, Corciulo R, Fessi H, Ficheux M, et al. Home hemodialysis treatment and outcomes: retrospective analysis of the knowledge to improve home dialysis network in Europe (KIHdNEy) cohort 11 medical and health sciences 1103 Clinical Sciences. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):1-10.
4. Suri RS, Li L, Nesrallah GE. The risk of hospitalization and modality failure with home dialysis. *Kidney Int.* 2015;88(2):360-8.
5. Wong CKH, Chen JY, Fung SKS, Lo WK, Lui SL, Chan TM, et al. Health-related quality of life and health utility of Chinese patients undergoing nocturnal home haemodialysis in comparison with other modes of dialysis. *Nephrology.* 2019;24(6):630-7.
6. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, Patrice HM, Okpechi I, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet.* 2015;385(9981):1975-82.
7. McFarlane PA, Bayoumi AM, Pierratos A, Redelmeier DA. The quality of life and cost utility of home nocturnal and conventional in-center hemodialysis. *Kidney Int.* 2003;64(3):1004-11.
8. Klarenbach S, Tonelli M, Pauly R, Walsh M, Culleton B, So H, et al. Economic evaluation of frequent home nocturnal hemodialysis based on a randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(3):587-94.
9. Nadeau-Fredette AC, Bargman JM, Chan CT. Clinical outcome of home hemodialysis in patients with previous peritoneal dialysis exposure: Evaluation of the integrated home dialysis model. *Perit Dial Int.* 2015;35(3):316-23.
10. Chan CT, Wallace E, Golper T, Rosner MH, Seshasai RK, Glickman JD, et al. Exploring barriers and potential solutions in home dialysis: an NKF-KDOQI conference outcomes report. *Am J Kidney Dis.* 2019;73(3):363-71.
11. Tennankore KK, Chan CT, Curran SP. Intensive home haemodialysis: benefits and barriers. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(9):515-22.
12. Tenekeci EG, Kara, B. Ev hemodiyalizinin yaygınlaşmasının önündeki engeller nelerdir? *Nefroloji Hemşireliği Derg.* 2016;11(1):73-78.
13. Veith EM, Sherman JE, Pellino TA, Yasui NY. Qualitative analysis of the peer-mentoring relationship among individuals with spinal cord injury. *Rehab. Psychol.* 2006;51(4):289-298.
14. Nesrallah GE, Li L, Suri RS. Comparative effectiveness of home dialysis therapies: a matched cohort study. *Can J Kidney Heal Dis.* 2016;3(1):1-12.
15. Chertow GM, Levin NW, Beck GJ, Daugirdas JT, Eggers PW, Kliger AS, et al. Long-term effects of frequent in-center hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(6):1830-6.
16. Nadeau-Fredette AC, Chan CT, Cho Y, Hawley CM, Pascoe EM, Clayton PA, et al. Outcomes of integrated home dialysis care: a multi-centre, multi-national registry study. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(11):1897-904.
17. Rydell H, Ivarsson K, Almqvist M, Segelmark M, Clyne N. Improved long-term survival with home hemodialysis compared with institutional hemodialysis and peritoneal dialysis: a matched cohort study. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):1-9.
18. MacRae JM, Ahmed SB, Atkar R, Hemmelgarn BR. A randomized trial comparing buttonhole with rope ladder needling in conventional hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(10):1632-1638.
19. Christensen LD, Skadborg MB, Mortensen AH, Mortensen C, Møller JK, Lemming L, et al. Bacteriology of the buttonhole cannulation tract in hemodialysis patients: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2018;72(2):234-42.
20. Komenda P, Copland M, Makwana J, Djurdjev O, Sood MM, Levin A. The cost of starting and maintaining a large home hemodialysis program. *Kidney Int.* 2010;77(11):1039-45.
21. Qamar M, Bender F, Rault R, Piraino B. The United States' perspectives on home dialysis. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2009;16(3):189-97.
22. Young BA, Chan C, Blagg C, Lockridge R, Golper T, Finkelstein F, et al. How to overcome barriers and establish a successful home HD program. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(12):2023-32.
23. Landolina M, Perego GB, Lunati M, Curnis A, Guenzati G, Vicentini A, et al. Remote monitoring reduces healthcare use and improves quality of care in heart failure patients with implantable defibrillators: the evolution of management strategies of heart failure patients with implantable defibrillators (EVOLVO) study. *Circulation.* 2012;125(24):2985-92.
24. Chang JH, Oh J, Park SK, Lee J, Kim SG, Kim SJ, et al. Frequent patient retraining at home reduces the risks of peritoneal dialysis-related infections: a randomised study. *Sci Rep.* 2018;8(1):1-9.
25. Marshall MR, Walker RC, Polkinghorne KR, Lynn KL. Survival on home dialysis in New Zealand. *PLoS One.* 2014;9(5):1-11.
26. Lafrance JP, Rahme E, Iqbal S, Elftouh N, Vallée M, Laurin LP, et al. Association of dialysis modality with risk for infection-related hospitalization: a propensity score-matched cohort analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(10):1598-605.
27. Weinhandl ED, Nieman KM, Gilbertson DT, Collins AJ. Hospitalization in daily home hemodialysis and matched thrice-weekly in-center hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(1):98-108.
28. Culleton B, Walsh M, Quinn R, Donnelly S, Friedrich M, Kumar A, et al. Effect of frequent nocturnal hemodialysis versus conventional hemodialysis. *J Am Med Assoc.* 2007;298(11):1291-9.
29. Kayser GA, Dubin JA, Müller HG, Rosales L, Levin NW, Mitch WE. Inflammation and reduced albumin synthesis associated with stable decline in serum albumin in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2004;65(4):1408-15.
30. Rocco MV, Lockridge RS, Beck GJ, Eggers PW, Gassman JJ, Greene T, et al. The effects of frequent nocturnal home hemodialysis: the frequent hemodialysis network nocturnal trial. *Kidney Int.* 2011;80(10):1080-91.
31. Wyld M, Morton RL, Hayen A, Howard K, Webster AC. A systematic review and meta-analysis of utility-based quality of life in chronic kidney disease treatments. *PLoS Med.* 2012;9(9).
32. Beby AT, Cornelis T, Zinck R, Liu FX. Cost-effectiveness of high dose hemodialysis in comparison to conventional in-center hemodialysis in the Netherlands. *Adv Ther.* 2016;33(11):2032-48.
33. Howard K, Salkeld G, White S, McDonald S, Chadban S, Craig JC, et al. The cost-effectiveness of increasing kidney transplantation and home-based dialysis. *Nephrology.* 2009;14(1):123-32.
34. Walker R, Marshall MR, Morton RL, McFarlane P, Howard K. The cost-effectiveness of contemporary home haemodialysis modalities compared with facility haemodialysis: a systematic review of full economic evaluations. *Nephrology.* 2014;19(8):459-70.
35. Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C, Muirhead N. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int.* 1996;50:235-242.
36. Sanders GD, Neumann PJ, Basu A, Brock DW, Feeny D, Krahn M, et al. Recommendations for conduct, methodological practices, and reporting of cost-effectiveness analyses: second panel on cost-effectiveness in health and medicine. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016;316(10):1093-103.

Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz (G6PD) Eksikliğine Bağlı Hemolitik Anemi

Hemolytic Anemia Due To Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD) Defect

Mehmet Fatih Orhan

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı, 54100 Adapazarı/Sakarya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Mehmet Fatih Orhan

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Gastroenteroloji Kliniği 54290 Korucuk, Sakarya, Türkiye

T: +90 264 888 40 00 E-mail: forhan@sakarya.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 08.08.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 18.06.2021

Orcid:

Mehmet Fatih Orhan <https://orcid.org/0000-0001-8081-6760>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(3):727-733) DOI: 10.31832/smj.778283

Öz

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği, dünya çapında 500 milyon insanı etkileyen en yaygın kalıtsal kırmızı kan hücresi (RBC) enzimatik kusurudur. G6PD eksikliği, X'e bağlı bir hastalıktır. Erkeklerin etkilenme olasılığı daha yüksektir ve heterozigot kadınlar tipik olarak etkilenmeyen taşıyıcılardır. Ancak homozigot, bileşik heterozigot veya X inaktivasyonuna sahip heterozigot olan kadınlar klinik olarak anlamlı hemolize neden olabilir. En yaygın G6PD varyantları Akdeniz ülkelerinde (Akdeniz tipi), Afrika'nın bazı kısımlarında (Afrika tipi; G6PD A) ve Hindistan ile Güney Doğu Asya'nın bazı bölgelerindedir. Akut hemoliz ortamında bireylerde yanlış negatif sonuçlar ortaya çıkabilir, çünkü en ciddi G6PD eksikliği olan hücreler yok edilmiştir. Bu gibi durumlarda testler, hemolitik atak iyileştikten üç ay sonra tekrarlanmalıdır. G6PD eksikliğini teşhisi ve yönetimi; çocuk doktoru, iç hastalıkları uzmanı, genetik uzmanı, laboratuvar uzmanı, çocuk hemşireleri ve hematolog'tan oluşan bir ekiple yapılabilir. Tedavi öncelikle genel klinik tabloya bağlıdır. Destekleyici bakım ve indükleyici ajanların kesilmesi ve önlenmesi ile yönetilebilir.

