

ISSN 1309-9833
e-ISSN 1308-0865



Pamukkale Tıp Dergisi

Pamukkale Medical Journal

Cilt/Vol: 15

Sayı/No: 1

Ocak/January 2022

Sahibi

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi adına Dekan
Prof. Dr. Zekiye Melek Küçükataş

Editör

Dr. Eylem Değirmenci

Bölüm Editörleri

Dr. Süleyman Erkan Alataş
Dr. Çağdaş Erdoğan
Dr. Ebru Nevin Çetin
Dr. Nida Kaçar
Dr. Gülfizar Varma
Dr. Özmert Muhammet Ali Özdemir
Dr. Nuray Akkaya
Dr. Nilay Şen Türk
Dr. Gamze Gököz Doğu
Dr. Murat Özban
Dr. Yavuz Dodurga
Dr. Bayram Özhan
Dr. Harun Reşit Güngör
Dr. Tuğba Sarı
Dr. Samet Yılmaz
Dr. Gökhan Ozan Çetin
Dr. Yusuf Özlülerden
Dr. Esin Avcı
Dr. Mert Özen
Dr. Başak Ünver Koluman
Dr. Emrah Egemen

Yayın/ Danışma Kurulu

Dr. Eylem Değirmenci, Pamukkale Üniversitesi, Denizli
Dr. Selçuk Yüksel, Pamukkale Üniversitesi, Denizli
Dr. Banu Çelikel Acar, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara
Dr. Murat Bülent Rabuş, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul
Dr. Mehmet Uludağ, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
Dr. Güven Çetin, Bezmialem Vakfı Üniversitesi, İstanbul
Dr. Cengiz Candan, Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

Yayın Koordinatörü

Dr. Eylem Değirmenci

Sekreter

Bil.İşl. Kutsal Onaç
Memur Burcu Ateş

İngilizce Redaktör

Öğr. Gör. Ayşe Yavuz

Grafik Tasarım/Dizgi

Cansu Ekinci

Pamukkale Tıp Dergisi, TÜBİTAK/ULAKBİM Türk Tıp Dizini, Türkiye Atıf Dizini, TÜRK MEDLINE, ve CrossRef tarafından indekslenmektedir.

Dergi Adı: Pamukkale Tıp Dergisi
Web Adresi: <http://dergipark.gov.tr/patd/writing-rules>
Dergi Statüsü: Hakemli Süreli Yayın
Yayınlanma Süresi: Yılda 4 Sayı
ISSN: 1309-9833 e-ISSN: 1308-0865

Adres: Pamukkale Tıp Dergisi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Yunusemre mah. no:3/F, Kınıklı Kampüsü, 200070 Pamukkale, Denizli.
E-posta: tipdergisi@pau.edu.tr
Tel: +902582961619
Fax: +902582961765

İÇİNDEKİLER - CONTENTS

Araştırma Makaleleri - Research Articles

- Premenstrüel sendrom prevalansı ve yaşam kalitesi ile ilişkisi: toplum tabanlı bir çalışma örneği**
Prevalance of premenstrual syndrome and it's relationship of quality of life: a community-based study example 1-13
Ayşe Çelik, Ersin Uskun
- The role of serum HDL, LDL, and uric acid levels in predicting the prognosis of community-acquired pneumonia**
Serum HDL, LDL ve ürik asit düzeyinin toplum kökenli pnömönide prognoz tahminindeki rolü 15-22
Derya Hoşgün, Evrim Eylem Akpınar, Esen Sayın Gülensoy, Can Ateş, Nalan Ogan, Berçem Afşar Karatepe
- Kriptokokkoz için risk faktörü olarak Alanya şehir merkezinde Cryptococcus neoformans kolonizasyonunun ilk izolasyonu**
First isolation of Cryptococcus neoformans colonization in Alanya city center as a risk factor for cryptococcosis 23-28
Mete Tunahan Peker, Çağrı Ergin
- Matrix metalloproteinase-2 and angiotensin-1 gene polymorphisms in patient who have coronary artery disease**
Koroner arter hastalığı olan hastalarda matris metalloproteinaz-2 ve anjiyotensin-1 gen polimorfizmleri 29-36
Kadri Gökçe, Ramazan Sabırlı, Aylin Kösele, İbrahim Türkçüer, Atakan Yılmaz
- Factors affecting career choice of students in a medical faculty**
Bir tıp fakültesi öğrencilerinin meslek seçimini etkileyen faktörler 37-44
Sibel Öner Yalçın, Nevzat Atalay Çelikyürek, Hande Şenol, Kamil Fatih Türker, Okan Yavuz, Mert Can Kaya, Mert Bozdağ
- Dev meningiomlar: 40 olgunun detaylı analizi**
Giant meningiomas: a detailed analysis of 40 cases 45-58
Özgür Öcal, Gökhan Kurt
- Anterior servikal disektomi ve füzyon yapılan hastaların klinik ve radyolojik bulgularının pre/postoperatif dönemlerde retrospektif olarak değerlendirilmesi**
Retrospective evaluation of clinical and radiological findings of patients who underwent anterior cervical disectomy and fusion in pre/postoperative periods 59-68
Ümit Akın Dere, Ömer Hakan Emmez
- Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde endoglin, CD31 ve VEGFR2 ile saptanan mikrodamar yoğunluğu ve sağkalıma etkisi**
Microvessel density determined by endoglin, CD31 and VEGFR2 and its effect on survival in non-small cell lung cancers 69-76
Hülya Çetin, Ferda Bir, Sevin Başer Öncel, Argün Kış, Yaşar Enli

Çocuklar için özel gereksinim raporu başvurusu olan olguların özel gereksinim düzeyleri	
<i>Special need levels of cases with special need report admission for children</i>	77-85
Merve Aktaş Terzioğlu, Ahmet Büber, Çiğdem Tanrıverdi, Hande Şenol	
The effect of fluid balance on outcomes in patients with sepsis; experience of a tertiary hospital	
<i>Sepsisli hastalarda sıvı dengesinin sonuçlara etkisi; üçüncü basamak bir hastane deneyimi</i>	87-94
Deniz Uysal Sönmez, Hülya Dirol, Abdullah Erdoğan	
Eski bir molekül, yeni bir ilaç; intravenöz Fosfomisin klinik kullanımındaki yeri	
<i>An old molecule, a new drug; the role of intravenous Fosfomycin in clinical use</i>	95-100
Fatih Temoçin, Levent Şensoy, Tuba Kuruoğlu, Aynur Atilla, Esra Tanyel	
What is the course of secondary pancreatitis in pediatric intensive care unit?	
<i>Pediyatrik yoğun bakım ünitelerinde gözlenen sekonder pankreatitlerin seyri nasıldır?</i>	
İshak Abdurrahman Işık, Hasan Serdar Kıhtır, Ulaş Emre Akbulut, Atike Atalay, Ebru Atike Ongun	101-106
Denizli 112'de çalışan sağlık personelinin afete hazırlık durumlarının değerlendirilmesi	
<i>Evaluation of disaster preparedness status of health personnel working in Denizli 112</i>	107-115
Yasevil Fulya Tan, Nurhan Meydan Acımış	
Cerrahlardaki egzersiz alışkanlığının kas-iskelet sistemi ağrısına ve postüre etkisi	
<i>The effect of exercise habits in surgeons on musculoskeletal pain and posture</i>	
Sefa Alperen Öztürk, Görkem Kıyak, Esmâ Arslan, Hüseyin Tolga Acar, Sabriye Ercan, Cem Çetin	117-123
Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran hastaların servikal smear sonuçlarının değerlendirilmesi	
<i>Evaluation of cervical smear results of patients who were admitted to Pamukkale University hospital obstetrics and gynecology outpatient clinic</i>	125-131
Özlem Koşar Can	
Investigation of the relationship between idiopathic intracranial hypertension and superior semicircular canal dehiscence	
<i>İdiyopatik intrakranial hipertansiyon ile superior semisirküler kanal dehissansı arasındaki ilişkinin araştırılması</i>	133-139
Defne Gürbüz, Melis Koşar Tunç, Semih Karaketir, Güler Berkiten, Onur Akan	
The evaluation of serum Adropin and Lipocalin levels in women with polycystic ovary syndrome	
<i>Polikistik over sendrom tanılı hastalarda Adropin ve Lipokalin düzeylerinin incelenmesi</i>	141-147
Soner Gök, İ. Veysel Fenkci, Erkan Alataş, M. Babür Kaleli, Yaşar Enli	

Akut miyokard infarktüsü seyirinde periferik kök hücre ve beyaz küre sayımının ekokardiyografik ve klinik parametreler ile korelasyonu

Correlation of white blood cell count and periferic stem cell count with echocardiographic and clinical parameters in the setting of acute myocardial infarction 149-157

Özgür Taşköylü, Taner Değirmenci, Halil Tanrıverdi

Ekstra korporeal dolaşımında pulsatil ve non-pulsatil akım formlarının postoperatif seyir üzerine etkisi

Postoperative clinical course of pulsatile and non-pulsatile blood flow during extracorporeal circulation 159-167

Mehmet Aykulteli, Taner Değirmenci, Ünal Açıkkel

Spinal disrafizimli çocuklarda üriner sistem bulgularının değerlendirilmesi

Evaluation of urinary system findings in children with spinal dysraphism 169-174

Tülay Becerir, İlknur Girişgen, Selçuk Yüksel

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin kuruluş tarihçesi ve ilk 10 yıllık gelişimi

The establishment history of Pamukkale University Faculty of Medicine and its first 10years development 175-185

Mehmet Demirci, Sibel Öner Yalçın

Olgu Sunumu - Case Report

Moellerella wisconsensis as a cause of peritonitis in a continuous ambulatory peritoneal dialysis patient

Sürekli ayaktan periton diyalizi hastasında peritonit nedeni olarak Moellerella wisconsensis 187-189

Neslihan Yılmaz, Ahmet Çalışkan, Tülay Becerir, Selçuk Yüksel

Deri döküntüsü ile başvuran iki olgu: COVID-19 olabilir mi?

The two cases presenting with skin rash: could it be COVID-19? 191-196

Suna Seçil Öztürk Deniz, Sevgi Özan, Firuze Soyak, Şule Subaşı Gökşin, Murat Kutlu

Tedaviye dirençli Anti-LG11 ilişkili otoimmün ensefalit olgusu

A case with treatment resistant Anti-LG11 related autoimmune encephalitis 197-200

Selin Betaş, Göksemin Demir

Şizensefali

Schizencephaly 201-204

Büşra Şirin, Fatma Nur Kesiktaş, Sedef Ersoy

YAZARLARA AÇIKLAMALAR

Kapsam

Pamukkale Tıp Dergisi (Pam Tıp Derg) açık erişimli ücretsiz tıp dergisidir.

Pamukkale Medical Journal (Pam Med J) is an open-access free medical journal.

Pamukkale Tıp Dergisi tıp alanında klinik ve deneysel çalışmaları, ilginç olgu sunumları, davet edilmiş derlemeleri, Editör'e mektupları yayınlar. Dergi yılda dört sayı olmak üzere üç ayda bir (Ocak, Nisan, Temmuz, Ekim) yayımlanır. Yayın dili Türkçe veya İngilizcedir.

Dergiye sunulan çalışmaların, etik kurul onayı sorumluluğu yazarlara aittir. Bununla beraber Editör, gerektiğinde yazarlardan etik kurul belgesi isteme hakkını saklı tutar. Yüklenmiş olan metnin tümünün veya bir bölümünün daha önce başka bir yerde yayınlanması söz konusu ise bu durum editöre bildirilmelidir.

Sorum yazar; tüm yazışmalardan, makale üzerindeki değişikliklerden (yazar sayı ve sırası dahil) ve yayına kabul edilen yazıların düzeltilmesinden sorumludur.

Pamukkale Tıp Dergisine başvuru sırasında yüklenen makale ile birlikte;

- 1- Her türlü yayın hakkının devredildiğine dair beyanlarını kapsayan "Yayın Hakları Devir Formu" (sitemizden indirilerek doldurularak, tüm yazarlara imzalatılarak),
- 2- Makale yazım sırasına göre, tüm yazarların unvan, adres, e-posta ve ORCID numaralarını belirten (sorumlu yazarın cep tlf.) yazar bilgileri dosyası, sisteme yüklenmelidir.

1. Makalenin Türü

Makalenizin türü aşağıdaki başlıklardan birine uygun olmalıdır:

- Araştırma makalesi
- Derleme makalesi
- Olgu sunumu
- Editör'e mektup

2. Makalenin başlığı

2a. Yazınızın başlığı ilk kelimenin baş harfi ve özel isimler dışında küçük harflerle yazılmalıdır.

Örnek: 'Omurilik yaralanmalı hastalarda temiz aralıklı kateterizasyona uyumu'

2b. Yazar isimleri ve adreslerinin olduğu bölüm metin içinde bulunmamalıdır. Aynı bir dosya olarak yüklenmelidir. Bu sayfada mobil iletişim numarası, kurum bilgileri vb. bulunmalıdır.

3. Kısa Başlık

Makalenizin kısaltılmış başlığı 75 karakteri geçmeyecek şekilde belirtilmelidir.

Dip not olarak varsa teşekkür gerektiren kişi, kurum ve kuruluşlar ve yazı ile ilgili bilgiler (kongrede

sunulmuş olması, bir kurumun desteği, etik kurul onay tarih ve sayısı vb.), yazarların makaleye olan katkıları Kaynaklardan sonra yazılmalıdır.

4. Yazar isimleri

4a. Yazar isimleri ilk harfleri dışında küçük harflerle yazılmalıdır (örnek: Ayşe Kaya).

4b. Yazar isimleri ve adreslerini olduğu Başlık sayfası ayrı bir dosya halinde yüklenmelidir. Makale ile birlikte yazar ve kurum isimleri görünmemelidir.

5. Kurum isimleri

Çalıştığımız kurumun Tıp Fakültesi ya da hastane mi, Anabilim Dalı (AD) ya da klinik mi olduğu belirtilmelidir.

6. Özet

Araştırma makaleleri için yapılandırılmış bir Türkçe özet (Amaç, Gereç ve yöntem, Bulgular, Sonuç), diğer türdeki makaleler için ise yalın tek bir paragraf yazılmalıdır. Özet 250 kelimedenden az olmalıdır. Özet bölümünde kısaltma kullanmaktan kaçınılmalıdır.

7. İngilizce Özet

Tüm makaleler için 250 kelimedenden az olmak koşuluyla İngilizce özet hazırlanmalı, araştırma makalelerinin özeti yapılandırılmış olmalıdır (Purpose, Materials and methods, Results, Conclusion).

8. Anahtar kelimeler

Türkçe ve İngilizce (Index Medicus MeSH'ye uygun olarak seçilmiş) en fazla beş adet anahtar sözcük kullanılmalıdır. <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>.

9. Makale düzeni

Makaleler aşağıdaki düzene göre hazırlanmalıdır.

9a. Araştırma makaleleri için;

Giriş

Gereç ve yöntem

Bulgular

Tartışma

Aynı bir başlık olarak "Sonuç" yazılmamalıdır (Son paragrafa "Sonuç olarak..." şeklindeki bir cümleyle başlanabilir).

Çıkar ilişkisi açıklaması

Kaynaklar

Kaynaklar bölümünden sonra teşekkür, kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği, yazarların makaleye olan katkıları vb.

Tablolar: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Aynı bir dosya olarak yüklenmelidir (Tablo isimleri makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı).

Resim alt yazıları (Makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı)

Resimler: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Aynı bir dosya olarak yüklenmelidir.

9b. Olgu sunumları için;

Giriş

Olgu sunumu

Tartışma

Ayrı bir başlık olarak "Sonuç" yazmamalıdır (Son paragrafa "Sonuç olarak..." şeklindeki bir cümleyle başlanabilir).

Çıkar ilişkisi açıklaması

Kaynaklar

Kaynaklar bölümünden sonra teşekkür, kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği, yazarların makaleye olan katkıları vb.

Tablolar: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir (Tablo isimleri makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı).

Resim alt yazıları (Makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı)

Resimler: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir.

9c. Derleme makaleler için;

Giriş

Metin 4000 kelime, 50 kaynak, Tablo ve Resim sayısı en fazla 4 adet olacak şekilde düzenlenmelidir.

Metnin gövdesi istenildiği şekilde başlık ve alt başlıklarla yapılandırılabilir.

Ayrı bir başlık olarak "Sonuç" yazmamalıdır (Son paragrafa "Sonuç olarak..." şeklindeki bir cümleyle başlanabilir).

Çıkar ilişkisi açıklaması

Kaynaklar

Kaynaklar bölümünden sonra teşekkür, kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği, yazarların makaleye olan katkıları vb.

Tablolar: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir (Tablo isimleri makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı).

Resim alt yazıları (Makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı)

Resimler: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir.

9d. Editöre Mektup makaleler için;

Giriş

Metin 1000 kelime, 10 kaynak, Tablo ve Resim sayısı 1 adet olacak şekilde düzenlenmelidir.

Metnin gövdesi istenildiği şekilde başlık ve alt başlıklarla yapılandırılabilir.

Ayrı bir başlık olarak "Sonuç" yazmamalıdır. (Son paragrafa "Sonuç olarak..." şeklindeki bir cümleyle başlanabilir.)

Çıkar ilişkisi açıklaması

Kaynaklar

Kaynaklar bölümünden sonra teşekkür, kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği, yazarların makaleye olan katkıları vb.

Tablolar: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir. (Tablo isimleri makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı).

Resim alt yazıları (Makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı)

Resimler: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir.

10. Makale metni

Metin Arial puntosu (boyut 12), 1.5 satır aralığı ve paragraf aralığı. Önce: 0 nk ve Sonra: 0 nk. kullanılarak yazılmalıdır. Başlık, özet, abstract metin içerisine yazılmamalıdır. Ayrı dosya olarak yüklenmelidir. Tüm yüklenen dosyalar, dosya uzantısı ile değil isimleri ile yüklenmelidir. Örnek: Makale metni, Abstract, Resim gibi.

10a. Paragraf başlarında girinti olmalıdır (içerden başlamalıdır.)

10b. Başlık, Alt başlıklar, Kaynaklar, Resim alt yazıları normal sola dayalı bold olmalıdır.

10c. Kısaltmalar metin içinde ilk kullanıldığı yerde açık olarak tanımlanmalıdır.

10d. Metin içindeki her kaynak, şekil, resim ve tabloya atıf yapılmalıdır.

10e. Mikroorganizma cins, tür ve gen isimlerinde eğik (italik) karakterde harfler kullanılmalıdır: "...*Schistosoma haematobium*".

10f. İstatistiksel analizler için kullanılan 'p' için italik karakterde ve küçük harf kullanılmalıdır. p'den sonraki "=", ">", "<" işaretlerinden önce ve sonra boşluk bırakılmamalıdır. p<0.05. Bu kural ayrıca tablo ve şekiller için kullanılan 'p' için de geçerlidir.

10g. Başka durumlarda da ">", "<", "=" veya "±" işaretlerinden önce veya sonra boşluk bırakılmamalıdır.

10h. Birimler için SI birimleri kullanılmalıdır. Ör: "mL" ("cc"değil), "dL" gibi. Litre büyük harf kullanılarak kısaltılmalıdır.

10i. Kimliğinizin çalıştığınız kurum veya daha önceden yaptığınız yayınlar vs. belirtilerek eleştirmenlere açıklanmadığından emin olunmalıdır. Eğer bunun yapılması gerekiyorsa

kırmızı renkli ve koyu karakterde yazılmalı ve resimlerinizin bir kurum ya da hasta adını açıklamadığından emin olunmalıdır.

10j. Bir ilacın, donanımın veya yazılımın üreticisini parantez içinde ve sonuna virgül koyarak belirtilip, daha sonra şirketin bulunduğu şehir ve ülke ismi virgül ile ayrılmalıdır: "...Şirketi, Ankara, Türkiye".

10k. Makalede ondalık sayılar ifade edilecek ise Türkçe yazımlarda , (virgül) ile yazılmalıdır. Yazım İngilizce ise. (nokta) ile ifade edilmelidir. Örneğin: 12,17 (Türkçe yazım), 12.17 (İngilizce yazım).

11. Metin içerisinde kaynak kullanımı:

11a. Tüm kaynakların yazı içinde sıralı şekilde belirtilmiş olmasına dikkat edilmelidir.

11b. Sadece ilgili ve gerekli olan kaynaklar belirtilmelidir.

11c. Kaynaklar metinde kullanım sırasına göre numaralandırılmalı, numaraları metinde cümlenin sonunda veya yazar adı geçmişse isimden hemen sonra köşeli parantez ([]) içinde virgül ile ayrılarak ve arada boşluk bırakılarak yazılmalıdır: [1, 4, 7-9].

11d. İki den fazla ardışık kaynak için "kısa tire, -" kullanılmalıdır. "[7-9]".

11e. Eğer kullanılan kaynak tek yazarlı ise, metin içinde yazarın isminden sonra 'ark.' veya 'et al.' kullanılmamalıdır. Örnek: "Abban [7] çalışmasında bu sıklığı..." veya "Yüksel [7] stated that...".

11f. Eğer kullanılan kaynak iki yazarlı ise, metin içinde yazarın isminden sonra 'ark.' veya 'et al.' kullanılmamalıdır. Örnek: "Saçar ve Karabulut [7] bu sıklığı..." veya "Herek and Ergin [7] stated that...".

11g. Eğer kullanılan kaynak ikiden fazla yazarlı ise, metin içinde yazarın isminden sonra 'ark.' veya 'et al.' kullanılmalıdır. Örnek: "Baki ve ark. [7] bu sıklığı..." veya "Aybek et al. [7] stated that...".

11h. Bir resim ya da tablo için kullanılan cümle bir kaynak ile bitiyorsa, kaynağı resim ya da tablo parantezinden sonra belirtilmelidir. (önce değil): "... (Tablo 1) [7].

12. Araştırma Etiği

Tüm araştırma makalelerinde, çalışma için etik kurul onamının alındığı Gereç ve yöntem bölümünde belirtilmelidir. Kaynaklar bölümünden sonra izinin hangi kurumdan, hangi tarihte ve hangi karar veya sayı numarası ile alındığı açıkça sunulmalıdır.

Dergimizde yayınlanacak olan makalelerle ilgili etik uygulamalar TR Dizin TÜBİTAK ULAKBİM, Cahit Arf Bilgi Merkezi tarafından önerilen aşağıdaki kurallar doğrultusunda gerçekleştirilmektedir.

Etik Kurul izni gerektiren araştırmalar:

. Anket, mülakat, odak grup çalışması, gözlem, deney, görüşme teknikleri kullanılarak katılımcılardan veri toplanmasını gerektiren nitel ya da nicel yaklaşımlarla yürütülen her türlü araştırmalar,

- İnsan ve hayvanların (materyal/veriler dahil) deneysel ya da diğer bilimsel amaçlarla kullanılması,
- İnsanlar üzerinde yapılan klinik araştırmalar,
- Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar,
- Kişisel verilerin korunması kanunu gereğince retrospektif çalışmalar,

Ayrıca;

- Olgu sunumlarında "Aydınlatılmış onam formu"nun alındığının belirtilmesi,
- Başkalarına ait ölçek, anket, fotoğrafların kullanımı için sahiplerinden izin alınması ve belirtilmesi,
- Kullanılan fikir ve sanat eserleri için telif hakları düzenlemelerine uyulduğunun belirtilmesi

Geçmiş yıllarda tamamlanmış çalışma ve tezden üretilen yayınlar için geriye dönük Etik Kurul izni:

2020 yılı öncesi araştırma verileri kullanılmış, yüksek lisans/doktora çalışmalarından üretilmiş (makalede belirtilmelidir), bir önceki yıl dergiye yayın başvurusunda bulunmuş, kabul edilmiş ama henüz yayımlanmamış makaleler için geriye dönük etik kurul izni gerekmektedir. Üniversite mensubu olmayan araştırmacılar için etik izin:

Üniversite mensubu olmayan araştırmacılar da bölgelerinde bulunan Etik Kurul'lara başvurabilir ve oradan izin alabilirler.

Ayrıca;

Dergiler "Yayın Etiği", "Araştırma Etiği" ve "Yasal/Özel izin belgesi alınması" ile ilgili kurallara uyduğunu uluslararası standartlara atıf yaparak, hem web sayfasında hem de basılı dergide herbiri için ayrı başlık açarak belirtmelidir.

· Dergilerde yayın etiğine uygunluk konusu sadece yazarların sorumluluğuna bırakılmamalı, dergi yayın etiği konusunda izleneceği yolu açık olarak tanımlanmış olmalıdır.

· Dergimizde yayımlanacak araştırma makalelerinde etik kurul izni ve/veya yasal/özel izin alınmasının gerekip gerekmediği makalede belirtilmiş olmalıdır. Eğer bu izinlerin alınması gerekli ise, izinin hangi kurumdan, hangi tarihte ve hangi karar veya sayı numarası ile alındığı açıkça sunulmalıdır.

· Çalışma insan ve hayvan deneklerinin kullanımını gerektiriyor ise çalışmanın uluslararası deklarasyon, kılavuz vb. uygun gerçekleştirildiği beyan edilmelidir.

13. Yayın Etiği Politikamız

Pamukkale Tıp Dergisi editör, editör yardımcısı ve alan editörleri, Davranış Kuralları ve Dergi Editörleri İçin En İyi Uygulama Kuralları (COPE Code of Conduct and Best Practice Guidelines for Journal Editors) ve Committee on Publication Ethics (COPE) 'nin yayınladığı Dergi Editörleri İçin En İyi Uygulama Kuralları (COPE Best Practice Guidelines for Journal Editors) ilkelerine dayanarak etik görev ve sorumluluklarını yerine getirmektedirler.

14. Çıkar İlişkisi (Conflict of interest)

Her yazar yazıyı yükleme aşamasında yazıda sunulan bilgiler hakkında çıkar ilişkisi oluşturabilecek ticari veya finansal ilişkilerini açıklamalıdır. Bu tür ilişkiler danışmanlık, hissedarlık veya araştırma için harcamaları içerir. Yazarlar bu çalışma için maddi destek almışlarsa bunu belirtmelidir. Bu tür bir ilişki yoksa Kaynaklar bölümünden önceki Çıkar İlişkisi açıklaması bölümüne;

Türkçe makalelerde: Çıkar İlişkisi: 'Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder'.

İngilizce makalelerde: **Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors. şeklinde yazılmalıdır.

15. Kaynaklar

1. Tüm kaynakların yazı içinde sıralı şekilde belirtilmiş olmasına dikkat edilmelidir.
2. Sadece ilgili ve gerekli olan kaynaklar belirtilmelidir.
3. Eğer altı ya da daha az yazar varsa hepsi listelenmelidir. Eğer yedi veya daha fazla yazar varsa ilk üç yazarın isminden sonra "ve ark. (et al.)" yazılmalıdır.
4. Kaynaklar metinde kullanım sırasına göre numaralandırılmalıdır,
5. Dergilerin adları Index Medicus'da (www.ncbi.nlm.nih.gov/journals) kullanılan biçimde **kısaltılmalıdır**.

16. Kaynakta kullanılan Makaleler için:

Kaynak bir kitap ise aşağıdakilerden birisi gibi yazılmalıdır. Eğer online bir kitap ise, basılı değil ise erişim adresi ve tarihi ayrıntılı olarak verilmelidir.

1. Watanabe M, Takeda S, Ikeuchi H. Atlas of arthroscopy. 2nd ed. Tokyo: Igaku Shoin, 1969;57-59.
2. Hull RD, Hirsh J. Comparative value of tests for the diagnosis of venous thrombosis. In: Bernstein EF, ed. Noninvasive diagnostic techniques in vascular disease. 3rd ed. St. Louis: Mosby, 1985;779-796.

Basılı dergilerdeki kaynak yazılımı

Örnek

1. Doi olmayan makalelerde;

Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, Halpern DJ, Crotty K. Low health literacy and health outcomes: an updated systematic review. *Ann Intern Med* 2011;155:97-107.

2. Doi olan makaleler:

Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, Halpern DJ, Crotty K. Low health literacy and health outcomes: an updated systematic review. *Ann Intern Med* 2011;155:97-107. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-2-201107190-00005>

Henüz Basılmamış makaleler;

Örnek

Call JE, Mann JA, Linos KD, Perry A, Yost J. Linear lipoatrophy following intra-articular triamcinolone acetone injection mimicking linear scleroderma. *Pediatr Dermatol* 2018. <https://doi.org/10.1111/pde.13736> [Epub ahead of print]

Elektronik Dergiler;

Örnek

1. Kuah CY, Koleva E, Gan JLL, Iqbal T. Parry-Romberg syndrome in a patient with scleroderma. *BMJ Case Rep* 2018. pii: bcr-2018-226754. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-226754>
2. Rambon S, Brian J, Aneskievich J. TNIP1 in autoimmune diseases: regulation of toll-like receptor signaling. *Immunol Res* 2018;2018:3491269. <https://doi.org/10.1155/2018/3491269>
3. Chen Y, Yan H, Song Z. et al. Downregulation of TNIP1 expression leads to increased proliferation of human keratinocytes and severer psoriasis-like conditions in an imiquimod-induced mouse model of dermatitis. *Plos One* 2015;10:e0127957. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127957>

- a. Kaynak gösterilen makalenin ilk harfi dışındaki kelimeleri küçük harfle yazılmalıdır.
- b. Kaynakta iki nokta üst üsten sonra küçük harf kullanılmalıdır.
- c. Dergi kısaltmasından sonra nokta işareti kullanmamalıdır.
- d. Yayınlanma yılından önce veya sonra ay belirten kısaltma yapılmamalıdır.

e. Yayınlanma yılından sonraki noktalı virgülden sonra boşluk bırakılmamalıdır.

f. Yayının cilt numarasından sonra sayı numarası yazılmamalıdır.

g. Yayının cilt numarasından sonra kullanılan iki nokta üst üste işaretinden sonra boşluk bırakılmamalıdır.

h. Kaynaklarda varsa doi numarası yazılmalıdır.

i. Sayfa numaraları aralarında küçük tire işareti "-" kullanılmalıdır.

j. Son sayfa numarası tam olarak yazılmalıdır: "166-171.". Lütfen "166-9". "166-69" yazmayınız.

k. Kaynağın sonuna nokta koyulmalıdır.

17. Kaynakta kullanılan kitap ve kitap bölümü için:

Örnek:

1. Watanabe M, Takeda S, Ikeuchi H. Atlas of arthroscopy. 2nd ed. Tokyo: Igaku

Shoin, 1969;57-59.

2. Hull RD, Hirsh J. Comparative value of tests for the diagnosis of venous thrombosis. In: Bernstein EF, ed. Noninvasive diagnostic techniques in vascular disease. 3rd ed. St. Louis: Mosby, 1985;779-796.

17a. Kaynak gösterilen kitap veya bölüm adının ilk harfi dışındaki kelimeler küçük harfle yazılmalıdır.

17b. Yayınlanan şehrin isminden sonra iki nokta üst üste (:) kullanılmalıdır.

17c. Yayınevi isminden sonra virgül kullanılmalıdır.

17d. Yayınlanma yılından sonra noktalı virgül (;) kullanılmalıdır.

17e. Yayınlanma yılından sonraki noktalı virgül işaretinden sonra boşluk bırakılmamalıdır.

17f. Sayfa numaraları aralarında kısa tire işareti "-" kullanılmalıdır.

17g. Son sayfa numarası tam olarak yazılmalı: "914-916."

17h. Kaynağın sonuna nokta koyulmalıdır.

18. İnternet (ağ) kaynakları için: Erişim tarihiniz belirtilmelidir.

Örnek:

Musculoskeletal MRI Atlas. Available at:

<http://www.gla.med.va.gov/mriatlas/Index.html>. Erişim tarihi 14 Eylül 2010 (yazarın makalesinin yazım dili Türkçe ise)

Accessed September 14, 2010 (yazarın makalesinin yazım dili İngilizce ise)

19. Poster veya bildiri için:

Örnek:

Karabulut N, Çakmak V. Diffusion-weighted MR imaging of pulmonary lesions.

Paper presented at: ISMRM-ESMRMB Joint Annual Meeting 01-07 Mayıs 2010; Stockholm, Sweden.

20. Tez çalışmaları için:

Örnek:

Gündüz B. Hemşirelerde stresle başa çıkma biçimleri ile tükenmişlik arasındaki ilişkilerin incelenmesi. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Karadeniz Teknik Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Eğitim Bilimleri Anabilim Dalı Rehberlik ve Psikolojik Danışmanlık Programı, Trabzon, 2000.

Tablolar

- Tüm tabloların yazınızın içinde belirtilmesi gerekmektedir.
- Grafik, diyagram ve algoritmaların tablo değil, şekil olduğu unutulmamalıdır.
- Bütün tabloların üstünde numarası ve başlığı olmalıdır.
- Tabloların başlığından sonra nokta koyulmamalıdır.
- Tablolardaki kısaltmalar tablo altında açıklanmalıdır.
- Tablolar, Word'de tablo kurallarına uygun şekilde yüklenmelidir.

Resimler ve şekiller

- Tüm resimlere yazı içerisinde atıf yapılmış olmalıdır.
- Görüntülerin üzerinde herhangi bir kurumun veya hastanın bilgileri olmamalıdır. Yüz fotoğraflarında gizliliği korumak için gözler kapatılmalıdır.
- Görüntüler en az 300 vpi çözünürlükte, 1280x960 piksel boyutunda çekilmiş, jpg veya tiff formatlarında kaydedilmiş olmalıdır.
- Her resim, şekil veya grafik ayrı bir belge olarak hazırlanmalı, yazının ekleri olarak yüklenmelidir. Ana metin içine yerleştirilmemelidir.
- Resim üzerinde ok vb. işaretler kullanılmış ise resim açıklamasında bu belirtilmelidir.
- Resim Yazısı:** makalenizle birlikte yükleyeceğiniz resimlerde dikkat çekmek istediğiniz noktaya lütfen işaret koyunuz (Oklar ince, yerine göre beyaz veya siyah renk olmalıdır). Resimlerin açıklama bölümüne ayrıntılı açıklama yazınız. Bazı resimlerde tedavi sonrası düzelme ifade ediliyorsa, resim yazısı olarak tedavi sonrası düzelmiş olan grafi, sintigrafi vs bulguları şeklinde bilgi ilave ediniz. Resimlerin orijinal haliyle 300 vpi çözünürlüğünde yüklenmelidir.

NOT: Hakem tarafından istenen düzeltmelere 2(iki) ay içerisinde cevap verilmemesi durumunda makaleler red'de alınacaktır.

İntihal Kontrolü

Ocak 2015'den itibaren gönderilen makalelerin tümü IThenticate® intihal belirleme yazılımı kullanılarak kontrol edilmektedir. Yazılım tarafından üretilen benzerlik raporu doğrultusunda, Editörler Kurulu makalenin hakem değerlendirmesine alınmasına veya doğrudan ret edilmesine karar vermektedir.

Premenstrüel sendrom prevalansı ve yaşam kalitesi ile ilişkisi: toplum tabanlı bir çalışma örneği

Prevalance of premenstrual syndrome and it's relationship of quality of life: a community-based study example

Ayşe Çelik, Ersin Uskun

Gönderilme tarihi:01.02.2021

Kabul tarihi:24.03.2021

Öz

Amaç: Premenstrüel sendrom, kadınların kişilerle olan ilişkilerini bozarak, sosyal yaşamlarını etkileyerek, üretkenlik ve verimlilikte azalmaya neden olarak yaşam kalitelerini olumsuz biçimde etkilemektedir. Bu çalışma Isparta ili Uluborlu ilçe merkezinde bulunan üreme çağındaki kadınlarda Premenstrüel Sendrom (PMS) yaygınlığını, yordayıcılarını ve yaşam kalitesi ile ilişkisini belirlemek amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Gereç ve yöntem: Kesitsel analitik tipteki bu araştırmanın evrenini Isparta ili Uluborlu ilçe merkezinde yaşayan 15-49 yaş arası 1490 kadın oluşturmuştur. Örnek büyüklüğü StatCalc hesaplama programıyla hesaplandı ve %40'lık PMS sıklığı, %3'lük sapma ile alfa değeri 0,05 ve beta değeri 0,20 ile 338 olarak belirlendi.

Araştırmanın bağımsız değişkenleri sosyodemografik özellikler, bağımlı değişkenleri PMS varlığı ve yaşam kalitesiydi. PMS için Gençdoğan tarafından geliştirilen Premenstrüel Sendrom Ölçeği (PMSÖ), yaşam kalitesi için DSÖ Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Formu Türkçe versiyonu (WHOQOL-BREF-TR) kullanıldı. Veriler yüz yüze görüşme yöntemiyle toplandı ve SPSS 15.0 (Statistical Package for the Social Sciences,) programı ile analiz edildi. Veri analizinde yüzde, ortalama, standart sapma, bağımsız gruplarda t testi, Pearson korelasyon testleri ve lineer regresyon analizleri kullanıldı. P değerinin 0,05'den küçük olduğu durumlar istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Araştırma grubundaki kadınlarda PMS prevalansı %47,3 olarak belirlendi. PMS'nin önemli yordayıcıları; sağlık algısının kötü olması, uyku düzeninin bozuk olması, adet kanamasının yoğun olması ve dismenore olarak belirlenmiştir (sırasıyla $p<0,0001$, $p<0,05$, $p<0,01$ ve $p<0,01$). Kadınlarda PMS varlığı, fiziksel sağlık, psikolojik sağlık ve sosyal ilişkileri olumsuz yönde etkilemekte ve bunlara bağlı yaşam kaliteleri düşmektedir (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$).

Sonuç: Üreme çağındaki kadınların yaklaşık yarısı PMS ile ilişkili sorunları deneyimlemektedir. Sağlık profesyonelleri, kadınlarda PMS yaşanmasını tetikleyen durumların farkında olmalı ve verilecek hizmetlerde PMS'nin fiziksel, psikolojik ve sosyal etkilerini göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Premenstrüel sendrom, prevalans, yaşam kalitesi.

Çelik A, Uskun E. Premenstrüel sendrom prevalansı ve yaşam kalitesi ile ilişkisi: toplum tabanlı bir çalışma örneği. Pam Tıp Derg 2022;15:1-13.

Abstract

Purpose: Premenstrual syndrome negatively affects the quality of life of women by disrupting their relationships with individuals, affecting their social lives, and causing a decrease in productivity and efficiency. This study was carried out in order to determine the prevalence, predictors of Premenstrual Syndrome (PMS) and its relationship with quality of life in women of reproductive age in Uluborlu district center of Isparta.

Materials and methods: The population of this cross-sectional analytical study consisted of 1490 women between the ages of 15-49 living in the Uluborlu district center of Isparta. The sample size was calculated with the StatCalc calculation program and 338 were determined with a PMS frequency of 40%, 3% deviation and an alpha value of 0.05 and beta value of 0.20.

The dependent variables of the study was the presence of PMS and quality of life, the independent variables were socio-demographic characteristics. The data were compiled using a Premenstrual Syndrome Scale Questionnaire (PMSS) developed by Gençdoğan and the Turkish version of "World Health Organization's Quality of Life Questionnaire" (WHOQOL-BREF-TR). Data were collected by face-to-face interview method and analyzed by using SPSS 15.0 (Statistical Package for the Social Sciences). In the analysis of the data; percentage distribution, mean, standard deviation, independent samples t tests, Pearson correlation tests and linear regression analyzes were used. The cases which p value is less than 0.05 were considered statistically significant.

Results: The prevalence of PMS in women in the study group was determined to be 47.3%. Important predictors of PMS were poor health perception, poor sleep patterns, intense menstrual bleeding and dysmenorrhea

Ayşe Çelik, Uzm. Dr. Eğirdir İlçe Sağlık Müdürlüğü, Eğirdir, Isparta, Türkiye, e-mail: draysmn@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0002-0267-6878)

Ersin Uskun, Prof. Dr. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye, e-mail: ersinuskun@gmail.com (https://orcid.org/0000-0001-6446-0186) (Sorumlu Yazar)

(respectively $p<0.0001$, $p<0.05$, $p<0.01$ and $p<0.01$). The presence of PMS in women negatively affects physical health, psychological health and social relations, and their quality of life decreases (respectively $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$).

Conclusion: About half of women of reproductive age experience problems associated with PMS. Health professionals should be aware of the conditions that trigger PMS in women and should consider the physical, psychological and social effects of PMS in the services to be provided.

Key words: Premenstrual syndrome, prevalence, quality of life.

Celik A, Uskun E. Prevalance of premenstrual syndrome and it's relationship of quality of life: a community-based study example. Pam Med J 2022;15:1-13.

Giriş

Tanımlama

Premenstrüel sendrom (PMS), antik çağlardan beri tanınmaktadır. Hipokrat kimi kadınlarda menstrüasyon başlamadan önce başlayan öz kıyım düşünceleri ve şiddetli belirtilerle giden duygudurum değişiklikleri tanımlamıştır [1]. Premenstrüel bozuklukların on yıllardır sayısız kadını etkilediği kabul edilmiştir, ancak diğer tıbbi durumların çoğunun aksine, evrensel olarak kabul edilen tanım ve tanı kriterleri oluşturulmamıştır. Günümüzde üreme çağındaki olgunluk dönemindeki kadınlarda menstrüel siklusun geç luteal fazında ortaya çıkan, menstrüasyonun başlamasıyla birkaç gün içinde yok olan, ruhsal, bedensel ve davranışsal belirtilerin birlikteliği olarak tanımlanan tekrarlayıcı bir durum olarak kabul edilmektedir. PMS ile ilgili tanımlama ve sınıflama çalışmaları sonucu ortaya çıkan, öncekilerden çok daha kapsamlı ve kapsayıcı ve çekirdek ve değişken olmak üzere iki sınıfa ayrılmıştır [2]. PMS için 1982'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması (ICD-International Classification of Diseases) tanı kodu verilmiştir [1].

PMS epidemiyolojisi

Türkiye'de çeşitli gruplar üzerinde yapılan çalışmalarda PMS prevalansı için farklı sonuçlar bildirilmiştir. Aba ve ark.'nın [3] Uşak'ta 617 üniversite öğrencisi üzerinde yaptıkları bir çalışmada %65,2; Poyrazoğlu'nun [4] Kayseri'de 15-49 yaş aralığında 1019 kadın üzerinde yaptığı çalışmada %39,8; Akmal ve ark.'nın [5] Bursa'da 15-49 yaş grubu 520 kadında yürüttükleri bir çalışmada %51,0 bulunmuştur. Direkvand Moghadam ve ark.'nın [6] yaptığı bir meta analizde, PMS prevalansı %47,8 bulunmuştur. En düşük prevalans Fransa'da %12,0, en yüksek prevalans ise İran'da %98,0 tespit edilmiştir.

PMS semptomları

PMS semptomları kişiden kişiye değişmekle birlikte 200'den fazla semptom görüldüğü bildirilmiştir. PMS'de en sık görülen semptomlar, sıklıkla siklusun son 7-10 günü içinde görülen karın şişkinliği, anksiyete veya gerginlik, memelerde hassasiyet, ağlama nöbetleri, depresyon, yorgunluk, enerji azlığı, sebepsiz öfke veya irritabilite, konsantrasyon güçlüğü, susama ve iştah değişiklikleri ve çeşitli derecelerde ekstremitelerde ödemdir [7, 8].

PMS'nin yaşam kalitesi ile ilişkisi

Premenstrüel semptomlar, fiziksel işlevsellikte ve psikolojik sağlıkta bozulmalara; işle ilgili ciddi sıkıntılara yol açabilmektedir [9]. Yapılan çalışmalarda PMS'nin, kadınların kişilerle olan ilişkilerini bozduğu, özellikle genç adolesanlarda sınav performansını olumsuz etkilediği, işe devamsızlığı artırdığı, üretkenlik ve verimlilikte azalmaya neden olduğu, özgüven eksikliğine neden olarak yaşam kalitelerini olumsuz etkilediği gösterilmiştir [3, 5, 10-13]. Yaşam kalitesi, kişinin bedensel ve ruhsal durumuyla, sosyal ve çevresel ilişkilerinden kompleks bir şekilde etkilenen oldukça kapsamlı bir çıktıdır [14]. Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (Health related quality of life) ise; total yaşam kalitesinin bir parçasıdır ve gerçekte kişinin genel sağlığı tarafından belirlenir. Bu nedenle klinik müdahalelere açıktır [15]. Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi için tasarlanmış binin üstünde ölçüm aracı olduğu bildirilmektedir. Bunlardan genel popülasyonda kullanılan, birçok durum için uygulanabilenler, jenerik ölçütlerdir [16].

PMS'nin duygusal, davranışsal ve fiziksel semptomlarının özellikle aile üyeleri ve eş ile ilişkilerde bozulmalara neden olarak yaşam kalitesini önemli derecede etkilediği bildirilmiştir [17]. Premenstrüel sorunlar, sadece kadının kendisini değil, çevresindeki insanları da etkileyerek toplumu etkilemektedir. Ülkemizde

15-49 yaş aralığında kırsal kesimde yaşayan kadınlarda PMS'nin yaşam kalitesine etkisinin incelendiği sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Araştırmanın amacı

Bu çalışma, toplum tabanlı olarak bir ilin kırsalında üreme çağındaki (15 ile 49 yaşlar arasındaki) kadınların PMS prevalansını belirlemek, PMS ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi incelemek ve hem PMS'nin hem de yaşam kalitesinin yordayıcılarını belirlemek amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Gereç ve yöntem

Evren, örnek, örnekleme yöntemi

Bu araştırma, gözlemsel bir araştırma olup analitik kesitsel türdedir. Araştırmanın evrenini Isparta ili Uluborlu ilçe merkezinde yaşayan 15 yaş ile 49 yaş arasındaki kadınlar oluşturmaktadır (N=1490) [18]. Örnek büyüklüğü hesaplamasında; PMS prevalansı olarak bildirilmiş olan %39,8'lik değere dikkate alındı [4]. Örnek büyüklüğü; Epi Info 6 programında StatCalc hesaplama programı kullanılarak; PMS prevalansı %40, sapma %3, alfa değeri 0,05 ve araştırmanın gücü (*power*) %80 alınarak 338 olarak hesaplandı. Basit rasgele örnekleme yöntemi kullanılarak, dışlama kriterlerine sahip olmayan 15-49 yaş 338 kadına, ulaşıldı (ulaşma düzeyi %100,0). Literatürde bildirilen PMS'yi etkileyen dışlama kriterleri olarak; adet düzensizliği olan, menopoz döneminde veya menarş öncesi dönemde olan, oral kontraseptif kullanan, gebe olan veya emziren, tanı almış polikistik over sendromu olan, bilateral ooferektomi veya histerektomi geçirmiş, son üç ay içinde isteğe bağlı düşük yapmış (kürtaj), son iki yıl içinde psikolojik tedavi görmüş olan kadınlar araştırma kapsamına alınmadı. Örneğe ulaşma sırasında bu kriterlere sahip olan 73 kadınla karşılaşıldı ve bunların yerine örneğin yaşadığı haneden bir sonraki haneye yoksa bir sonraki haneye gidilerek dışlama kriterlerine sahip olmayan 15-49 yaş kadına ulaşıldı ve çalışmaya alındı.

Veri toplama, ölçeklerle ilgili bilgiler ve değerlendirme

Toplum tabanlı bu çalışmada araştırmanın verileri, 2014 yılında Eylül-Aralık döneminde, örneğe çıkan kadınlar evlerinde ziyaret edilerek ve üç bölümden oluşan bir anket kullanılarak

yüz yüze görüşme yöntemiyle toplandı. Herbir kadınla görüşme yaklaşık 20 dakika sürdü. Anketin bölümleri; Sosyodemografik Bilgi Formu, PMS Ölçeği (PMSÖ), DSÖ Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Formu Türkçe Versiyonundan (WHOQOL BREF-TR) oluşmaktaydı.

Sosyodemografik bilgi formu

Araştırma grubunun sosyodemografik bilgilerini (yaş, eğitim durumu, medeni durum vb. gibi) belirlemek üzere araştırmacılar tarafından hazırlanmış sorulardan oluşmaktaydı.

PMS Ölçeği

Gençdoğan tarafından [19] 2006 yılında geliştirilip, geçerlilik güvenilirlik çalışmaları yapılan PMS Ölçeği; 44 maddeli, beş dereceli (hiç, çok az, bazen, sık sık, sürekli) likert tipi bir ölçektir. Ölçeğin Cronbach Alfa değeri 0,75 olarak hesaplanmıştır. Ölçek puanlanırken, "hiç=1", "çok az=2", "bazen=3", "sık sık=4" ve "sürekli=5" puan olarak değerlendirilmiştir. PMS Ölçeği yanıtlanırken "adetten bir hafta önceki süre içindeki" durumunun dikkate alınması istenmektedir. PMS Ölçeği'nin; 9 alt bileşeni bulunmaktadır. Bunlar; ağrı, şişkinlik, iştah değişiklikleri, sinirlilik, anksiyete, yorgunluk, depresif duygulanım, depresif düşünceler ve uyku değişiklikleridir. Tüm alt bileşenlerden alınan puanların toplamından "PMS Ölçeği toplam puanı" elde edilmektedir. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 44, en yüksek puan 220'dir. Puanın artması PMS belirtilerinin yoğun olarak yaşandığını göstermektedir. Ölçeğin kesim noktası bulunmamakla birlikte ölçekten alınabilecek toplam puanın yarısı olan 110'u geçmesi halinde PMS varlığı olarak değerlendirilmesi önerilmektedir [19]. Bu çalışmada PMSÖ toplam puanı 110'un üstünde olan kadınlar, PMS görülme durumu var olarak değerlendirilmiştir. Ölçeğin Cronbach Alfa değeri 0,75 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada PMSÖ'nün Cronbach alfa değeri 0,97 olarak belirlenmiştir.

WHOQOL-BREF-TR Yaşam Kalitesi Ölçeği

Yaşam kalitesi, WHOQOL-BREF-TR kullanılarak ölçülmüştür. Bu ölçek, DSÖ tarafından geliştirilmiştir ve farklı kültürlerde uygulamalarda karşılaştırma yapmayı olanaklı kılan 26 sorudan oluşmaktadır [20]. Ölçeğin Türkçe versiyonunun geçerli ve güvenilir olduğu gösterilmiştir [21, 22]. Ölçeğin fiziksel sağlık

alanı, psikolojik sağlık alanı, sosyal ilişkiler, çevre ve kültüre standardize çevre alt alanları bulunmaktadır. Bu çalışmada fiziksel, psikolojik ve sosyal alt alanlar değerlendirilmiştir. Her alan 4-20 puan arası hesaplanmaktadır ve puanın artması o alanda yaşam kalitesinin arttığına işaret etmektedir. Ölçeğin Cronbach alfa değeri 0,90 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada WHOQOL-BREF için Cronbach alfa değeri 0,91 olarak belirlenmiştir.

İstatistiksel analizler

Veriler SPSS 15.0 programı kullanılarak değerlendirildi [23]. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrow Smirnov testi kullanılarak incelendi ve normal dağılıma uygun oldukları belirlendi. Tanımlayıcı veriler sayı, yüzde, ortalama, standart sapma değerleri hesaplanarak verildi. Analitik değerlendirmelerde; sayısal bir değişkenle (PMSÖ Puanı, Yaşam Kalitesi Alt Alan Puanları vb. gibi) iki grulu kategorik değişkenin (yaş grupları, eğitim durumu vb. gibi) karşılaştırıldığı durumlarda parametrik koşullar olduğundan bağımsız gruplarda t testi, iki sürekli sayısal değişkenin (PMS Alt Alan Puanları ile Yaşam Kalitesi Alt Alan Puanlarının) korelasyonlarının incelendiği durumlarda Pearson korelasyon testi kullanıldı. *P* değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistik bakımdan anlamlı kabul edildi.

Yaşam kalitesi alt alanları ve PMSÖ toplam puanı üzerinde etkili bağımsız yordayıcıları belirlemek üzere, tek değişkenli [univariate] analizlerde fark oluşturduğu belirlenen olası faktörler modele alınarak lineer regresyon analizleri yapıldı. Model uyumuna karar vermek için Durbin Watson analizi kullanıldı. Durbin Watson analiz sonucunun 2'ye yakın bir değer vermesi modelin iyi oluşturulduğunu göstermektedir. Analiz sonucu sıfıra yaklaşıyorsa olumlu, 4'e yakın bir değer veriyorsa olumsuz korelasyondan söz edilmektedir [24].

Yaşam Kalitesi Alt Alan Puanları (fiziksel sağlık, psikolojik sağlık ve sosyal ilişkiler) ve PMSÖ Toplam Puanı, araştırmanın bağımlı değişkenleridir. Yaş, eğitim durumu, medeni durum, çalışma durumu, gelir düzeyi, gelir-gider dengesi, sağlık algısı, kronik hastalığa sahip olma durumu, vücut kütle indeksi (VKİ), sigara kullanma durumu, alkol kullanma durumu, düzenli egzersiz yapma durumu, uyku düzeni,

adet kanama miktarı, dismenore şikayeti bulunma durumu, PMSÖ'den alınan puana göre PMS varlığı ve PMSÖ Alt Ölçek Puanları ise araştırmanın bağımsız değişkenleridir.

Araştırma öncesi Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (23.07.2014 tarih ve 130 sayılı karar) etik kurul onayı alındı. Ayrıca İlçe Kaymakamlığı'ndan araştırmanın yürütülmesi için gerekli izin alındı. Araştırma grubuna araştırmanın amacı ve gizliliği, verilerin bilimsel amaçla kullanılacağı konusunda bilgilendirme yapıldıktan sonra anket uygulandı.

Bulgular

Araştırma grubunun yaş ortalaması $31,8 \pm 8,9$ 'du ve ortalamanın %95 Güven Aralığı (%95 GA) alt sınırı 30 olduğundan, grup 30 yaş altı, 30 yaş ve üzeri olarak gruplandırıldı. Grubun %61,5'i 30 yaş ve üzerindedir. Yüzde 73,7'si evli/dul, %59,2'si lise ve üstünde düzeyi orta ve alt seviyede, %37,3'ünün geliri giderlerini karşılayamayacak düzeyde azdı. Yüzde 10,9'unun kronik bir hastalığı vardı ve %37,3'ü sağlığını orta ve alt düzeyde olarak algılamaktaydı. Yüzde 44,1'inin VKİ'si 25 kg/m^2 ve üstündeydi. Yüzde 23,1'i sigara kullanmakta veya önceden kullanmıştı. Alkol kullananların yüzdesi 6,8'di. Grubun %28,1'i düzenli egzersiz yapmakta, %45,9'unun uykusu düzenliydi. Araştırma grubundaki kadınların %17,2'si adet kanama miktarlarını yoğun olarak tanımladı. Yüzde 67,8'inin dismenore şikayeti bulunmaktaydı (Tablo 1).

PMSÖ Puanlarının tanımlayıcı özelliklere göre dağılımı Tablo 1'de görülmektedir. PMSÖ Toplam puan ortalaması $111,3 \pm 39,2$ idi. Otuz yaş altında olanlarda, geliri giderinden az olanlarda, sağlık algısını orta ve altı olarak değerlendirenlerde, kronik hastalığı olanlarda, uykusu düzensiz olanlarda, adet kanama miktarı yoğun olanlarda ve dismenore şikayeti olanlarda PMSÖ toplam puan ortalamaları diğerlerinden yüksekti (*p* değerleri için bakınız Tablo 1). Başka bir ifade ile bu sayılan gruplar PMS belirtilerini daha yoğun yaşamaktaydı. PMSÖ kesim noktası 110 olarak alındığında grubun %47,3'ünde PMS olduğu belirlendi.

Yaşam kalitesi ölçeği alt alanlarından fiziksel sağlık, psikolojik sağlık ve sosyal ilişkiler ortalama puanlarının tanımlayıcı özelliklere göre dağılımı Tablo 1'de görülmektedir. Alt

Tablo 1. Araştırma grubunun tanımlayıcı özellikleri ve PMSÖ toplam ve yaşam kalitesi alt alan puanlarının dağılımları

Özellikler	Sayı	Yüzde	PMSÖ	Yaşam Kalitesi Alt Alanları (Ort±SS)			
			Toplam Puan (Ort±SS)	Fiziksel sağlık	Psikolojik sağlık	Sosyal ilişkiler	
Yaş	15-29	130	38,5	116,8±40,8	14,3±2,8	13,5±3,0	14,0±3,2
	30-49	208	61,5	108,0±37,9*	15,2±2,6**	14,5±2,3**	14,5±3,1
Medeni durum	Bekar	249	26,3	117,6±43,5	14,1±3,0	13,5±3,1	13,5±3,0
	Evli/Dul	89	73,7	109,1±37,4	15,1±2,5**	14,4±2,4**	14,6±3,2**
Eğitim durumu	İlköğretim altı	138	40,8	110,9±36,4	14,7±2,7	13,9±2,5	14,0±3,4
	Lise ve üstü	200	59,2	111,6±41,2	14,9±2,7	14,3±2,7	14,4±3,0
Çalışma durumu	Çalışıyor	100	29,6	112,9±34,5	15,3±2,5	14,6±2,4	14,6±3,1
	Çalışmıyor	238	70,4	110,7±41,1	14,6±2,7*	13,9±2,7*	14,1±3,2
Gelir düzeyi	İyi-Çok iyi	131	38,8	107,2±39,4	15,4±2,5	14,6±2,6	15,0±2,9
	Orta ve altı	207	61,2	113,9±39,0	14,5±2,7**	13,8±2,6*	13,8±3,3***
Gelir dengesi	Gelir≥gider	212	62,7	107,9±38,0	15,2±2,5	14,4±2,5	14,6±3,1
	Gelir<gider	126	37,3	117,1±40,6*	14,2±2,8**	13,7±2,8*	13,7±3,3*
Sağlık algısı	İyi-Çok iyi	212	62,7	102,8±36,1	15,6±2,4	14,7±2,4	14,9±2,8
	Orta ve altı	126	37,3	125,8±40,1***	13,6±2,6***	13,2±2,7***	13,2±3,5***
VKİ (kg/m ²)	<25	189	55,9	110,8±39,6	14,8±2,7	14,1±2,8	14,1±3,0
	≥25	149	44,1	112,0±38,9	14,9±2,7	14,2±2,4	14,5±3,3
Kronik hastalık	Yok	301	89,1	109,2±38,5	14,9±2,7	14,2±2,6	14,4±3,1
	Var	37	10,9	128,9±41,0**	13,9±2,7*	13,9±2,8	13,7±3,9
Sigara içme durumu	Hiç içmemiş	260	76,9	110,0±39,0	14,9±2,6	14,2±2,5	14,4±3,1
	Bırakmış/içiyor	78	23,1	115,7±39,8	14,7±3,1	13,9±3,0	13,9±3,5
Alkol kullanma	Hiç	315	93,2	110,6±39,2	14,9±2,6	14,2±2,6	14,3±3,2
	Nadir	23	6,8	121,7±39,2	14,2±3,3	13,5±3,2	14,3±3,4
Düzenli egzersiz	Yapıyor	95	28,1	105,1±39,6	15,7±2,6	14,8±2,7	14,7±3,4
	Yapmıyor	243	71,9	113,8±38,9	14,5±2,6***	13,9±2,6**	14,1±3,1
Uyku düzeni	Düzenli	183	45,9	104,2±37,8	15,6±2,5	14,8±2,4	15,0±3,1
	Düzensiz	155	54,1	119,8±39,3***	13,9±2,6***	13,3±2,6***	13,5±3,1***
Adet kanama miktarı	Normal/az	280	82,8	107,9±39,0	14,9±2,7	14,2±2,6	14,3±3,1
	Yoğun	58	17,2	127,9±36,3***	14,4±2,6	13,8±2,8	14,0±3,5
Dismenore şikayeti	Yok	109	32,2	98,4±35,5	15,3±2,5	14,4±2,5	14,7±3,1
	Var	229	67,8	117,5±39,5***	14,6±2,7*	14,0±2,7	14,1±3,2
PMS Varlığı	Yok	178	52,7	80,3±17,9	15,9±2,3	15,0±2,2	15,2±2,6
	Var	160	47,3	145,9±25,0***	13,6±2,6***	13,2±2,7***	13,2±3,4***
Toplam		338	100	111,3±39,2	14,8±2,7	14,1±2,6	14,3±3,2

PMSÖ: Premenstrüel Sendrom Ölçeği, Ort±SS: Ortalama±Standart sapma
* p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

ölçeklerden alınan puan ortalamaları sırasıyla 14,8±2,7, 14,1±2,6 ve 14,3±3,2 idi.

Yaşam kalitesi fiziksel sağlık alt alan puan ortalaması tüm grupta 14,8±2,7'ydı. Fiziksel sağlık alt alan puan ortalamaları, yaşı 30'un altında olanlarda, bekarlarda, çalışmayanlarda, gelir düzeyi orta ve altı seviyede olanlarda, geliri giderinden az olanlarda, sağlık algısı orta ve alt seviyede olanlarda, kronik hastalığı olanlarda, düzenli egzersiz yapmayanlarda, uykusu düzensiz olanlarda, dismenoresi ve PMS'si olanlarda anlamlı biçimde diğerlerinden daha düşüktü (*p* değerleri için bakınız Tablo 1). Başka bir ifadeyle bu sayılan gruplarda fiziksel sağlık yaşam kalitesi diğerlerinden daha düşüktü.

Yaşam kalitesi psikolojik sağlık alt alan puan ortalaması tüm grupta 14,1±2,6'ydı. Psikolojik sağlık alt alan puan ortalamaları, yaşı 30'un altında olanlarda, bekarlarda, çalışmayanlarda, gelir düzeyi orta ve altı seviyede olanlarda, geliri giderinden az olanlarda, sağlık algısı orta ve alt seviyede olanlarda, düzenli egzersiz yapmayanlarda, uykusu düzensiz olanlarda ve PMS'si olanlarda anlamlı biçimde diğerlerinden daha düşüktü (*p* değerleri için bakınız Tablo 1). Başka bir ifadeyle psikolojik sağlık yaşam kalitesi bu sayılan gruplarda diğerlerinden daha düşüktü.

Yaşam kalitesi sosyal ilişkiler alt alan puan ortalaması tüm grupta 14,3±3,2'ydı. Sosyal ilişkiler alt alan puan ortalamaları, bekarlarda, gelir düzeyi orta ve altı seviyede olanlarda,

geliri giderinden az olanlarda, sağlık algısı orta ve alt seviyede olanlarda, uykusu düzensiz olanlarda ve PMS'si olanlarda anlamlı biçimde diğerlerinden daha düşüktü (*p* değerleri için bakınız Tablo 1). Başka bir ifadeyle sosyal ilişkiler yaşam kalitesi bu sayılan gruplarda diğerlerinden daha düşüktü.

PMS'si olanlarda diğerlerine göre, yaşam kalitesinin üç alt alan puan ortalaması daha düşüktü (tüm karşılaştırmalar için *p*<0,001). PMS alt alan puanları ile yaşam kalitesi alt alan puanları arası korelasyonlar Tablo 2'de görülmektedir.

PMSÖ'nün 9 alt bileşeni için de düzeyler arttıkça fiziksel ve psikolojik sağlık yaşam kalitesinin anlamlı düzeyde azaldığı ve PMS ile fiziksel ve psikolojik yaşam kalitesi alt alanları arasında negatif yönde anlamlı korelasyon olduğu belirlendi. Aynı yönde anlamlı korelasyon, iştah değişimleri ve şişkinlik dışındaki PMSÖ alt alanları ile sosyal ilişkiler yaşam kalitesi alt alanında da belirlendi (Pearson korelasyon katsayıları ve *p* değerleri için bakınız Tablo 2).

PMSÖ toplam puanı için yordayıcıları belirlemek üzere, tek değişkenli hipotez testlerinde anlamlı ilişkili bulunan değişkenler ile model oluşturulduğunda (Tablo 3); model uyumunun yerinde olduğu (Durbin-Watson: 1,89) ve orta ve altı sağlık algısına sahip olmanın 17,8 kat, düzensiz uyumanın 9,9 kat, yoğun adet kanamasının 16,6 kat ve dismenore varlığının 14,0 kat PMS şikayetlerini artırıcı

Tablo 2. PMSÖ alt alan puanları ile yaşam kalitesi alt alan puanları arası korelasyonlar

PMS Alt Alan Puanları	(Ort±SS)	Yaşam Kalitesi Alt Alan Puanları (r)		
		Fiziksel sağlık (r)	Psikolojik sağlık (r)	Sosyal ilişkiler (r)
Depresif Duygulanım	18,2±7,9	-0,431***	-0,415***	-0,374***
Anksiyete	14,1±7,0	-0,429***	-0,372***	-0,389***
Yorgunluk	16,9±6,5	-0,423***	-0,361***	-0,274***
Sinirlilik	14,3±5,9	-0,439***	-0,381***	-0,382***
Depresif Düşünceler	14,8±7,2	-0,508***	-0,481***	-0,419***
Ağrı	8,4±3,7	-0,317***	-0,179***	-0,189***
İştah Değişimleri	8,2±3,9	-0,222**	-0,168**	-0,089
Uyku Değişimleri	7,8±3,6	-0,395***	-0,249***	-0,263***
Şişkinlik	8,6±4,0	-0,155**	-0,101*	-0,044
PMS Toplam	111,3±39,2	-0,498***	-0,422***	-0,381***

PMSÖ: Premenstrüel Sendrom Ölçeği, PMS: Premenstrüel Sendrom, Ort±SS: Ortalama±Standart sapma, r: Pearson'ın korelasyon katsayısı, * *p*<0,05, ***p*<0,01, ****p*<0,001

Tablo 3. Regresyon analizi sonuçlarına göre PMSÖ ve yaşam kalitesi alt alanlarının yordayıcıları

Modele alınan değişkenler	PMSÖ Toplam Puan	Yaşam Kalitesi Alt Alanları		
	[B (%95 GA)]	Fiziksel sağlık	Ruhsal sağlık	Sosyal ilişkiler
Yaş (30-49 yaş=referans, 15-29 yaş=1)	5,5 (-2,6-13,7)	-0,1 (-0,7-0,0,6)	-0,4 (-1,0-0,3)	a
Medeni durum (evli/dul=referans, bekar=1)	a	-0,7 (-1,4--0,1)*	-0,4 (-1,1--0,3)	-0,9 (-1,6--0,2)*
Çalışma durumu (çalışıyor=referans, çalışmıyor=1)	a	-0,5 (-1,0-0,1)	-0,5 (-1,1-0,9)	a
Gelir düzeyi (iyi ve çok iyi=referans, orta ve altı=1)	a	-0,1 (-0,7-0,4)	-0,2 (-0,8-0,4)	-0,7 (-1,4--0,1)
Gelir dengesi (gelir≥gider=referans, gelir<gider=1)	4,9 (-3,2-12,9)	-0,5 (-1,0-0,1)	-0,3 (-0,8-0,3)	-0,4 (-1,0-0,3)
Sağlık algısı (iyi ve çok iyi=referans, orta ve altı=1)	17,8 (9,6-26,0)***	-1,2 (-1,8--0,7)***	-0,8 (-1,4--0,3)**	-1,0 (-1,7--0,3)**
Kronik hastalığa sahip olma durumu (yok=referans, var=1)	11,5 (-1,1-24,0)	-0,3(-1,0-0,5)	a	a
Düzenli egzersiz yapma durumu (yapıyor=referans, yapmıyor=1)	a	-0,8 (-1,3--0,3)**	-0,6(-1,1-0,1)	a
Uyku düzeni (düzenli=referans, düzensiz=1)	9,9 (2,0-17,8)*	-1,0 (-1,5--0,6)***	-1,0 (-1,5--0,5)***	-0,9 (-1,5--0,2)*
Adet kanama miktarı (normal ve az=referans, yoğun=1)	16,6 (6,4-26,8)**	a	a	a
Dismenore görülme durumu (yok=referans, evet=1)	14,0 (5,5-22,5)**	0,1 (-0,4- 0,7)	a	a
PMS varlığı (var=1, yok=0)	b	-1,8 (-2,3--1,3)***	-1,3 (-1,8--0,8)***	-1,4 (-2,1--0,8)***
Sabit	82,7***	17,2***	16,3***	15,6***
Uyarlanmış R2	0,17***	0,35***	0,22***	0,17***
Durbin-Watson	1,89	1,99	1,93	2,02

PMSÖ: Premenstrüel Sendrom Ölçeği; GA: Güven Aralığı

a: Modele alınmayan değişken

b: PMSÖ'den alınan puana göre belirlenen bir değişken olduğundan modele alınmamıştır

* p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

önemli yordayıcılar olduğu belirlendi (p değerleri için bakınız Tablo 3).

Yaşam kalitesi alt alanları için yordayıcıları belirlemek üzere, tek değişkenli hipotez testlerinde anlamlı ilişkili bulunan değişkenler ile model oluşturulduğunda; fiziksel sağlık, psikolojik sağlık ve sosyal ilişkiler alt alanları için oluşturulan üç modelin model uyumunun uygun olduğu belirlendi (sırasıyla Durbin-Watson: 1,99; 1,93 ve 2,02).

Fiziksel sağlık yaşam kalitesini azaltan yordayıcıların, bekar olmak, orta ve altı sağlık algısına sahip olmak, düzenli egzersiz yapmamak, düzenli uyumamak ve PMS'si olmak olduğu belirlendi. Psikolojik sağlık yaşam kalitesini azaltan yordayıcıların, orta ve altı sağlık algısına sahip olmak, düzensiz uyumak ve PMS'si olmak olduğu belirlendi. Sosyal ilişkiler yaşam kalitesini azaltan yordayıcıların, bekar olmak, orta ve altı sağlık algısına sahip olmak, düzensiz uyumak ve PMS'si olmak olduğu belirlendi. İleri analizlerde; yaşam kalitesinin her üç alt alanı için PMS varlığı yaşam kalitesini azaltıcı yordayıcı olarak tespit edildi (Tablo 3).

Tartışma

Bir il kırsalında, üreme çağındaki kadınlarda Premenstrüel Sendrom (PMS) yaygınlığını, yordayıcılarını ve yaşam kalitesi ile ilişkisini belirlemek amacıyla gerçekleştirilen bu çalışmada PMS prevalansının %47,3 olduğu tespit edilmiştir. Türkiye'de ve diğer ülkelerde yapılan çalışmalar sonucunda farklı prevalanslar elde edilmiştir ve çeşitli yaş gruplarında yapılan çalışmalarda PMS prevalansının %6-%72 arasında değişmekte olduğu görülmüştür [13, 25-28]. Tayvan'dan bildirilen bir çalışmada PMS prevalansı %40 [29], Mısır'da %79 [30], Etiyopya'da %37 olarak bildirilmiştir [31]. Aralarında Türkiye'nin de olduğu, 12 ülkeden seçilmiş 17 literatürle yapılmış bir meta analizde PMS prevalansı %48 bulunmuştur [6]. Çalışmalar sonucunda farklı prevalansların bulunması; farklı kültürlerde ve yaş gruplarında çalışılması, kadınların medeni durum, ırk, çalışma durumu gibi özelliklerinin birbirinden farklı olmasının yanında çalışmalarda farklı tanı kriterleri ve ölçeklerin kullanılması, dışlama kriterlerinin farklı olması, araştırmanın tipi ve örnek seçimi, çalışmaların büyük bir kısmının retrospektif yapılması nedeniyle hafıza faktörüne bağlı yanılgılar ile açıklanabilir.

Bu çalışmada PMS ile ilişkili faktörleri ileri analizlerle PMSÖ yordayıcıları olarak belirlenmiştir. PMS'nin anlamlı yordayıcıları, 30 yaş altı olmak, orta ve altı gelir düzeyi, kronik hastalığa sahip olmak, düzensiz uyku, yoğun adet kanama miktarı ve dismenore şikayeti olarak belirlenmiştir.

PMS menarştan menopoza kadar her yaşta görülebilmekle birlikte en yüksek PMS prevalansı 20'li yaşların sonu ile 30'lu yaşların başında olan kadınlar arasında görülmektedir. Literatürde yaşla PMS arasındaki ilişkiyle ilgili olarak, benzer biçimde PMS şikayetlerinin yaşla birlikte azaldığını bildiren bir çalışmanın yanında [32], yaşla birlikte PMS şikayetlerinin arttığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır [33, 34]. Bunun yanında PMS'yi yaşla ilişkilendirmeyen çalışmalara da rastlanmaktadır [3-5]. Çalışmalardaki farklı sonuçların; üreme döneminin tamamını kapsayan yaş aralığında yapılan çalışmaların yetersiz olması ya da birbirine yakın yaş aralığındaki kadınlar üzerinde yapılmış olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Literatürde gelir durumu ile PMS arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda, gelir miktarı ile premenstrüel semptomlar arasında istatistiksel olarak ilişki saptamayan çalışmalar bulunmaktadır [11, 26, 28]. Bu çalışmalardan farklı olarak, Ofei'nin [35], üniversite öğrencilerinde yaptığı çalışmada, bizim çalışmamızdaki bulgulara benzer biçimde, ekonomik durumu kötü olan kadınların PMSÖ puanlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bulgularımızın bu konuda inceleme yapmış benzer gruplarda çalışılmış literatürle büyük ölçüde uyumlu olduğu görülmüştür.

Kronik hastalık ile PMS arasındaki ilişki literatürde bazı çalışmalarda incelenmiş ve ilişkili bulunmamıştır [26, 28]. Bu farklılığın, literatürdeki çalışmaların farklı yaş gruplarında, daha çok da genç yaş grubunda yapılmış ve kronik hastalığı olmayan ya da daha az olan gruplarda yapılmış çalışmalar olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda önemli yordayıcı olarak belirlediğimiz düzensiz uyku değişkenini inceleyen literatürdeki çalışmalarda bulgularımızı destekler biçimde ilişki bulunmuş ve düzensiz uyku, zayıf uyku kalitesinin PMS'de etken olabileceğine işaret edilmiştir [29, 35,

36]. Bu bulgu da literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Uyku düzeninde değişimler PMS'de görülen belirgin semptomlardandır. PMSÖ'de uykuda bölünmeler, yorgun uyanma ve uykuya dalma güçlüğü gibi uykuya ilişkin değişimler sorgulanmaktadır ve "uyku değişimleri" bir alt boyut olarak değerlendirilmektedir. Bu çalışmada ve literatürde belirlenen uyku düzensizliği ile PMS arasındaki ilişkinin, birbirini tetiklediği düşünülebilir [29, 35, 36]. Alanyazında uyku düzenini sağlamak PMS ile başatmede bir yöntem olarak önerilmektedir.

Bu çalışmada adet miktarının yoğun olması PMS için anlamlı bir yordayıcı olarak belirlenmiştir. Literatürde adet kanamasının miktarı ile PMS varlığını ilişkilendiren bir çalışmanın yanında [34], kanama miktarının PMS'yi etkilemediğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır [30, 31]. Sonuçlardaki farklılık kanama miktarının soruluş şekline ya da kadınların kanama miktarını kendi algılarına göre belirtmelerinden kaynaklanıyor olabilir.

Dismenore, menstrüasyon başlamadan kısa bir süre ya da menstrüasyonla birlikte başlayıp, 1-3 gün içinde sonlanan, kadınların yaşam kalitesini etkileyen, okul ve iş devamsızlığına neden olan bir durumdur. Dismenore, menstrüasyon döneminde sık karşılaşılan şikayetlerden biridir [33]. Kişinin algısına göre değişen, ölçüm yöntemi olmayan dismenorenin, yapılan çalışmalarda, kadınlarda PMS yakınmalarını ya da görülme sıklığını artırdığı bildirilmiştir [26, 28]. Şahin ve ark. [37], Sakarya'da, üniversite öğrencileri üzerinde yaptıkları bir çalışmada, dismenoresi olan öğrencilerde PMS görülme riskinin 1,56 kat daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Pinar ve ark. [13], hemşirelik öğrencilerinde yaptıkları çalışmada, dismenoresi olanlarda PMS görülme sıklığını anlamlı ölçüde yüksek bulmuşlardır. Bu çalışmada da dismenore PMS'nin anlamlı yordayıcılarından biri olarak belirlenmiştir ve bulgularımız literatürle uyumludur. Dismenorede ağrı ve uterin kontraksiyonların nedeninin adet kanaması sırasında salınan prostaglandinlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. PMS semptomlarının prostaglandin artışıyla ilgili olduğu da bilinmektedir ve hatta tedavi seçeneklerinden biri olarak non steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve mefenamik asit gibi prostaglandin inhibitörleri PMS tedavisinde kullanılmaktadır. Bu çalışmada dismenorenin

PMS'nin anlamlı yordayıcılarından biri olarak belirlenmesi bu bağlantıyla açıklanabilir.

Bu çalışmada WHOQOL-BREF alt alanlarının puan ortalamalarının birbirine çok yakın olduğu ve fiziksel sağlık alanının en yüksek ortalamaya sahip olduğu (14,8±2,7), bunu sosyal ilişkiler (14,3±3,2) alanının izlediği, psikolojik sağlık alanının ise bunlardan daha düşük ortalamaya sahip olduğu (14,1±2,6) tespit edilmiştir. Literatürdeki araştırmalarda yaşam kalitesi alt alanlarından alınan puanların sıralamaları değişkenlik göstermektedir. Yüksek puan ortalamasıyla ilk sırayı fiziksel alanın aldığı çalışmalar bulunduğu gibi [38, 39] sosyal alanın ilk sırada yer aldığı araştırmalar da bulunmaktadır [40, 41]. Bu çalışmada alan puanları arasında çok büyük farklılık bulunmamaktadır. Türkiye'de WHOQOL BREF ölçeğinin kullanıldığı diğer yaşam kalitesi araştırmaları ile karşılaştırıldığında, bu çalışmada belirlenen yaşam kalitesi alt alanlarından psikolojik sağlık ve sosyal ilişkiler alan puan ortalamalarının bazı çalışmalardan düşük [40, 42]; fiziksel sağlık alanı puan ortalamalarının ise birkaç çalışmadan yüksek olduğu görülmüştür [43, 44]. Yapılan analiz ve değerlendirmeler sonucu, bu araştırmanın yapıldığı grupta fiziksel sağlığın, yaşam kalitesinin literatürdeki çalışma gruplarından daha iyi, psikolojik sağlık ve sosyal ilişkiler alanlarının ise daha kötü olduğu söylenebilir.