Anahtar Kelimeler Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz; Hemolitik Anemi; Bakla; Favizm; Oksidatif Stres

Abstract

Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency; is the enzyme deficiency of erythrocytes affecting 500 million people globally. It is a genetic disease that inherits the X chromosome. Therefore, while men are more frequently affected, heterozygous women are usually unaffected carriers. However, women who are homozygous, compound heterozygous, or heterozygous with X inactivation can cause clinically significant hemolysis. The most common G6PD variants are in Mediterranean countries, parts of Africa, and India and South-East Asia. In the case of acute hemolysis, false-negative results may occur in individuals because the cells with the most severe G6PD deficiency have been destroyed. In such cases, the tests should be repeated three months after the hemolytic attack. Diagnosis and management of G6PD deficiency; Pediatrician, internal medicine specialist, geneticist, laboratory specialist, pediatric nurses and haematologist. Treatment primarily depends on the general clinical picture. It can be managed by supportive care and interruption and prevention of inducing agents.

Keywords Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase; Hemolytic Anemia; Fava Bean; Favism; Oxidative Stress

GİRİŞ

Hemolitik anemi, alyuvarların normal ömürlerini tamamlamadan yıkıma uğrayarak kan dolaşımından uzaklaşması durumudur. Hemolitik anemilerin pek çok nedeni vardır. Bu durumlar kalıtsal ya da edinsele olabilir. Kalıtsal olanların sık nedenlerinden biri Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği olup, NADPH üreten ve eritrositleri oksidatif hasardan koruyan G6PD'de genetik bir kusurun neden olduğu kalıtsal bir hastalıktır. G6PD eksikliği, eritrositlerin en yaygın enzimatik bozukluğudur. Enzim tüm hücrelerde bulunmasına rağmen, eritrositler bu eksiklikten en çok etkilenen hücrelerdir.

Eritrositlerin normal yaşamlarını devam ettirebilmek için enerjiye gereksinimleri vardır. Eritrositlerde mitokondri bulunmadığından, gerekli enerjiyi Embden Meyerhof yolu denilen anaerobik glikolizden elde ederler. Eritrositlerin yaşamlarını sürdürmeleri için enerji gereksinimlerini karşılamalarına ek olarak, hemoglobin ve hücredeki proteinleri oksidan etkilerden korumaları gerekir. Eritrositlerde pentoz monofosfat yolunda bulunan G6PD enzimi, hücreyi oksidan hasardan korumak amacıyla görev yapar.¹ G6PD, nikotinamid adenin dinükleotid fosfatı (NADP) indirgenmiş formuna (NADPH) dönüştürmek için glukoza-6-fosfat kullanan pentoz fosfat yolunun hız sınırlayıcı ilk aşamasında katalizördür.²

Hemolitik aneminin şiddeti, G6PD eksikliği olan kişiler arasında değişir. Güvenli ve güvenli olmayan ilaçlar ve gıdalarla ilgili hasta eğitimi, hemoliz ataklarını önlemek için önemlidir. Eritrosit enzimopatileri heterojen bir grup olup, sebebi belirlenemeyen kronik hemolitik anemilerde veya herhangi bir oksidan ilaç alımı sonrası gelişen akut hemoliz olaylarında düşünülmesi gereken hastalıklardan biridir.

Epidemioloji

Dünyadaki en yaygın enzimopati olma özelliğini gösteren G6PD enzim eksikliği, hemoglobinopatilerden sonra ikinci sıklıkta görülen kalıtsal bir hastalıktır. G6PD eksikliği;

dünya çapında 500 milyon kişiyi etkileyen eritrositlerin en sık görülen enzimatik bozukluğudur.³ İlk olarak 1950'nin başlarında, Amerikalı zencilerde antimalaryal ilaçların araştırılması sırasında ortaya çıkan hemolitik tablolar ile G6PD yetmezliği tanımlanmış ve daha sonra ilerleyen çalışmalarla Akdeniz yöresinde yaygın olarak bulunduğu tespit edilmiştir. Enzim yetmezliğinin en sık görüldüğü bölgeler, ekvatoryal kuşakta bulunan tropikal nitelikli bölgelerdir. En fazla Afrika'da (%20) olmakla birlikte Akdeniz (%4-30) ve Güneydoğu Asya'da yaygındır.⁴ Bu gezegendeki coğrafik dağılım, sıtmanın bir zamanlar endemik olduğu bölgelerle yüksek oranda ilişkilidir. Bu dağılım da G6PD eksikliğinin, Plasmodium falciparum enfeksiyonuna karşı seçici bir avantaj sağlayabileceği hipotezine yol açmıştır.³ İlginç bir şekilde, G6PD eksikliğinin komplikasyonsuz sıtmaya karşı koruyucu olduğunu, ancak ciddi sıtma vakalarına karşı koruyucu olmadığını gösteren kanıtlar vardır.²

Sınıflama

Dünya Sağlık Örgütü tarafından enzim eksikliğinin büyüklüğüne ve hemolizin şiddetine göre sınıflandırılmıştır.⁵ Bu sınıflandırma, kişinin oksidatif strese maruz kaldığında olabilecek hemolizin ciddiyeti konusunda fikir verir. Sınıf I, II ve III klinik öneme sahip iken diğerleri klinik olarak önemli değildir (Tablo 1).