Yaşam kalitesi yordayıcılarını belirlemek ve bu yordayıcılar arasında PMS'nin etkisi incelemek üzere yapılan ileri analizlerde, yaşam kalitesinin fiziksel sağlık, psikolojik sağlık ve sosyal ilişkiler alt alanlarında tespit edilen etkili faktörler içinde her üç alanda da PMS'nin yer aldığı tespit edilmesi önemli bir sonuç olarak değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada, bekar olmak, yaşam kalitesi alt alanlarından fiziksel sağlık ve sosyal ilişkiler alanında yaşam kalitesini azaltan bir yordayıcı olarak belirlenmiştir. Medeni durumun yaşam kalitesini etkilemediğini gösteren çalışmalar olduğu gibi [41, 42, 45], evli olanlarda özellikle yaşam kalitesi alt alanlarından sosyal alan puanlarının belirgin şekilde yüksek bulunduğu ve bu durumun evlilikte eşlerin birbirine sosyal destek sağlamasına bağlandığı çalışmalar da bulunmaktadır [38, 43]. Evlilik uyumunun yaşam kalitesine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada ise evlilik uyum puanları arttıkça

yaşam kalitesinin arttığı bildirilmiştir [46]. Buradan anlaşılan medeni durum yaşam kalitesi ile direkt ilişkili olabileceği gibi, diğer değişkenler için kafa karıştırıcı rol oynuyor olabilir.

Bu çalışmada orta ve altı sağlık algısına sahip olmanın, her üç alt alanda da yaşam kalitesini azaltıcı yordayıcı olduğu görülmüştür. Bu bulguyu destekler şekilde, çoklu regresyon analizinde fiziksel sağlık alanı yaşam kalitesi, kronik hastalığı olanlarda daha düşük bulunmuştur. Başka bir ifade ile kronik hastalığın olması ve sağlık algısının düşük olması beklenen biçimde yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Kronik bir hastalığa sahip olmak literatürdeki çalışmalarda da yaşam kalitesi ile ilişkili bulunmuş ve yaşam kalitesini düşüren bir değişken olarak belirlenmiştir [39, 42].

Uyku bozuklukları sanayileşmiş ülkelerde yaygın bir sorun olarak kabul edilmektedir. Uyku bozukluğu prevalansı %20-30 arasında bildirilmektedir [47]. Uyku kalitesinin kötü olması; fiziksel olarak yorgunluk, enerji eksikliği, bitkinlik, baş ağrısı; psikolojik olarak sinirlilik, endişe, depresif ruh hali; bilişsel olarak konsantrasyon zorlukları, iş performansında azalma, hafıza ve öğrenme güçlükleri ve psikomotor disfonksiyona neden olmaktadır [48]. Bu çalışmada uyku düzeni bozuk olanlarda yaşam kalitesi tüm alt alan puan ortalamaları daha düşük bulunmuş ve yaşam kalitesini azaltan anlamlı bir yordayıcı olduğu belirlenmiştir. Bir diğer ifade ile düzensiz uyumak yaşam kalitesini azaltmaktadır. Bu çalışmayla uyumlu şekilde Avusturya'da yapılan bir çalışmada Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi ile ölçülen uyku kalitesinin yaşam kalitesine etkisi incelenmiş ve uyku kalitesi iyi olan grubun yaşam kalitesinin de daha iyi olduğu gösterilmiştir [47]. Macaristan'da, geniş bir popülasyonda yapılan bir çalışmada da benzer şekilde uyku bozukluklarının yaşam kalitesini, günlük işlevselliği, üretkenliği, ev, iş ve yol güvenliğini, fiziksel ve psikolojik iyilik halini olumsuz etkilediği saptanmıştır [48].

Araştırma grubunda PMSÖ'den alınan toplam puana göre belirlenen PMS varlığının, fiziksel sağlık, psikolojik sağlık ve sosyal ilişkiler alanlarında yaşam kalitesini azaltan önemli bir yordayıcı olduğu görülmüştür. Araştırma sonuçlarına göre PMS şikayeti olan kadınlarda fiziksel sağlık yaşam kalitesinin azalması, fiziksel sağlığın bozulması sonucu işte, okulda, günlük etkinliklerde ve uyku kalitesinde sorunlar

yaşandığını; psikolojik sağlık yaşam kalitesinin azalması kadınlarda sinirlilik, depresyon ve kaygı düzeylerinin arttığını, özgüvenin azaldığını; sosyal ilişkiler yaşam kalitesinin azalması ise aile ve kişilerarası ilişkilerde bozulmalar olduğunu göstermektedir.

Literatürdeki çalışmalarda da bizim çalışmamızla benzer şekilde PMS'nin yaşam kalitesini etkilediği bildirilmiştir [30, 37]. Kırcan ve ark.'nın [10] hemşirelik öğrencilerinde PMS'nin yaşam kalitesine etkisini inceledikleri çalışmada, premenstrüel semptomların en sık ruhsal durumlarını, fiziksel sağlıklarını ve sosyal yaşamlarını etkilediği bildirilmiştir. Üniversite öğrencilerinde yapılmış benzer bir başka çalışmada, gençlerin gelişim süreçleri içerisinde önemli bir yeri olan PMS'nin fiziksel ve psikolojik dalgalanmalara neden olduğu ve yaşam kalitesini oldukça yüksek düzeyde olumsuz etkilediği ortaya konmuştur [13]. Edirne'de hemşirelerde PMS'nin işle ilgili yaşam kalitesine etkisinin incelendiği bir çalışmada PMS'si olan hemşirelerin işle ilgili ve bireysel yaşam kalitelerinin düştüğü, iş doyumlarının azaldığı, aile ve iş arasında denge kurmakta zorlandıkları, iş yerinde kendilerini de ilgilendiren kararlara daha az katıldıkları ve çalışma koşullarından memnun olmadıkları gösterilmiştir [27]. Mısır'da 18-45 yaş arası PMS'si olan ve olmayan kadınların WHOQOL BREF ile yaşam kalitelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, PMS'si olan kadınların yaşam kalitesi alt alanlarından psikolojik ve sosyal alan puan ortalamalarının oldukça düşük olduğu bildirilmiştir [12]. Zahedan'da adolesanlarda PMS'nin yaşam kalitesine etkisinin WHOQOL BREF ile değerlendirildiği bir çalışmada PMS semptomları olanların yaşam kalitesi alt alanlarından fiziksel sağlık ve sosyal ilişkiler alanlarının olumsuz etkilendiği [49]; İran'da tıp fakültesi öğrencilerinin yaşam kalitesinin WHOQOL BREF ile ölçüldüğü başka bir çalışmada, PMS'si olanların yaşam kalitesi alt alanlarından psikolojik sağlık alanında, puan ortalamalarının düşük olduğu tespit edilmiştir [11]. Fransa, Almanya, Macaristan, İtalya, İspanya, İngiltere, Brezilya ve Meksika'nın da içinde bulunduğu sekiz ülkede 14-50 yaş arası 4,085 kadın üzerinde, PMS semptomlarının günlük yaşam aktivitelerine etkisinin incelendiği bir çalışmada hem fiziksel hem de psikolojik semptomların günlük yaşam aktivitelerini ve dolayısıyla yaşam kalitesini olumsuz etkilediği

gösterilmiştir [50]. Tüm bu değerlendirmelere göre çalışmada elde edilen bulgular literatürle uyumludur.

Sonuç olarak; Türkiye’de ve diğer ülkelerde yapılan çalışmalara bakıldığında PMS’nin kadın hayatında önemli bir yeri olduğu; kadın sağlığını, sosyal yaşamını, kişilerarası ilişkilerini, iş ya da okul devamsızlığını etkilediği; sadece kadının kendisini değil ailesini ve çevresindeki insanları da etkilediği ve bütün bu olumsuzluklar sonucu yaşam kalitesinin etkilendiği görülmektedir. Yüksek PMS prevalansına rağmen birçok kadın, PMS’nin salt kadın olmanın getirdiği ve tolere edilebilir bir durum olduğunu düşünmekte ve tedavi arayışına girmemektedir. Bu algının değişmesi ve kadınlarda farkındalığın artması için eğitimler düzenlenmeli ve kadınların profesyonel destek almaları sağlanmalıdır. PMS, sağlık kurumlarında 15-49 yaş grubu kadınlarda sorgulanması gereken bir konu olmalı ve yapılacak yasal düzenlemelerle bu yaş aralığındaki bütün kadınlara danışmanlık hizmeti verilmesi sağlanmalıdır. PMS, kadınların yaşam kalitesini olumsuz etkilerken bu etki çevresine ve dolayısıyla topluma da yansımaktadır. Bu nedenle PMS ile baş etme yöntemleri geliştirilmeli, sağlık hizmeti sunan personelin konuyla ilgili bilgisi artırılmalıdır.

Araştırmanın güçlü ve kısıtlı yanları

Araştırma için belirlenmiş olan örnek büyüklüğünün tamamına ulaşılmış olması, veri kaybı yaşanmaması ve ülkemizde PMS ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkiye bakan sınırlı sayıda çalışma olması araştırmanın güçlü yanlarıdır. Araştırmanın küçük bir ilçeyi temsil eden bir evrende yapılması nedeniyle il genelini yansıtmaması araştırmanın kısıtlı yanlarıdır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Lustyk MKB, Gerrish WG. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: issues of quality of life, stress and exercise. In: Preedy VR, Watson RR (eds). Handbook of disease burdens and quality of life measures. New York, NY: Springer 2010;1951-1975. https://doi.org/10.1007/978-0-387-78665-0_115
2. Kadian S, O'Brien S. Classification of premenstrual disorders as proposed by the International Society for Premenstrual Disorders. Menopause Int 2012;18:43-47. <https://doi.org/10.1258/mi.2012.012017>

3. Aba YA, Ataman H, Dişsiz M, Sevimli S. Genç kadınlarda premenstrüel sendrom, fiziksel aktivite ve yaşam kalitesi. JAREN 2018;4:75-82. <https://doi.org/10.5222/jaren.2018.075>
4. Poyrazoğlu S. Kayseri il merkezi’nde yaşayan 15-49 yaş arası kadınlarda premenstrüel sendrom prevalansı ve etkileyen faktörler. Tıpta Uzmanlık Tezi. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Kayseri, 2010.
5. Akmalı N, Özerdoğan N, Gürsoy E. Bir devlet hastanesi’nde çalışan üreme çağındaki kadınlarda premenstrual sendrom prevalansı, ilişkili faktörler ve yaşam kalitesine etkisi. Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg 2020;13:63-74. <https://doi.org/10.26559/mersinsbd.639160>
6. Direkvand Moghadam A, Sayehmiri K, Delpisheh A, Kaikhavandi S. Epidemiology of premenstrual syndrome (PMS)-a systematic review and meta-analysis study. J Clin Diagn Res 2014;8:106-109. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/8024.4021>
7. Speroff L, Fritz MA. Klinik jinekolojik endokrinoloji ve infertilite. Erk A, Günalp S (Çeviri Editörleri). 7. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2007;531-546.
8. O'Brien MS, Rapkin AJ, Schmidt PJ (Eds). The Premenstrual Syndromes: PMS and PMDD. First Published. UK: Informa UK Ltd., 2007.
9. Biggs WS, Demuth RH. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. Am Fam Physician 2011;84:918-924.
10. Kircan N, Ergin F, Adana F, Arslantaş H. Hemşirelik öğrencilerinde premenstrüel sendrom prevalansı ve yaşam kalitesi ile ilişkisi. ADÜ Tıp Fakültesi Derg 2012;13:19-25.
11. Farrokh Eslamlou H, Oshnouei S, Heshmatian B, Akbari E. Premenstrual syndrome and quality of life in Iranian medical students. Sex Reprod Healthc 2015;6:23-27. <https://doi.org/10.1016/j.srhc.2014.06.009>
12. El Masry NM, Abdelfatah NR. Quality of life and burden of women with premenstrual dysphoric disorder. Eyp J Psychiatr 2012;33:45-50. <https://doi.org/10.7123/01.EJP.0000411124.67583.a3>
13. Pinar G, Colak M, Oksuz E. Premenstrual syndrome in Turkish college students and its effects on life quality. Sex Reprod Healthc 2011;2:21-27. <https://doi.org/10.1016/j.srhc.2010.10.001>
14. The WHOQOL Group. The development of the World Health Organization quality of life assessment instrument (WHOQOL). In: Orley J, Kuyken W. (eds) Quality of Life Assessment: International Perspectives. Springer, Berlin, Heidelberg. 1994;41-57. https://doi.org/10.1007/978-3-642-79123-9_4
15. Başaran S, Güzel R, Sarpel T. Yaşam kalitesi ve sağlık sonuçlarını değerlendirme ölçütleri. Romatizma 2005;20:55-63.

16. Theofilou P. Quality of life: definition and measurement. *Eur J Psychol* 2013;9:150-162. <https://doi.org/10.5964/ejop.v9i1.337>
17. Rapkin AJ, Winer SA. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: quality of life and burden of illness. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2009;9:157-170. <https://doi.org/10.1586/erp.09.14>
18. Türkiye İstatistik Kurumu Yayın ve Bilgi Dağıtım Daire Başkanlığı. Erişim adresi: www.tuik.gov.tr. Erişim tarihi 2 Temmuz 2014
19. Gençdoğan B. Premenstrual sendrom için yeni bir ölçek. *Türkiye'de Psikiyatri Derg* 2006;8:81-87.
20. The WHOQOL Group. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. *Psychol Med* 1998;28:551-558. <https://doi.org/10.1017/S0033291798006667>
21. Eser E, Fidaner H, Fidaner C, Yalçın Eser S, Elbi H, Göker E. WHOQOL-100 ve WHOQOL-BREF'in psikometrik özellikleri. *3 P Derg* 1999;7:23-41.
22. Fidaner H, Elbi H, Fidaner C, Eser SY, Eser E, Göker E. Yaşam kalitesinin ölçülmesi, WHOQOL-100 ve WHOQOL-BREF. *3 P Derg* 1999;7:5-13.
23. Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 15.0 for windows), Version 15.0. Chicago, IL: SPSS Inc. 2006.
24. Aksakoğlu G. Sağlıkta araştırma teknikleri ve analiz yöntemleri. 1.baskı. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Yayınları, 2001;331.
25. Adıguzel H, Taskin EO, Danaci AE. The symptomatology and prevalence of symptoms of premenstrual syndrome in Manisa, Turkey. *Türk Psikiyatri Derg* 2007;18:1-8.
26. Önal B. Premenstrüel sendromda risk faktörleri ve tedavi arama davranışının araştırılması. *Tıpta Uzmanlık Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, İzmir, 2011.*
27. Kahyaoglu Sut H, Mestogullari E. Effect of premenstrual syndrome on work-related quality of life in Turkish nurses, safety and health at work. *Saf Health Work* 2016;7:78-82. <https://doi.org/10.1016/j.shaw.2015.09.001>
28. Bakır N. Üniversite öğrencilerinde premenstrüel sendrom ve sağlıklı yaşam biçimi davranışları arasındaki ilişki. Yüksek Lisans Tezi. Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Antalya, 2012.
29. Cheng SH, Shih CC, Yang YK, Chen KT, Chang YH, Yang YC. Factors associated with premenstrual syndrome - a survey of new female university students. *Kaohsiung J Med Sci* 2013;29:100-105. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2012.08.017>
30. Al Batanony MA, Al Nohair SF. Prevalence of premenstrual syndrome and its impact on quality of life among university medical students, Al Qassim University, KSA. *Public Health Res* 2014;4:1-6. <https://doi.org/10.5923/j.phr.20140401.01>
31. Tolossa FW, Bekele ML. Prevalence, impacts and medical managements of premenstrual syndrome among female students: cross-sectional study in college of health sciences, Mekelle University, Mekelle, Northern Ethiopia. *BMC Women's Health* 2014;14:52. <https://doi.org/10.1186/1472-6874-14-52>
32. Mohamed EH, Youssef IM, Ahmed AB, Hamied SA. Prevalence and factors affecting premenstrual syndrome (PMS) in Alkanaen Village, Suez Governorate. *Med J Cairo Univ* 2013;81:25-28.
33. Daşıkın Z, Saruhan A. Çalışan hemşirelerde menstrüel yakınmaların incelenmesi. *STED* 2014;23:1-7.
34. Balaha M, Amr M, Moghannum M, Muhaida N. The phenomenology of premenstrual syndrome in female medical students: a cross sectional study. *Pan Afr Med J* 2010;5:1-14. <https://doi.org/10.4314/pamj.v5i1.56194>
35. Ofei PA. Ebelik bölümü öğrencilerinde premenstrüel sendrom görülme sıklığı ve yaşam tarzı ile ilişkisi. Yüksek Lisans Tezi. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ebelik Programı, Aydın, 2020.
36. Ozisik Karaman HI, Tanriverdi G, Degirmenci Y. Subjective sleep quality in premenstrual syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2012;28:661-664. <https://doi.org/10.3109/09513590.2011.650769>
37. Sahin S, Ozdemir K, Unsal A. Evaluation of premenstrual syndrome and quality of life in university students. *J Pak Med Assoc* 2014;64:915-922.
38. Avcı K, Pala K. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde çalışan araştırma görevlisi ve uzman doktorların yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004;30:81-85.
39. Aydın P, Günay T, Baydur H, Şimşek H. İzmir'de yarı kentsel bir bölgede 45-59 yaş kadınlarda yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2012;10:88-93.
40. Erbay Dünder P, Bilge B, Baydur H ve ark. Manisa'da Çıraklık Eğitim Merkezi'nde eğitim gören gençlerin yaşam kalitesini etkileyen faktörler. *Toplum Hekimliği Bülteni* 2006;25:24-29.
41. Alrayes N, Alshammary H, Alamoudi M, Alfardan B, Alhareky M, Nazir M. Evaluation of quality of life among dental professionals by using the WHOQOL-BREF Instrument in eastern province of Saudi Arabia. *Sci. World J* 2020;2020:1-8. <https://doi.org/10.1155/2020/5654627>
42. Uskun E, Öztürk M, Kişioğlu AN, Sönmez Y. Risk factors of small scale work places in an industrial site in relations to quality of life. *Türk J Public Health* 2015;13:97-114.
43. Aras D, Uskun E. Hemşirelerin çalışma ortamı riskleri ve yaşam kalitesi ile ilişkisi. *Tıp Araştırmaları Derg* 2015;13:62-69.

44. Arslanoğlu C, Acar K, Arslanoğlu E, ve ark. Üniversite öğrencilerinin sigara kullanma alışkanlıkları ile yaşam kalitelerinin incelenmesi (Sinop Üniversitesi örneği). EKEV Akademi Dergisi 2020;84:195-210. <https://doi.org/10.17753/Ekev1753>
45. Gülmez H. Çalışanların yaşam kalitesini etkileyen faktörler. J Family Med Prim Care 2013;7:74-82.
46. Nehir S, Çoban A, Demirci H, Özbaşaran F, İnceboz Ü. Menopozal belirtilerin ve evlilik uyumunun yaşam kalitesi üzerine etkisi. Cumhuriyet Tıp Derg 2009;31:15-21.
47. Zeithofer J, Schmeiser Rieder A, Tribl G, et al. Sleep and quality of life in the Austrian population. Acta Neurol Scand 2000;102:249-257. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2000.102004249.x>
48. Szentkirályi A, Madarász CZ, Novák M. Sleep disorders: impact on daytime functioning and quality of life. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2009;9:49-64. <https://doi.org/10.1586/14737167.9.1.49>
49. Bakhshani NM, Aghashahi Z, Pour KL, Yaghmaei M. Relationship between symptoms of premenstrual syndrome (PMS) and quality of life (QOL) in the adolescents. Life Sci J 2013;10:265-268.
50. Dennerstein L, Lehert P, Bäckström TC, Heinemann K. The effect of premenstrual symptoms on activities of daily life. Fertil Steril 2010;94:1059-1064. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.04.023>

Etik kurul onayı: Bu çalışmaya Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 23.07.2014 tarih ve 130 nolu kararı ile onay alınmıştır.

04-06 Haziran 2020 tarihlerinde Burdur'da düzenlenen 3. Uluslararası Sağlık Bilimleri ve Yaşam Kongresi-IHSLC 2020'de sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Yazarların makaleye olan katkıları

A.Ç. ve E.U. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. A.Ç. ve E.U. teoriyi geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini A.Ç. ve E.U. yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü A.Ç. ve E.U. tarafından yazılmış, A.Ç. ve E.U. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamışlardır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

The role of serum HDL, LDL, and uric acid levels in predicting the prognosis of community-acquired pneumonia

Serum HDL, LDL ve ürik asit düzeyinin toplum kökenli pnömönide prognoz tahminindeki rolü

Derya Hoşgün, Evrim Eylem Akpınar, Esen Sayın Gülensoy, Can Ateş, Nalan Ogan, Berçem Afşar Karatepe

Gönderilme tarihi:29.01.2021

Kabul tarihi:20.05.2021

Abstract

Purpose: Community-acquired pneumonia (CAP) leads to inflammation and oxidative stress as a result in infection. In the present study, we aimed to investigate the relationship between initial serum high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), and uric acid levels on short-term (30-day) changes in the course of CAP.

Materials and methods: The retrospective study included 113 patients with CAP that received inpatient care between 2012 and 2018. The HDL, LDL and uric acid values in the blood received in hospital admission were examined for their relationship with short-term mortality and correlation with hospitalization.

Results: The 113 patients comprised 71 (62.8%) men and 42 (37.2%) women with a mean age of 74±11 years. Of the 113 patients, 30-day mortality occurred in 12 (10.6%) patients. Of the 113 patients, 17 (16.5%) patients were hospitalized in ICU. All cases detected as mortality were followed in ICU. Normal ranges of HDL, LDL, and uric acid concentrations were accepted as 40-70 mg/dL, 60-130 mg/dL, and 1.8-8 mg/dL, respectively. The mean serum LDL, HDL, and uric acid levels were 97.95±42.11 (range, 26-271) mg/dL, 40.94±13.70 (range, 5.10-83.20) mg/dL, and 5.99±2.18 (range, 1.40-13.20) mg/dL, respectively. HDL and LDL levels were found to be insignificant predictors of 30-day mortality ($p=0.482$ and $p=0.725$, respectively). Similarly, serum HDL, LDL, and uric acid levels were found to be insignificant predictors of the duration of hospitalization and ICU requirement. On the other hand, multivariate logistic regression analysis indicated that uric acid concentration was a protective factor for 30-day mortality (OR, 0.694; 95% CI, 0.478-0.989, $p=0.048$), whereby increased uric acid concentration was found to decrease the risk of mortality and reduced uric acid concentration was found to increase the risk of mortality by 1.44 times (1/0.694).

Conclusion: We suggest that monitoring uric acid levels with serial measurements in patients with CAP may be useful for predicting the short term prognosis. Further prospective multicentric studies with larger patient series are needed to investigate the correlation between serum uric acid levels and clinical risk scores.

Key words: CAP, HDL, LDL, uric acid.

Hosgun D, Akpınar EE, Sayın Gulensoy E, Ates C, Ogan N, Afsar Karatepe B. The role of serum HDL, LDL, and uric acid levels in predicting the prognosis of community-acquired pneumonia. Pam Med J 2022;15:15-22.

Öz

Amaç: Toplum kökenli pnömönide (TKP) enfeksiyona bağlı inflamasyon ve oksidatif stres oluşmaktadır. Bu çalışmamızda amacımız; başlangıç yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve ürik asit serum düzeylerinin TKP'de kısa dönem (30 gün) hastalık sürecindeki değişikliklerle ilişkisini değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem: 2012-2018 tarihleri arasında hastaneye yatırılarak tedavi edilen 113 TKP olgusu retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaneye başvuru esnasındaki ilk 24 saatte ölçülen HDL, LDL ve ürik asit düzeyleri incelendi. Hastane kabulünde alınan kandaki HDL, LDL ve ürik asit değerlerinin kısa dönem mortaliteyle ilişkisi ve hospitalizasyonla korelasyonunu araştırıldı.

Bulgular: 71'i (%62,8) erkek, 42'si (%37,2) kadın olan 113 hasta dahil edildi. Ortalama yaş 74±11 yıl olarak bulundu. Otuz günlük mortalite oranı %10,6 (113 hastanın 12'sinde) olarak saptandı. Yoğun bakım yatış oranı %15 olarak (113 hastanın 17'sinde) tespit edildi. Mortalite saptanan tüm vakaların yoğun bakımda takip edildiği

Derya Hoşgün, MD. Atatürk Chest Diseases and Chest Surgery Education and Research, Hospital Department of Intensive Care Unit, Ankara, Turkey e-mail: deryahosgun@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0001-1221-3620>) (Corresponding Author)

Evrim Eylem Akpınar, Prof. MD. Ufuk University School of Medicine, Department of Pulmonary Medicine, Ankara, Turkey, e-mail: drevrimeylem@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0001-9040-9309>)

Esen Sayın Gülensoy, Asst. Prof. Ufuk University School of Medicine, Department of Pulmonary Medicine, Ankara, Turkey, e-mail: esen_sayin@hotmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-2671-4584>)

Can Ateş, Asst. Prof. Aksaray University Faculty of Medicine Department of Biostatistics, Aksaray, Turkey, e-mail: can.ates@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0003-2286-4398>)

Nalan Ogan, Asst. Prof. Ufuk University School of Medicine, Department of Pulmonary Medicine, Ankara, Turkey, e-mail: nalanogan@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0001-5232-3803>)

Berçem Afşar Karatepe, MD. Elazığ Fethi Sekin City Hospital, Department of Internal Medicine, Elazığ, Turkey, e-mail: drbercem@hotmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-6772-8827>)

tespit edildi. HDL, LDL ve ürik asit konsantrasyon normal aralığı sırasıyla 40-70 mg/dL, 60-13 mg/dL ve 1,8-8 mg/dL olarak kabul edilirken; kan serum LDL, HDL ve ürik asit serum düzeylerimiz sırasıyla 97,95±42,11 mg/dL (min:26, maks:271), 40,94±13,70 mg/dL (min:5,10, maks:83,20), 5,99±2,18 mg/dL (min:1,40, maks:13,20) bulundu. HDL ve LDL düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,482$, $p=0,725$). HDL, LDL ve ürik asit düzeylerinin klinik yatış süresi ve yoğun bakım ihtiyacını öngörmeye ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çoklu değişkenli logistik regresyon analizinde ürik asit düzeyi koruyucu faktör olarak tespit edildi (OR, 0,694; %95 CI, 0,478-0,989, $p=0,048$). Sonuçta ürik asitin artması mortalite riski azaltırken; düşük ürik asit düzeyleri (1/0,694) 1,44 kat mortalite olasılığını artırmaktadır.

Sonuç: TKP'de kısa dönem prognoz takibinde serum ürik asit düzeylerinin seri ölçümlerle takip edilmesinin faydalı olabileceği düşünülmüştür. Serum ürik asit düzeyinin TKP'de klinik risk skorlamalarında yer alması için çok merkezli, gözlemsel çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: TKP, HDL, LDL, ürik asit.

Hoşgun D, Akpınar EE, Sayın Gülensoy E, Ateş C, Ogan N, Afşar Karatepe B. Serum HDL, LDL ve ürik asit düzeyinin toplum kökenli pnömönide prognoz tahminindeki rolü. Pam Tıp Derg 2022;15:15-22.

Introduction

High-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), and very-low-density lipoprotein (VLDL) are the most significant lipoproteins in plasma. Elevated triglyceride concentrations, reduced HDL-cholesterol (HDL-C) concentration rates, in particular, are known as significant risk factors for atherosclerosis. Previous studies suggested that clinical conditions such as acute infection are effective on lipid metabolism [1, 2]. Moreover, it has also been suggested that gram-negative infections (Chlamydia pneumonia) predominantly affect triglyceride and HDL levels [1]. On the other hand, reduced lipid concentration is known to be a prognostic factor in critical diseases such as sepsis [2].

Uric acid is produced by endogenous sources including vascular endothelium, liver and kidneys. It has been found that the level of uric acid increases in the case of oxidative stress, thereby indicating its antioxidant and proinflammatory effects. The most important antioxidant effect occurs by neutralizing free radicals in serum [3, 4].

Community-acquired pneumonia (CAP) is a clinical condition caused by infectious diseases and also a leading cause of mortality and morbidity. CAP is often accompanied by infection-associated inflammation and oxidative stress [5]. To date, a variety of scoring systems [(Confusion Urea Respiratory Rate Blood Pressure-65 (CURB-65) and pneumonia severity index (PSI)] and biochemical markers (c-reactive protein, procalcitonin) have been used in the assessment of hospitalization, mortality and prognosis in CAP patients. However, although uric acid concentration

has been shown to be correlated with the severity, prognosis, and incidence of respiratory diseases, there is no clear evidence regarding the effect of lipid concentration on the prognosis of these diseases [2, 6]. Moreover, some previous studies found reduced HDL levels in CAP patients [7, 8]. The aim of this study was to investigate the relationship between initial serum HDL, LDL, and uric acid levels on short-term (30-day) changes in the course of CAP.

Materials and methods

The retrospective study included 113 patients with CAP that received inpatient care between 2012 and 2018. After obtaining an approval from the local ethics committee (Ufuk University Non-Interventional Clinical Research approved by the Ethics Committee), clinical records including laboratory findings, hospital discharge reports, and 30-day mortality records were retrieved from hospital databases. The HDL, LDL and uric acid levels of the patients were measured within the first 24 hours after hospital admission. Inclusion criteria were as follows: a diagnosis of CAP based on the British Thoracic Society (BTS) and American Thoracic Society (ATS) guidelines, a history of treatment at the inpatient service or intensive care unit (ICU), and a CURB-65 and PSI score [9-11]. Exclusion criteria were as follows: pregnancy, active systemic diseases, infections other than CAP, acute or chronic kidney disease, chronic lung disease, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), active malignancy, use of drugs that could affect HDL, LDL, and uric acid concentrations and a diagnosis of connective tissue disease or vasculitis. HDL, LDL, and uric acid concentrations were assessed spectrophotometrically using an Abbot C8000

device. Normal ranges of HDL, LDL, and uric acid concentrations were accepted as 40-70 mg/dL, 60-130 mg/dL, and 1.8-8 mg/dL, respectively.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using SPSS for Windows version 23.0 (IBM SPSS Inc., Armonk, NY, USA). Descriptives were expressed as frequencies (n), percentages (%), mean \pm standard deviation (SD), and median (minimum-maximum). Normal distribution of data was assessed using Kolmogorov-Smirnov and Shapiro Wilk tests. Homogeneity of variances was tested by Levene's test. Continuous variables were compared using Student's *t*-test or Mann-Whitney U test and categorical variables were compared using Chi-square test. Correlations between variables were determined using Spearman's Correlation Coefficient. Factors affecting the 30-day mortality were determined using univariate and multiple analyses of logistic regression. ROC curves were constructed to illustrate the sensitivity and specificity performance of HDL, LDL, and uric acid levels on ICU requirement. A *p* value of <0.05 was considered significant.

Results

The 113 patients comprised 71 (62.8%) men and 42 (37.2%) women with a mean age of 74 ± 11 years. Of the 113 patients, 30-day mortality occurred in 12 (10.6%) patients. All mortality developing patients were observed in ICU. In the 17 patients that were hospitalized in ICU, mean APACHE II score was 26.36 ± 5.03 and the expected mortality rate was 52.86 ± 21.65 . In all patients, mean hospital stay was 6.92 ± 3.08 days. Table 1 presents the demographic characteristics, 30-day mortality, duration of ICU and hospital stay, and CURB-65 and PSI scores for all patients. Mean serum LDL, HDL, and uric acid levels were 97.95 ± 42.11 (range, 26-271) mg/dL, 40.94 ± 13.70 (range, 5.10-83.20) mg/dL, and 5.99 ± 2.18 (range, 1.40-13.20) mg/dL, respectively (Table 2).

In univariate logistic regression analysis CURB-65 scores was found to be significant factors affecting 30-day mortality ($p<0.001$) while HDL, LDL and uric acid levels were found to be insignificant factors ($p=0.482$, $p=0.117$ and $p=0.725$, respectively). In multivariate logistic regression analysis, uric acid concentration was found to be a protective factor (OR, 0.694; 95%

Table 1. Demographic and clinical characteristics

Variables	n (%)		
Gender	Male	71 (62.8)	
	Female	42 (37.2)	
Mortality	Yes	12 (10.6)	
	No	101 (89.4)	
ICU requirement	Yes	17 (15)	
	No	96 (85)	
CURB-65	2	49 (43.4)	
	3	55 (48.7)	
	4	8 (7.1)	
	5	1 (0.9)	
PSI score	2	20 (17.7)	
	3	55 (48.7)	
	4	37 (32.7)	
	5	3 (2.7)	
Variables	Mean\pmSD	Median	Min-Max
Age (years)	74 ± 11	75	39.00-94.00
Duration of hospitalization	6.92 ± 3.08	7.00	1.00-16.00
APACHE II	26.36 ± 5.03	26.50	19.00-35.00
Expected mortality rate	52.86 ± 21.65	51.35	3.80-83.10
CURB-65	2.65 ± 0.65	3.00	2.00-5.00
PSI	3.20 ± 0.76	3.00	2.00-5.00

ICU: Intensive care unit, CURB-65: Confusion Urea Respiratory Rate Blood Pressure-65, PSI: Pneumonia severity index, SD: Standard deviation

Table 2. LDL, HDL and uric acid levels

Variables	Mean±SD	Median	Min-Max
LDL	97.95±42.11	93.00	26.00-271.00
HDL	40.94±13.70	40.00	5.10-83.00
Uric acid	5.99±2.18	6.00	1.40-13.20

LDL: Low-density lipoprotein
HDL: High-density lipoprotein

CI, 0.478-0.989, $p=0.048$), whereby increased uric acid concentration was found to decrease the risk of mortality and reduced uric acid concentration was found to increase the risk of mortality by 1.44 times (1/0.694) (Table 3).

On the other hand, PSI and CURB-65 scores and HDL, LDL, and uric acid concentrations were found to have no insignificant effect on the duration of hospitalization ($p=0.195$, $p=0.662$, $p=0.917$, $p=0.080$ and $p=0.996$) (Table 4). Similarly, no significant difference was found between mortality and non-mortality groups with regard to LDL, HDL, and uric acid concentrations ($p=0.592$, $p=0.479$ and $p=0.132$) (Table 5) (Figure 1).

Uric acid, LDL, and HDL concentrations were found to be insignificant predictors of ICU requirement due to the small number of patients hospitalized in ICU ($p=0.109$, $p=0.472$, and $p=0.472$, respectively) (Figure 2). Similarly, CURB-65 and PSI scores were found to be significant predictors of ICU requirement in CAP ($p=0.005$ and $p=0.007$, respectively).

Discussion

The current retrospective, single-centered study evaluated the correlation between HDL, LDL, and uric acid concentrations and 30-day mortality, duration of hospitalization, and ICU requirement in 113 patients with CAP so that

Table 3. Effect of CURB-65 scores, HDL, LDL, and uric acid levels in predicting 30-day mortality

Univariate Logistic Regression analysis					
Variables	B	Standard Error	Odds ratio	95% Confidence Interval (CI) Lower limit – Upper limit	<i>p</i>
CURB-65	2.057	0.582	7.820	2.496-24.502	<0.001
HDL	-0.017	0.024	0.983	0.939-1.030	0.482
LDL	-0.003	0.008	0.997	0.983-1.020	0.725
Uric acid	-0.257	0.164	0.773	0.561-1.067	0.117
Multiple Logistic Regression Analysis					
Variables	B	Standard Error	Odds ratio	95% Confidence Interval (CI) Lower limit – Upper limit	<i>p</i>
CURB-65	2.249	0.633	9.447	2.742-32.756	<0.001
Uric acid	-0.365	0.185	0.694	0.478-0.989	0.048

LDL: Low-density lipoprotein, HDL: High-density lipoprotein,
CURB-65: Confusion Urea Respiratory Rate Blood Pressure-65

Table 4. Effect of PSI, CURB-65 scores and HDL, LDL, and uric acid levels on the duration of hospitalization

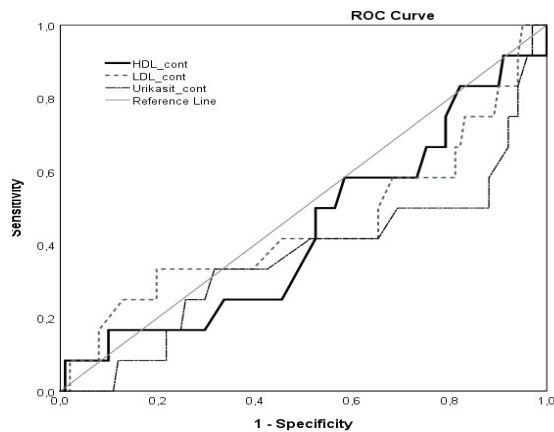
Spearman's Rho (r;p)	LDL	HDL	Uric acid	PSI	CURB-65
Duration of hospitalization (n=103)	-0.172 0.080	0.010 0.917	0.001 0.996	0.128 0.195	-0.043 0.662

LDL: Low-density lipoprotein, HDL: High-density lipoprotein, CURB-65: Confusion Urea Respiratory Rate Blood Pressure-65,
PSI: Pneumonia severity index

Table 5. HDL, LDL, and uric acid levels mortality and non-mortality groups

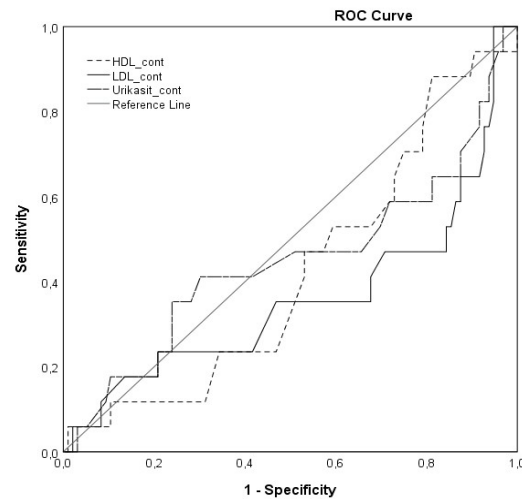
Variables	non-mortality	mortality	<i>p</i>
	Mean±SD-[Median-(Min-Max)]	Mean±SD-[Median-(Min-Max)]	
LDL	98.43±41.43-[93.00 (26.00–271.00)]	93.93 ±49.23-80.96[(35.00–181.00)]	0.592
HDL	41.25±13.25-[40.00(16.90–83.20)]	38.31±17.47-[38.25 (5.10–76.98)]	0.479
Uric acid	6.10±2.15-[6.00 (1.40–13.30)]	5.05±2.22-[4.18 (2.80–8.90)]	0.132

LDL: Low-density lipoprotein, HDL: High-density lipoprotein

**Figure 1.** Correlation between LDL, HDL, and uric acid levels and 30-day mortality

HDL and LDL levels are insignificant factors. Additionally, multivariate analysis indicated that uric acid concentration was a protective factor for 30-day mortality, whereby increased uric acid concentration was found to decrease the risk of mortality and reduced uric acid concentration was found to increase the risk of mortality, which was consistent with the findings of numerous studies in the literature (2,6).

Previous studies indicated that plasma lipoproteins neutralize lipopolysaccharides and lipoteichoic acid in gram-negative and positive bacteria. Therefore, it has been determined to play a role in body defense [12, 13]. Additionally, HDL has been reported to have anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory effects [14]. LDL, on the other hand, has been shown to facilitate the clearance of bacterial toxins in sepsis [15]. LDL and HDL levels are known to decrease in response to oxidation, infection, and inflammation [16]. Some previous studies evaluated patients hospitalized for CAP and indicated a strong correlation between reduced HDL concentration and causes of clinical

**Figure 2.** Correlation between LDL, HDL, and uric acid levels and ICU requirement

worsening such as hemodynamic instability and pleural effusion [14, 17].

In our study, initial serum HDL and LDL levels were found to be insignificant predictors of 30-day prognosis and mortality. In the 17 patients with sepsis, serum lipid levels (cholesterol, HDL, LDL) were assessed on admission and on days 3 and 28 after admission. The assessments indicated that lipoprotein concentrations decreased by 50%, this reduction initially occurred in HDL concentration, and LDL concentration decreased more slowly compared to HDL concentration [18]. In our study, however, no reduction could be detected in LDL and particularly in HDL levels since no serial measurement was performed for any of these two parameters. Moreover, since no data was available regarding initial serum HDL and LDL levels in our patients, no comparison was achieved. Therefore our results were thought to be incompatible with the literature.

Uric acid, which is a product of purine metabolism, is excreted from the urine and

gastrointestinal systems [19-21]. Therefore, kidney-function tests [glomerular filtration rate (GFR)] are one of the important factors affecting the uric acid level. Oxidative stress may alter serum uric acid concentration as a result of infection [22]. Additionally, reduced uric acid levels have been shown to be associated with the underlying malnutrition in patients [23]. A previous prospective study evaluated the effect of serum uric acid concentration on mortality in hospitalized in several ICUs and reported that elevated serum uric acid levels increased the mortality rate by 2.638 times. The authors suggested that serum uric acid level could be integrated into risk scoring systems through advanced studies [24, 25]. In our study, multivariate analysis indicated that serum uric acid concentration is a significant predictor of 30-day mortality ($p=0.048$). Additionally, serum uric acid concentration was also found to be a protective factor in CAP, whereby increased uric acid concentration was found to decrease the risk of mortality and reduced uric acid concentration was found to increase the risk of mortality by 1.44 times (1/0.694). These findings of our study were consistent with those reported in the literature.

In the present study, initial serum uric acid levels were found to be an insignificant predictor of ICU requirement. Akbar et al. [21] evaluated hyperuricemia as an early marker of sepsis and they showed the APACHE II score correlates with increase uric acid level. Zhu and Cao [19] retrospectively found no correlation between initial uric acid levels and prognosis of infection in hospitalized ICU patients due to infection. It has been determined that serum uric acid levels vary due to changes in renal functions due to lactic acid deposition in severe infections [19, 26, 27]. In sepsis patients, in particular, lactic acid monitoring is of paramount importance. In the present study, however, no information could be obtained regarding the lactic acid levels of the patients due to the retrospective nature of the study. Moreover, the correlation between serum uric acid concentration and the severity assessment systems used in ICU could not be analyzed. Literature indicates that there is no consensus regarding the effect of serum uric acid concentration in predicting ICU requirement in hospitalized CAP patients. Our results were evaluated based on a small number of literature results.

Our study was limited in several ways. First, the study had a retrospective design and thus serum HDL, LDL, and uric acid levels of the patients were measured within the first 24 h after hospital admission. Accordingly, the serial measurements proposed in recent reports could not be performed and the relationship between serum uric acid concentration and the factors affecting this concentration such as body mass index (BMI), GFR, and serum glucose levels could not be analyzed due to the retrospective nature of the study. Second, the study was conducted in a single center, had a small patient population, and included no information regarding specific microbiological culture results and radiological outcomes of the patients. Based on we suggest that monitoring uric acid levels with serial measurements in patients with CAP may be useful for predicting the short term prognosis. Further prospective multicentric studies with larger patient series are needed to evaluate short-term mortality, microbiological and radiographic results, hemodynamic changes, and serial HDL and LDL measurements in CAP patients and also to investigate the correlation between these parameters and other acute-phase reactants.

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the authors.

References

1. Laurila A, Bloigu A, Nayha S, Hassi J, Leinonen M, Saikku P. Chronic Chlamydia pneumoniae infection is associated with a serum lipid profile known risk factor for atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2910-2913. <https://doi.org/10.1161/01.atv.17.11.2910>
2. Gruber M, Christ Crain M, Stolz D, et al. Prognostic impact of plasma lipids in patients with lower respiratory tract infections-an observational study. *Swiss Med Wkly* 2009;139:166-172.
3. Nan H, Dong Y, Gao W, Tuomilehto J, Qiao Q. Diabetes associated with a low serum uric acid level in a general Chinese population. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76:68-74. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.07.022>
4. Maiulo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol* 2016;213:8-14. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.109>
5. Temel MT, Demiryürek S, Temel L, et al. Dynamic thiol/disulfide homeostasis in children with community-acquired pneumonia. *Pediatr Int* 2019;61:252-257. <https://doi.org/10.1111/ped.13773>

6. Lee HW, Choi SM, Lee J, et al. Serum uric acid level as a prognostic marker in patients with acute respiratory distress syndrome. *J Intensive Care Med* 2019;34:404-410. <https://doi.org/10.1177/0885066617698911>
7. Rodriguez Reguerro JJ, Iglesias Cubero G, Vazquez M, et al. Variation in plasma lipid and lipoprotein concentrations in community-acquired pneumonia a six-month prospective study. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996;34:245-249. <https://doi.org/10.1515/cclm.1996.34.3.245>
8. Kerttula Y, Weber T. Serum lipids in pneumonia of different aetiology. *Ann Clin Res* 1988;20:184-188.
9. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001;56:1-64. https://doi.org/10.1136/thorax.56.suppl_4.iv1
10. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1730-1754. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.7.at1010>
11. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44:27-72. <https://doi.org/10.1086/511159>
12. Pirillo A, Catapano AL, Norata GD. HDL in infectious diseases and sepsis. *Handb Exp Pharmacol* 2015;224:483-508. https://doi.org/10.1007/978-3-319-09665-0_15
13. Viasus D, Rio Pertuz GD, Simonetti AF, et al. Biomarkers for predicting short-term mortality in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2016;72:273-282. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.01.002>
14. Saballs M, Parra S, Sahun P, et al. HDL-c levels predict the presence of pleural effusion and the clinical outcome of community-acquired pneumonia. *Springerplus* 2016;5:1491. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-3145-x>
15. Guirgis FW, Donnelly JP, Dodani S, et al. Cholesterol levels and long-term rates of community-acquired sepsis. *Crit Care* 2016;20:408. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1579-8>
16. Deniz O, Tozkoparan E, Yaman H, et al. Serum HDL-C levels, log (TG/HDL-C) values and serum total cholesterol/HDL-C ratio significantly correlate with radiological extent of disease in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Biochem* 2006;39:287-292. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2006.01.015>
17. Kaysen GA, Ye X, Raimann J, et al. Lipid levels are inversely associated with infectious and all-cause mortality: international MONDO study results. *J Lipid Res* 2018;59:1519-1528. <https://doi.org/10.1194/jlr.P084277>
18. Van Leeuwen HJ, Heezius ECJM, Dallinga GM, Van Strijp JAG, Verhoef J, Van Kessel KPM. Lipoprotein metabolism in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:1359-1366. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000059724.08290.5>
19. Zhu HC, Cao RL. The relationship between serum levels of uric acid and prognosis of infection in critically ill patients. *World J Emerg Med* 2012;3:186-190. <https://doi.org/10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2012.03.005>
20. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001;38:1101-1106. <https://doi.org/10.1161/hy1101.092839>
21. Akbar SR, Long DM, Hussain K, et al. Hyperuricemia: an early marker for severity for illness in sepsis. *Int J Nephrol* 2015;2015:301021. <https://doi.org/10.1155/2015/301021>
22. Giovannini I, Chiarra C, Giuliani F, et al. Biochemical and clinical correlates of hypouricemia in surgical and critically ill patients. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:1207-1210. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2007.502>
23. Tsai K, Hsu TG, Kong CW, Lin K, Lu FJ. Is the endogenous peroxyl-radical scavenging capacity of plasma protective in systemic inflammatory disorders in humans?. *Free Radic Biol Med* 2000;28:926-933. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(00\)00180-5](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(00)00180-5)
24. Iroezindu MO, Isiguzo GC, Chima EI, et al. Predictors of in-hospital mortality and length of stay in community-acquired pneumonia: a 5-year multi-centre case control study of adults in a developing country. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2016;110:445-455. <https://doi.org/10.1093/trstmh/trw057>
25. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003;58:377-382. <https://doi.org/10.1136/thorax.58.5.377>
26. Meneshian A, Bulkley GB. The physiology of endothelial xanthine oxidase: from urate catabolism to reperfusion injury to inflammatory signal transduction. *Microcirculation* 2002;9:161-175. <https://doi.org/10.1038/sj.mn.7800136>
27. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med* 2000;29:1106-1114. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(00\)00394-4](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(00)00394-4)

The manuscript with the title 'The Role Of Serum HDL, LDL, And Uric Acid Levels In Predicting The Prognosis Of Community-Acquired Pneumonia' was partially presented at 23th Turkish Thoracic Journal conference, October 15-18, 2020, Turkey.

Ethics committee approval: Ufuk University Non-Interventional Clinical Research approved by the Ethics Committee (date: 16.12.2019 and number: 2019216/3).

Contributions of the authors to the article

D.H., E.E.A. set up the main idea and hypothesis of the study. E.E.A., E.S.G. and N.O. developed the theory and edited the material method section. C.A. made the evaluation of data in results section. The discussion part of the article was written by D.H., B.A.K. and E.E.A. reviewed, made necessary corrections and approved. In addition, all authors discussed the entire study and approved its final version.

Kriptokokkoz için risk faktörü olarak Alanya şehir merkezinde *Cryptococcus neoformans* kolonizasyonunun ilk izolasyonu

First isolation of Cryptococcus neoformans colonization in Alanya city center as a risk factor for cryptococcosis

Mete Tunahan Peker, Çağrı Ergin

Gönderilme tarihi:03.02.2021

Kabul tarihi:24.05.2021

Öz

Amaç: Bağışıklığı baskılanmış insanlarda ve hayvanlarda yaşamı tehdit eden enfeksiyonlara neden olabilen *Cryptococcus neoformans* ve *Cryptococcus gattii*, çevresel odaklardan hassas olan konağa bulaşır. Patogen biyoklimatik değişkenlere uygun şekilde çevresel kolonizasyon gösterir. Daha önceki MaxEnt makine öğrenmesi ile yapılan analizlerde, Alanya bölgesi muhtemel kolonizasyon bölgesi olarak saptanmıştır. Bu çalışmanın amacı, ülkemiz için önemli bir turizm bölgesi olan Alanya ve yakın çevresindeki kovuklu ağaç florasında *C. neoformans* ve *C. gattii* kolonizasyonunun araştırılmasıdır.

Gereç ve yöntem: Alanya şehir merkezi ve yakınındaki Dim çayı çevresinden, üzerinde geniş kovuk olduğu belirlenen 49 zeytin (*Olea europea*), 17 keçiboynuzu (*Ceratonia siliqua*) ve 13 okalıptüs (*Eucalyptus camaldulensis*) olmak üzere toplam 79 ağaçtan standart eküvyon yöntemi ile örneklem yapıldı. Bifenil ve kloramfenikol içeren Staib agar kültür için kullanıldı. Üreyen maya benzeri, kahverengi pigmentli koloniler konvansiyonel yöntemler ve kanavanin-glisin-bromtimol agar reaksiyonu ile tanımlandı.

Bulgular: Alanya şehir merkezinde sadece bir (%2,04) zeytin (*O. europea*) ağacında *C. neoformans* kolonizasyonu saptandı.

Sonuç: Bu çalışmada, *C. neoformans*'in Türkiye'nin önemli turizm kenti olan Alanya şehir merkezinden izole ettiği ilk çevresel kolonizasyonu rapor edilmiştir. Çevresel insan patojenik mantarlarının kolonizasyonu için ülkemizin insan yerleşimlerinin ve turizm potansiyeli yüksek bölgelerinin sistematik olarak taranması riskli alanların bulunmasına yardımcı olacaktır.

Anahtar kelimeler: *Cryptococcus neoformans*, çevresel, Alanya, *Olea europea*.

Peker MT, Ergin Ç. Kriptokokkoz için risk faktörü olarak Alanya şehir merkezinde *Cryptococcus neoformans* kolonizasyonunun ilk izolasyonu. Pam Tıp Derg 2022;15:23-28.

Abstract

Purpose: *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*, which can cause life-threatening infections in immunocompromised humans and animals, is spreading from environmental niches to the susceptible host. It shows environmental colonization in accordance with pathogen bioclimatic variables. In the previous analyzes made with MaxEnt machine learning, the possible colonization area of Alanya region was determined. The aim of this study is to screen the colonization of *C. neoformans* and *C. gattii* in the hollow trees of Alanya and its nearby Dim River, which is an important tourism region for our country.

Materials and methods: Standard swabbing technique was used for sampling from 79 trees in total as 49 olives (*Olea europea*), 17 carob (*Ceratonia siliqua*) and 13 eucalyptus (*Eucalyptus camaldulensis*), which were determined to have large hollows on the city center of Alanya and around the Dim River. Staib agar (supplemented with biphenyl and chloramphenicol) were used for cultivation period. Yeast-like, brown pigmented colonies were identified with conventional methods and canavanine-glycine-bromtimol agar reactions.

Results: Only one (2.04%) olive (*O. europea*) tree resulted colonized by *C. neoformans* at the city center of Alanya.

Conclusion: In this study, the first environmental colonization of *C. neoformans* isolate from Alanya city center as significant tourism center of Turkey, was reported. Systematic screening of human settlements and regions of our country with high tourism potential for the presence of colonization of environmental human pathogenic fungi will help to find risky areas.

Key words: *Cryptococcus neoformans*, environmental, Alanya, *Olea europea*.

Peker MT, Ergin C. First isolation of *Cryptococcus neoformans* colonization in Alanya city center as a risk factor for cryptococcosis. Pam Med J 2022;15:23-28.

Giriş

Cryptococcus neoformans çoğunlukla bağışıklığı baskılanmış konakta hayatı tehdit eden enfeksiyonlara neden olabilen bazidiyomiset maya mantarıdır. Ülkemizin farklı bölgelerinden pnömoni ve menenjit olguları rapor edilmiş, menenjit için 0,13/100.000 oranında, ciddi klinik tablo oluşturabilecek enfeksiyon hızı hesaplanmıştır [1, 2]. Aynı genus içinde bulunan diğer insan ve hayvan patojeni *Cryptococcus gattii* ile enfeksiyon ise henüz ülkemizden bildirilmemiştir. Ülkemizde 1974 yılından itibaren farklı çevresel odaklardan ve farklı doğal ortamlarda *C. neoformans* kolonizasyonu bildirilmektedir [3-8]. Kolonize olduğu çevresel ortamlardaki basidiyosporları veya virülan haldeki kuru yapısı ile maya, solunum havasına karışarak konağa bulaşır [9].

Mayanın çevresel kolonizasyonunda ağaç ortam seçiciliği yoktur, çok farklı ağaç türleri üzerinde kolonize olarak eşeyli formda yaşam döngüsünü devam ettirebilir [10]. Kolonize olduğu çevresel ortamdaki özgün fungal mikrobiyomun da bu kolonizasyonda etken olduğu öne sürülmüştür [9]. Dış ortamda canlı kalabilmesinde etken olan faktörler (sıcaklık, bağıl nem, pH vb) mayanın virülansını doğrudan etkilemektedir. Mayanın canlılar arasında doğrudan geçişi çok nadirken, enfekte canlıdan tekrar doğaya karışması, oraya uyum sağlayarak çoğalması ve basidiyosporlarının oluşarak konağa bulaşması ile doğadaki döngüsü tamamlanır [9, 11].

Ülkemizde çevresel kolonizasyonun yoğun olduğu bölgeler ve biyoklimatik özellikler temel alınarak yapılan öngörülerde, Alanya ve çevresi kolonizasyona uygun olarak bulunmuştur [12]. Bölgenin iklim ve ekonomi yapısına bağlı olarak nüfus yoğunluğu yüksektir [1]. Bu çalışmanın amacı, nüfus yoğunluğunun yüksek olduğu Alanya şehir merkezinde ve turizm faaliyetlerinin bulunduğu ve vadi yapısında olan Dim çayı çevresinde insan patojeni *C. neoformans* ve *C. gattii*'nin araştırılmasıdır.

Gereç ve yöntem

Araştırmaya Alanya şehir merkezi (Şekil 1) ve Dim çayı bölgesi (Şekil 2) alındı. Bölgede üzerinde geniş kovuk bulunan ağaçların varlığı araştırıldı. Örneklem yapılan noktaların coğrafi koordinatları kişisel cep telefonu ile kaydedildi. Alanya şehir merkezinde üzerinde

kovuk bulunan 40 zeytin (*Olea europea*) ve Dim çayı bölgesinde üzerinde kovuk bulunan 17 keçiboynuzu (*Ceratonia siliqua*), 13 okalıptüs (*Eucalyptus camaldensis*) ve dokuz *O. europea* olmak üzere toplam 79 ağaçtan örneklem yapıldı.

Çevresel örneklerin toplanması ve işlenmesinde Randhawa ve ark. [13] tarafından önerilen yöntem uygulandı. Kısaca, içerisinde steril %0,9 NaCl (%0,4 kloramfenikol ilave edilmiş) bulunan serum fizyolojik hazırlandı. Bu solüsyon ile ıslatılan eküvyonun fazla sıvısı tüpün kenarından akıtıldı ve nemli eküvyon, örneklem yapılacak ağaç kovuğunun farklı noktalarına sürüldü. Alınan örnek, aynı solüsyon içinde bırakıldı. Oda sıcaklığında bırakılan örnekler, 48 saat içinde ekim yapılacak laboratuvara ulaştırıldı. Laboratuvarda örnekler ekilmeden önce vortekslenildi ve eküvyon ile kaba partiküllerin olmadığı üst yüzeyden alınan sıvı, %0,4 kloramfenikol ve %0,5 bifenil içeren Staib agar besiyerine ekildi. Ekimler, oda ısısında, günlük kontrol edilerek 10 gün süre ile enkübe edildi. Staib agarda kahverengi pigment oluşturan, S koloni yapısında koloniler Sabouraud dekstroz agar besiyerinde subkültüre edilerek saflaştırıldı ve boyalı mikroskopik incelemeye alındı. Maya morfolojisindeki mantarlar 37°C'da üreme, üreaz aktivitesi, mısırunlu agar mikromorfolojisi ve kanavanin-glisin-bromtimol agar reaksiyonuna göre tanımlandı.

Bulgular

Araştırma bölgelerindeki örneklem noktalarının coğrafi konumları GoogleEarth Pro (Ver 7.3) programına aktararak görselleştirildi (Şekil 1, 2). Alanya şehir merkezinde örneklem yapılan 40 ağaçtan birinde (%2,50) *C. neoformans* saptandı (Şekil 3). Dim çayı bölgesinden alınan 49 tarama örneğinde izolasyon yapılamadı. İzolasyon yapılan ağaç Alanya şehir merkezinde; 36°32'56" kuzey enlemi, 31°59'20" doğu boylamı koordinatlarına *O. europea* olarak tanımlandı. Bu çalışmada taranan bölgede izolasyon oranı %1,27'dir.

Tartışma

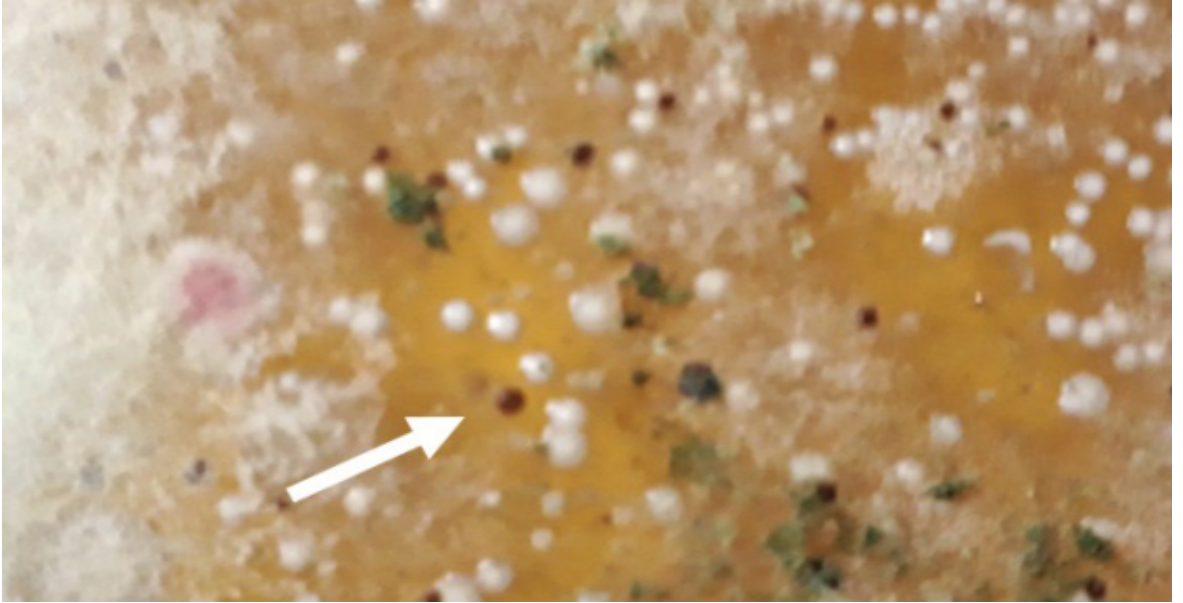
Akdeniz ülkelerinde çevresel *C. neoformans* ve *C. gattii* kolonizasyonu, insan sağlığını tehdit eden patojenin bölgesel dağılımlarını saptamak amacıyla yönelik olarak bir süredir incelenmektedir [3]. Geniş bir coğrafyayı kapsayan bu bölgelerdeki mayanın genotipik



Şekil 1. Alanya şehir merkezinde örnekleme bölgesi
(Yeşil: Negatif örnekleme noktaları; Kırmızı: *C. neoformans* izolasyon noktası)



Şekil 2. Alanya Dim çayı örnekleme bölgesi
(Mavi: Dim çayı yatağı; Yeşil: Örnekleme noktaları)



Şekil 3. Alanya şehir merkezi 16.no örneğin, Staib agar petrisinde, farklı küf kolonileri arasında 8. günde üremesi saptanan, melanin benzeri kahverengi pigment yapan *Cryptococcus neoformans* kolonisi (beyaz ok)

özellikleri, ülkemizde çevreden izole edilen kökenlerin çoğunluğunun Avrupa ile benzerlik göstermesi ile birlikte, Afrika ve Güney Amerika kökenleriyle genetik benzerlik olabildiğini de göstermiştir [6, 14]. İnsanlarda görülen enfeksiyonların çoğunlukla immünsüprese grupta bulunması, Alanya gibi özellikle nüfus yoğunluğu ve turizme bağlı insan hareketliliğinin bulunduğu bölgelerimizde çevresel patojenlerin taranmasını zorunlu hale getirmiştir.

Çevresel insan patojeni kriptokokların kolonizasyon noktalarının saptanması, uzun süre alan saha çalışmaları ile elde edilmektedir. Bu veriler coğrafi bilgi sistemlerine aktarılmaktadır. Bu veriler, yıl içindeki dönemsel nem, sıcaklık ve diğer biyoklimatik değişkenlerin analize alındığı makine öğrenmesi programları yardımı ile analize alınarak, potansiyel riskli bölgeler saptanabilmektedir. Alanya şehir merkezi ve çevresi, ülkemizdeki daha önceden yapılan çevresel kolonizasyon verilerinin kullanılması ile *C. neoformans* için riskli bölge olarak saptanmıştır. Sunulan araştırmadan elde edilen veriler, daha önceden yapılan MaxEnt makine öğrenmesi programı ile elde edilen riskli harita bölgeleri haritasının tutarlı olduğunu göstermiştir [12].

Ülkemizde Ege bölgesinde *E. camaldulensis*, *O. europea*, ılgın (*Tamarix hispida*), doğu çınarı (*Platanus orientalis*), kestane (*Castanea sativa*) ağaçlarında, Marmara bölgesinde ise çam ağacından kolonizasyon bildirilmiştir [3-7, 11, 12, 15]. Bioklimatik verilerin analizlerine göre ülkemizin farklı bölgelerinde insan patojeni kriptokokların kolonize olmasına uygun bitki örtüsü bulunmaktadır [12, 16, 17]. Tüm Akdeniz havzasının çevresinde yapılan ve kıyısı olan ülkelerde yürütülen taramalarında *C. neoformans*'ın kolonizasyonu için özgün bir kolonizasyon yatkınlığı olan ağaç bulunamamıştır [3, 10]. Mayanın dış ortamda yaşama kapasitesi, yapısında bulunan çevresel uyum özelliklerine bağlanmıştır.

Hilmioğlu Polat ve ark.'nın [1] çalışmasında ülkemizde yoğun nüfusun bulunmasına ve organ nakli gibi immün süpresyon oluşturan hastalıkların prevalansları gözönüne alındığında 0,13/100.000 oranında yıllık kriptokokkoz öngörüsünde bulunulmuştur. Ülkemizdeki ilk kriptokokkoz olgusu 1960 yılında bildirilmiştir [18]. Geçen sürede olgu sayıları artmıştır [1, 2]. Ülkemizde HIV enfeksiyonunun artma trendinde

bulunması, asemptomatik antijenemi veya semptomatik kriptokokkoz olgularının daha sık karşılaşılmasına neden olacaktır [1, 19, 20]. Çevresel kolonizasyonuna bağlı bulaşların klinisyen tarafından saptanması zordur. Ancak çevresel kolonize riskli bölgelerin saptanması, bu bölgelerde yaşayan ve/veya turizm öyküsü olan kişilerde, klinik şüphe varlığında uygun serolojik ve klinik parametrelere bağlı algoritmaların tanımlanması, tanı açısından önemlidir [20].

Sunulan araştırmanın en önemli kısıtlılığı, özellikle hızlı üreyen zigomiçet küflere bağlı kültür zorluğudur. Her ne kadar bifenil hızlı üreyen çok sayıda küfü baskılayabiliyorsa da, üreyen *C. neoformans* kolonilerinin bir kısmı, filamentöz yapıların yoğunluğu (Şekil 3) nedeni ile gözden kaçabilmektedir. Örneklerin alım yerleri olan kovukların, yüksek bağıl nem ve yıl boyunca çok değişim göstermeyen sabit sıcaklık nedeni ile *Rhizopus*, *Mucor* vb gibi zigomiçet ekolojisine çok uygun olması, bu tür mantarlarında bu ortamlarda yoğun bir şekilde bulunmasına neden olmaktadır [21]. Klinik mikolojide kullanılan aktidionun *Cryptococcus* genusunun üremesine inhibitör etki yapması, bu araştırmada kullanılan bifenilin de yüksek konsantrasyonlarda aynı etkiyi göstermesi nedeni ile benzer şekilde yapılan araştırmalarda karşılaşılanbu sorun, bugün için kaçınılmazdır. Çözüm olarak aynı örneğin çok sayıda besiyerine ekilmesi önerilmektedir. Benomil benzeri zirai antifungallerin, bifenil yerine çevresel insan patojeni mantarların taramalarında kullanılabileceği rapor edilmişse de, henüz yaygın uygulaması yapılmamıştır [22]. Bir diğer araştırma yöntemi de, kolonizasyonun tarandığı bölgelerde amplikon tabanlı, yeni nesil dizileme teknikleri ile ortamda mayanın DNA barkodlarının araştırılmasıdır [21].

Sunulan araştırma, popülasyonun yoğun bulunduğu Alanya bölgemizde çevresel *C. neoformans* kolonizasyonu olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak, bu bölgede yaşayan, turizm nedeni ile seyahat öyküsü olan ve özellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda görülen enfeksiyonlarda, kriptokokkozun da göz önüne alınarak sorgulanması gerektiğini düşündürmektedir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Hilmioglu Polat S, Seyedmousavi S, Ilkit M, et al. Estimated burden of serious human fungal diseases in Turkey. *Mycoses* 2019;62:22-31. <https://doi.org/10.1111/myc.12842>
2. Birinci A, Tanrıverdi Çaycı Y, Alakbarova G. Bir üniversite hastanesinde kriptokokkoz olguları. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg* 2016;46:188-190. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2016.188>
3. Cogliati M, D'Amicis R, Zani A, et al. Environmental distribution of *Cryptococcus neoformans* and *C. gattii* around the Mediterranean basin. *FEMS Yeast Res* 2016;16:fow045. <https://doi.org/10.1093/femsyr/fow045>
4. Ergin C, Ilkit M, Hilmioglu S, et al. The first isolation of *Cryptococcus neoformans* from *Eucalyptus* trees in South Aegean and Mediterranean Regions of Anatolia in Turkey despite Taurus Mountains alkalinity. *Mycopathologia* 2004;158:43-47. <https://doi.org/10.1023/b:myco.0000038431.72591.7e>
5. Ergin C, Kaleli I. Denizli şehir merkezinde kovuklu ağaç gövdelerinden *Cryptococcus neoformans* izolasyonu. *Mikrobiyol Bul* 2010;44:79-85.
6. Ergin C, Sengul M, Aksoy L, et al. *Cryptococcus neoformans* recovered from olive trees (*Olea europaea*) in Turkey reveal allopatry with African and South American lineages. *Front Cell Infect Microbiol* 2019;9:384. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00384>
7. Gökçen H, Ergin Ç. Muğla Milas ilçe yerleşimi bölgesi *Eucalyptus camaldulensis* ağaçlarından *Cryptococcus neoformans* izolasyonu. *Pam Tıp Derg* 2014;7:109-112. <https://doi.org/10.5505/ptd.2014.71676>
8. Tümbay E. İzmir yöresinde *Cryptococcus neoformans* ve kriptokokkoz. I. Kısım. *Cryptococcus neoformans*'in doğal kaynaklardan izolasyonu. Tübitak VI Bilim Kongresi Tıp Araştırma Grubu Tebliğleri, Ankara. 1977:339-366.
9. Kwon Chung KJ, Fraser JA, Doering TL, et al. *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*, the etiologic agents of cryptococcosis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014;4:a019760. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019760>
10. Springer DJ, Mohan R, Heitman J. Plants promote mating and dispersal of the human pathogenic fungus *Cryptococcus*. *PLoS One* 2017;12:e0171695. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171695>
11. Maliehe M, Ntoi MA, Lahiri S, et al. Environmental factors that contribute to the maintenance of *Cryptococcus neoformans* pathogenesis. *Microorganisms* 2020;8:180. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8020180>
12. Ergin C, Sengul M, Dogen A, Ilkit M. Türkiye genelinde *Cryptococcus neoformans*'ın tür dağılımının tahmini. *Mikrobiyol Bul* 2019;53:233-238. <https://doi.org/10.5578/mb.67999>
13. Randhawa HS, Kowshik T, Khan ZU. Efficacy of swabbing versus a conventional technique for isolation of *Cryptococcus neoformans* from decayed wood in tree trunk hollows. *Med Mycol* 2005;43:67-71. <https://doi.org/10.1080/13693780410001712025>
14. Cogliati M, Desnos Ollivier M, McCormick Smith I, et al. Genotypes and population genetics of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* species complexes in Europe and the mediterranean area. *Fungal Genet Biol* 2019;129:16-29. <https://doi.org/10.1016/j.fgb.2019.04.001>
15. Cogliati M, Zani A, Rickerts V, et al. Multilocus sequence typing analysis reveals that *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* is a recombinant population. *Fungal Genet Biol* 2016;87:22-29. <https://doi.org/10.1016/j.fgb.2016.01.003>
16. Cogliati M, Puccianti E, Montagna MT, et al. Fundamental niche prediction of the pathogenic yeasts *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* in Europe. *Environ Microbiol* 2017;19:4318-4325. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13915>
17. Acheson ES, Galanis E, Bartlett K, Mak S, Klinkenberg B. Searching for clues for eighteen years: deciphering the ecological determinants of *Cryptococcus gattii* on Vancouver Island, British Columbia. *Med Mycol* 2018;56:129-144. <https://doi.org/10.1093/mmy/myx037>
18. Unat EK, Pars B, Kosyak J. Bir kolon cryptococcosis'i vak'ası. *İst Üniv Tıp Fak Mecm* 1960;22:1318-1350.
19. Gokengin D, Doroudi F, Tohme J, Collins B, Madani N. HIV/AIDS: trends in the Middle East and North Africa region. *Int J Infect Dis* 2016;44:66-73. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2015.11.008>
20. Karaman E, Ilkit M, Kuscu F. Identification of *Cryptococcus* antigen in human immunodeficiency virus-positive Turkish patients by using the Dynamiker® lateral flow assay. *Mycoses* 2019;62:961-968. <https://doi.org/10.1111/myc.12969>
21. Schmertmann LJ, Irinyi L, Malik R, Powell JR, Meyer W, Krockenberger MB. The mycobiome of Australian tree hollows in relation to the *Cryptococcus gattii* and *C. neoformans* species complexes. *Ecol Evol* 2019;9:9684-9700. <https://doi.org/10.1002/ece3.5498>
22. Pham CD, Ahn S, Turner LA, Wohrle R, Lockhart SR. Development and validation of benomyl birdseed agar for the isolation of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* from environmental samples. *Med Mycol* 2014;52:417-421. <https://doi.org/10.1093/mmy/myt028>

Etik kurul onayı: Bu araştırmanın içeriği, TR Dizin kapsamında “etik kurul izni gerektiren makaleler” kapsamında değerlendirilmemektedir.

Yazarların makaleye olan katkıları

M.T.P. ve Ç.E. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamıştır. M.T.P. teoriyi geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemiştir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini M.T.P. ve Ç.E. yapmıştır. Makalenin tartışma bölümü M.T.P. tarafından yazılmış, Ç.E. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Matrix metalloproteinase-2 and angiotensin-1 gene polymorphisms in patient who have coronary artery disease

Koroner arter hastalığı olan hastalarda matriks metalloproteinaz-2 ve anjiyotensin-1 gen polimorfizmleri

Kadri Gökçe, Ramazan Sabırlı, Aylin Köseler, İbrahim Türkçüer, Atakan Yılmaz

Gönderilme tarihi:24.02.2021

Kabul tarihi:03.06.2021

Abstract

Introduction: The rupture of atherosclerotic plaques is caused by the impact of matrix metalloproteinases (MMPs) upon the local fibrous valve and so might convert a chronic disease to a myocardial infarction, ultimately leading to instant death. Angiotensin converting enzyme (ACE) is actively engaged in the pathogenesis of ischemic heart disease. This study tries to unravel whether/how ACE and MMP-2 gene polymorphism contributes to the occurrence of Coronary Artery Disease (CAD).

Materials and methods: A total of 300 individuals (100 healthy/200 patients) were included in the study. A PCR-RFLP method was utilized for ACE gene I/D and DNA sequencing MMP-2 (-1306 C/T) polymorphisms.

Results: The ACE-1 gene D/D, I/D and I/I genotype frequency of the CAD cohort was 50%, 29%, and 21%, respectively whereas that of the healthy control cohort was 37%, 45% and 18%, respectively. Our findings indicate that the groups differed significantly in relation to the ACE-1 genotypes ($p=0.021$). The frequencies of ACE-1 gene allele I and D in both cohorts did not reveal a significant difference ($p=0.314$). In addition, the two groups did not manifest MMP-2 (rs243865) gene polymorphism.

Conclusion: The association between MMP-2 gene polymorphism and CAD is too weak to suggest a conclusive evidence. The I/D genotype frequency remained higher in the healthy individuals than in the CAD cohort, while in the CAD group D/D genotype was more frequently than control group. Finally, the patients with D/D genotype tend to bear greater risk for cardiovascular diseases.

Key words: MMP-2 gene polymorphism, ACE-1 gene polymorphism, coronary artery disease, Turkish population.

Gokce K, Sabirli R, Koseler A, Turkcuer I, Yilmaz A. Matrix metalloproteinase-2 and angiotensin-1 gene polymorphisms in patient who have coronary artery disease. Pam Med J 2022;15:29-36.

Öz

Giriş: MMP'lerin lokal fibröz kapak üzerindeki etkisi aterosklerotik plakların kopmasına yol açar ve sonuç olarak kronik bir hastalığı akut miyokard enfarktüsüne çevirerek ani ölüme sebep olabilir. ACE (Anjiyotensin dönüştürücü enzim)'nin çeşitli biyolojik eylemleri iskemik kalp hastalığının patogenezinde yer alır. Bu nedenle biz de çalışmamızda anjiyotensin converting enzim (ACE) ve matrix metalloproteinaz 2 (MMP-2) gen polimorfizminin KAH gelişimindeki rolünü değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya toplamda 300 gönüllü (100 sağlıklı/200 hasta) dahil edildi. ACE gen I/D için PCR-RFLP yöntemi ve MMP-2 (-1306 C/T) polimorfizmi için DNA dizi analizi yöntemi uygulandı.

Bulgular: Gruplar arasında ACE-1 genotiplerine bakıldığında CAD grubunda D/D genotip frekansı %50, I/D genotip frekansı %29, I/I genotip frekansı %21; kontrol grubunda D/D genotip frekansı %37, I/D genotip frekansı %45, I/I genotip frekansı %18 olarak saptanmıştır. Gruplar arasında ACE-1 geni genotipi açısından anlamlı fark mevcuttur ($p=0,021$). CAD grubunda ise D/D genotip frekansı kontrol grubuna göre daha yüksektir. ACE-1 geni alleli sayılarına bakıldığında her iki gruptaki I ve D allel frekansları benzerdir ve istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildir ($p=0,314$). Buna ek olarak, iki grup MMP-2 (rs243865) gen polimorfizmi göstermedi.

Sonuç: Bu çalışma MMP-2 (rs243865) gen polimorfizmi ile koroner arter hastalığı arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir. I/D genotip frekansı kontrol grubunda KAH grubuna göre daha yüksek, D/D genotip frekansı ise KAH grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti. D/D genotipli hastalarda KAH hastalığı riski artmıştır.