Tablo 1. G6PD Varyantlarına göre WHO Sınıflaması	
SINIFLANDIRMA	G6PD ¹ VARYANTLARI
Sınıf I	Normal aktivitenin %1'inden az/saptanamayan ciddi enzim eksikliği, kronik hemoliz
Sınıf II	<%10 aktiviteye sahip şiddetli enzim eksikliği, aralıklı hemoliz; ilaç kaynaklı
Sınıf III	%10-60 aktivite ile hafif ila orta dereceli enzim eksikliği, aralıklı hemoliz ortaya çıkar
Sınıf IV	Klinik problem olmaksızın %60-90 aktivite ile çok hafif enzim eksikliği
Sınıf V	Klinik problem olmadan > %110 aktivite ile çok hafif enzim eksikliği

¹ Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz

Cinsiyetin Önemi

Genetik olarak G6PD eksikliği, X'e bağlı bir hastalıktır. G6PD geni, X kromozomunun uzun kolu üzerinde Xq28 bölgesinde lokalizedir. Bilinen 217 mutasyonu vardır.⁶ Ve bunların yaklaşık yarısı sporadiktir.³ G6PD gen anomalilerinin en çok görüleni tek bir amino asit değişikliğine neden olan nokta mutasyonlarıdır. X'e bağlı olarak, erkekler hemizigot normal veya hemizigot hasta olabilirken, dişiler homozigot normal, homozigot hasta veya heterozigot olabilir.¹ G6PD mutasyonu taşıyan erkekler bu hastalık için hemizigottur; tüm eritrositleri etkilenir. Heterozigot bir G6PD mutasyonu taşıyan kadınlar ise genellikle ciddi hemolitik anemi yaşamazlar. Çünkü eritrositlerinin yarısı normal G6PD içermektedir. X-inaktivasyonu veya birleşik heterozigot olduğunda problem yaşayabilirler. Bu kadınlar, erkekler gibi ciddi oranda etkilenemez. Bir çalışmada, çocuk doktorlarının çoğunun G6PD eksikliğinin sadece erkek bir hastalık olduğunu düşündüğünü göstermekte ve bu nedenle, bazı kadın hastalara tanı konmamış olabileceği vurgulanmıştır.⁷ Bu yüzden X'e bağlı resesif geçiş gösteren hastalıkların geçiş paterni iyi bilinmelidir.⁸

Semptomlar

- Cilt ve mukozalarda sarılık
- Koyu sarı-turuncu idrar
- Solukluk, yorgunluk
- Hızlı nefes alma
- Zayıf ve hızlı nabız

Klinik Bulgular

Yenidoğan Sarılığı: G6PD eksikliğinin klinik olarak en önemli komplikasyonlarından biri, doğumdan 2-3 gün sonra zirve yapan yenidoğan sarılığıdır.¹ Yeni doğan bebeklerin G6PD eksikliğinde, doğumun ilk günlerinde karaciğer fonksiyonlarının tam çalışır düzeyde olmaması ve ciddi enzim eksikliği nedeniyle bilirubin yeterli hızda metabolize edilemez, böylece sarılığa yol açar. G6PD eksikliği olan yenidoğanların genel nüfusa göre hiperbilirubinemi gelişme olasılığı iki kat daha fazladır ve kernikterus vakalarının yaklaşık % 20'si G6PD eksikliği ile ilişkilidir.² Em-

ziren annelerin bakla yemesi sonrasında G6PD eksikliği olan bebeklerinde de hemoliz bildirilmiştir.

Kernikterus: Yenidoğan eritrositlerinin, glutatyon peroksidaz, katalaz ve vitamin eksikliği sonucu ortaya çıkan oksidatif stresle başa çıkma kapasiteleri düşük olduğundan, hemolitik anemi oluşma riski, yetişkinlerden daha fazladır. Anemi ve sarılık; ilk olarak ciddi G6PD eksikliği olan bireylerde (Sınıf I varyantları) yenidoğan döneminde sıklıkla görülür. Sarılık derecesi oldukça değişkendir. Sınıf II veya III G6PD eksikliği olan yenidoğanlarda sarılık nadiren doğumda bulunur; başlangıçtaki zirve doğumdan 2-3 gün sonrasındadır. Ağır vakalarda, hasta agresif olarak tedavi edilmezse bilirubin kaynaklı nörolojik disfonksiyon ve kernikterus riski vardır.⁹ Kanda yükselen bilirubin kan beyin bariyerini geçerek beynin bazı çekirdeklerine zarar verir, çocukta zeka geriliği ve serebral palsiye neden olabilir.¹⁰

Kronik Hemoliz

Şiddetli hastalığı (Sınıf I varyant) olan nadir kişilerde kronik hemoliz görülür. Enzim eksikliğinin derecesine bağlıdır.