Kadri Gökçe, M. D. Department of Emergency Medicine, Elazığ Fethi Sekin City Hospital, Elazığ, Turkey, e-mail: drkadri_gokce@hotmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-1083-0599>)

Ramazan Sabırlı, M. D. Department of Emergency Medicine, Medical Faculty, Kafkas University, Kars, Turkey, e-mail: ramazan.sabirli@deu.edu.tr (<https://orcid.org/0000-0003-4599-5833>)

Aylin Köseler, Assoc. Prof. Department of Biophysics, Pamukkale University Medical Faculty, Denizli, Turkey, e-mail: akoseler@pau.edu.tr (<https://orcid.org/0000-0003-4832-0436>)

İbrahim Türkçüer, Prof. Department of Emergency Medicine, Medical Faculty, Pamukkale University, Denizli, Turkey, e-mail: iturkcuer@pau.edu.tr (<https://orcid.org/0000-0001-8342-4615>) (Corresponding Author)

Atakan Yılmaz, Assoc. Prof. Department of Emergency Medicine, Medical Faculty, Pamukkale University, Denizli, Turkey, e-mail: dr_atakanyilmaz@yahoo.com (<https://orcid.org/0000-0002-9773-5681>)

Anahtar kelimeler: ACE-1 gen polimorfizmi, MMP-2 (rs243865) gen polimorfizmi, Türk popülasyonu, koroner arter hastalığı.

Gökçe K, Sabırlı R, Köşeler A, Türkçüer İ, Yılmaz A. Koroner arter hastalığı olan hastalarda matriks metalloproteinaz-2 ve anjiyotensin-1 gen polimorfizmleri. Pam Tıp Derg 2022;15:29-36.

Introduction

As proteolytic enzymes, matrix metalloproteinases (MMPs) can degrade the extracellular matrix components responsible for regeneration of the connective tissue in regular biological events [1, 2]. The rupture of atherosclerotic plaques is caused by the impact of matrix metalloproteinases (MMPs) upon the local fibrous valve and so might convert a chronic disease to a myocardial infarction, ultimately leading to instant death [2]. Vascular remodeling is a determinant of main vascular pathologies, such as atherosclerosis and restenosis, and the regulation of the MMP system is commonly acknowledged to be key to vascular remodeling and atherosclerosis [3]. Smoking, diabetes mellitus, homocysteine, and elevated lipid levels are known as the major drivers of oxidative stress in blood vessels, thereby activating MMPs [4]. One possible candidate gene closely linked with coronary artery disease (CAD) is MMP-2 (also called gelatinase A), whose main function is the hydrolysis of gelatin and type IV collagen [4, 5].

Various pathways of angiotensin converting enzyme (ACE) are actively engaged in the pathogenesis of CAD [6, 7]. Activation of angiotensin I and bradykinin inactivation lead to decreased tissue perfusion [8]. Furthermore, the induction of angiotensin-induced plasminogen activator inhibitor causes CAD, creating occlusive coronary thrombus formation [8, 9]. In addition, the stimulation of angiotensin-induced growth is involved in the pathogenesis of cardiac hypertrophy and ventricular remodeling [10]. Serum and tissue ACE levels are closely linked with the insertion/deletion (I/D) polymorphism in the ACE gene. In persons with homozygous D alleles at the angiotensin II level, the lack of 287 base pairs in the 16th intron of the ACE gene in the chromosome 17 is higher than those with the heterozygous or homozygous allele. The effects of ACE gene polymorphism on cardiovascular diseases were studied previously, and the relationship between left ventricular hypertrophy and ACE gene polymorphism is widely recognized by scholars.

Accordingly, the fact that the left ventricle and heart mass are larger in individuals with D/D genotype is well-established and empirically confirmed. The association between HT and ACE gene polymorphism has also come under close scrutiny [2, 11-13]. Previous research findings on ACE gene polymorphism have suggested that it may act as a genetic marker in the development of various cardiovascular diseases, yet these studies have yielded inconsistent and contradictory results thus far [8, 14-20]. Against this background, this study tries to unravel whether/how ACE and MMP-2 gene polymorphism contributes to the occurrence of Coronary Artery Disease (CAD).

Materials and methods

This prospective study tried to explore matrix metalloproteinase 2 and angiotensin converting enzyme gene polymorphism in patients with ischemic heart disease. This clinical trial was performed in the Emergency Department of Faculty of Medicine in Pamukkale University between January 1 and December 31, 2018.

Prior to the study, the approval was granted from Pamukkale University Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee (with the decisions of the Board of Directors numbered 05, dated 06.03.2018). The informed consent form was obtained from all of 300 subjects (100 healthy control group and 200 patients aged between 18 and 91) in accordance with the Helsinki Declaration.

Selection of participants

Inclusion criteria

- Diagnosis of CAD of patients included in the patient group
- The control group's being healthy and having low risk in terms of risk classification
- Being over 18 years old

Exclusion criteria

- The presence of any heart disease other than CAD in the patient group

- The presence of any cardiac disease or CAD in the control group
- Being under 18 years old

Genomic DNA isolation

The standard phenol-chloroform isolation method was utilized to isolate the genomic DNA from peripheral blood, and the resulting DNAs were stored at -20°C .

Analysis of ACE gene polymorphism

ACE gene I/D polymorphism was investigated through the PCR-RFLP method, whereas F-5'-CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT-3T and R-5'-GATGTGGCCATCACATTCGTCAGA T-3' primers were utilized in the PCR reaction [21-23]. According to their distinction in agarose gel electrophoresis, genotypes of PCR products were specified as D (deletion 190bp) and I (insertion 490 bp).

Polymorphism analysis of MMP-2 (-1306 C/T) (rs243865) gene

The PCR (Polymerase Chain Reaction) method was used to amplify the MMP-2 (-1306 C/T) gene specific region by through the primers F-5'-ATAGGGTAAACCTCCCCACATT-3' and R-5'-GGTAAAATGAGGCTGAGACCTG-3' [24]. In addition, polymorphic focus was specified by DNA sequence analysis by using the same primers.

Statistical analysis

Though the power analysis calculated that, with the polymorphism prediction of 30% in the CAD group and 5% in the control group, at least 27 people were needed for each group at 80% power and 95% confidence interval, our study included 300 patients (200 patients and 100 healthy volunteers).

SPSS 17.0 program was used for performing, and the statistical significance level was set at $p < 0.05$. The normality distribution of the dataset was investigated by Shapiro-Wilk test, whereas Pearson Chi-Square and Fisher's Exact Tests were compared in 2x2 eyes. Kruskal Wallis Test was used while non-parametric data were being analyzed for more than two groups.

Results

A total of 300 people, 200 of whom were patients (66.67%) and 100 of whom were healthy volunteers (33.33%), were included in the study; and of these individuals, 189 (63%) were male, while 111 (37%) were female. There were 14 patients (7.00%) with CVD, 22 (11.00%) with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), 55 (27.50%) with diabetes mellitus (DM), 65 (32.50%) with Hypertension (HT) and 17 (8.50%) with Hyperlipidemia (HL).

When the baseline laboratory and demographic data of the control and CAD groups were analyzed, the mean age of the CAD group turned out to be 68.26 ± 11.83 . Moreover, the mean creatinine, WBC, hemoglobin, hs Troponin, and CKMB values were found to be 1.13 ± 0.60 mg/dl, 9.79 ± 4.36 K/ μ l, 13.14 ± 2.22 g/dl, 0.09 ± 0.045 ug/L, and 4.65 ± 8.30 ug/L, respectively. On the other hand, the mean age in the control group was 39.05 ± 17.92 , whereas the mean creatinine, WBC, hemoglobin, hs Troponin, and CKMB values were calculated as 0.72 ± 0.23 g/dl, 10.33 ± 9.31 K/ μ l, 12.81 ± 1.95 g/dl, 0.008 ± 0.009 ug/L, and 2.25 ± 1.34 ug/L, respectively (Table 1).

Given the between-group differences in the D/D, I/D and I/I ACE-1 genotypes frequency of the CAD cohort was 50%, 29%, and 21%, respectively whereas that of the healthy control cohort was 37%, 45% and 18%, respectively. Our findings indicate that the groups differed significantly in relation to the ACE-1 genotypes ($p = 0.021$). Besides, the I/D genotype turned out to be more frequent in the healthy control group, while D/D genotype was observed to be more common in the CAD cohort. In terms of ACE-1 gene allele, the frequencies of I and D alleles in both cohorts did not reveal a significant difference ($p = 0.314$). In addition, the two groups did not manifest MMP-2 gene polymorphism (Table 2-4).

As far as the relationship between ACE-1 I-D polymorphism and laboratory parameters in the CAD group is concerned, the creatinine, CRP, WBC, Hemoglobin, hsTrop and CKMB values did not correlate with genotypes (Table 3). Likewise, the findings about ACE-1 genotypes

Table 1. Baseline statistics of the groups

	CAD		Control	
	Mean±SD	Median (IQR)	Mean±SD	Median (IQR)
Age	68.26±11.83	70.00 (62-77)	39.05±17.92	35.00 (22-52.75)
Creatinine	1.13±0.60	0.96 (0.8-1.26)	0.72±0.23	0.68 (0.58-0.78)
WBC	9.79±4.36	8.84 (6.95-11.75)	10.33±9.31	9.16 (7.37-11.36)
Hb	13.14±2.22	13.05 (11.8-14.72)	12.81±1.95	12.85 (11.6-14.17)
hsTnT	0.09±0.045	0.02 (0.013-0.043)	0.008±0.009	0.006 (0.004-0.009)
CKMB	4.65±8.30	2.29 (1.54-3.93)	2.25±1.34	2.11 (1.16-3.1)

Hb, hemoglobin; hsTnT, high sensitive troponin T

WBC: White blood cell

CKMB: Creatine kinase MB

IQR: Inter Quantile Range

Table 2. Frequencies of ACE-1 insertion-deletion polymorphism and MMP-2 polymorphism in CAD and control groups

		CAD Group			Control Group			<i>*p</i>		
		n	%	Allele frequency	n	%	Allele frequency			
ACE-1 Inser- tion&Dele- tion	I/I	42	(21.00)	I	0.35	18	(18.00)	I	0.41	0.021
	I/D	58	(29.00)	D	0.65	45	(45.00)	D	0.59	
	D/D	100	(50.00)			37	(37.00)			
	wt/wt	200	(100.00)	wt	1.0	100	(100.00)	wt	1.0	
MMP-2	wt/mt	-		mt	0	-		mt	0	N/E
	mt/mt	-				-				

**p* values are derived from Chi square Test

N/E means "not estimated"

wt: wild-type

mt: mutant-type

and laboratory parameters related to lipid profile in patients in CAD group yielded no significant relationship (Table 4). By contrast, the number of patients with hypertension in the D/D genotype was significantly higher than those with the other genotypes in terms of ACE-1 genotype and comorbid diseases ($p=0.035$) (Table 5).

Discussion

Many reports in the relevant literature have dealt with the ACE gene polymorphism in patients with CAD, but these reports have come up with inconsistent results thus far. For instance, while some studies establish the D/D gene polymorphism to be a risk factor in CAD patients [16, 17], others point to the I/D gene polymorphism as a factor contributing to CAD [14]. In fact, there were cases in which some studies reported similar results between the patients and the control groups, or conversely,

some others reported that the D/D gene polymorphism is protective [17, 18].

The study by Nakai et al. [16] revealed that the ACE-1*D allele was higher in the CAD group than controls (0.58 vs. 0.42 respectively). Observed deletion polymorphisms found higher in ACE gene and it was related with ACE level, thereby increasing the CAD risk. However, no correlation was found between ACE-1 genotypes and cholesterol levels. One study, in which 171 patients with CAD and under 55 years old were compared with 134 healthy subjects with respect to gene polymorphism, reported that ACE-1 D/D genotype increased CAD risk by 2.3 times [17]. Another investigation into the effect of I/D genotype on mortality after MI suggested that D/D genotype is related with lower cardiac mortality [18]. In a study on Asian Indians by Bhatti et al. [23], D/D genotype was observed to be more common higher in the CAD patients

Table 3. ACE-1 insertion-deletion polymorphism and laboratory parameters in CAD group

	I-D Polymorphism						*p
	I/I		I/D		D/D		
	Mean±SD	Median (IQR)	Mean±SD	Median (IQR)	Mean±SD	Median (IQR)	
Creatinine	1.04±0.39	0.92 (0.79-1.17)	1.22±0.72	0.97 (0.78-1.4)	1.11±0.58	0.96 (0.82-1.22)	0.671
CRP	0.73±0.66	0.61 (0.12-1.08)	0.77±0.91	0.46 (0.13-1.12)	0.68±0.57	0.52 (0.17-1.11)	0.998
WBC	9.95±5.29	8.81 (7.3-12.06)	10.42±4.27	9.41 (7.3-12.06)	9.21±4.18	8.59 (6.74-10.69)	0.129
Hb	12.77±2.53	12.7 (11.6-14.1)	13.18±2.08	13.25(11.3-15.74)	13.26±2.15	13.15 (11.8-14.9)	0.583
hsTrop	0.133±0.67	0.019 (0.13-0.35)	0.059±0.13	0.022(0.012-0.047)	0.088±0.44	0.024 (0.013-0.04)	0.710
CKMB	4.87±10.08	1.97 (1.41-3.58)	3.53±6.08	2.21 (1.41-3.79)	4.94±8.33	2.23 (1.54-3.95)	0.538

*p values are derivated from Kruskal Wallis Test

CRP: C-reactive protein

WBC: White blood cell

Hb: Hemoglobin

hsTrop: high-sensitive troponin

CKMB: Creatine kinase MB

IQR: Inter Quartile Range

Datas are given as mean± standart deviation

Table 4. ACE-1 deletion-insertion polymorphism and lipid parameters in CAD group

	ACE 1 Deletion-Insertion Polymorphism						*p
	I/I		I/D		D/D		
	Mean±SD	Median(IQR)	Mean±SD	Median(IQR)	Mean±SD	Median (IQR)	
Total Cholesterol	198.32±43.66	194.75 (169-222)	181.40±44.75	171.50 (148-205)	194.42±49.93	190.00 (155-222)	0.082
HDL	49.16±21.38	43.50 (35.75-52)	48.42±22.85	42.00 (35-56)	48.49±20.30	43.50 (38.25-55.50)	0.722
LDL	118.15±42.18	114.80 (101-136)	102.72±41.68	99.06 (77-124)	116.57±43.92	118.00 (86-138)	0.073
VLDL	28.36±14.72	25.50 (15.75-39)	32.13±32.18	25.00 (19.7-33.25)	30.09±17.37	24.50 (16.25-55.70)	0.929
Triglyceride	127.86±58.64	107.50 (94.25-163)	137.75±69.67	117.50 (97.5-163.7)	143.50±78.89	117.50 (94.2-184)	0.673

*p values are derivated from Kruskal Wallis Test and it shows statistical analysis of genotypes

IQR: Interquartile range

Datas are presented as Mean±Standart derivation

Table 5. Genotype and comorbid disease association in CAD group

Comorbid Disease		Genotype			*p
		I/I n (%)	I/D n (%)	D/D n (%)	
CVD	Yes	38 (90.48)	56 (96.55)	92 (92.00)	0.430
	No	4 (9.52)	2 (3.45)	8 (8.00)	
COPD	Yes	36 (85.71)	52 (89.66)	90 (90.00)	0.744
	No	6 (14.29)	6 (10.34)	10 (10.00)	
DM	Yes	34 (80.95)	38 (65.52)	73 (73.00)	0.230
	No	8 (19.05)	20 (34.48)	27 (27.00)	
Hypertension	Yes	35 (83.33)	39 (67.24)	61 (61.00)	0.035
	No	7 (16.67)	19 (32.76)	39 (39.00)	
Hyperlipidemia	Yes	39 (92.86)	51 (87.93)	93 (93.00)	0.512
	No	3 (7.14)	7 (12.07)	7 (7.00)	

*p values are derived from Chi Square Test

CVD, cardiovascular disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; DM, diabetes mellitus

than the controls, but no difference was noted in terms of I/D genotype frequency, just as no correlation emerged between ACE genotypes and biochemical parameters in patients with CAD. In a similar vein, Amara et al. [24] showed that the frequency of D/D genotype remained higher in the CAD group than the control group. Including hospitalized patients in the coronary care unit and comparing these patients with the gene polymorphism with the control group, a study carried out in Turkey revealed that I/D gene polymorphism was more frequent in the patient group, while that of D/D was more recurrent in the control group [14]. However, another study in Turkey consisting of 393 patients who underwent coronary angiography did not identify the D/D genotype as a risk factor [19]. On the other hand, our study found that the frequency of D/D genotype was higher in the CAD group, whereas that of I/D was higher in the control group. In terms of genotype analysis, our findings are similar to those reported by Nakai et al. [16], Peterlin et al. [17], Fujisawa et al. [20], Bhatti et al. [23], and Amara et al. [24]. Different results were obtained from the studies conducted in our country by Eren et al. [14] and Tokgözoğlu et al. [19]. Similar to the studies by Nakai et al. [16] and Bhatti et al. [23], our study reports a lack of correlation between ACE-1 genotypes and laboratory parameters (lipid parameters and others).

Increased ACE levels in ACE gene variants or mutations or increased ACE activities on

vascular tissue is assumed to play a role in the etiopathogenesis of CAD. As a matter of fact, just as Gupta et al. [25] and Borah et al. [26] establish D/D genotype to be associated with hypertension, our study suggests that HT frequency is higher in the D/D allele group than in the other groups.

So far, some of the studies have highlighted the importance of MMP-2 involved in the CAD development. Yet these studies have mainly investigated gene expression levels, but those focusing on gene polymorphism are relatively low.

Having evaluated MMP-1, MMP-3 and MMP-9 in addition to MMP-2 and reported no correlation between them, Gaderian et al. [27] did not establish a correlation between MI and MMP-2 gene polymorphism. A study carried out in Turkey included 298 patients confirmed angiographically by pairing them with 299 healthy volunteers in terms of age and subsequently found no correlation between MMP-2 gene polymorphism and CAD development [28]. Similarly, this study reveals no correlation between CAD and MMP-2 (rs243865) gene polymorphism.

A range of limitations might have influenced the results of our study. For one thing, a subgroup analysis was not performed according to clinical parameters, such as coronary angiography findings and the severity of CAD. In addition, the fact that other factors which may constitute

risk factors for CAD have not been considered within the framework of this study could be stated as a limitation.

As a result, the clinical evidence derived from the data in this study suggests a lack of marked relation between CAD and MMP-2 (rs243865) gene polymorphism. The I/D frequency of the genotype remained higher in the healthy individuals, while D/D genotype was more frequently found in the CAD group. Finally, the patients with D/D genotype tend to bear greater risk for ischemic heart disease.

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the authors.

References

- Vasků A, Goldbergová M, Izakovicová Hollá L, et al. A haplotype constituted of four MMP-2 promoter polymorphisms (-1575G/A, -1306C/T, -790T/G and -735C/T) is associated with coronary triple-vessel disease. *Matrix Biol* 2004;22:585-591. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2003.10.004>
- Alp E, Menevse S, Tulmac M, Yilmaz A, Yalcin R, Cengel A. The role of matrix metalloproteinase-2 promoter polymorphisms in coronary artery disease and myocardial infarction. *Genet Test Mol Biomarkers* 2011;15:193-202. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2010.0113>
- Delgado Enciso I, Gonzalez Hernandez NA, Baltazar Rodriguez LM, et al. Association of matrix metalloproteinase-2 gene promoter polymorphism with myocardial infarction susceptibility in a Mexican population. *J Genet* 2009;88:249-252. <https://doi.org/10.1007/s12041-009-0035-9>
- Dhillon OS, Khan SQ, Narayan HK, et al. Matrix metalloproteinase-2 predicts mortality in patients with acute coronary syndrome. *Clin Sci (Lond)* 2009;118:249-257. <https://doi.org/10.1042/CS20090226>
- Pérez Hernández N, Vargas Alarcón G, Martínez Rodríguez N, et al. The matrix metalloproteinase 2-1575 gene polymorphism is associated with the risk of developing myocardial infarction in Mexican patients. *J Atheroscler Thromb* 2012;19:718-727. <https://doi.org/10.5551/jat.11817>
- Bostan C, Karcier S. Anjiyotensin dönüştürücü enzim geni polimorfizmi ve kardiyovasküler hastalıklar. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002;30:441-448.
- Agerholm Larsen B, Nordestgaard BG, Tybjaerg Hansen A. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease. Meta-analyses of small and large studies in whites. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:484-492. <https://doi.org/10.1161/01.atv.20.2.484>
- Lindpaintner K, Pfeffer MA, Kreutz R, et al. A prospective evaluation of an angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and the risk of ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1995;332:706-712. <https://doi.org/10.1056/NEJM199503163321103>
- Cambien F, Poirier O, Lecerf L, et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992;359:641-644. <https://doi.org/10.1038/359641a0>
- Ko YL, Ko YS, Wang SM, et al. Angiotensinogen and angiotensin-I converting enzyme gene polymorphisms and the risk of coronary artery disease in Chinese. *Hum Genet* 1997;100:210-214. <https://doi.org/10.1007/s004390050492>
- Akbulut T, Bilsel T, Uyarel H, et al. Anjiyotensin dönüştürücü enzim gen polimorfizminin erken koroner arter hastalığı gelişimindeki rolü. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2004;32:23-27.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Sleight P, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-153. <https://doi.org/10.1056/NEJM20001203420301>
- Nakahara K, Matsushita S, Matsuoka H, et al. Insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene affects heart weight. *Circulation* 2000;101:148-151. <https://doi.org/10.1161/01.cir.101.2.148>
- Eren Z, Kantarcı G, Kurt T, et al. Association of Angiotensin Converting Enzyme Polymorphism and the Risk of Myocardial Infarction in Turkish Patients. *Türkiye Tıp Dergisi* 2002;9:95-101.
- Pfohl M, Koch M, Prescod S, Haase KK, Häring HU, Karsch KR. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism, coronary artery disease and myocardial infarction. An angiographically controlled study. *Eur Heart J* 1999;20:1318-1325. <https://doi.org/10.1053/ehj.1999.1543>
- Nakai K, Itoh C, Miura Y, et al. Deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is associated with serum ACE concentration and increased risk for CAD in the Japanese. *Circulation* 1994;90:2199-2202. <https://doi.org/10.1161/01.cir.90.5.2199>
- Peterlin B, Petrovic D, Zorc M, Keber I. Deletion/insertion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene as a risk factor in the Slovenian patients with coronary heart disease. *Pflugers Arch* 2000;439:40-41. <https://doi.org/10.1007/s004240000084>
- Tokunaga S, Tsuji H, Nishiue T, et al. Lower mortality in patients with the DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene after acute myocardial infarction. *Acta Cardiol* 2001;56:351-355. <https://doi.org/10.2143/AC.56.6.2005698>

19. Tokgözoğlu SL, Alikashişoğlu M, Unsal, et al. Methylene tetrahydrofolate reductase genotype and the risk and extent of coronary artery disease in a population with low plasma folate. *Heart* 1999;81:518-522. <https://doi.org/10.1136/hrt.81.5.518>
20. Fujisawa T, Ikegami H, Shen GQ, et al. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism is associated with myocardial infarction, but not with retinopathy or nephropathy, in NIDDM. *Diabetes Care* 1995;18:983-985. <https://doi.org/10.2337/diacare.18.7.983>
21. Rigat B, Hubert C, Corvol P, Soubrier R. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). *Nucleic Acids Res* 1992;20:1433. <https://doi.org/10.1093/nar/20.6.1433-a>
22. Gonzalez Hernandez NA, Millan Guerrero RO, Ceja Espiritu G, et al. A polymorphism in the matrix metalloproteinase-2 (MMP-2-1306T>C) gene promoter is associated with high risk of ischemic stroke in hypertensive patients. *Genes Genom* 2008;30:533-540.
23. Bhatti GK, Bhatti JS, Vijayvergiya R, Singh B. Implications of ACE (I/D) Gene Variants to the Genetic Susceptibility of Coronary Artery Disease in Asian Indians. *Indian J Clin Biochem* 2017;32:163-170. <https://doi.org/10.1007/s12291-016-0588-3>
24. Amara A, Mrad M, Sayeh A, et al. Association of FV G1691A polymorphism but not A4070G with coronary artery disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018;24:330-337. <https://doi.org/10.1177/1076029617744320>
25. Gupta S, Agrawal BK, Goel RK, et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in hypertensive rural population of Haryana, India. *J Emerg Trauma Shock* 2009;2:150-154. <https://doi.org/10.4103/0974-2700.55323>
26. Borah PK, Shankarishan P, Hazarika NC, Mahanta J. Hypertension subtypes and angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphism in Indian. *J Assoc Physicians India* 2012;60:15-17.
27. Ghaderian SMH, Akbarzadeh Najar R, Tabatabaei Panah AS. Genetic polymorphisms and plasma levels of matrix metalloproteinases and their relationships with developing acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2010;21:330-335. <https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e32833ce065>
28. Alp E, Menevse S, Tulmac M, Yilmaz A, Yalcin R, Cengel A. The role of matrix metalloproteinase-2 promoter polymorphisms in coronary artery disease and myocardial infarction. *Genet Test Mol Biomarkers* 2011;15:193-202. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2010.0113>

Ethical approval: Approval was obtained from Pamukkale University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (with the Board Decision dated 06.03.2018 and numbered 17126).

Funding: This study was supported by Scientific Research Projects Coordination Unit of Pamukkale University (PAU-BAP) with the project numbered as 2018TIPF027.

Authors' contributions to the article

İ.T., A.K. and K.G. constructed the main idea and hypothesis of the study. A.K., A.Y. and R.S. developed the theory and revised the material method section. K.G., R.S. and A.Y. evaluated the data in the results section. The discussion part of the article was written by K.G., A.K, İ.T. and A.Y. reviewed and made the necessary corrections and approved the study. In addition, all authors discussed the entire study and approved its final version.

Factors affecting career choice of students in a medical faculty

Bir tıp fakültesi öğrencilerinin meslek seçimini etkileyen faktörler

Sibel Öner Yalçın, Nevzat Atalay Çelikyürek, Hande Şenol, Kamil Fatih Türker, Okan Yavuz, Mert Can Kaya, Mert Bozdağ

Gönderilme tarihi:03.06.2021

Kabul tarihi:02.07.2021

Abstract

Purpose: Career choice is a complex process where individual and environmental factors are effective. Medicine is one of occupational disciplines which is preferred most by young people who are successful in the numerical subjects in Turkey. This study was carried out to determine the factors that affect the career choices of first-year students in the faculty of medicine at a state university.

Materials and methods: The study was a descriptive cross-sectional which was performed with the participation of first-year students (n=167) between March 1, 2020 and March 30, 2020 after the ethics committee approval was obtained. Data were collected by online survey method and analyzed with SPSS 25.0 package program. We evaluated 11 factors, which we thought to be effective in the choice of medical faculty, with a 5-point Likert type scale. Descriptive statistics were expressed in numbers and percentage and numerical data were expressed in mean and standard deviation. The Mann-Whitney U test was used for comparisons. Statistical significance level was accepted as $p<0.05$.

Results: A total of 58.1% of the students participating in the study were female and 41.9% were male. The factor that was considered most important by the students in their choice of profession with a rate of 36.5% was the certainty of employment of physicians. It was followed by helping people with a rate of 53.9% and being a respected profession in the society with a rate of 53.3%. More male students than female students stated that they chose medicine because they wanted to earn more money ($p<0.05$).

Conclusion: The results of the study showed that the most important factor in choosing medical career of first-year students in medical faculty was the certainty of employment. It was followed by helping people and medicine as a respected profession.

Key words: Medical school, medical students, career choice.

Oner Yalcin S, Celikyurek NA, Senol H, Turker KF, Yavuz O, Kaya MC, Bozdog M. Factors affecting career choice of students in a medical faculty. Pam Med J 2022;15:37-44.

Öz

Amaç: Meslek seçimi, bireysel ve çevresel faktörlerin etkili olduğu karmaşık bir süreçtir. Hekimlik Türkiye'de sayısal alanda başarılı olan gençlerin en çok tercih ettiği mesleklerden biridir. Bu araştırma bir devlet üniversitesinde öğrenim gören tıp fakültesi birinci sınıf öğrencilerinin meslek tercihlerinde etkili olan faktörleri belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve yöntem: Bu araştırma etik kurul onayı alındıktan sonra (2020/07), 1 Mart 2020-30 Mart 2020 tarihleri arasında birinci sınıf öğrencilerinin (n=167) katılımıyla tanımlayıcı kesitsel olarak yapılmıştır. Veriler online anket yöntemiyle toplanmış ve SPSS 25.0 paket programı ile analiz edilmiştir. Tıp fakültesi seçiminde etkili olduğunu düşündüğümüz 11 faktör 5'li Likert tipi ölçekle değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistiklerde sayı ve yüzde, sayısal veriler için ortalama ve standart sapma, karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ kabul edilmiştir.

Bulgular: Araştırmaya katılan öğrencilerin %58,1'i kız, %41,9'u erkektir. Öğrencilerin meslek seçiminde en önemli buldukları faktör %36,5 oranında hekimlerin meslek sahibi olma garantisidir. Bunun yanında %53,9 oranında insanlara yardım etmek isteği, %53,3 oranında hekimliğin toplumda saygı duyulan bir meslek olması önemli olmuştur. Erkek öğrenciler kız öğrencilere göre daha çok para kazanmak istedikleri için hekimliği seçtiklerini belirtmiştir ($p<0,05$).

Sibel Oner Yalcin, PhD, MSc, Asist. Prof. Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Medical Ethics and History, Denizli, Turkey, e-mail: sibelemreduygu@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-6122-7087>) (Corresponding Author)

Nevzat Atalay Çelikyürek, MD, Research Assistant, Pamukkale University Faculty of Medicine, Department of Public Health, Denizli, Turkey, e-mail: atalaycelikyurek@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0001-9731-8880>)

Hande Şenol, PhD, MSc, Asist. Prof. Pamukkale University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Faculty Member, Denizli, Turkey, e-mail: handesenol@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0001-6395-7924>)

Kamil Fatih Türker, Pamukkale University Faculty of Medicine Second Class Student, Denizli, Turkey, e-mail: fatihturker@outlook.com (<https://orcid.org/0000-0003-3884-9475>)

Okan Yavuz, Pamukkale University Faculty of Medicine Second Class Student, Denizli, Turkey, e-mail: yavuzokan020@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-1403-9307>)

Mert Can Kaya, Pamukkale University Faculty of Medicine Second Class Student, Denizli, Turkey, e-mail: remixbyd55_1907_@hotmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-5838-3011>)

Mert Bozdağ, Pamukkale University Faculty of Medicine Second Class Student, Denizli, Turkey, e-mail: bozdog.mert@hotmail.com (<https://orcid.org/0000-0003-2161-4856>)

Sonuç: Bu araştırmanın sonuçlarına göre tıp fakültesi birinci sınıf öğrencilerinin hekimlik mesleğini seçmelerinde en önemli faktör meslek sahibi olma garantisidir. Bunu insanları sevmek ve hekimliğin saygın bir meslek olması takip etmektedir. Bulgularımızın hekim olmak isteyen öğrenciler, eğitimciler, politika planlayıcılar için yararlı olmasını umut ediyoruz.

Anahtar kelimeler: Tıp fakültesi, tıp öğrencileri, meslek seçimi.

Öner Yalçın S, Çelikyürek NA, Şenol H, Türker KF, Yavuz O, Kaya MC, Bozdağ M. Bir tıp fakültesi öğrencilerinin meslek seçimini etkileyen faktörler. Pam Tıp Derg 2022;15:37-44.

Introduction

Career choice is a complex process affected by many factors. Environmental factors such as coincidences, family, life conditions, cultural and socio-economic conditions of countries are usually effective in career choice, as well as individual factors such as personal areas of interest, abilities, personality traits, and value judgements [1-3]. It makes the career choice process even more difficult while taking exams like being in a race. Many young people do not have the opportunity to choose a profession based on their skills and areas of interest as it is a known fact that environmental conditions and economic difficulties significantly affect their choice of profession.

There have been many changes in the understanding and practice of medicine over time. However, medicine has always been one of the professions in which young people take an interest. Physicians are the main actors who serve to the notion of “being healthy” which is the most important value for people. In the literature, it is seen that the students who chose the profession of medicine were affected by the factors of “the desire to help people” [4-7], “the respectability of medicine” [8, 9] and “economic conditions provided by the profession” [10-13].

In Turkey, about 2 million people take matriculation exam conducted by Student Selection and Placement Centre (ÖSYM) every year [14]. In order to enroll in medical faculty of one of state universities, it is necessary to rank in the first nineteen thousand in maths as of 2019-2020 [15]. This study was performed to compare the factors of first-year students in the Faculty of Medicine, Pamukkale University, which are stated below;

a) Those influencing their choice of medical profession,

b) Those affecting the choice of medical profession together with some demographic

data.

Materials and methods

The study was a descriptive cross-sectional study. For the power analysis using G*Power 3.1 and medium effect size was considered and power was considered 85%. Thus, 146 individuals for minimum sample size were found. The study population consisted of 167 students who were in the first year in Faculty of Medicine, Pamukkale University during 2019-2020 academic year.

The study approval was obtained from the Non-Interventional Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Pamukkale University and the Dean's Office of the Faculty of Medicine.

The study data were collected via an online questionnaire provided to the students who were at home due to Covid-19 pandemic between March 15, 2020 and March 30, 2020.

1-Social-demographic characteristics questionnaire

Socidemographic characteristics questionnaire consisted of seven items questioning the age, gender, maternal and paternal education level of the students, the type of high school they graduated from, the order of preference for medical school, and the economic status of their families.

2- Factors affecting the choice of profession

The second form in our study consisted of 11 items including some expressions that were thought to be effective in choosing a medical school.

The study data were analyzed with the SPSS version 17.0 software [16]. For the descriptive statistics, non-numerical data were expressed in number and percentage, and numerical data were expressed in mean and standard deviation. We evaluated 11 factors, which we thought to be effective in the choice of medical faculty, with

a 5-point Likert type scale ranging from one (1) to five (5) according to their importance level (1=most important, 2=important, 3=uncertain, 4=not important, 5=least). The Mann-Whitney U test was used to compare the factors that would affect them. Statistical significance level considered as $p < 0.05$.

Results

Of the students participating in the study, 58.1% (n=97) were female, 41.9% (n=70) were male, and the mean age was 18.92 ± 0.97 years. A total of 45.5% of the students graduated from Science High School, 40.1% from Anatolian High School, and 14.3% from other types of high school. The mothers of the students were mostly university graduates with a rate of 37.7% (n=63) and high school graduates with a rate of 23.4% (n=39), and the fathers were university graduates with a rate of 49.7% (n=87) and high school graduates with a rate of 23.4% (n=39). It was determined that a total of 38.3% (n=64) of the students perceived their financial situation as good, 58.1% (n=97) as average, and 1.2% (n=2) as bad. A total of 94.0% (n=157) of the

students preferred medical faculty in the 1st and 2nd place in the university preference form (Table 1).

The factor that the participants found "the most important" factor in their choice of profession with a rate of 36.5% (n=61) was that physicians have professional guarantee. The "important" factors in choosing the Faculty of Medicine were willingness to help people with a rate of 53.9% (n=90), respectability of medicine with a rate of 53.3% (n=89), employment guarantee with a rate of 51.5% (n=86), and the opportunity to work independently with a rate of 35.3% (n=59). In addition, a total of 33.5% (n=56) of the participants stated that they chose medical school for their desire to earn a lot of money. The factors that the students considered insignificant in their choice of profession were having a health problem in their family or in themselves with a rate of 37.7% (n=63), guidance of teacher with a rate of 29.9% (n=50), and being impressed by their physician acquaintances with a rate of 30.5% (n=51) (Table 2). When the demographic data of the students were compared with the factors

Table 1. Demographic data of first year medical faculty students

Age	(AM±SD): 18.92±0.97
	n (%)
Gender	
Female	97 (58.1)
Male	70 (41.9)
Type of high school graduated	
Anatolian High School	67 (40.1)
Science High School	76 (45.5)
Other types of high school	24 (14.3)
Educational status of mother	
Middle School and below	50 (29.9)
High School and above	117 (70.0)
Educational status of father	
Middle School and below	28 (16.7)
High School and above	139 (83.2)
Economic status of family	
Well	68 (40.7)
Moderate	97 (58.0)
Bad	2 (1.1)
Medical school preference order	
1-2	157 (94.0)
3-5	10 (5.9)

AM±SD: Arithmetic Mean ± Standard Deviation

affecting the choice of medical school, male students found "being a physician to earn a lot of money" more important than female students ($p<0.05$). There were statistically significant differences between the types of high schools that the students graduated from and the factors affecting the choice of faculty of medicine ($p<0.05$). Anatolian high school graduates found the factors of the aspiration of family, the guidance of their teachers, and being influenced by doctors on television and films less important than those who graduated from other types of high school ($p<0.05$). The students with a good and very good level of family income suggested that they preferred medicine because it was a respected profession in the society and they considered it as a more important factor than those whose family income level was bad and very poor ($p<0.05$). Those whose fathers were with a low level of educational background considered being a physician as a more important factor due to "having health problems in their family or in themselves" compared to those whose father were with higher level of education ($p<0.05$) (Table 3).

Discussion

The results of the study showed that it was considered a "very important" factor with a rate

of 36.55 and an "important" factor with a rate of 51.5% in the career choice of medical school students that physicians have the professional guarantee (Table 2). It is necessary to take other exams after other occupational training to work in state institutions in Turkey, graduates of medical school can find jobs in state institutions just after the graduation from university. In the study by Amin et al. [17], it was suggested that the most important motivation in the choice of profession of medical students was professional guarantee. The perception that medicine is one of the most qualified area of professions that successful young people can do in countries where unemployment is common is also valid for our country.

One of the factors that the students found important with a rate of 53.9% in choosing the profession of medicine was loving people and willing to help people (Table 2). There were similar results in the literature [4, 12, 18, 19]. The choice of medical school of students to love and help people is a motivation aligned with the profession that should be appreciated [20]. We may suggest that the emphasis placed on the moral side of the professions chosen by the students who choose the profession of medicine which requires a long and compelling education will positively contribute to the success and

Table 2. Distribution of answers to the effective factors in the Faculty of Medicine of the students prefer

Factors affecting the choice of Faculty of Medicine	Most important n (%)	Important n (%)	Uncertain n (%)	Not important n (%)	Least important n (%)
1. Willingness to help people	39 (23.4)	90 (53.9)	20 (12)	12 (7.2)	6 (3.6)
2. Having job guarantee	61 (36.5)	86 (51.5)	13 (7.8)	5 (3)	2 (1.2)
3. Being respected in the society	43 (25.7)	89 (53.3)	21 (12.6)	9 (5.4)	5 (3)
4. Having health problems in my family or in me	9 (5.4)	25 (15)	40 (24)	30 (18)	63 (37.7)
5. My family's request	21 (12.6)	42 (25.1)	37 (22.2)	29 (17.4)	38 (22.8)
6. Being affected by my doctor acquaintances	11 (6.6)	37 (22.2)	33 (19.8)	35 (21)	51 (30.5)
7. Want to make a lot of money	22 (13.2)	56 (33.5)	39 (23.4)	27 (16.2)	23 (13.8)
8. Being influenced by doctors on TV and movies	8 (4.8)	38 (22.8)	43 (25.7)	37 (22.2)	41 (24.6)
9. Having the opportunity to work independently	26 (15.6)	59 (35.3)	41 (24.6)	20 (12)	21 (12.6)
10. Teacher guidance	9 (5.4)	37 (22.2)	40 (24)	31 (18.6)	50 (29.9)
11. Other factors	19 (11.4)	17 (10.2)	59 (35.3)	10 (6)	62 (37.1)

Table 3. Comparison of influential factors in choosing students of the Faculty of Medicine, with demographic data

Choice of profession affecting factors	Gender	Type of high school graduated				Economic status of the family		Medical school preference order		Educational status of mother		Educational status of father		Educational status
		Female (n=97)	Male (n=70)	Anatolian High School (n=67)	Science High School (n=76)	Others (n=24)	Very good + good (n=68)	Medium + Bad (n=99)	1-2. (n=157)	3-5. (n=10)	Middle School and Below (n=50)	High School and Above (n=117)	Middle School and Below (n=28)	
1. Factor	2.07±1.01	2.23±0.92	2.04±0.88	2.13±1.04	2.42±1.02	1.99±0.89	2.24±1.02	2.12±0.97	2.4±1.07	2.06±0.91	2.17±1	2.11±1.03	2.14±0.97	
2. Factor	1.85±0.81	1.76±0.79	1.87±0.76	1.83±0.89	1.58±0.58	1.85±0.83	1.78±0.78	1.82±0.8	1.6±0.7	1.82±0.77	1.8±0.81	1.71±0.81	1.83±0.8	
3. Factor	2.09±0.96	2.03±0.9	2.1±0.94	2.05±0.94	2±0.93	2.28±1.05*	1.9 ±0.82	2.08±0.95	1.8±0.42	1.86±0.61	2.15±1.03	1.89±0.88	2.1±0.94	
4. Factor	3.76±1.25	3.56±1.29	3.67±1.41	3.62±1.15	3.88±1.23	3.66±1.3	3.69±1.25	3.71±1.27	3.1±1.2	3.52±1.33	3.74±1.24	3.11±1.29	3.79±1.24*	
5. Factor	3.22±1.45	3±1.2	3.43±1.28*	3.13±1.39	2.25±1.07	3.09±1.44	3.15±1.3	3.19±1.34	2.1±1.2	3.14±1.26	3.12±1.4	3.11±1.17	3.13±1.39	
6. Factor	3.55±1.29	3.36±1.33	3.66±1.27	3.36±1.36	3.29±1.2	3.34 ±1.3	3.56±1.31	3.44±1.31	3.9±1.29	3.44±1.28	3.48±1.32	3.29±1.51	3.5±1.26	
7. Factor	3.02±1.23*	2.59±1.23	2.91±1.25	2.83±1.3	2.67±1.09	2.96±1.31	2.76±1.2	2.83±1.24	2.9±1.37	2.8±1.2	2.85±1.27	2.68±1.33	2.87±1.23	
8. Factor	3.37±1.2	3.41±1.25	3.67±1.24*	3.16±1.19	3.33±1.13	3.25±1.24	3.48±1.2	3.39±1.22	3.3±1.16	3.24±1.2	3.45±1.22	3.21±1.32	3.42±1.2	
9. Factor	2.63±1.2	2.81±1.28	2.88±1.25	2.59±1.3	2.58±0.93	2.72±1.29	2.7±1.2	2.67±1.21	3.3±1.57	2.58±1.05	2.76±1.3	2.57±1	2.73±1.28	
10. Factor	3.54±1.28	3.34±1.27	3.73±1.26*	3.37±1.28	2.96±1.12	3.44±1.35	3.46±1.22	3.45±1.26	3.5±1.51	3.34±1.15	3.5±1.32	3.5±1.2	3.45±1.29	
11. Factor	3.51±1.42	3.43±1.33	3.58±1.43	3.36±1.34	3.54±1.35	3.51±1.41	3.44±1.36	3.5±1.36	3±1.56	3.42±1.36	3.5±1.39	3.25±1.4	3.52±1.37	

Results are expressed as arithmetic mean ± standard deviation. α: Mann Whitney U test; β: Kruskal Wallis Variance Analysis; * p<0.05

being happy in both education life and work life.

The respectability of medicine has been an important factor with a rate of 53.3% in career choice. The first values that come to mind as a socially attributed medical profession are usually that it is a respectable profession, as well as being economically satisfactory [11, 12, 21, 22]. In the study conducted by Draper and Louw on medical students, it was suggested that the society's description of medicine as a very noble and respected profession was effective in students' career choice [8]. In our country, the first answer to the question of "what do you want to be when you grow up?" is usually "I want to be a doctor". Therefore, students entering faculty of medicine consider themselves individually successful as a result of exams, as well as stepping into a satisfactory profession in many ways according to the perspective of the society.

The factors that students consider to be the most insignificant in choosing medical school were "having a health problem in the family or in themselves", "guidance by teachers" and "being impressed by their doctor acquaintances" (Table 2). In Tiwari's study, it was observed that some students were impressed by their relatives who were physicians [12]. In the present study, it was not questioned whether the students had a physician relative or not, but it was understood that they chose medicine by their own will rather than guidance of teacher or other external factors (Table 2). Most of the participating students (n=143) were graduates of Science and Anatolian High Schools entered by an exam. The students who also scored better than other students in the university entrance exam may have been more free to make their own decisions about choosing a profession. The fact that a total of 94.0% of the students chose medical faculty in their 1st and 2nd place in the university preference form shows that they were determined to become a physician. However, families played an important role with a rate of 25.1% in the choice of medical school. In the literature, there are studies with results that family influence was higher. For example, families were effective in their children's choice of medical faculty with a rate of 38.2% in the study by Al Hemiary et al. [23] and with a rate of 87% in the study by Saad et al. [24]. In countries where traditional values are effective, families can be more effective in career choice of their children. The reason behind this attitude

is that families direct their successful children to the medical school against the danger of unemployment; therefore, they want to ensure dignity and to economically guarantee them.

A total of 58.1% of the students participating in the study were female and 41.9% were male. More male students than female students stated that they chose medicine because they wanted to earn more money; the girls found this factor less important compared to the boys. In the literature, there are studies showing that men care more about prestige, social status and economic reasons compared to women when choosing medical school [4, 25-28]. In the study by Neittaanmäki et al. [29], more female physicians than male physicians stated that they chose the profession to help people, and it was found that men were more interested in the prestige and the economic aspects of the profession. In the study by Hyppölä et al. [21], men similarly stated that they chose to become physicians because it was a highly-paid and high-status profession. This may be due to the gender role put on men in making money. Most of the students (58.0%) participating in the present study were children of middle-income families. The students with a good and very good level of family income suggested that they preferred medicine because it was a respected profession in the society and they considered it as a more important factor than those whose family income level was bad and very poor ($p<0.05$). According to the students, "being a doctor" may be considered and preferred as a profession that ensures the continuity of prestige and economic conditions in the society.

The results of the study suggest that the most important factor for first-year students in the faculty of medicine at a state university in Turkey while choosing medical profession is the guarantee of employment. In addition, loving people and the fact that medicine is a respected profession were also effective in choosing a medical school. Male students were found to be more interested in the economic aspects of medicine than female students. We hope our findings provide useful information for students, academicians and policy makers who want to become physicians.

Limitations

This study was conducted in a single faculty and in a single classroom with a small sample

size. Further studies should be done on larger populations in other medical faculties, and other motivations and reasons of young people who want to become physicians should be identified.

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the authors.

References

1. Brown D. The role of work and cultural values in occupational choice, satisfaction, and success: A theoretical statement. *J Counsel & Dev* 2002;80:48-56. <https://doi.org/10.1002/j.1556-6678.2002.tb00165.x>
2. Yang E, Wong SC, Hwang M, Hwang M, Heppner MJ. Widening our global view: The development of career counseling services for international students. *J Career Dev* 2002;28:203-213. <https://doi.org/10.1177/089484530202800305>
3. Razon N. Meslek seçimi ve mesleğe yönelme. *Eğitim ve Bilim* 1983;8:23-31.
4. McManus IC, Livingston G, Katona C. The attractions of medicine: the generic motivations of medical school applicants in relation to demography, personality and achievement. *BMC Med Educ* 2006;6:1-15. <https://doi.org/10.1186/1472-6920-6-11>
5. Cansever Z, Avşar ÜZ, Acemoğlu H, Çayır Y, Avşar Ü. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi birinci sınıf öğrencilerinin tıp fakültesini tercih nedenleri ve tıp eğitiminden beklentileri. *Konuralp Tıp Dergisi* 2014;6:17-21. <https://doi.org/10.18521/kt.40135>
6. Alper Z, Özdemir H. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesini tercih eden öğrencilerin kimi sosyo-demografik özellikleri ve mesleğe bakış açıları. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004;30:93-96.
7. Tımbıl S, Özcan S, Velipaşaoğlu S, Gürsel Y, Taşkıran C, Musal B. Tıp eğitimine yeni başlayan öğrencilere yönelik durum değerlendirme çalışması: iki yıla ait verilerin karşılaştırması. *Tıp Eğitimi Dünyası* 2007;26:1-11.
8. Draper C, Louw G. What is medicine and what is a doctor? Medical students' perceptions and expectations of their academic and professional career. *Med Teach* 2007;29:100-107. <https://doi.org/10.1080/01421590701481359>
9. Shahab F, Hussain H, Inayat A, Shabab A. Attitudes of medical students towards their career- perspective from Khyber-Pukhtunkhwa. *J Pak Med Assoc* 2013;63:1017-1020.
10. Bozgeyikli H, Derin S, Toprak E. Üniversite öğrencilerinin mesleki değer algıları. *Uluslararası Güncel Eğitim Araştırmaları Dergisi* 2016;2:139-156.
11. Girasek E, Molnár R, Eke E, Szocska M. The medical career choice motivations -results from a Hungarian study. *Central European J Med* 2011;6:502-509. <https://doi.org/10.2478/s11536-011-0034-0>
12. Tiwari R, Jain V, Arya R, Dwivedi S, Shrivastava D, Tiwari S. A study to assess the perceptions of first year medical students for choosing medical school as a career. *Int J Res Med Sci* 2016;4:2649-2655. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20161926>
13. Ceylan E, Cinsler BB, Soytürk S, Şengün T, Erbay H. Bir tıp fakültesi öğrencilerinin meslek tercihinde etkili olan faktörler. *J Med Educ Inform* 2017;3:02-12.
14. Yükseköğretim Bilgi Yönetim Sistemi. Erişim adresi: <https://istatistik.yok.gov.tr/>. Erişim tarihi 05 Temmuz 2020
15. Yükseköğretim Kurulu. Erişim adresi: <https://www.yok.gov.tr/>. Erişim tarihi 08 Temmuz 2020
16. IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.
17. Amin Z, Tani M, Eng KH, Samarasekara DD, Huak CY. Motivation, study habits, and expectations of medical students in Singapore. *Med Teach* 2009;31:560-569. <https://doi.org/10.3109/01421590903193554>
18. Sulong S, McGrath D, Finucane P, Horgan M, O'Flynn S, O'Tuathaigh C. Studying medicine-a cross-sectional questionnaire-based analysis of the motivational factors which influence graduate and undergraduate entrants in Ireland. *JRSM Open* 2014;5:1-8. <https://doi.org/10.1177/2042533313510157>
19. Gąsiorowski J, Rudowicz E, Safranow K. Motivation towards medical career choice and future career plans of Polish medical students. *Adv Health Sci Educ Theory Pract* 2015;20:709-725. <https://doi.org/10.1007/s10459-014-9560-2>
20. Kusrkar R. Motivation in medical students: a PhD thesis report. *Perspect Med Educ* 2012;1:155-157. <https://doi.org/10.1007/s40037-012-0016-1>
21. Hyppölä H, Kumpusalo E, Neittaanmäki L, et al. Becoming a doctor--was it the wrong career choice? *Soc Sci Med* 1998;47:1383-1387. [https://doi.org/10.1016/S0277-9536\(98\)00208-1](https://doi.org/10.1016/S0277-9536(98)00208-1)
22. Goel S, Angeli F, Dhirar N, Singla N, Ruwaard D. What motivates medical students to select medical studies: a systematic literature review. *BMC Med Educ* 2018;18:1-10. <https://doi.org/10.1186/s12909-018-1123-4>
23. Al Hemiary N, Al Nuaimi AS, Al Saffar H, Randall I. Why people apply to medical school in Iraq?. *J Med Educ Curric Dev* 2017;4:1-5. <https://doi.org/10.1177/2382120517726997>
24. Saad SMA, Fatima SM, Faruqi AA. Students' views regarding selecting medicine as a profession. *J Pak Med Assoc* 2011;61:832-836.
25. Wierenga AR, Branday JM, Simeon DT, Pottinger A, Brathwaite B. Motivation for and concerns about entering a medical programme. *West Indian Med J* 2003;52:304-310.

26. Millan LR, Azevedo RS, Rossi E, De Marco OLN, Millan MPB, de Arruda PCV. What is behind a student's choice for becoming a doctor?. Clinics (Sao Paulo) 2005;60:143-150. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322005000200011>
27. Özcan S, Karademir S, Velipaşaoğlu S, Gürsel Y, Taşkıran C, Musal B. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimine yeni başlayan öğrencilere yönelik durum değerlendirme çalışması. Tıp Eğitimi Dünyası 2006;23:12-18.
28. De Conick M, Bergeron P, Bourbonnais R. Woman physicians in Quebec. Social. Soc Sci Med 1997;44:1825-1832. [https://doi.org/10.1016/S0277-9536\(96\)00292-4](https://doi.org/10.1016/S0277-9536(96)00292-4)
29. Neittaanmäki L, Luhtala R, Virjo I, et al. More women enter medicine: young doctors' family origin and career choice. Med Educ 1993;27:440-445. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2923.1993.tb00298.x>

Acknowledgments: The authors are grateful to the students who participated in the study.

Ethics committee approval: The study approval was obtained from the Non-Interventional Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Pamukkale University (date: 01.12.2020 and number: 2020/07).

Author contribution

S.Ö.Y. constructed the main idea and hypothesis of the study. S.Ö.Y., K.F.T., O.Y., M.C.K. and M.B. developed the theory and organized the material method section. N.A.Ç. and H.Ş. analyzed the data in the results section. The discussion section of the article was written by S.Ö.Y., K.F.T., O.Y., M.C.K., M.B. and S.Ö.Y. reviewed, made the necessary corrections, and approved. Also, all authors discussed the whole study and approved its final version.

Dev meningiomlar: 40 olgunun detaylı analizi

Giant meningiomas: a detailed analysis of 40 cases

Özgür Öcal, Gökhan Kurt

Gönderilme tarihi:12.01.2021

Kabul tarihi:17.08.2021

Öz

Amaç: Çapı 6 santimetreden (cm) büyük meningiomlar dev meningiomlar olarak isimlendirilir. Bu çalışmada cerrahi uyguladığımız 40 dev meningiom olgusunun klinik, patolojik ve radyolojik özellikleri ile tedavi yaklaşımlarını tartıştık.

Gereç ve yöntem: 2015-2019 yılları arasında çapı 6 cm'den büyük olan ve patolojik tanısı meningiom olarak rapor edilen hastalar yaş, cinsiyet, lokalizasyon, semptom ve bulgular, tedavi, takip süresi, nüks, morbidite ve mortalite açısından incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmada toplam 40 vaka olup, vakaların 30 tanesi (%75) kadın, 10 tanesi ise (%25) erkek cinsiyette idi. Ortalama yaş $55,7 \pm 7,33$ (ortalama \pm Standart Sapma-SS) (min:39, maks:72) olarak saptandı. En sık konveksite yerleşimiydi (13 hasta, %32). En sık semptom %42,5 ile baş ağrısıydı. Hastaların 7'sinde (%17,5) Simpson Evre I, 16 hastada (%40) Evre II, 2 hastada (%5) Evre III ve 15 hastada ise (%37,5) Evre IV cerrahi rezeksiyon uygulandı. Patolojik tanı 32 olguda (%80) Evre I, 6 olguda (%15) Evre II ve 2 olguda ise (%5) Evre III meningiom olarak raporlandı. Hastaların ortalama takip süresi $22 \pm 5,24$ (min:12, maks:44), nüks oranı %7,5 oranında görüldü. Serimizde morbidite %30, mortalite %0 olarak saptandı.

Sonuç: Tümörün mevcut lokalizasyonu ve boyutu total rezeksiyon oranını, mortalite ve morbiditeyi önemli oranda etkilemektedir. Dev meningiomların yönetiminde cerrahi tedavi esas olup, dikkat ve deneyim gerektiren özellikli bir tedavi şeklidir.

Anahtar kelimeler: Meningiom, dev, gamma knife, cerrahi.

Öcal Ö, Kurt G. Dev meningiomlar: 40 olgunun detaylı analizi. Pam Tıp Derg 2022;15:45-58.

Abstract

Purpose: Meningiomas greater than 6 centimetres (cm) are called giant meningiomas. This report discussed the surgical clinical, pathological and radiological features of 40 cases with giant meningiomas.

Materials and methods: Patients radiologically and pathologically diagnosed with giant meningiomas between 2015-2019 were retrospectively evaluated in terms of the age, gender, localization of the lesion, symptoms and signs, treatment, follow-up, recurrence, morbidity and mortality.

Results: A total of 40 cases were enrolled in the study. Thirty cases (75%) were female, and 10 (25%) were male gender. The mean age of patients was 55.7 ± 7.33 (mean \pm Standard deviation-SD) (min:39, max:72). The most common localization of lesions was convexity, with a rate of 32% (13 patients). The most common symptom was headache, with a rate of 42.5%. In 7 patients (17.5%) Simpson Grade I, in 16 patients (40%) Simpson Grade II, in 2 patients (5%) Simpson Grade III and 15 patients (37.5%), Simpson Grade IV surgical resection were performed. Pathological diagnoses were reported as Grade I meningioma in 32 patients (80%), Grade II in 6 patients (15%) and Grade III in 2 patients (5%). The mean follow-up period was 22 months (min:12, max:44), the recurrence rate was 7.5%. In our series, the rates of morbidity and mortality were 30% and 0%, respectively.

Conclusion: This study demonstrated that the localization and the size of the tumour significantly influence the total resection rate, mortality and morbidity. Surgical treatment of giant meningiomas requires attention and experience and is essential in the management.

Key words: Meningioma, giant, gamma knife, surgery.

Ocal O, Kurt G. Giant meningiomas: a detailed analysis of 40 cases. Pam Med J 2022;15:45-58.

Giriş

İlk olarak 1614 yılında Felix Plater tarafından tanımlanan meningiomların ilk cerrahisi Antoine Louis tarafından gerçekleştirilmiştir [1]. Meningiomların %90'ı intrakranial yerleşimlidir ve primer beyin tümörlerinin %20'sini oluşturmaktadır. Yaş, kadın cinsiyet, kafa travması ve radyoterapi bilinen risk faktörleridir. Meningiomların primer tedavisi cerrahi total rezeksiyon veya radyocerrahidir. Tümörün boyutu, yerleşimi, çevre nörovasküler dokular ve kemik ile ilişkisi, histopatolojik evresi ve rezidü tümör varlığı morbidite ve mortaliteyi etkileyen en önemli faktörlerdir [2].

Gelişen görüntüleme yöntemleri sayesinde daha küçük boyutlarda erken tanı almakta ve bu nedenle dev meningiomlar daha az görülmektedir.

Bu çalışmada amacımız 2015-2019 yılları arasında dev intrakranial meningiom nedeniyle opere ettiğimiz hastaların klinik, patolojik ve radyolojik özellikleri ile takip sonuçlarını ve tedavi yaklaşımlarını literatür eşliğinde tartışmaktır.

Gereç ve yöntem

2015-2019 yılları arasında, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği'nde operasyon uygulanan tüm meningiom tanılı hastalar retrospektif olarak tarandı. Operasyon öncesi elde edilen radyolojik ölçümlerde lezyon boyutu 6 cm ve üzeri olan hastalar çalışmaya dahil edildi [1]. Bu hastalar yaş, cinsiyet, lezyonun yeri, bulgu, tedavi şekli, nüks olup olmadığı, nüks var ise süresi, Gama kufe radyocerrahi uygulanıp uygulanmadığı, morbidite ve mortalite oranlarına göre incelendi. Patolojik tanısı meningiom olmayan ve lezyon boyutu 6 cm'den küçük olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Rezidü olup olmadığı operasyon notlarından ve postoperatif ilk 24 saat içinde çekilen kontrastlı beyin manyetik rezonans görüntüleri (MRG) değerlendirilerek belirlendi. Bunun için Simpson evrelemesi kullanıldı. Simpson Evre I ve II total rezeksiyon, Evre III subtotal rezeksiyon ve Evre IV parsiyel rezeksiyon olarak kabul edildi [3].

Bulgular

Çalışmada toplam 40 vaka olup, vakaların 30 tanesi (%75) kadın, 10 tanesi ise (%25)

erkekti. Tüm hastaların yaşı (ortalama \pm Standart Sapma-SS) $55,7 \pm 7,33$ (39-72) iken, bu ortalama kadınlarda $58 \pm 6,49$ (56-71), erkeklerde $48 \pm 7,41$ (39-72) olarak saptandı (Tablo 1). En sık başvuru şikâyeti 17 (%42,5) hastada baş ağrısı idi.

Birden fazla şikâyet ile başvuranların baş ağrısına ek olarak; 7 (%17,5) hastada görme problemleri, 3 (%7,5) hastada güç kaybı, 4 (%10) hastada nöbet geçirme, 4 (%10) hastada işitme problemleri, 3 (%7,5) hastada baş dönmesi ve dengesizlik şikâyetleri görüldü. 3 hasta asemptomatik olup travmadan hemen sonra yapılan görüntülemelerde dev meningiom rastlantısal olarak saptandı. Nöbetle başvuran hastaların 3'ü konveksite, biri parasagittal yerleşimli idi.

Hemiparezi/hemihipoestezi konveksite yerleşimli olgularda, işitme problemleri ise pontoserebellar köşe (PSK) yerleşimli hastalarda görüldü. Bulanık görme ve görme keskinliğinde azalma şikâyeti olan hastalarda ise meningiomlar sfenoid kanat, sfenoorbital, olfaktör oluk ve tuberkulum sella yerleşimli idi.

En sık yerleşim yeri olarak konveksite meningiomu ile başvuran 13 hasta (%32,5) vardı. Ayrıca 6 (%15) parasagittal, 6 (%15) PSK, 4 (%10) sfenoid kanat, 2 (%5) olfaktör oluk, 3 (%7,5) sfenoorbital, 3 (%7,5) tuberkulum sella, 2 (%5) petroklival, 1 (%2,5) foramen magnum yerleşimli dev meningiom saptandı (Tablo 1). Kavernöz sinüs invazyonu saptanan altı hastanın birinde tuberkulum sella, birinde olfaktör oluk, birinde sfenoorbital ve üçünde sfenoid kanat invazyonu mevcuttu. Parasagittal yerleşimli olan bir hastada da süperiyor sagittal sinüs invazyonu mevcuttu.

Hastaların hepsine cerrahi tedavi uygulandı. Postoperatif ilk 24 saat içinde çekilen kontrastlı beyin MRG bulguları ve operasyon notlarına dayanarak 7 (%17,5) hastada Simpson Evre I, 16 (%40) hastada Evre II, 2 (%5) hastada Evre III, 15 (%37,5) hastada ise Evre 4 cerrahi rezeksiyon uygulandı (Tablo 1). Total cerrahi rezeksiyon oranının %57,5 (Evre I ve II) olduğu görüldü. Evre IV rezeksiyon yapılan hastalar incelendiğinde; 6 olguda PSK yerleşimli olduğu, 3 olguda sfenoid kanat, 2 olguda petroklival alanda ve birer olguda ise olfaktör oluk, tuberkulum sella, sfenoorbital ve parasagittal yerleşimli dev meningiom varlığı görüldü.

Tablo 1. Hastaların demografik verileri, lezyona yönelik karakteristik özellikler, uygulanan tedavi yöntemleri ve takip süreleri

Hastalar	Yaş/Cinsiyet	Lokalizasyon	Sempton & Bulgular	Pre-op nörolojik durum	Simpson Evre	DSÖ Patolojik Evre	Operasyon sonrası nörolojik durum	Rx/GK	Takep (ay)
1	68/ K	OO	Anosmi, baş ağrısı	Anosmi	II	I	Anosmi	-	24
2	50/ K	OO	Sağda görme kaybı, baş ağrısı	Sağ göz amoretik, Sol göz 4/10	IV	I	Sağ göz amoretik, Sol göz 4/10	GK	12
3	37/ K	FM	Baş ağrısı, dengesizlik	Tandem yürüyüşü bozuk bozuk, anizokori	III	I	Tandem yürüyüşü bozuk, anizokori, geçici alt kraniyal bulguları	-	18
4	69/ K	TS	Genel durum bozukluğu	Sağ göz 2/10, sol amoretik	II	I	Bilateral amoretik	-	40
5	50/ K	TS	Şikâyet yok	Defisit Yok	IV	II	Defisit Yok	GK	20
6	54/ K	TS	Sol gözde bulanık görme	Sağ 4/10	II	I	Sağ 2/10	-	18
7	48/ K	PK	Baş ağrısı, yutma güçlüğü	Alt kraniyal sinirlerin tutulumu	IV	I	Alt kraniyal sinir defisiti	-	24
8	46/ K	PK	Yüzde uyuşma	Trigeminal hipoestezi	IV	I	6. kraniyal sinir tutulumu, HB III	-	12
9	36/ K	SPK	Baş ağrısı, işitme azlığı	Sağ GR Gr 3	IV	I	Sağ GR Gr 3	-	20
10	50/ K	SPK	Baş ağrısı, işitme azlığı	Sol GR Gr 3	IV	I	Sol GR Gr 4, 6. kraniyal sinir tutulumu	GK	44
11	68/ K	SPK	Solda işitme kaybı	Sol GR Gr 5	IV	I	Sol GR Gr 5	-	18
12	58/ K	SPK	Baş ağrısı, yüzde kayma, sağda güçsüzlük	Sol GR Gr 2, HB Gr 2, Sağ hemiparezi	IV	I	Sol GR Gr 4, Sol HB Gr 4	GK	36
13	48/ K	SPK	İşitme azlığı, solda güçsüzlük	Sağ GR Gr 2, HB Gr 1, Sol hemiparezi	IV	II	Sağ GR Gr 4, HB Gr 4	GK	40
14	23/ E	SPK	İşitme kaybı, Yüzde kayma	Sol GR Gr 4, HB Gr 2	IV	II	Sol GR Gr 5, Sol HB Gr 5	GK	36
14	17/ E	SO	Egzofthalmos, görmede azalma	Sağ 6. kraniyal sinir paralizisi	IV	I	Sağ 6. kraniyal sinir tutulumu	GK	18
16	44/ K	SO	Sol gözde görme kaybı	Sol amoretik	II	I	Sol göz amoretik	-	24
17	61/ K	SO	Sol gözde görme kaybı	Sol gözde 2/10 görme	III	I	Sol gözde 2/10 görme	-	28

18	55/K	SK	Baş ağrısı, dengesizlik	Defisit yok	II	I	Sağ gözde 3/10 görme	-	30
19	57/K	SK	Sol gözde görme kaybı	Solda 6/10 görme	IV	II	Solda 6/10 görme	GK	24
20	83/K	SK	Baş ağrısı, Sağ göz felci	Sağ gözde oftalmopleji	IV	I	Sağ gözde oftalmopleji	-	12
21	44/E	SK	Baş ağrısı, sol gözde görme kaybı	Sol gözde oftalmopleji	IV	I	Sol gözde oftalmopleji	GK	30
22	68/E	PS	Baş dönmesi dengesizlik	Defisit Yok	II	I	Defisit yok	-	20
23	54/E	PS	Nöbet	Defisit Yok	II	I	Defisit Yok	-	24
24	48/K	PS	Baş ağrısı	Romberg (+)	II	III	Romberg (+)	Rt	24
25	67/K	PS	Dizartri, solda güçsüzlük	Dizartri (+), Solda 1/5 hemiparezi	II	III	Dizartri, Solda 1/5 hemiparezi	Rt	30
26	52/K	PS	Baş ağrısı, unutkanlık	Defisit Yok	IV	I	Defisit Yok	GK	30
27	64/K	PS	Sağ ayakta kasılma	Defisit Yok	II	I	Defisit Yok	-	18
28	65/E	K	Sağ tarafta uyuşma	Defisit Yok	I	I	Dizartri, sağ 2/5 hemiparezi	-	18
29	22/E	K	Sağ tarafta kuvvetsizlik	Sağ 3/5 hemiparezi	I	I	Sağ 4/5 hemiparezi	-	24
30	67/E	K	Sol bacadaki güçsüzlük	Sol altta 4/5 monoparezi	I	I	Sol altta 4/5 monoparezi	-	12
31	57/E	K	Sağ kolda titreme	Esansiyel tremor	I	I	Esansiyel tremor	-	18
32	48/K	K	Baş ağrısı	Defisit Yok	II	I	Defisit Yok	-	18
33	86/E	K	Nöbet	Defisit Yok	II	I	Defisit Yok	-	12
34	37/K	K	Baş ağrısı	Defisit Yok	I	I	Defisit Yok	-	24
35	42/K	K	Baş ağrısı	Defisit Yok	II	I	Defisit Yok	-	18
36	61/K	K	Baş ağrısı	Defisit Yok	I	I	Defisit Yok	-	18
37	59/E	K	Şikâyet yok	Defisit Yok	II	I	Defisit Yok	-	18
38	66/K	K	Şikâyet yok	Defisit Yok	II	II	Defisit Yok	-	18
39	56/E	K	Nöbet	Sol gözde 2/10 görme	II	I	Sol gözde 2/10 görme	-	18
40	64/K	K	Nöbet	Defisit Yok	I	II	Defisit Yok	-	30

FM: Foramen magnum, GK: Gamma Knife, GR: Gardner/Robertson, Gr: Grade, HB: House-Brackmann, K: Konveksite, OO: Olfaktör oluk, PK: Petroklival, PS: Parasagittal, SK: Sfenoid kanat, SO: Sfenoorbital, SPK: Serebellopontin köşe, TS: Tuberkulum sella

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırmasına göre 32 (%80) hastada Evre I, 6 (%15) hastada Evre II, 2 (%5) hastada ise Evre III malign meninjiom rapor edildi (Tablo 1).

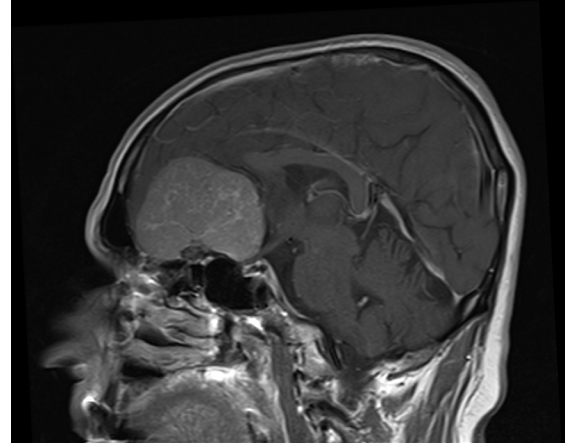
Hastaların operasyon sonrası takip süresi (ortalama±SS) 22,5±5,24 (min:12, maks:44) aydır (Tablo 1). Takiplerde 3 olguda (%7,5) nüks görüldü. Simpson Evre IV rezeksiyon yapılan 10 hastaya Gamma Knife, Evre II rezeksiyon yapıp malign meninjiom tanısı alan 2 hastaya ise radyoterapi uygulandı. Gamma Knife tedavisi tek fraksiyon, tümör kenarına %50 izodozda, 12-16 Gy olarak uygulandı. Takip süresinin kısmen kısa olması, rezidü ve/veya nüks olgularında uygulanan Gamma Knife ile tümör boyutunun kontrol altına alınamaması nedeniyle serimizde sadece 1 hasta re-opere edildi.

Konveksite yerleşimli 13 vakanın 6 tanesi kadın, 7 tanesi erkekti. Yaş ortalaması 56,1, ortalama takip süresi ise 18,9 aydır. Yerleşim yerlerine göre 5 frontal, 2 pariyetal, 1 temporal, 1 oksipital, 2 fronto-pariyetal, 1 pariyeto-oksipital, 1 fronto-temporal yerleşim görüldü. Hastaların 11'inde DSÖ Evre I, 2 hastada Evre II meninjiom saptandı. Hastaların 6 tanesinde Simpson Evre II, 7 hastada Simpson Evre I cerrahi uygulandı. Hemiparezisi olan 2 hastada da postoperatif erken muayene bulgularında 4/5'ten 2/5'e geçici gerileme oldu. 1 hastada dizatri ortaya çıktı. Takiplerde hastaların hiçbirinde nüks saptanmadı.

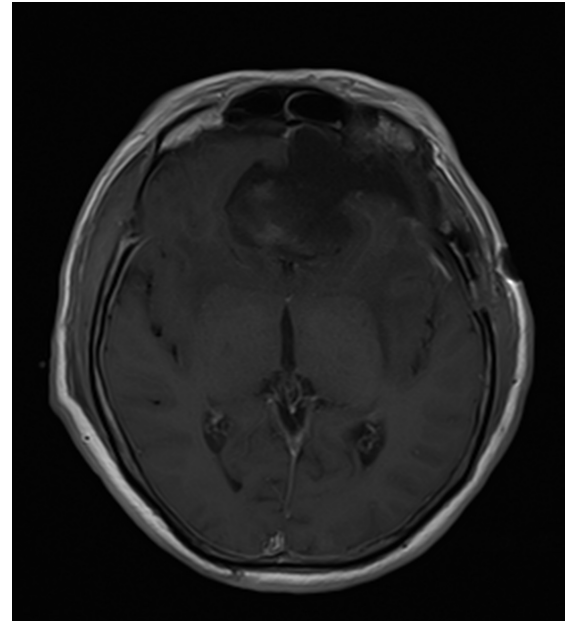
Parasagittal yerleşimli dev meninjiomu olan altı hastadan ikisi erkek dördü kadındı. Yaş ortalaması 58,8, ortalama takip süresi 24,3 aydır. Hastaların 4 tanesinde meninjiom parasagittal bölgenin ön 1/3, 2 hastada ise ön-orta 1/3 kısmında yerleşmişti. Simpson Evre II rezeksiyon yapılan hastalardan birinde DSÖ Evre III meninjiom saptanıp radyoterapi verildi ve 24. ayda nüks saptanmadı. DSÖ Evre III meninjiom saptanan diğer hastaya da postoperatif radyoterapi verildi fakat 30. ayda nüks saptandı. Hastaların birine sinüs invazyonu nedeniyle Simpson Evre IV rezeksiyon yapıldı ve rezidü için Gamma Knife verildi. 30. ay takibinde sinüs ve komşuluğundaki rezidü boyutlarında değişiklik saptanmadı. Diğer 3 hastaya da Simpson Evre II rezeksiyon yapıldı. Sırasıyla 20, 24 ve 18. aylarında nüks olmaksızın takipleri devam etmektedir.

Olfaktör oluk meninjiomu olan iki kadın hasta vardı. Yaş ortalaması 59, ortalama

takip süresi 18 aydır. İkisinde de baş ağrısı şikâyetlerine ek olarak birinde anosmi, diğerinde ise bulanık görme şikâyeti vardı. Yaşı 68 olan hastada Simpson Evre II rezeksiyon yapıldı ve patolojisi Evre I meninjiom olarak rapor edildi (Resim 2-4). Hastada 24. ayda nüks saptanmadı ve ek nörolojik defisit gelişmeden takip ediliyor. Yaşı 50 olan kadın hastada anterior serebral arteri sarmış dev olfaktör oluk meninjiomu aynı zamanda kavernoöz sinüsü de invaze etmişti. Subtotal rezeksiyon yapılan hastada postoperatif yeni nörolojik defisit gelişmedi. Evre I meninjiom tanısı alan hastanın rezidü lezyonu için Gamma Knife uygulandı. Hasta postoperatif 12. ayda tümör boyutlarında değişiklik olmaksızın takip edilmektedir.



Resim 2. Olfaktör oluk meninjiomu T1-kontrastlı sagittal MRI görüntüsü (preoperatif)



Resim 3. Olfaktör oluk meninjiomu T1-kontrastlı aksiyel MRI görüntüsü (postoperatif)



Resim 4. Olfaktör oluk meningiomu T1-kontrastlı sagittal MRI görüntüsü (postoperatif)

Hastaların birinde baş ağrısı, dengesizlik şikayetleri olması üzerine yapılan tetkiklerde foramen magnum yerleşimli dev meningiom saptandı. Simpson Evre III rezeksiyon yapıldı ve histopatolojik tanı Evre I meningiom olarak raporlandı. Postoperatif geçici alt kraniyal sinir paralizisi gelişen hastanın 18. ayında nüks saptanmadı.

Tüberkulum sella meningiomu saptanan üç kadın hastanın yaş ortalaması 57,6 olup, ortalama takip süresi 26 aydır. Kavernoöz sinüse invazyon gösteren dev tüberkulum sella meningiomu saptandı. Hastaya Simpson Evre IV rezeksiyon yapıldı. Patolojik tanı Evre II meningiom olarak raporlanan hastaya Gamma Knife uygulandı. 20. ayda kitle boyutlarında değişiklik olmadan takip edilmektedir. Diğer 2 hastada da Simpson Evre II rezeksiyon yapıldı ve her iki hastada da nüks saptanmadı.

Petroklival dev meningiomu olan iki kadın hasta vardı. Yaş ortalaması 47, ortalama takip süresi ise 18 aydır. Birinci hastada Simpson Evre IV rezeksiyon yapıldı. Postoperatif alt kraniyal sinir defisiti belirginleşen hastanın 24 aylık takibinde rezidü kitle boyutunda milimetrik büyüme saptandı. Diğer hastada ise yine Simpson Evre IV rezeksiyon yapıldı. Postoperatif 6. ve 7. kraniyal sinir paralizisi ortaya çıkan hasta 12. ayda tümör boyutları stabil olarak takip edilmektedir.

Vakaların altısında pontoserebellar köşe dev meningiomu saptandı. Hastaların 5'i kadın,

1'i erkek idi. Yaş ortalaması 47,1, ortalama takip süresi 32,3 aydır. Hastalara suboksipital retrosigmoid yolla Simpson Evre IV rezeksiyon yapıldı. Hastaların ikisinde DSÖ Evre II, 4 hastada Evre I meningiom raporlandı. Simpson Evre IV rezeksiyon uygulananlarda postoperatif Gamma Knife uygulandı. Hastaların dört tanesinde Gardner ve Robertson [4], evrelemesinde gerileme gözlenirken, 3 hastanın mevcut fasiyal paralizisinde kötüleşme gözlemlendi. Bir hastada 6. sinir paralizisi ortaya çıkarken, 2 hastada fasiyal paralizisi ortaya çıktı. Gamma knife tedavisi uygulanan 1 hastada işitme fonksiyonlarında gerileme, 1 hastada ise fasiyal paralizide kötüleşme gözlemlendi. Tüm hastaların 36. ay kontrollerinde Gamma knife ile rezidü tümör boyutu kontrolü sağlandı.