Bakla

Bazı yiyecekler, G6PD eksikliği olan kişilerde hemoliz ataklarını tetikleyebilir. Baklanın yenmesi klasik örnektir. Baklanın adı değişik dillerde farklı kelimelerle ifade edilmiştir. (Tablo 2).¹⁹ En sık 1-5 yaş arasındaki erkek çocuklarda görülür. Semptomlar, bakla yendikten 5-24 saat sonra başlar. Baş ağrısı, bulantı, sırt ağrısı, titreme ve ateş çıkabilir. Bunu hemoglobüri ve sarılık takip eder.¹¹ Hemoglobin konsantrasyonundaki düşüş akut ve genellikle transfüzyon gerektirecek kadar şiddetlidir. Fava fasülyesi polenlerinin solunması ya da süt veren annenin bakla yemesi de bebeklerde klinik bulgulara neden olabilir. Bir Ortadoğu yemeği olan falafel'in güvenliği de içeriği ile ilgilidir. Bazı yerlerde fava fasülyesinden yapılırken, başka yerlerde G6PD eksikliği olan insanlar için güvenli kabul edilen nohuttan yapılır.

Almanca	Favabohnen	İtalyanca	Fava
Arapça	Foolle	Katalanca	Fava
Çince	Tzan-Doo	Kürtçe	Paqla
Farsça	Ba-ghe-Leh	Macarca	Lóbab
Felemenkçe	Tuinboon	Malaya Dili	Kacang Parang
Fransızca	Fève	Tai Dili	two-ah pak-ah
İbranice	Polle	Türkçe	Bakla
İngilizce	Fava/Broad Bean	Urduca	Lobhiya, Rajma, Jheam
İspanyolca	Haba	Yunanca	Koukia

İlaç

Çoğu asemptomatiktir ve uyaran yok iken hemoliz yoktur. Hemolizin şiddeti ve potansiyel klinik komplikasyonları anemi ile kabaca orantılıdır. G6PD eksikliği olan bazı kişilerde; ilaçlar, akut hastalıklar ve bazı gıdalardan sonra oksidan hasar ortaya çıkar. Bunun sonucunda akut hemoliz atakları görülür. G6PD Afrika tipinde ilaç devam etse bile, Hb düzelmeye eğilimine girer. G6PD Akdenizli bireylerde anemi daha şiddetlidir, çünkü dolaşımdaki eritrositler hemolize karşı savunmasızdır. Bu bireylerde hemoliz, ilaç kesildikten sonra bile devam edebilir. COVID-19 pandemisinde daha sık kullanmaya başladığımız klorokin ve hidroksiklorokin normal terapötik dozlarda kullanıldığında muhtemelen güvenlidir. RBC ömrünü hafifçe kısaltan ilaçlar gibi bazı ilaçlar hakkında çelişkili bilgiler bulunabilir. Bunlar bazı listelerde “güvenli”, bazılarında “güvensiz” olarak görünebilir.¹² COVID-19 enfeksiyonunu tedavi etmek için kullanılacak bazı ilaçlar G6PD eksikliği olan bireylerde hemolitik krize neden olabilir, bu açıdan tarama yapmak da gerekli olabilir.¹³⁻¹⁶

Kına ve Naftalin

Saç boyaları ve dövmelelerde kullanılan kına bileşikleri^{17,18} ve naftalin (güve topları ve lavabo deodorantlarında bulunan) gibi kimyasallar da hemolize neden olabilir. Avrupa Birliği'nde naftalin içeren ürünler, 2008'den sonra yasaklandığı için artık daha az yaygındır.¹

Enfeksiyon

Hemoliz mekanizması iyi tanımlanmamış olmasına rağmen, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar G6PD eksikliği olan bireylerde akut hemolitik anemi tetikleyicileri olarak bilinir. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) birçok enfeksiyonun patogeneğinde rol oynadığı ve bunların oksidatif hasara neden olduğu bilinmektedir.¹ Enfeksiyon sırasında G6PD eksikliği olan eritrositlerin hızla yıkılmasından sorumlu faktörler bilinmemektedir.

Tanı

İlaç veya gıda alımından 2-4 gün sonra, hemoglobin konsantrasyonunda 3-4 g/dL arasında ani bir düşüşle birlikte sarılık, solukluk ve koyu idrar vardır. Periferik kan yaymasında: mikrosferositler, bite hücreleri ve blister hücreleri görülebilir.¹¹ Hemoliz hem ekstrasvasküler hem de intravaskülerdir. Anemi, eritropoez stimülasyonunu indükler. Bu retikülositler ve daha genç eritrositler, yüksek G6PD aktivitesine sahiptir.

En yaygın tarama yöntemi, NADP'den NADPH oluşumunu tespit etmek için hızlı bir floresan nokta testi içerir.² Tarama, ayrıca nicel bir spektrofotometrik analizle de gerçekleştirilebilir. G6PD enzim düzeyi testi şu durumlarda istenebilir:¹

- Bazı antimalaryal veya diğer “oksidan” ilaçlarla tedaviden önce
- Yenidoğanda hemolitik anemi (immün olmayan)
- Uzun süren veya şiddetli olan yenidoğan sarılığı
- “Oksidan” ilaçlarla veya enfeksiyon ilişkili hemoliz
- Favizm
- Erkeklerde ve kadınlarda konjenital non-sferositik hemolitik anemi
- Hemoglobüri
- Orak hücre hastalığı
- Talasemik hastalıklar
- Ailede G6PD eksikliği öyküsü
- Lösemi, lenfoma veya diğer maligniteleri olanlarda rasburikaza ihtiyacı duyan hastalar
- Donör G6PD eksikliği veya durumu bilinmiyor iken

hematopoetik kök hücre nakli sonrasında görülen akut hemoliz

Akut hemolitik atak durumunda, azalmış G6PD aktivitesine sahip olan eritrositler hemoliz olacaktır ve bu nedenle G6PD testi sağlam kalan eritrositlerin düzeyini ölçecektir. Bu durumda eksiklik olmasına rağmen, G6PD düzeyi normal çıkacaktır. Bu nedenle, ilk test normale ve G6PD eksikliği şüphesi devam ediyorsa, test hemolitik atak geçtikten yaklaşık üç ay sonra tekrarlanmalıdır. O zaman yeni üretilen eritrositlerin düzeyi ölçülmüş olacak ve daha doğru bir fikir verecektir. Sonuçlar, hemoglobun gramı başına enzim aktivitesi birimleri olarak ifade edilir. Normal aralıklar kullanılan yöntem ve test sıcaklığına bağlı olarak değişebilir.

- 25 ° C'de tipik normal aralık: 5.5 ila 8.8 birim / gram hemoglobun
- 37 ° C'de tipik normal aralık: 8.0 ila 13.5 ünite / gram hemoglobun

G6PD düzeyleri yenidoğanda, erişkinlere göre daha yüksektir. Laboratuvar çalışmaları; tam kan sayımı, bilirubin seviyeleri, retikülosit sayımı, serum aminotransferazlar ve laktat dehidrojenazı içerir. Periferik kan yayması, şistositler gibi hemoliz belirtileri gösterebilir.² G6PD eksikliği ile ilişkili hemolitik anemide, diğer hemolitik anemilerde olduğu gibi, artan eritrosit turnoveri nedeniyle HbA1c seviyesi yanlış bir şekilde düşük ölçülebilir. Diyabet hastası olan kişilerde bu göz önüne alınmalıdır.

Ayırıcı Tanı

G6PD eksikliğinin ayırıcı tanısı; hemolitik aneminin ve yenidoğan sarılığının diğer nedenlerini içerir:

- Otoimmün hemolitik anemi
- Bilirubin konjugasyon bozuklukları (örn. Gilbert sendromu)¹⁹
- Yenidoğanın hemolitik hastalığı
- Herediter sferositoz
- Orak hücre anemisi
- Talasemi

Tedavi

G6PD eksikliğinin yönetiminin temel amacı, eritrositlere oksidatif stresin önlenmesidir.

G6PD eksikliğine bağlı yenidoğan sarılığı tedavisi, diğer nedenlerden kaynaklanan yenidoğan sarılığı için önerilenlerden farklı değildir. Yenidoğanlarda tedavi, sarılık tedavisine ve kernikterusu önlemeye odaklanır.²⁰ Bunun için erken taburculuklarda aile eğitimi ihmal edilmemelidir.²¹ Kronik hemolizli bireyler için günde 1 mg folik asit takviyesi yapmak gereklidir.