Serimizde sfenoorbital yerleşimli 2'si kadın, 1'i erkek toplam 3 dev meningiom mevcuttur (Tablo 1, 2). Ortalama takip süresi 23,3 ay, yaş ortalaması ise 40,6 yıldır. Hastaların hepsinde ipsilateral gözde total görme kaybı vardı. Orbitozigomatik osteotomi ile birlikte fronto-orbital kraniyotomi kullanılarak Simpson Evre II, III ve IV rezeksiyon uygulandı. Kavernoöz sinüs invazyonu nedeniyle Simpson Evre IV rezeksiyon yapılan hastaya Gamma knife uygulandı. Hastaların hiçbirinde tümör progresyonu ve nörolojik kötüleşme saptanmadı.

Sfenoid kanat yerleşimli 4 hastanın 3 tanesi kadın ve 1 tanesi erkektir. Yaş ortalaması 59,7, ortalama takip süresi 24 aydır. Meningiolar iki lateral, bir orta, bir tanesi de medial sfenoid kanat yerleşimli idi. Medial kanat yerleşimli olan hastanın kavernoöz sinüse doğru invazyonu nedeniyle Simpson Evre IV rezeksiyon yapıldı ve patolojisi Evre II meningiom olarak rapor edildi. Hastaya postoperatif Gamma Knife uygulandı. Takipte 24. Ayda, mevcut rezidü boyutlarında artış olmadan takip ediliyor. Orta kanat yerleşimli olan olguda tam görme kaybı mevcuttu. Kavernoöz sinüs invazyonu nedeniyle Simpson Evre IV rezeksiyon yapıldı. Gamma knife uygulanan hasta 30. ayda 2 mm büyümeyle takip ediliyor. Lateral sfenoid kanat yerleşimli hastalardan birinde de kavernoöz sinüs invazyonu ve oftalmopleji vardı. Simpson Evre IV rezeksiyon yapıldı. Diğer hastada Simpson Evre II rezeksiyon yapıldı ve postoperatif sağ gözde görme keskinliğinde azalma oldu.

Tablo 2. Menenjiomlar lokalizasyonuna göre sınıflandırılması ve sonuçlar

Lokalizasyon Sayı	Simpson Evre			DSÖ Patolojik				Rt	GK	Nörolojik kötüleşme	Tümör progresyonu	Takip (ay) (min-maks)
	Evre I	Evre II		Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV					
		II	III									
OO	2	-	1	1	2	-	-	1	-	-	-	18 (12-24)
FM	1	-	1	-	1	-	-	-	1	-	-	18
TS	3	-	2	-	1	2	1	-	1	2	-	26 (18-40)
PK	2	-	-	-	2	2	-	-	-	2	1	18 (12-24)
SPK	6	-	-	-	6	4	2	-	4	4	-	32.3 (18-44)
SO	3	-	1	1	3	-	-	-	1	-	-	23.3 (18-28)
SK	4	-	1	-	3	3	1	-	2	1	1	24 (12-30)
PS	6	-	5	-	4	-	2	2	1	-	1	24.3 (18-30)
K	13	7	6	-	11	2	-	-	-	2	-	18,9 (18-24)
TOPLAM	40	7	16	2	15	32	6	2	10	12 (%30)	3 (%7,5)	22.5 (12-44)

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, Rt: Radyoterapi, FM: Foramen magnum, GK: Gamma Knife, K: Konveksite, OO: Olfaktör oluk, PK: Petroklival, PS: Parasagittal, SK: Sfenoid kanat, SO: Sfenoid kanat, SPK: Serebellopontin köşe, TS: Tuberkulum sell

Tartışma

Meningiömlar genellikle 4. dekatta ve kadınlarda daha fazla görülür. Bu kadın dominansının endojen seks hormon düzeyleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [5].

Seriden seriye değişmekle birlikte en sık yerleşim yeri konveksite ve parasagittal bölgedir. Ojemann'ın [6] 255 hastalık serisinde ve Mirimanoff'un [7] 225 hastalık serisinde en sık yerleşim yeri sırasıyla serebral konveksite ve parasagittal yerleşim bildirilirken Chan ve Thompson [8] 257 vakalık serisinde ise en sık lokalizasyonlar sırasıyla %31,1 parasagittal ve %20,6 konveksite olarak bildirilmiştir. Serimizde benzer şekilde en sık yerleşim yeri sırasıyla konveksite, parasagittal ve pontoserebellar köşe olarak saptandı. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda meningiömlar insidansı kadınlarda erkeklerden daha fazla bulunmuştur.

Pek çok gözlemsel çalışma asemptomatik meningiömlarla yılda 2-4 mm lineer büyüme oranı bildirmiştir [9]. Ancak bazı kitleler buna uyum göstermez [10]. Daha büyük ve semptomatik meningiömların daha farklı bir seyri olduğu ve daha agresif büyüme paterni olduğu düşünülmektedir. Meningiömlar saptandığı anda tedavi edildiğinden gerçek seyirleri tam olarak bilinmemektedir [11]. Tümör boyutu 6 cm'den büyük olan meningiömlar dev meningiömlar olarak adlandırılmaktadır [12]. Bizim çalışmamızda hastalar semptomatik olarak başvurduğundan ve daha önceden meningiömlar olup olmadığı bilinmediğinden dev meningiömlar olana kadar geçen süre hakkında yorum yapılamamaktadır.

Tümörün yerleşim yeri, boyutu, damarlanması, histolojik tipi, etraf nörovasküler yapılara ve kemik dokuya invazyonu, cerrahi çıkarım miktarı ve hastanın pre ve postoperatif kondisyonu mortalite ve morbiditeyi etkilemektedir [8, 12]. Literatürde dev meningiömlar serileri olmakla birlikte lokalizasyonlara göre incelendiğinde genellikle küçük hasta gruplarını içermektedir [1, 2, 6-26]. Bu nedenle aynı lokalizasyondaki meningiömlar serisi ile dev meningiömlar serisini karşılaştırmak objektif olmayacaktır. Dev meningiömlarla boyut artışına bağlı olarak morbidite ve mortalite artmıştır. Literatürde dev meningiömlarla epilepsi oranının arttığını bildiren çalışmalar da vardır. Chan ve Thompson'nın [8] serisinde bu oran %40 olarak bildirilmiştir. Guidetti ve ark. [12]

bu oranın en fazla serebral konveksite ve orta 1/3 parafalksian olanlarda olduğunu belirtmiştir. Bizim çalışmamızda 4 hastada nöbeti vardı (%10). Bu olguların üç tanesinde konveksite, bir tanesinde parasagittal bölge yerleşimli dev meningiömlar vardı.

Geniş hasta grubu içeren meningiömlar serilerine bakıldığında; Ojemann'ın [6] 255 hastalık meningiömlar serisinde %71,7 total rezeksiyon, %11,2 radikal subtotal, %17 subtotal rezeksiyon yapıldığı, nüks oranının %7, cerrahi mortalitenin %0,4 olduğu bildirilmektedir. Chan ve Thompson'nın [8] 257 vakalık meningiömlar serisinde ise %83 gross total rezeksiyon, %17 parsiyel veya basit dekompresyon yapıldığı, postoperatif nörolojik defisit gelişiminin %10,8, nüks oranının %22, 30 günlük peri-operatif mortalitenin %4 olduğu bildirilmektedir. Mirimanoff'un [7] 225 hastalık serisinde 5, 10 ve 15 yıllık sağkalım oranı sırasıyla %83, %77, %69 olarak bildirilmiştir. Total rezeksiyon sonrası 5, 10 ve 15 yıllık nüks olmama oranı %93, %80, %68 olarak saptanmıştır. Subtotal rezeksiyon sonrası progresyonsuz yaşam oranı %63, %45, %9 olarak bildirilmiştir. Guidetti ve ark. [12] tentorial meningiömlar 61 vakalık serisinde total rezeksiyonun %64, radikal subtotal rezeksiyonun %20, subtotal rezeksiyonun %16 oranında yapıldığı, cerrahi mortalitenin %9,8, nüks oranının ise %13,1 olduğu bildirilmektedir. Morokoff ve ark. [13] ortalama 25 aylık izlemi olan 163 hastalık serisinde Simpson Evre I rezeksiyon %95, 30 günlük mortalite %0, 5 yıllık nüks oranı benign meningiömlar için %1,8, atipik meningiömlar için %27,2, anaplastik meningiömlar için ise %50 olarak bildirilmiştir [14]. Mirimanoff ve ark. [7] 45 hastalık serisinde nüks %3, Yamasaki ve ark. [14] 54 hastalık serisinde %11,1 olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızda yerleşim yerlerine göre değerlendirdiğimizde 40 hastanın 3 tanesinde tuberkulum sella yerleşimi gözlemlendi. Bu hastalardan 2'sinde Simpson Evre II, 1'inde vasküler invazyon nedeniyle Evre IV rezeksiyon yapıldı ve sonrasında Gamma knife tedavisi uygulandı. Tuberkulum sella yerleşimi anterior kafa tabanında yerleşen meningiömların %25'ini oluşturmaktadır [16]. Seol ve ark.'nın [16] 86 vakalık serisinde total rezeksiyon %86, nüks %3,4 olarak bildirilmektedir. Chen ve ark. [17] ortalama 9,6 aylık takibi olan 6 vakalık serisinde total rezeksiyon %83,3, nüks %0, mortalite %16,6 olarak bildirilmektedir. Palani ve ark. [18]

41 vakalılık serisinde total rezeksiyon %73,1, mortalite %4,9, nörolojik kötüleşme %7,3 olarak bildirilmektedir. Andrews ve Wilson'nın [19] 38 aylık ortalama takip süresine sahip 38 vakalılık serisinde total rezeksiyon %58, nüks %7,8, mortalite %2,6, nörolojik kötüleşme %28 olarak bildirilmektedir. Kadis ve ark. [20] tuberkulum sella ve planum sfenoidale yerleşimli kitlelerde 3 cm'den küçük lezyonlarda büyük olanlara göre görsel iyileşmenin daha fazla olduğunu vurgulamaktadır [21]. Chan ve Thompson [8] ise 4,5 cm ve daha küçük lezyonların 7,5 cm ve daha büyük olanlara göre belirgin daha iyi prognoza sahip olduğunu bildirmiştir.

Olfaktör oluk dev meninjiomu saptanan 2 vakamızdan birisine Simpson Evre II rezeksiyon yapılırken, diğerine kavernoöz sinüs ve anterior serebral arter invazyonu nedeniyle Evre IV rezeksiyon sonrası Gamma knife uygulandı. İlk hastada nüks gözlenmeden, ikinci hastada ise tümör progresyonu olmadan takip edilmektedir. Olfaktör oluk meninjiomları tüm meninjiomların %4-10'unu oluşturmaktadır [1, 2]. Değişik serilerde total eksizyon %80-100, nüks %2-20, mortalite %0-5 arasında bildirilmektedir [17, 22-27].

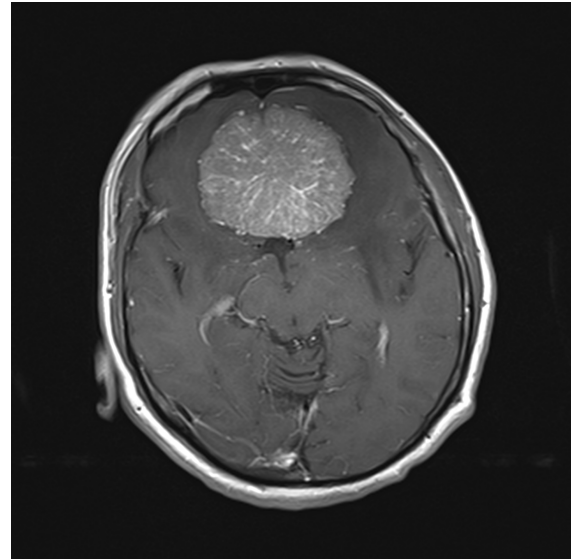
Foramen magnum meninjiomları tüm meninjiomların %1,8-3,2'sini ve bu bölgedeki benign lezyonların %70'ini oluşturmaktadır [28]. Nöral ve vasküler yapılara olan yakınlığı nedeniyle kranial sinir ve vasküler komplikasyonlar görülebilmektedir. Günümüzde teknolojinin de eşlik ettiği modern cerrahi ilkelerle birlikte daha yüz güldürücü sonuçlar elde edilmektedir. Talacchi ve ark. [28] 64 hastalık serisinde total rezeksiyon %81, operatif mortalite %0, uzun trakt bulgularında iyileşme %74, serebellar defisitte iyileşme %77, kranial sinir defisitlerinde iyileşme %27 olarak bildirilmektedir. Komotar ve ark. [29] sunduğu çalışmada mortalitenin %5,2, kalıcı morbiditenin %7,8, geçici morbidite %24,8 olarak bildirilmektedir. Bu oranlar seçilen cerrahi tekniğe göre de değişmektedir [30]. Bizim çalışmamızda foramen magnum dev meninjiomu olan tek hasta vardı. Bu olguya Simpson Evre III rezeksiyon yapıldı. Hasta 18. ayda nüks olmaksızın takip edilmektedir.

Tüm meninjiomların yaklaşık %0,3-1'ini petroklival bölgedekiler oluşturmaktadır [31]. Cerrahisi en komplike bölgelerden birisidir. Yang ve ark.'nın [31] ortalama 28 ay takibi

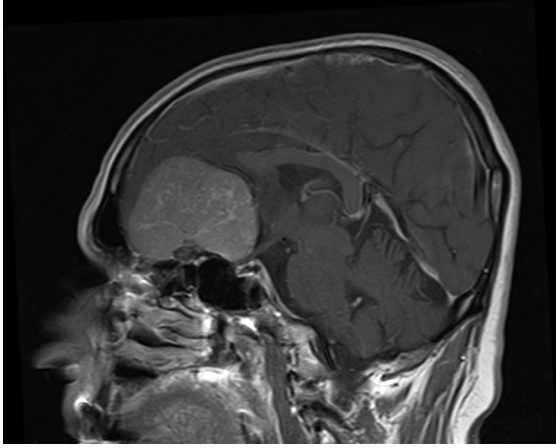
olan, 16 hastalık dev petroklival meninjiom serisinde; subtemporal transtentorial petroz apex yaklaşımla gross total rezeksiyon %87,5, mortalite %0, morbidite %37,5, normal yaşamını idame ettirme oranı %68 olarak bildirilmiştir. Bizim 2 hastamızda da Simpson Evre IV rezeksiyon yapıldı. Hastaların birinde nörolojik bulgularda kötüleşme ve milimetrik boyutlarda tümör progresyonu saptandı.

Pontoserebellar köşede yerleşen en sık 2. lezyon meninjiomlarıdır. Jiang ve ark.'nın [32] 56 hastalık serisinde total eksizyon %78,6, mortalite %0 olarak bildirilmiştir. Liu ve ark. [33] 88 hastalık serisinde total eksizyon %77,3, mortalite %13,3, nüks %10 olarak bildirilmektedir [34]. Dev meninjiomlu hastalarımızdan 6 tanesinde bu lokalizasyonda kitle saptandı. Tüm hastalarda Simpson Evre IV rezeksiyon yapıldı. Histopatolojik olarak dört hastada DSÖ Evre I, iki hasta da ise Evre II meninjiom rapor edildi. 4 hastaya Gamma Knife yapıldı ve bu dört hastada nörolojik kötüleşme gözlemlendi. Ortalama 32,3 aylık izlem süresinde tümör progresyonu hiçbir hastada izlenmedi.

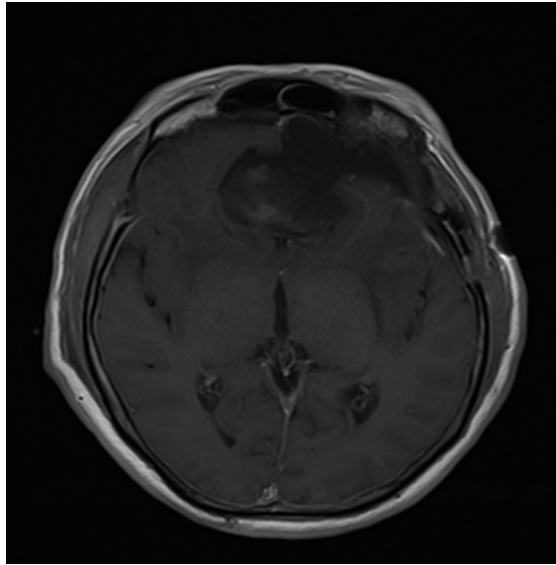
Sfenoorbital meninjiomlar tüm meninjiomların %9'unu oluşturmaktadır [35]. Olfaktör oluk, tuberkulum sella, suprasellar ve sfenoid kanat yerleşimli meninjiomlar orbitaya doğru uzanabilirler (Resim 1-4).



Resim 1. Olfaktör oluk meninjiomu T1-kontrastlı aksiyel MRI görüntüsü (preoperatif)



Resim 2. Olfaktör oluk meningiomu T1-kontrastlı sagittal MRI görüntüsü (preoperatif)



Resim 3. Olfaktör oluk meningiomu T1-kontrastlı aksiyel MRI görüntüsü (postoperatif)



Resim 4. Olfaktör oluk meningiomu T1-kontrastlı sagittal MRI görüntüsü (postoperatif)

Sfenoorbital meningiomlar görme kaybı, göz hareketlerinde felç, proptozis ve gözde ağrıya neden olabilmektedir. Bu bölgenin cerrahisi sonrası görme keskinliği ve görme alanında yüksek oranda düzelme elde edilebilmektedir. Cerrahi sonrası orbita duvar rekonstrüksiyonu gerekebilir. En sık morbidite ise 2. ve 3. kranial sinir felçleridir. Boari ve ark.'nın [35] ortalama 72,6 aylık izlemi bulunan 40 hastalık serisinde total ve gross-total tümör rezeksiyonu %56,1 olarak rapor edilmiştir. Subtotal rezeksiyon yapılanlara Gamma Knife uygulanmış, kalıcı morbidite 3 hastada saptanmış, 4 hastada tümör nüks bildirilmiştir. Görme keskinliği ve alanında iyileşme %66,7, proptozis iyileşmesi %92,7 olarak bildirilmiştir. Mariniello ve ark. [36] 60 vakalık serisinde 36 hastada pre-operatif görmede kötüleşme olduğu ve bunların %50'sinde cerrahi ile iyileşme elde edildiği rapor edilmiştir [37]. Schick'in [37] 77 hastalık serisinde total rezeksiyon %54,5 (42 hasta), minör morbidite %14,3, majör morbidite %4, nüks %12,9 olarak bildirilmiştir [38]. Sfenoorbital yerleşimli dev meningiomlu üç hastamızdan bir hastaya Simpson Evre II, bir hastaya Evre III, bir hastaya da Simpson Evre IV rezeksiyon uygulandı. 3 hastanın da preop ipsilateral gözde amorozis vardı. Postoperatif yeni nörolojik defisit hiçbirinde görülmedi. Kavernoöz sinüs invazyonu nedeniyle Simpson Evre IV rezeksiyon yapılan hastaya Gamma knife uygulandı. Ortalama 23,3 aylık takipte nüks veya rezidü tümörde büyüme olmadı.

Parasagittal bölge meningiomların primer ve nüks olarak en sık görüldüğü lokalizasyonlardan biridir [39-42]. Bonnal ve Brotchi [38] 21 hastalık serisinde total rezeksiyon %81, nüks %14, mortalite %5 olarak bildirilmektedir. Lynch ve ark. [39] 58 hastalık serisinde ise gross total rezeksiyon %77,7, nüks %12, mortalite %1,7 olarak bildirilmiştir. Colli ve ark. [40] 53 hastalık serisinde total rezeksiyon %85, mortalite %1,9 olarak bildirilmiştir. Sindou ve Alvernia [41] ise gross total rezeksiyon %93, nüks %4, mortalite %3 olarak bildirilmiştir. Bizim serimizde 6 hastamızın 5'inde Simpson Evre II, bir hastada ise sinüs invazyonu nedeniyle Simpson Evre IV rezeksiyon yapıldı. 2 hastada DSÖ Evre III meningiom saptandı ve radyoterapi uygulandı. 1 hastada tümör progresyonu saptandı.

Konveksite yerleşimli dev meningiomlarda cerrahi çıkarım diğer yerleşim yerlerine göre

daha kolay olduğundan total rezeksiyon oranları yüksektir. Birçok seride en sık lokalizasyon olarak bildirilmektedir [6, 7]. Bizim serimizde 13 hastamızın 7 tanesine Simpson Evre I, 6 hastada Simpson Evre II rezeksiyon uygulandı. 2 hastada postoperatif nörolojik kötüleşme saptanırken, hiçbir hastamızda tümör progresyonu saptanmadı.

Dev meningiom operasyonları boyut artışına bağlı olarak morbidite ve mortalitenin arttığı cerrahilerdir. Guidetti ve ark. [12] dev meningioma kapsayan 93 vakalık serisinde, BT öncesi dönemdeki vakalarda dâhil postoperatif mortalite %3,2, nüks oranı %19 olarak bildirilmiştir. Vakaların dağılımında en fazla parasagittal, ikinci sıklıkta konveksite kitleleri sunulmuştur. Total eksizyon %63,4, radikal subtotal %18,3, subtotal eksizyon %17,2, iyi sonuç %74,1, kötü sonuç %5,3 olarak bildirilmiştir. Yine bu çalışmada total rezeksiyon oranının dev olmayanlara göre daha düşük olduğu, postoperatif sonuçların daha kötü, nüks ve mortalite oranının daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Quiñones Hinojosa ve ark. [42] dev intrakranial meningioma olan 67 hastada yaptığı çalışmada rezeksiyonu etkileyen faktörler; 45 yaş üstü ve süperiyor sagittal sinüs invazyonunun gross total rezeksiyon için negatif belirleyici olduğu, preoperatif embolizasyonun ise pozitif belirleyici olduğu vurgulanmıştır. İlginç olarak kavernoöz sinüs invazyonu ve önceki cerrahinin rezeksiyon derecesini etkilemediği istatistiksel olarak gösterilmiştir. Supratentoryal olanlar incelendiğinde hem süperiyor sagittal sinüs invazyonu olmaması hem de preoperatif embolizasyon yapılması gross total rezeksiyon yapılabilmesini 10 kat daha arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır. Cinsiyet, semptomların süresi, radyolojik bulgular, tümör lokalizasyonu, boyutu, patolojisi ile çıkarım miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Yaş ile ilgili çıkan bu sonucun, cerrahin genç hastalarda nüksü önlemek için daha agresif cerrahi yapmasından kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür [43]. Yaşlılarda ise mortalite ve morbiditeden kaçınmak için daha az agresif ya da konservatif davranıldığı bildirilmektedir.

Gama Knife radyocerrahisi intrakranial meningioma tedavisinde kabul edilmiş bir tedavi seçeneğidir. İntrakranial meningioma tedavisinde stereotaktik radyocerrahi (SRS) kullanılabilmesi için gerekli kriterler vardır.

Bunlar tümörün boyutu (3cm'den küçük), beyin parankiminde ödem olup olmaması, radyasyona duyarlı dokulara olan yakınlık (optik yollar, beyin sapı ve kohlea) [44]. Literatürde SRS ile tümör kontrol oranı 5 yıl için %87-100, 10 yıl için %67-100 olarak bildirilmiştir [45]. SRS'de kitle sınırına uygulanan doz tipik olarak %50 izodozda 12-16 Gy'dir. Bizim çalışmamızda da Gama Knife tedavisi bu doz aralığında uygulanmıştır.

Adjuvan radyoterapi genellikle primer yüksek dereceli meningioma inkomplet rezeksiyon sonrası önerilen tedavi şeklidir [46]. Ancak tümör kontrolünde etkinliği ile ilgili birbiriyle çelişen sonuçlar bildirilmiştir [47, 48]. Bizim çalışmamızda iki hasta malign meningioma tanısı aldığından postoperatif dönemde radyoterapi tedavisi almıştır.

Bu çalışmanın temel kısıtlılığı retrospektif olması ve literatüre göre az sayıda vaka içermesidir. Ancak tek merkez verileri olarak değerlendirildiğinde 40 olgu geniş bir kümedir.

Sonuç olarak 40 hastalık dev meningioma serimizin sonuçları gözden geçirildiğinde; nüks oranı %7,5, tümör progresyonu %7,5, morbidite %30 ve mortalite %0 olarak saptandı. Özellikle pontoserebellar köşe, medial sfenoid kanat ve petroklival yerleşimli dev meningioma daha komplike vakalar olduğu görüldü. Günümüzde radyolojik tekniklerdeki ilerlemeler ve ulaşılabilirliğin kolaylaşması nedeniyle dev tümörlere daha az rastlanmaktadır. Özellikle lokalizasyona göre alt gruplara ayrıldığında vaka sayıları daha da az olmaktadır. Ayrıca anatomisi ve cerrahisi farklı bölgeleri, dev meningioma adı altında değerlendirmek yerine her lokalizasyona ait geniş vaka sayılarından oluşan çok merkezli prospektif çalışmalar daha değerli bilgiler verecektir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Jung JJ, Warren FA, Kahanowicz R. Bilateral visual loss due to a giant olfactory meningioma. Clin Ophthalmol 2012;6:339-342. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S30283>
2. Wei CP, Wang AD, Tsai MD. Resection of giant olfactory groove meningioma with extradural devascularization. Skull Base 2002;12:27-31. <https://doi.org/10.1055/s-2002-21570-1>

3. Gousias K, Schramm J, Simon M. The Simpson grading revisited: aggressive surgery and its place in modern meningioma management. *J Neurosurg* 2016;125:551-560. <https://doi.org/10.3171/2015.9.JNS15754>
4. Gardner G, Robertson JH. Hearing preservation in unilateral acoustic neuroma surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1988;97:55-66. <https://doi.org/10.1177/000348948809700110>
5. Hatch EE, Linet MS, Zhang J, et al. Reproductive and hormonal factors and risk of brain tumors in adult females. *Int J Cancer* 2005;114:797-805. <https://doi.org/10.1002/ijc.20776>
6. Ojemann RG. Management of cranial and spinal meningiomas. *Clin Neurosurg* 1993;40:321-383.
7. Mirimanoff RO, Dosoretz DE, Linggood RM, Ojemann RG, Martuza RL. Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection. *J Neurosurg* 1985;62:18-24. <https://doi.org/10.3171/jns.1985.62.1.0018>
8. Chan RC, Thompson GB. Morbidity, mortality, and quality of life following surgery for intracranial meningiomas. A retrospective study in 257 cases. *J Neurosurg* 1984;60:52-60. <https://doi.org/10.3171/jns.1984.60.1.0052>
9. Chamberlain MC. Meningiomas. In: Norden AD, Reardon DA, Wen PCY, editors. *Primary Central Nervous System Tumors: Pathogenesis and Therapy*. Humana Press; NJ, USA 2011:355-375.
10. Rogers L, Barani I, Chamberlain M, et al. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. ARANO review. *J Neurosurg* 2015;122:4-23. <https://doi.org/10.3171/2014.7.JNS131644>
11. Hashiba T, Hashimoto N, Izumoto S, et al. Serial volumetric assessment of the natural history and growth pattern of incidentally discovered meningiomas. *J Neurosurg* 2009;110:675-684. <https://doi.org/10.3171/2008.8.JNS08481>
12. Guidetti B, Ciappetta P, Domenicucci M. Tentorial meningiomas: surgical experience with 61 cases and long-term results. *J Neurosurg* 1988;69:183-187. <https://doi.org/10.3171/jns.1988.69.2.0183>
13. Morokoff AP, Zauberman J, Black PM. Surgery for convexity meningiomas. *Neurosurgery* 2008;63:427-433. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000310692.80289.28>
14. Yamasaki F, Yoshioka H, Hama S, Sugiyama K, Arita K, Kurisu K. Recurrence of meningiomas. *Cancer* 2000;89:1102-1110. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20000901\)89:5<1102::aid-cnrcr20>3.0.co;2-l](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20000901)89:5<1102::aid-cnrcr20>3.0.co;2-l)
15. Schick U, Hassler W. Surgical management of tuberculum sellae meningiomas: involvement of the optic canal and visual outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:977-983. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.039974>
16. Seol HJ, Park HY, Nam DH, et al. Clinical outcomes of tuberculum sellae meningiomas focusing on reversibility of postoperative visual function. *Acta Neurochir (Wien)* 2013;155:25-31. <https://doi.org/10.1007/s00701-012-1551-6>
17. Chen G, Wang Z, Zhou D. Lateral supraorbital approach applied to sellar tumors in 23 consecutive patients: the Suzhou experience from China. *World J Surg Oncol* 2013;11:41. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-11-41>
18. Palani A, Panigrahi MK, Purohit AK. Tuberculum sellae meningiomas: a series of 41 cases; surgical and ophthalmological outcomes with proposal of a new prognostic scoring system. *J Neurosci Rural Pract* 2012;3:286-293. <https://doi.org/10.4103/0976-3147.102608>
19. Andrews BT, Wilson CB. Suprasellar meningiomas: the effect of tumor location on postoperative visual outcome. *J Neurosurg* 1988;69:523-528. <https://doi.org/10.3171/jns.1988.69.4.0523>
20. Kadis GN, Mount LA, Ganti SR. The importance of early diagnosis and treatment of the meningiomas of the planum sphenoidale and tuberculum sellae: a retrospective study of 105 cases. *Surg Neurol* 1979;12:367-371.
21. Colli BO, Carlotti Jr CG, Assirati Jr JA, et al. Olfactory groove meningiomas: surgical technique and follow-up review. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65:795-799. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2007000500012>
22. Musluman AM, Yilmaz A, RTC, Cavusoglu H, Kahyaoglu O, Aydin Y. Unilateral frontal interhemispheric transfacial approaches for the removal of olfactory groove meningiomas. *Turk Neurosurg* 2012;22:174-182. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.4749-11.1>
23. Bassiouni H, Asgari S, Stolke D. Olfactory groove meningiomas: functional outcome in a series treated microsurgically. *Acta Neurochir (Wien)* 2007;149:109-121. <https://doi.org/10.1007/s00701-006-1075-z>
24. Nakamura M, Struck M, Roser F, Vorkapic P, Samii M. Olfactory groove meningiomas: clinical outcome and recurrence rates after tumor removal through the frontolateral and bifrontal approach. *Neurosurgery* 2008;62:1224-1232. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000333788.83349.1e>
25. Tamaki N, Yin D. Giant olfactory groove meningiomas: advantages of the bilateral fronto-orbitonasal approach. *J Clin Neurosci* 1999;6:302-305. <https://doi.org/10.1054/jocn.1998.0057>
26. Tomasello F, Angileri FF, Grasso G, Granata F, De Ponte FS, Alafaci C. Giant olfactory groove meningiomas: extent of frontal lobes damage and long-term outcome after the pterional approach. *World Neurosurg* 2011;76:311-317; discussion 255-258. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2011.03.021>

27. Bruneau M, George B. Foramen magnum meningiomas: detailed surgical approaches and technical aspects at Lariboisière Hospital and review of the literature. *Neurosurg Rev* 2008;31:19-33. <https://doi.org/10.1007/s10143-007-0097-1>
28. Talacchi A, Biroli A, Soda C, Masotto B, Bricolo A. Surgical management of ventral and ventrolateral foramen magnum meningiomas: report on a 64-case series and review of the literature. *Neurosurg Rev* 2012;35:359-368. <https://doi.org/10.1007/s10143-012-0381-6>
29. Komotar RJ, Zacharia BE, McGovern RA, Sisti MB, Bruce JN, D'Ambrosio AL. Approaches to anterior and anterolateral foramen magnum lesions: a critical review. *J Craniovertebr Junction Spine* 2010;1:86-99. <https://doi.org/10.4103/0974-8237.77672>
30. Li PL, Mao Y, Zhu W, Zhao NQ, Zhao Y, Chen L. Surgical strategies for petroclival meningioma in 57 patients. *Chin Med J* 2010;123:2865-2873. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2010.20.022>
31. Yang J, Liu YH, Ma SC, et al. Subtemporal transtentorial petrosal apex approach for giant petroclival meningiomas: analysis and evaluation of the clinical application. *J Neurol Surg B Skull Base* 2012;73:54-63. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1304557>
32. Jiang YG, Xiang J, Wen F, Zhang LY. Microsurgical excision of the large or giant cerebellopontine angle meningioma. *Minim Invasive Neurosurg* 2006;49:43-48. <https://doi.org/10.1055/s-2005-919151>
33. Liu W, Yang X, Li G. The surgical treatment for cerebellopontine angle meningioma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2001;23:434-435.
34. Jung SH, Ferrer AD, Vela JS, Granados FA. Sphenoorbital meningioma resection and reconstruction: the role of piezosurgery and premolded titanium mesh. *Craniofac Trauma Reconstr* 2011;4:193-200. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1286113>
35. Boari N, Gagliardi F, Spina A, Bailo M, Franzin A, Mortini P. Management of sphenoorbital en plaque meningiomas: clinical outcome in a consecutive series of 40 patients. *Br J Neurosurg* 2013;27:84-90. <https://doi.org/10.3109/02688697.2012.709557>
36. Mariniello G, Bonavolontà G, Tranfa F, Maiuri F. Management of the optic canal invasion and visual outcome in sphenoorbital meningiomas. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115:1615-1620. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.02.012>
37. Schick U. Sphenoorbital meningiomas: results in long-term treatment. *HNO* 2010;58:37-43. <https://doi.org/10.1007/s00106-009-2024-y>
38. Bonnal J, Brotchi J. Surgery of the superior sagittal sinus in parasagittal meningiomas. *J Neurosurg* 1978;48:935-945. <https://doi.org/10.3171/jns.1978.48.6.0935>
39. Lynch JC, Schiavini H, Bomfim C, Fonseca JF, Pereira C. Microsurgical resection for parasagittal meningiomas with preservation of the parasagittal sinus and excellent neurovascular control. *Arq Neuropsiquiatr* 2013;71:301-306. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20130025>
40. Colli BO, Carlotti Jr CG, Assirati Jr JA, Dos Santos MBM, Neder L, Dos Santos AC. Parasagittal meningiomas: follow-up review. *Surg Neurol* 2006;66:20-27. <https://doi.org/10.1016/j.surneu.2006.08.023>
41. Sindou MP, Alvernia JE. Results of attempted radical tumor removal and venous repair in 100 consecutive meningiomas involving the major dural sinuses. *J Neurosurg* 2006;105:514-525. <https://doi.org/10.3171/jns.2006.105.4.514>
42. Quiñones Hinojosa A, Kaprelian T, Chaichana KL, et al. Pre-operative factors affecting resectability of giant intracranial meningiomas. *Can J Neurol Sci* 2009;36:623-630. <https://doi.org/10.1017/s0317167100008143>
43. Wara WM, Shelton GE, Newman H, Townsend JJ, Boldrey EB. Radiation therapy of meningiomas. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1975;123:453-458. <https://doi.org/10.2214/ajr.123.3.453>
44. Mohammad MH, Chavredakis E, Zakaria R, Broadbent A, Jenkinson MD: A national survey of the management of patients with incidental meningioma in the United Kingdom. *Br J Neurosurg* 2017;15:1-5.
45. Pinzi V, Biagioli E, Roberto A, Galli F, Rizzi M, Chiappa F, Brenna G, Fariselli L, Floriani I: Radiosurgery for intracranial meningiomas: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Haematol* 2017;113:122-134. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.03.005>
46. Choi Y, Lim DH, Jo K, Nam DH, Seol HJ, Lee JI. Efficacy of postoperative radiotherapy for high-grade meningiomas. *J Neurooncol* 2014;119:405-412.
47. Hardesty DA, Wolf AB, Brachman DG, et al. The impact of adjuvant stereotactic radiosurgery on atypical meningioma recurrence following aggressive microsurgical resection. *J Neurosurg* 2013;119:475-481. <https://doi.org/10.3171/2012.12.JNS12414>
48. Piscević I, Villa A, Milićević M, et al. The influence of adjuvant radiotherapy in atypical and anaplastic meningiomas: a series of 88 patients in a single institution. *World Neurosurg* 2015;83:987-995.

Etik kurul onayı: Çalışma 2015-2019 yıllarını kapsayan retrospektif bir çalışma olduğundan etik kurul onayı alınmamıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

G.K. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamıştır. Ö.Ö. teoriyi geliştirmiş ve hasta verilerinin retrospektif taranması ve analizini yapmıştır. Makale Ö.Ö. tarafından yazılmış, G.K. tarafından gözden geçirilip gerekli düzeltmeleri yapılmış ve onaylanmıştır.

Anterior servikal diskektomi ve füzyon yapılan hastaların klinik ve radyolojik bulgularının pre/postoperatif dönemlerde retrospektif olarak değerlendirilmesi

Retrospective evaluation of clinical and radiological findings of patients who underwent anterior cervical discectomy and fusion in pre/postoperative periods

Ümit Akın Dere, Ömer Hakan Emmez

Gönderilme tarihi:12.07.2021

Kabul tarihi:23.08.2021

Öz

Amaç: Servikal disk hernilerinde altın standart tedavi yöntemi olarak kabul edilen anterior servikal diskektomi ve içi demineralize kemik matrisi ile dolu polyether-ether-ketone (PEEK) kafes ile füzyon uygulanan hastaların cerrahi sonuçları değerlendirilerek, günümüzde popüler olan disk artroplastisi gibi cerrahi tekniklerle literatür taraması eşliğinde karşılaştırılmıştır.

Gereç ve yöntem: Ağustos 2011 ile Nisan 2015 tarihleri arasında opere edilen 347 hastanın, retrospektif olarak yapılan nörolojik muayenelerinin, klinik bulgularının, ağrı ve yaşam kalitesi skalaları ve 142 hastanın pre/postoperatif radyolojik bulguları değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 46,7±9,4 (min 23-maks 75), 165'i (%47,6) erkek, 182'si (%52,4) kadın olarak tespit edilmiştir. Tek seviye diskektomi ve füzyon yapılan 229 hasta (%66); iki seviye diskektomi ve füzyon yapılan 112 hasta (%32,3); 3 seviye diskektomi ve füzyon yapılan 6 hasta (%1,7) olarak tespit edilmiştir. Hastaların ortalama takip süreleri 16±11,7 aydır (min3 ay-maks 46 ay). Toplam 14 (%4) hastada postoperatif komplikasyon tespit edilmiş olup bunlardan sadece ikisinde (kozalji ve motor güç kaybı olan hastalar) şikayetler tam olarak düzelme göstermemiştir.

Sonuç: Çalışmamız, servikal disk hastalığının tedavisinde eski ve yeni birçok yöntemle karşılaştırıldığında, ASDF yönteminin günümüzde altın standart tedavi olduğunu desteklemektedir. Gerek klinik skalalar gerekse radyolojik kriterler göz önüne alındığında yüksek hasta memnuniyeti, etkinlik ve güvenlik sağladığı görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Servikal diskektomi, PEEK kafes, servikal aks.

Dere ÜA, Emmez ÖH. Anterior servikal diskektomi ve füzyon yapılan hastaların klinik ve radyolojik bulgularının pre/postoperatif dönemlerde retrospektif olarak değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2022;15:59-68.