Enfeksiyon var ise tedavi edilmelidir. Daha ciddi vakalarda transfüzyon gerekebilir.²

G6PD eksikliği olan bireylerde hemolizi azaltmak için temel müdahale, hemolizi tetiklediği bilinen ilaçlara maruz kalmaktan kaçınmaktır. Tümör lizis sendromu için rasburikaz uygulanması gibi hayati ilaçlar verilmek zorunda kalındığında hemoliz yakın takip edilmelidir. COVID-19 hastalığının tedavisinde klorokin ve hidroklorokin kullanılmaktadır. Bu ilaçların her ikisi de G6PD eksikliğinde "kaçınılması gereken ilaçlar" listesinde yer almıştır. Bununla birlikte, birçok uzman bu ilaçların normal terapötik dozlarda kullanıldığında muhtemelen güvenli olduğunu düşünmektedir.¹²

Bağışlanan kan; G6PD eksikliği açısından taranmaz. G6PD eksikliği olan kişiler, anemisi olmadığı sürece kan bağıışı yapabilirler. Bunun nedeni, transfüze edilen G6PD eksikliği olan eritrositlerin tipik ömrünün nispeten normal olduğunun düşünülmesidir.

Etik Kurul Onayı

Derleme olduğu için Etik Kurul onayına gerek yoktur.

Çıkar Çatışması

Yazarın herhangi bir çıkara dayalı ilişkisi yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir- MFO; Denetim- MFO; Yazıyı yazan - MFO.

Akran gözlem ve değerlendirme

Akran gözlemi ve değerlendirmesi harici olarak yapıldı.

Kaynaklar

1. Roper D, Layton M, Rees D, et al. Laboratory diagnosis of G6PD deficiency. A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol.* 2020;189(1):24-38. doi:10.1111/bjh.16366
2. S. Russ Richardson; Gerald F. O'Malley. Glucose 6 Phosphate Dehydrogenase (G6PD) Deficiency - StatPearls - NCBI Bookshelf. Treasure Island (FL); 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470315/>.
3. Luzzatto L, Ally M, Notaro R. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *Blood.* July 2020. doi:10.1182/blood.2019000944
4. What is G6PD Deficiency. <https://www.g6pd.org/en/G6PDDeficiency.aspx>. Accessed July 26, 2020.
5. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. WHO Working Group. *Bull World Health Organ.* 1989;67(6):601-611. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2633878>. Accessed July 26, 2020.
6. Martínez-Rosas V, Juárez-Cruz MV, Ramírez-Nava EJ, et al. Effects of single and double mutants in human glucose-6-phosphate dehydrogenase variants present in the Mexican population: Biochemical and structural analysis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8). doi:10.3390/ijms21082732
7. Albayrak C, Albayrak D. Red Cell Glucose 6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency in the Northern Region of Turkey: Is G6PD Deficiency Exclusively a Male Disease? *Pediatr Hematol Oncol.* 2015;32(2):85-91. doi:10.3109/08880018.2014.940074
8. X-linked recessive inheritance - Wikipedia. https://en.wikipedia.org/wiki/X-linked_recessive_inheritance. Accessed July 27, 2020.
9. Kılıçdag H, Gökmen Z, Ozkiraz S, Gulcan H, Tarcan A. Is it accurate to separate glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in neonatal hyperbilirubinemia as deficient and normal? *Pediatr Neonatol.* 2014;55(3):202-207. doi:10.1016/j.pedneo.2013.10.006
10. Katar S. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and kernicterus of South-East Anatolia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007;29(5):284-286. doi:10.1097/MPH.0b013e31805180dc
11. Luzzatto L, Aresè P. Favism and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *N Engl J Med.* 2018;378(1):60-71. doi:10.1056/NEJMra1708111
12. Youngster I, Arcavi L, Schechmaster R, et al. Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: An evidence-based review. *Drug Saf.* 2010;33(9):713-726. doi:10.2165/11536520-000000000-00000
13. Jamerson BD, Haryadi TH, Bohannon A. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency: An Actionable Risk Factor for Patients with COVID-19? *Arch Med Res.* 2020. doi:10.1016/j.arcmed.2020.06.006
14. Maillart E, Leemans S, Van Noten H, et al. A case report of serious haemolysis in a glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient COVID-19 patient receiving hydroxychloroquine. *Infect Dis (Auckl).* 2020;52(9). doi:10.1080/23744235.2020.1774644
15. Oymak Y, Karapinar TH, Devrim I. Why g6PD Deficiency Should Be Screened before COVID-19 Treatment with Hydroxychloroquine? *J Pediatr Hematol Oncol.* 2020. doi:10.1097/MPH.0000000000001864
16. Beauverd Y, Adam Y, Assouline B, Samii K. COVID-19 infection and treatment with hydroxychloroquine cause severe haemolysis crisis in a patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Eur J Haematol.* 2020. doi:10.1111/ejh.13432
17. Katar S, Devecioglu C, Özbek MN, Ecer S. Henna causes life-threatening hyperbilirubinaemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32(2):235-236. doi:10.1111/j.1365-2230.2006.02306.x
18. Kök AN, Ertekin M V, Ertekin V, Avci B. Henna (*Lawsonia inermis* Linn.) induced haemolytic anaemia in siblings. *Int J Clin Pract.* 2004;58(5):530-532. doi:10.1111/j.1368-5031.2004.00048.x
19. Oner R, Acar C, Öner C, et al. Chronic hemolytic anemia associated with glucose 6-phosphate dehydrogenase (Guadalajara)1159 C → T (387 Arg → Cys) deficiency associated with Gilbert syndrome in a Turkish patient. *Pediatr Hematol Oncol.* 2002;19(1):39-44. doi:10.1080/088800102753356176
20. Çelik HT, Günbey C, Ünal Ş, Gümrük F, Yurdakök M. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in neonatal hyperbilirubinaemia: Hacettepe experbox drawings light down and leftence. *J Paediatr Child Health.* 2013;49(5):399-402. doi:10.1111/jpc.12193
21. Bozkurt Ö, Yücesoy E, Oğuz B, Akinel Ö, Palalı MF, Ataş N. Severe neonatal hyperbilirubinemia in the southern region of turkey. *Turkish J Med Sci.* 2020;50(1):103-109. doi:10.3906/sag-1906-22

NSAIDs' Use In Covid-19 Disease

Covid-19 Hastalığında Nsaid'lerin Kullanımı

Ayşegül Pala¹, Elif Şeker¹, Öner Özdemir²

¹ Sakarya University, Medical Faculty Training and Research Hospital, Department of Pediatrics, Sakarya, Turkey

² Sakarya University, Medical Faculty Training and Research Hospital, Department of Pediatrics, Division of Allergy and Immunology, Sakarya, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ayşegül Pala

Sakarya University, Medical Faculty Training and Research Hospital, Department of Pediatrics Sakarya, Turkey

T: +90 264 444 54 00 E-mail: aysegul.pala.21@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 04.10.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 09.03.2021

Orcid:

Ayşegül Pala: <https://orcid.org/0000-0001-9056-144X>

Elif Şeker: <https://orcid.org/0000-0002-2975-6616>

Öner Özdemir: <https://orcid.org/0000-0002-5338-9561>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(3):734-736) DOI: 10.31832/smj.805011

Dear Editor,

Recent studies suggest non-severe and severe stages of SARS-CoV-2 infection. During the incubation and non-severe stage of the virus, the immune system eliminates the virus and prevent its progression which non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) may also interfere with immune system. The severe stage includes lung inflammation where it is associated with acute immune response and cytokine storm, which may raise questions regarding the use of NSAIDs.¹

According to the reports of The French Regional Pharmacovigilance Centers (CRPVs) based on according to clinical, experimental, pharmacological, and epidemiological data in 2019, NSAIDs (especially ibuprofen) aggravates bacterial infection (in particular pulmonary infection). CRPV suggest use of the NSAIDs should be avoided in the symptomatic treatment of complications such as fever, pain, and myalgia that in case of infection.²

In hospitals of Dutch University, thrombotic complications were observed in 31% of 184 SARS-COV-2 infected patients hospitalized in intensive care unit, and pulmonary embolism made up of 81% of these complications.³ Arjomandi et al. stated that there is no definitive link between ibuprofen and pulmonary embolism, and the existing data are conflicted. They argued that it is not known how ibuprofen interacts with SARS-CoV-2 mechanism, nonetheless high doses of ibuprofen should be avoided in patients with suspected thromboembolic events.⁴ Furthermore, Committee on Human Medicines in UK reports there is no sufficient data on the use of ibuprofen and its association with COVID-19, or worsening symptoms. This is important since ACE2 receptor is a gateway for SARS-COV-2 to enter into the human body.⁵

In conclusion, concerns have arisen that NSAIDs interact with COVID-19 disease or aggravates symptoms. There are no extensive and comprehensive clinical studies showing pros and cons of NSAID use in SARS-COV-2 positive

patients. It is important for COVID-19 patients to avoid high doses and be aware of side effects of ibuprofen.

References

1. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395(10229):1033–4.
2. Soeiro T, Bourneau-Martin D, Micallef J, Jonville-Béra AP. Multisource comprehensive review on whether ibuprofen exacerbates bacterial infections. *Br J Clin Pharmacol* 2020 Apr 13;30. Abstract OC045. <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bcp.14266>. [Accessed May 29, 2020 (49 pp.)]
3. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*, 2020. 191: p. 145-147.
4. Arjomandi Rad, A., Vardanyan, R. and Tas, N.R. (2020). Ibuprofen and thromboembolism in SARS-COV2. *J Thromb Haemost*, 18: 2425-2427. <https://doi.org/10.1111/jth.14901>
5. Gov.UK. Commission on human medicines advice on ibuprofen and coronavirus (COVID-19). gov.UK.2020. <https://www.gov.uk/government/news/commission-on-human-medicines-advice-on-ibuprofen-and-coronavirus-covid-19>. Accessed 29 May 2020.