Abstract

Purpose: The surgical results of patients who underwent anterior cervical discectomy, which is accepted as the gold standard treatment method in cervical disc hernia, and fusion with polyether-ether-ketone (PEEK) cage filled with demineralized bone matrix, were evaluated and compared with today's popular surgical techniques such as disc arthroplasty, accompanied by a literature review.

Materials and methods: Retrospective neurological examinations, clinical findings, pain, and quality of life scales of 347 patients operated between August 2011 and April 2015, and pre/postoperative radiological findings of 142 patients were evaluated.

Results: The mean age of the patients was 46.7±9.4 (min 23-max 75), 165 (47.6%) male, 182 (52.4%) female. Two hundred twenty-nine patients (66%) underwent single-level discectomy and fusion; 112 patients (32.3%) underwent two-level discectomy and fusion; six patients (1.7%) underwent three levels of discectomy and fusion. The mean follow-up period of the patients was 16±11.7 months (min 3 months-max 46 months). Postoperative complications were detected in a total of 14 (4%) patients, and only two of them (patients with causalgia and loss of motor power) did not show complete improvement.

Conclusion: Our study supports that the anterior cervical discectomy and fusion method is currently the gold-standard treatment compared with many old and new methods in treating cervical disc disease. Considering both clinical scales and radiological criteria, ASDF provides high patient satisfaction, efficacy, and safety.

Key words: Cervical discectomy, PEEK cage, cervical axis.

Dere UA, Emmez OH. Retrospective evaluation of clinical and radiological findings of patients who underwent anterior cervical discectomy and fusion in pre/postoperative periods. Pam Med J 2022;15:59-68.

Ümit Akın Dere, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: umitakindere@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-6678-6224>) (Sorumlu Yazar)

Ömer Hakan Emmez, Prof. Dr. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, e-posta: hakanemmez@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-3290-179X>)

Giriş

Servikal disk hernisinin (SDH) insidansı 100.000 kişide 18,6 olup hastalığın insidansı 6. dekatta artmaktadır. Hastalığın etiolojisinde ise, erkek cinsiyet, sigara kullanım öyküsü, ağır yük kaldırma, dalış gibi sporlar ve mesleki faktörler ön plana çıkmaktadır [1]. En sık görülen disk hernisi seviyesi C5-6 olarak tespit edilmiştir. Bunu C4-5 ve C6-7 seviyeleri izlemiştir [2].

1950'lerde Cloward ve Smith-Robinson tarafından anterior servikal diskektomi (ASD) ve füzyon (ASDF) tekniği tanımlanmıştır [3]. Bu dönemde füzyon amacı ile boşaltılan mesafeye kemik grefti konmuştur. Hirsch, 1964 yılında bütün SDH hastalarında füzyonun gerekli olmadığını, sadece diskektominin yeterli olabileceğini gösteren vaka serisini yayınlamıştır [4]. 1970 yılına gelindiğinde ise Caspar ve ark. [5] servikal diskektomiye internal fiksasyon ve enstrümantasyon tekniğini eklemiştir.

Servikal disk herniyasyonunun cerrahi tedavisinde ASDF uzun zamandır kullanılan, etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış bir yöntemdir. Ancak ameliyat sonrası dönemlerde karşılaşılan komşu segment hastalığı (KSH), buna ikincil gerek duyulan cerrahiler ve segmentin hareketini koruma amacıyla geliştirilen disk protezleri SDH tedavisinde gündemde olan tartışma konularıdır [6-8].

Cerrahi tedavide amaç, herniye disk ve varsa osteofitin neden olduğu omurilik ve/veya kök basısını ortadan kaldırmak ve hem radiküler semptomları azaltabilmek hem de omurga stabilizasyonunu sağlamak amacı ile disk mesafesinin yüksekliğini koruyacak biçimde füzyon gelişimini sağlamak olmalıdır. Bu çalışmada, SDH nedeniyle ASDF işlemi yapılan hastalar, cerrahi öncesi ve sonrası, klinik ve radyolojik bulguları ile retrospektif olarak değerlendirilmiş ve ASDF işleminin etkinliği, komşu segment hastalığı, servikal aks bozuklukları, füzyon başarısı ve servikal disk protezi uygulaması gibi güncel uygulamalar literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Gereç ve yöntem

Hasta popülasyonu

Bu çalışmada Ağustos 2011 ile Nisan 2015 tarihleri arasında tek seviye, komşu ya da farklı segment iki seviye ve nadir olarak üç seviye

diskektomi ve füzyon yapılmış olan 347 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Hastalar ile yapılan görüşmeler ve radyolojik görüntüler hastalardan alınan onamlar sonrasında kayıt altına alınmış olup 2019 tarihinden önce yapılmış retrospektif bir çalışma olması sebebi ile etik kurul alınması gerekliliği doğmamıştır.

Bu hastalardan klinik ve radyolojik bilgileri elde edilebilen 142 hastanın ameliyat öncesi dönem, erken ve geç ameliyat sonrası dönem radyolojik görüntüleri incelenmiştir. Hastaların bir kısmı ile yüz yüze görüşerek, bir kısmı ile telefonda görüşerek hem ameliyat öncesi hem ameliyat sonrası VAS (Visual Analog Scale), SF-36 ve NDI (Neck Disability Index) skorları ölçülmüştür. VAS yönteminde ağrılarının 0-10 arası (hiç ağrı olmaması: 0 – hayatındaki en şiddetli ağrı olması: 10) puanlama yapılmıştır.

NDI, Howard Vernon [9] tarafından 1989 yılında Oswestry Low Back Pain Disability Index yeniden düzenlenerek geliştirilmiştir. On bölümden oluşur ve hastalığın ağrı bileşeninin günlük yaşama etkilerini değerlendirir. Puanlama 0-50 arasındadır. 0 puan en iyi, 50 puan en kötü sonucu bildirir. 0-4 puan, yetersizlik olmadığını; 5-14 puan, hafif şiddette yetersizliği; 15-24 puan, orta şiddette yetersizliği; 25-34 puan, ciddi yetersizliği; 35 puan ve üstü, tam yetersizliği ifade etmektedir.

SF-36 ölçeği, hastalığın yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini değerlendirmek üzere Ware ve ark. [10] tarafından geliştirilmiştir. Ölçek yaş, hastalık veya herhangi bir tedavi grubuna spesifik değildir. Ölçek 36 maddeden oluşur ve 8 sağlık kavramını kapsamaktadır: ağrı, fiziksel fonksiyon, fiziksel problemlerin neden olduğu yaşamsal kısıtlanmalar, mental sağlık, canlılık/enerji, sosyal fonksiyon, duygusal problemlerin neden olduğu yaşamsal kısıtlanmalar ve genel sağlık. Her sağlık kavramı için sorular kodlanmıştır ve puanlanmasında 0 (en kötü) – 100 (en iyi) arası dağılım gösterir.

Yaş, cinsiyet, seviye, şikayet, nörolojik muayene gibi demografik özellikler 347 hastada incelenirken, radyolojik incelemeler ve bunlarla ilgili değişkenlerin analizi ise 142 hastada uygulanabilmiştir. Cerrahi endikasyon kriterleri motor güç kaybı, uzun trakt bulgularının olması, medikal tedaviye dirençli şiddetli akut radiküler ağrı, en az üç haftalık konservatif tedaviye

rağmen geçmeyen ya da şiddetlenen radiküler ağrı ve semptom ve bulgularının görüntüleme yöntemleri ile örtüşmesi olarak belirlenmiştir.

İleri derecede spondilozu, servikal travmaya bağlı oluşan diskopatisi olan, ikinci kez servikal operasyon öyküsü olan ve anterior plak uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmemişlerdir.

Hastaların takiplerinde, ameliyat sonrası 1. gün ile ortalama 16. ayda yapılmış olan kontrol nörolojik muayeneleri ve direkt grafileri incelenmiştir. Olguların ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası servikal grafilerinde, disk mesafesi yüksekliğindeki değişiklikler, servikal aksın ve segmental açılanmanın ölçüleriyle servikal aksta düzleşme veya anterior açılanma, komşu segmentlerdeki değişiklikler ve füzyonda kullanılan malzeme ile ilgili sorunlar değerlendirilmiştir.

Servikal aks değerlendirilirken, Cobb Metodu ya da Harrison'un Posterior Tanjant Metodu kullanılarak aks açısı $<0^\circ$ ise kifoz, $0^\circ-10^\circ$ arası ise düz, $>10^\circ$ ise lordoz olarak kabul edilmiştir. Segmental açılanma değerlendirilirken ise diskektomi uygulanan mesafenin üstündeki korpusun posterior sınırı ile altındaki korpusun posterior sınırından geçen doğruların oluşturduğu açı (segmental açı) ölçülerek, bu açı $<0^\circ$ ise kifoz, açı $\geq 1^\circ$ ise lordoz olarak kabul edilmiştir [11].

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testleri) incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler normal dağılmayan değişkenler için Wilcoxon Testi kullanılarak, normal dağılıma uygun olan değişkenler için Eşleştirilmiş t-Test kullanılarak yapılmıştır. Kategorik değişkenler için Pearson Ki-Kare, Yates Düzeltmeli Ki-Kare ve Fisherin Kesin Testi kullanılmıştır. Bağımlı ölçümlerde ise McNemar Testi kullanılmıştır. Nörolojik muayene sonucu ile yaş arasındaki değişim için ANOVA testi kullanılmıştır. Korelasyon bakılan değişkenlerin normal dağılıma uymadığı gözlemlendiği için Spearman testi kullanılmıştır. İstatistiksel ölçümlerde, 'p' değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirilmiştir.

Bulgular

347 hastanın ortalama yaşı $46,7\pm 9,4$ (min:23-maks:75) ve 165'i (%47,6) erkek, 182'si (%52,4) kadın olarak tespit edilmiştir. Erkek hastaların yaş ortalaması $47,53\pm 9,20$ olarak görülürken kadın hastaların yaş ortalaması $46,05\pm 9,55$ olarak tespit edilmiştir. Tek seviye diskektomi ve füzyon yapılan 229 hasta (%66); iki seviye diskektomi ve füzyon yapılan 112 hasta (%32,3); 3 seviye diskektomi ve füzyon yapılan 6 hasta (%1,7) olarak tespit edilmiştir. En sık olarak C5-6 (%59,4) intervertebral disk seviyesine müdahale edildiği tespit edilmiştir. Tek seviye diskektomi yapılan hastalardan, kadınlarda C5-6 disk hernisi daha fazla görülürken erkeklerde C6-7 disk hernisi daha fazla görülmüştür. (Tablo 1) İki seviye diskektomi yapılan hastalarda ise en sık olarak C5-6/C6-7 seviyeleri görülmüş olup kadın ile erkek arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır. Diskektomi yapılan tüm seviyeler ile cinsiyetler arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmalarda ise C5-6 disk hernisinin kadınlarda; C3-4 ve C6-7 disk hernisinin ise erkeklerde istatistiksel olarak daha sık görüldüğü tespit edilmiştir ($p<0,005$).

Hastaların %78,4'ünde radiküler tipte ağrı şikayeti tespit edilmiştir. Hastaların 260'ında (%75) motor kayıp, duyu kusuru ya da spinal kord hasarına bağlı patolojik refleks tespit edilmişken 87 (%25) hastada herhangi bir nörolojik kusur izlenmemiştir. Nörolojik kusuru olan 260 hastadan %93'ünde duyu kusuru tespit edilirken, motor kusur %75 hastada tespit edilmiştir. Derin tendon refleksi (DTR) kaybı ise %50 hastada görülmüştür. (Tablo 1) Nörolojik muayenelerinde patolojik refleks tespit edilen hastaların nörolojik kusuru olmayan ya da motor/duyu kaybı olan hastalara oranla daha ileri yaşta ($51,63\pm 10,40$) oldukları görülmüştür ($p<0,05$).

Hastaların ameliyat oldukları disk mesafesine göre nörolojik muayeneleri karşılaştırıldığında C6-7 seviyesinde disk hernisi olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha sık nörolojik kusur tespit edilmiştir ($p<0,05$). C6-7 disk hernisi olan hastaların sol radiküler şikayetlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Bunun yanı sıra iki veya daha fazla seviye SDH nedeni ile ameliyat olan hastalarda patolojik reflekslerin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık görüldüğü tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Tablo 1. Hastaların demografik bilgileri

Hasta sayısı	347
Yaş	46,7±9,4 K: 46,05±9,55 E: 47,53±9,20
Cinsiyet	E: 165 (%47,6) K: 182 (%52,4)
Tek seviye diskektomi + füzyon	229 (%66)
C5-6	E: 32 K: 70
C6-7	E: 48 K: 33
İki seviye diskektomi + füzyon	112 (%32,3)
Üç seviye diskektomi + füzyon	6 (%1,7)
Disk seviyeleri	C2-3: 3 (%0,9) C3-4: 24 (%6,9) E: 18 K: 6 ($p<0,05$) C4-5: 71 (%20,5) C5-6: 206 (%59,4) E: 81 K: 125 ($p<0,05$) C6-7: 166 (%47,8) E: 92 K: 74 ($p<0,05$) C7-T1: 1 (%0,3)
Nörolojik muayene	Radiküler ağrı: (%78,4) Motor kayıp: 242 (%93) Duyu kusuru: 195 (%75) Patolojik refleks: 36 (%13,8) DTR kaybı: 130 (%50) Normal: 87 (%25)

E: erkek, K: kadın, C: servikal, T: torakal

Hastaların şikayetlerini, radiküler ve radiküler olmayan ağrı şeklinde gruplandırdığımızda sol radiküler ağrı şikayeti olan hastalarda nörolojik kusur daha sık saptanırken, radiküler ağrı şikayeti olmayan hastalarda daha sık saptanan patolojik refleks istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Seksen altı (%24,8) hasta 0-3 ay arası, 51 (%14,6) hasta 3-6 ay, 36 (%10,4) hasta 6-12 ay, 60 (%17,2) hasta 12-24 ay ve 114 (%32,8) hasta 24 aydan uzun, süren şikayetler sonrası ameliyat edilmiştir. Hastaları şikayet sürelerine göre gruplandırdıktan sonra ameliyat öncesi nörolojik muayeneleri ile karşılaştırıldığımız zaman istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Yetmiş (%20,2) hasta ameliyat öncesi dönemde fizik tedavi almış iken, ameliyat sonrası dönemde fizik tedavi ihtiyacı olan 15

(%4,3) hasta tespit edilmiştir. Özellikle ameliyat sonrası dönemde fizik tedavi ihtiyacı duyan hastaların boyun ağrısına yönelik VAS (ort. 4,2±1,08) ve NDI (ort. 8,3±1,57) skorlarının ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası dönemde daha yüksek olduğu görülmüştür.

142 hastanın ortalama 16±11,7 aylık takip süresinde, radyolojik değerlendirmede ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası servikal aks açısı ya da lordoz açısı (LA); ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası segmental açı (SA) ve servikal disk yüksekliği (SDY) ölçümleri değerlendirilmiştir. Servikal aks açıları ameliyat öncesi dönem ile karşılaştırıldığında ameliyat sonrası 1. günde lordoz açısında azalma izlenirken, ameliyat sonrası geç dönem ölçümlerinde lordoz açısında artış izlenmiştir ($p<0,05$). Servikal aks açılarını kifoza, düz ve lordoz şeklinde kategorize ettiğimizde ise ameliyat sonrası 6. aydan sonra lordoz grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir

artış tespit edilmiştir ($p<0,05$). Segmental açıları da ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası dönemde kifoz ve lordoz olarak kategorize ettiğimizde ameliyat sonrası dönemde lordoza yönelimde artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Hastaların ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası servikal disk yükseklikleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde disk yüksekliğinde artış tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 2).

Hastaların yaş, cinsiyet, seviye ve şikayetleri göz önüne alındığında istatistiksel olarak füzyon oranlarında anlamlı bir fark saptanmamış olup hastaların ameliyat sonrası kontrollerinde füzyon problemi saptanmamıştır ($p>0,05$). Hastaların ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası yapılan VAS, NDI ve SF-36 testlerinin skorları Tablo 3'te yer almaktadır. Hem aksiyel ağrı için hem de radiküler ağrı için bakılan VAS skorlarının ameliyat öncesi döneme göre

Tablo 2. Ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası servikal aks açısı ya da lordoz açısı

	LA			SA		SDY
	Ort	Min-Maks	Med	Min-Maks	Ort	Min-Maks
Ameliyat öncesi	14,60	-14,40-59,30	1,00	-13,60-36,00	4,10	2,80-7,00
Ameliyat sonrası	17,00	-7,60-48,90	1,90	-12,20-32,00	4,90	3,30-8,10

(LA); ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası segmental açı (SA) ve servikal disk yüksekliği (SDY) ölçümleri sonuçları

Tablo 3. Ameliyat öncesi dönem ve ameliyat sonrası 12. ayda yapılan VAS, NDI ve SF-36 testlerinin skorları

	VAS		SF-36		NDI	
	Ort	Min-Maks	Ort	Min-Maks	Ort	SD
Ameliyat öncesi	9	7-10	32	20-46	30,10	±9,50
Ameliyat sonrası (12.ay)	1	0-4	84	64-92	5,14	±3,46

ameliyat sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür ($p<0,05$). Bu azalma radiküler VAS için belirgin olarak daha fazladır. SF-36 skorları incelendiğinde de yaşam kalitesinde çok net bir artış olduğu görülmüştür. Ortalama 32 puandan, 84 puana varan yükseliş izlenmiştir. NDI puanları da VAS ve SF-36 skorlarına paralel biçimde düzelmeye göstermiştir.

Hastaların (n=142) ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası dönem servikal aks açıları ve VAS (boyun ve kol), NDI, SF-36 skorlarının korelasyonu yapıldığında zayıf ilişkili olarak tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Hastaların (n=347) yaşları ve cinsiyetleri/ ameliyat oldukları seviye/ semptom süresi ile ağrı ve yaşam kalitesi skorlarının birbirleri arasındaki ilişkilerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Ameliyat sonrası erken dönemde (2. saat) iki hastada loj içi hematoma gelişmesi üzerine tekrar ameliyata alınarak kanama kontrolü sağlanmış

olup diskektomi mesafesi ya da füzyon materyali ile ilgili ek bir komplikasyon yaşanmamıştır. Bu iki hastadan bir tanesi aynı gün içinde iki kez loj içi hematoma nedeni ile ameliyat edilmiş olup ek sızıntı yaşanmadan taburculuğu sağlanmıştır.

İki hastada yara yeri ile ilgili ameliyat sonrası erken dönemde (12. gün) enfeksiyon ve yara dudaklarında açılma tespit edilmiş olup ikinci bir cerrahi ile cilt ve cilt altı temizlenerek yeniden sütüre edilmiş, antibiyotik başlanarak tedavisi sağlanmış olup koyulan füzyon materyali ile ilgili ek bir sızıntı saptanmamıştır.

Bir hastada ameliyat öncesi şikayeti olduğu tarafın kontralateralinde kozalji tarzında şikayeti oluşmuş olup uygun medikal tedavi ile şikayetleri düzelmiştir.

Bir hastada koyulan füzyon materyalinin erken dönem dislokasyonuna bağlı ameliyat sonrası 2. ay yapılan kontrollerinde disfaji şikayeti sonrası ikinci bir cerrahi ile füzyon materyalinin yüksekliği artırılarak diskektomi mesafesine yerleştirilmesinin ardından anterior servikal plak kullanılarak fiksasyonu sağlanmıştır.

Bir hastada ise erken ameliyat sonrası dönemde nörolojik muayenede motor kuvvette gerileme tespit edilmiş olup takiplerinde fizyoterapi ile nörolojik muayenede tama yakın düzelme sağlanmış, konulan füzyon materyali ile ilgili ya da cerrahi teknikle ilgili bir komplikasyon tespit edilmemiştir.

6 hastada ameliyat sonrası erken dönemde (1. gün-1. ay) geçici ses kısıklığı izlenmiş olup ek tedaviye gerek duyulmadan takiplerde düzelmiştir. Bu hastalardan 2 tanesinin C3-4, 3 tanesinin C4-5, 1 tanesinin C5-6 seviyesinden ameliyat olduğu görülmüştür. Hastaların ameliyat oldukları seviyeler ile ses kısıklığı şikayetleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olup 2-4 aylık takip sonrasında şikayetlerde tama yakın düzelme izlenmiştir.

Bir hastada ise ameliyat sonrası erken dönemde Horner Sendromu gelişmiş olup, takipte şikayetleri 3 ay içerisinde düzelmiştir.

Toplam 14 (%4) hastada ameliyat sonrası komplikasyon tespit edilmiş olup bunlardan sadece ikisinde (kozalji ve motor güç kaybı olan hastalar) şikayetler tam olarak düzelme göstermemiştir.

Ameliyat sonrası takiplerinde direkt grafileri incelenen 142 hastadan 20 (%14,1) hastada komşu segment dejenerasyonu görülürken, bu hastalardan 6'sının (%4,2) semptomatik olduğu ve bunlardan ikisinin (%1,4) ameliyat edildiği saptanmıştır.

Tartışma

Anterior servikal diskektomi ve füzyondan sonra hastalarda en belirgin memnuniyet radiküler semptomlardaki düzelme olup, aksiyel ağrı bazı hastalar için sorun olmaya devam etmektedir. Etiyolojide en çok üzerinde durulan konu, ameliyat sonrası servikal dizilim, füzyon sonrası gelişen hareket kısıtlılığı ve ameliyat öncesi dönemde servikal spondilozdur. Grob ve ark. [12] yapmış olduğu 45 yaş ve üzeri, 107 hastalık seride hastalar randomize olarak aksiyel ağrısı olan (n=54) ve olmayanlar (n=53) şeklinde gruplara ayrılıp bu gruplar birbirleri ile karşılaştırılmıştır. İki grup arasında servikal ve segmental aks açıları açısından, cinsiyetler ayrı ayrı değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmada sadece kadın hastalarda yaş ile birlikte servikal lordozda artış görülmüştür. Gore ve ark. [13] 10 yıllık takiplerinde ise 205 hasta klinik ve

röntgenografik verileri ile değerlendirilmiş olup hastaların ağrı şikayetleri ile röntgenografik bulguları (dejenerasyon, sagittal kanal genişliği ve lordoz açısı) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda ameliyat sonrası aksiyel ağrıya sebep olabilecek faktörler incelendiğinde hastaların servikal sagittal aks ve segmental aks açıları ölçümleri ile ağrı skorları göz önüne alındığında, aks açılarındaki saptanan lordotik düzelme ile ağrı şikayetlerinin azalması doğru orantılı olarak saptanmış olmasına rağmen bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Aynı şekilde hasta cinsiyeti ve yaş dağılımı ile aksiyel ağrı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu verilerden yola çıkarak aksiyel ağrıya neden olabilecek tek bağımsız faktör saptanamamakla birlikte, aks açılarındaki anormallikleri de boyun ağrısının temel nedeni olarak yorumlayamayız.

Literatür ile benzer biçimde bu çalışmada da en sık olarak C5-6 intervertebral disk seviyesine müdahale edildiği izlenmiştir. Bu segmentin en hareketli segment oluşunun, disk hernisi gelişiminde predispozan faktör olduğu iddia edilmektedir [14]. Literatürde bulamadığımız bir ilginç veri ise iki veya daha fazla seviye disk hernisi olan hastalarda patolojik reflekslerin daha sık olduğunun görülmesidir ($p<0,05$). Bunun sebebinin uzun dönemde oluşan bası etkisi ve buna ikincil gelişen miyelomalazik değişiklikler olabileceğini düşünmekteyiz.

1950'li yılların başında ortaya çıkan ve hızla yaygınlaşan anterior yaklaşım ve otograft ile füzyon tekniği 1964 yılında Hirsch'in bütün SDH hastalarında füzyonun gerekli olmadığı, sadece diskektominin yeterli olabileceğini gösteren vaka serisini yayınlaması [4] ile yeniden tartışılmaya başlanmıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda da aynı tartışma devam etmektedir. Abd Alrahman ve ark. [15] yapmış oldukları çalışmada ASDF yapılan hastalarda ameliyat sonrası memnuniyetin daha fazla olduğunu ve kifoz gelişiminin, sadece diskektomi yapılan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, ASD (%64) yapılan hastalarda füzyon oranının ASDF (%94) yapılan olgulara kıyasla daha yavaş ve düşük oranda olduğunu belirtmişlerdir. Xie ve ark. [16] yapmış oldukları 2 yıl takip süreli çalışmada, ASD ile ASDF arasında klinik olarak bir farklılık olmadığını ancak, segmental aks açısından ASD yapılan olgularda, ASDF ya da

ASDF ile plak uygulanan olgulara göre daha yüksek oranda kifoz geliştiğini belirtmişlerdir. Ameliyat öncesi röntgenografik incelemelerinde ASD yapılan olgularda segmental kifoz oranı %17 iken ameliyat sonrası dönemde bu oranın %75'e yükseldiğini belirtmişlerdir. ASDF ve ASDF ile plak uygulanan olgularda segmental kifozda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptamamışlardır. Ayrıca füzyon oranlarını değerlendirdiklerinde ASD yapılan olgularda %67, ASDF yapılan olgularda %93, ASDF ile plak uygulanan olgularda %100 füzyon gelişimi tespit etmişlerdir.

Bu çalışmaların aksine sadece ASD yaklaşımının etkin, güvenilir ve daha az maliyetli olduğunu öne süren çalışmalarda mevcuttur. Savolainen ve ark. [17] yapmış olduğu prospektif 91 hasta içeren, tek seviye servikal disk hernisi olan, 4 yıl takip süreli çalışmalarında ASD, ASDF (otolog kemik grefti) ve ASDF ile birlikte plak uygulanan hastalar değerlendirilmiştir. Kifoz gelişimi ASD grubunda %62,5, ASDF grubunda %40, ASDF ile plak grubunda ise %44 olarak bulunmuştur. Odom kriterlerine göre yapılan değerlendirmede ise sonuçlar, ASD grubunda %76, ASDF grubunda %82, ASDF ile plak grubunda ise %73 oranında "iyi" olarak saptanırken sırası ile %0, %4 ve %4 oranlarında da 'kötü' sonuç tespit etmişlerdir. Sonuç olarak üç farklı cerrahi yöntem arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit etmedikleri gibi aynı zamanda tek seviye SDH olan olgularda sadece diskektomi yapılmasının yeterli olacağını belirtmişlerdir. Yapmış olduğumuz literatür taramasında da benzer nitelikte çalışmalar mevcuttur [18, 19]. Bizim çalışmamızda ameliyat sonrası servikal aks (ameliyat öncesi $14,60^{\circ} \pm 2,2$ ameliyat sonrası $21,43^{\circ} \pm 8,27^{\circ}$) ve segmental aks (ameliyat öncesi $1,00^{\circ} \pm 0,17^{\circ}$ ameliyat sonrası $1,90^{\circ} \pm 0,22^{\circ}$) açılarının lordotik yönde artış gösterdiği; disk mesafe yüksekliklerinin ise (ameliyat öncesi $4,10 \pm 0,22$ mm, ameliyat sonrası $4,90 \pm 0,25$ mm) istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı görülmüştür ($p < 0,05$). Ortalama 16 ay süreli takiplerde füzyon gelişimi tüm hastalarda izlenirken ağrı ve yaşam kalite ölçeklerinde de istatistiksel olarak anlamlı derecede düzelme tespit edilmiştir ($p < 0,05$).

Smith ve Robinson [20], anterior servikal füzyonda %12 oranında başarısızlık olduğunu, füzyon uygulanan mesafe sayısı arttıkça ters orantılı olarak füzyon başarı oranının

da azaldığını ifade etmişlerdir. Tek mesafe diskektomi yapılan hastalar için füzyon başarı oranını %94, iki mesafe diskektomi yapılan hastalarda bu oranı %73, üç mesafe diskektomi yapılan hastalar için ise %50 olarak saptamışlardır. Samartzis ve ark. [21] yapmış olduğu 45 yaş ortalamasına sahip 69 hastalık, tek seviye servikal diskektomi yapılan serilerinde, 38 hastaya sadece ASDF (trikortikal otogreft) yapılmışken, 31 hastaya ASDF ile birlikte servikal plakla fiksasyon uygulanmıştır. Ortalama 14 ay takip sonrasında 66 (%95,7) hastada (ASDF %100, ASDF ile plak %90,3) füzyon izlenmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak füzyon gelişimi açısından anlamlı fark saptamamışlardır. Plak uygulanan hastaların %9,7'sinde revizyon amaçlı ikincil cerrahi yapılırken, sadece ASDF uygulananlarda ikincil cerrahi gereksinim olmamıştır. Ameliyat sonrası klinik değerlendirmelerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu veriler ışığında bizim yapmış olduğumuz cerrahi yöntemde otolog kemik grefti yerine PEEK kafesler kullanmamız neticesinde füzyon materyalinin çökmesine bağlı servikal disk mesafesinde yükseklik kaybı ya da füzyon gelişimi ile ilgili bir problem izlenmemiş olup, erken ameliyat sonrası dönemden itibaren hastalarda belirgin klinik ve radyolojik düzelme izlenmiştir. Sadece bir hastamızda PEEK kafesin dislokasyonuna bağlı disfaji şikayeti olması üzerine ameliyat sonrası 2. haftada ikincil cerrahi ile kafes değiştirilmiş ve anterior servikal plak ile fiksasyon sağlanmıştır. Anterior servikal diskektomi sonrası füzyon amacıyla intervertebral aralığa yerleştirilen kafesler, günümüzde kolay uygulanışı, fizyolojik disk yüksekliğini korumaları, distraksiyon sağlamaları, aksiyel instabiliteyi düzeltmeleri ve kemik greftle füzyon amaçlanan cerrahilerde artan komplikasyonlar nedeniyle, ilk tercihimiz olmuşlardır.

Teramoto [22] ve Goffin [23] tarafından yapılan çalışmalarda ASDF yapılan olguların uzun dönem takiplerinde komşu segment dejenerasyon oranı radyolojik olarak %50 ile %60 arasında görülmüştür. Baba ve ark. [24] ise 100 hastalık servikal miyelopati nedeni ile ASDF uygulanmış serilerinde ameliyat sonrası dönemde ortalama 8,5 yıllık takip süresinde, hastaların %25'inde yeni gelişen spinal kanal darlığı gözlemlenmiştir.

Komşu segment hastalığının, servikal dejeneratif omurga hastalığının doğal seyri olduğu, cerrahiden bağımsız geliştiği görüşü de bir başka bakış açısıdır. Ishihara ve ark. [25] yapmış oldukları çalışmada 38 ile 57 yaş arası 112 hastalık serinin, ortalama 9,4 yıllık takiplerinde yapılan radyolojik tetkiklerinde (MR, miyelografi) KSH olan olgularda dura basısının daha sık görüldüğünü belirtmişlerdir. Çalışmada, 112 hastadan 19 (%17)'unda KSH görülürken, en sık olarak C3-4 (%13,3) ve C4-5 (%13) segmentlerinde semptomatik KSH tespit etmişlerdir. Ameliyat sonrası takiplerinde ise 5 yılda %89, 10 yılda %84, 17 yılda %67 hastada KSH gelişmediğini tespit etmişlerdir. İlk cerrahiden sonra KSH ile ilgili ortalama semptom gelişme süresini ise 6,5 yıl olarak belirtmişlerdir. Bu çalışmalar da kesin olamamakla birlikte bize, KSH etiolojisinde yaş ile beraber oluşan dejeneratif sürecin etkisinin yanında ameliyat öncesi dönemde klinik şikayet ya da bulgu oluşturmayan segmentlerde var olan dejenerasyonların ameliyat sonrası dönemde KSH nedeni olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmalarda yer alan hastaların çoğunun genç yaşta olması ve uzun dönem takiplerinde komşu segmentlerde gelişen dejenerasyon ve buna bağlı problemler neticesinde, literatürde ilk olarak 1960'lı yıllarda tarif edilen disk protezi kavramı 2000'li yılların başında gelişen teknoloji ile beraber son halini almış ve klinik kullanıma girmiştir. Sonraki yıllarda yapılan birçok karşılaştırmalı çalışmada da füzyon ve artroplasti tekniği incelenmiştir. Verma ve ark. [26] ASDF ile total disk artroplastisi (TDA) yaptıkları olgularda ameliyat sonrası dönemde KSH gelişmesi ile ilgili meta-analizde 6 randomize karşılaştırmalı çalışmayı incelemişlerdir. Bu çalışmaların toplamında 1110 hastanın verileri incelenmiş olup sonuçta ASDF ile TDA yapılan hastalar arasında KSH gelişimi açısından fark tespit edilmemiştir. Boselie ve ark. [27] yapmış oldukları incelemede, toplam 2400 hasta verileri değerlendirilmiş olup ASDF ve TDA teknikleri ile tek seviye servikal diskektomi yapılan hastalar karşılaştırılmış ve KSH gelişimi açısından istatistiksel olarak iki teknik arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak artroplasti yapılan segmentte hareket genişliğinde istatistiksel olarak anlamlı derecede artış olduğunu belirtmişlerdir.

Yapılan tüm bu çalışmalar ve meta-analizler incelendiğinde KSH'nin etiolojisinde cerrahi tekniğin etkili bir faktör olmadığı sonucuna varılmaktadır. Ayrıca ideal disk protezi halen üretilmemiş olup, disk protezlerinin uzun dönemde füzyona uğrama durumları net olarak bilinmemektedir [27]. Uzun dönemde yapılacak olan prospektif çalışmalarla bu konuya açıklık getirileceği düşünülmektedir. Bizim yapmış olduğumuz ortalama 16 ay süreli takiplerde de PEEK kafes ile ASDF yapılan 142 hastadan yirmisinde (%14,1) komşu segment dejenerasyonu görülürken, bu hastalardan 6'sının (%4,2) semptomatik olduğu ve bunlardan ikisinin (%1,4) ameliyat edildiği saptanmıştır. Hastaların ortalama takip süreleri göz önüne alındığında yıllık insidansın %1,05 olduğu görülmektedir. Literatür ile kıyaslandığında oranların daha düşük olması takip süremizin kısalığı ile ilişkili olabileceğinden daha uzun soluklu yapılacak olan takiplerde bu oranın artabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, füzyonsuz diskektomi, füzyon ile birlikte segmental fiksasyon (anterior servikal plak) ve servikal vertebranın dinamik durumuna daha uyumlu olması amaçlanan ve gelişen teknolojiler ile her geçen yıl daha da çok araştırma odağı olan disk artroplastisi gibi yeni yöntemler mevcuttur. Servikal sagittal aksın düzeltilmesinde, ağrı ve güç kaybı gibi hastanın yaşam kalitesini azaltacak durumların iyileştirilmesinde son 50 yıldır etkin, uygulanabilir ve finansal anlamda daha ekonomik bir yöntem olan ASDF uygulamasının önemine değindiğimiz çalışmamız, SDH'nin tedavisinde eski ve yeni birçok yöntemle karşılaştırıldığında, ASDF yönteminin günümüzde altın standart tedavi olduğunu desteklemektedir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Wong JJ, Côté P, Quesnele JJ, Stern PJ, Mior SA. The course and prognostic factors of symptomatic cervical disc herniation with radiculopathy: a systematic review of the literature. *Spine J* 2014;14:1781-1789. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2014.02.032>
2. Kondo K, Molgaard CA, Kurland LT, Onofrio BM. Protruded intervertebral cervical disk: incidence and affected cervical level in Rochester, Minnesota, 1950 through 1974. *Minn Med* 1981;64:751-753.

3. Vavruch L, Hedlund R, Javid D, Leszniewski W, Shalabi A. A prospective randomized comparison between the cloward procedure and a carbon fiber cage in the cervical spine: a clinical and radiologic study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2002;27:1694-1701. <https://doi.org/10.1097/00007632-200208150-00003>
4. Hirsch C. Cervical disk rupture: diagnosis and therapy. *Acta Orthop Scand* 1961;30:172-186. <https://doi.org/10.3109/17453676109149538>
5. Caspar W, Barbier DD, Klara PM. Anterior cervical fusion and Caspar plate stabilization for cervical trauma. *Neurosurgery* 1989;25:491-502. <https://doi.org/10.1097/00006123-198910000-00001>
6. Hilibrand AS, Carlston GD, Palumbo MA, Jones PK, Bohlman HH. Radiculopathy and myelopathy at segments adjacent to the site of a previous anterior cervical arthrodesis. *J Bone Joint Surg Am* 1999;81:519-528. <https://doi.org/10.2106/00004623-199904000-00009>
7. Mummaneni PV, Burkus JK, Haid RW, Traynelis VC, Zdeblick TA. Clinical and radiographic analysis of cervical disc arthroplasty compared with allograft fusion: a randomized controlled clinical trial. *J Neurosurg Spine* 2007;6:198-209. <https://doi.org/10.3171/spi.2007.6.3.198>
8. Watters WC, Levintal R. Anterior cervical discectomy with and without fusion. Results, complications, and long-term follow-up. *Spine (Phila Pa 1976)* 1994;19:2343-2347. <https://doi.org/10.1097/00007632-199410150-00016>
9. Vernon H, Mior S. The Neck Disability Index: a study of reliability and validity. *J Manipulative Physiol Ther* 1991;14:409-415.
10. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide. Boston, Massachusetts, The Health Institute, New England Medical Center, 1993.
11. Harrison DE, Harrison DD, Cailliet R, Troyanovich SJ, Janik TJ, Holland B. Cobb method or Harrison posterior tangent method: which to choose for lateral cervical radiographic analysis? *Spine (Phila Pa 1976)* 2000;25:2072-2078. <https://doi.org/10.1097/00007632-200008150-00011>
12. Grob D, Frauenfelder H, Mannion AF. The association between cervical spine curvature and neck pain. *Eur Spine J* 2007;16:669-678. <https://doi.org/10.1007/s00586-006-0254-1>
13. Gore DR, Sepic SB, Gardner GM, Murray MP. Neck pain: a long-term follow-up of 205 patients. *Spine* 1987;12:1-5. <https://doi.org/10.1097/00007632-198701000-00001>
14. Kelsey JL, Githens PB, Walter SD, et al. An epidemiological study of acute prolapsed cervical intervertebral disc. *J Bone Joint Surg Am* 1984;66:907-914. <https://doi.org/10.2106/00004623-198466060-00011>
15. Abd Alrahman N, Dokmak AS, Abou Madawi A. Anterior cervical discectomy (ACD) versus anterior cervical fusion (ACF), clinical and radiological outcome study. *Acta Neurochir (Wien)* 1999;141:1089-1092. <https://doi.org/10.1007/s007010050487>
16. Xie JC, Hurlbert RJ. Discectomy versus discectomy with fusion versus discectomy with fusion and instrumentation: a prospective randomized study. *Neurosurgery* 2007;61:107-117. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000279730.44016.da>
17. Savolainen S, Rinne J, Hernesniemi J. A prospective randomized study of anterior single-level cervical disc operations with long-term follow-up: surgical fusion is unnecessary. *Neurosurgery* 1998;43:51-55. <https://doi.org/10.1097/00006123-199807000-00032>
18. van den Bent MJ, Oosting J, Wouda EJ, van Acker RE, Ansink BJ, Braakman R. Anterior cervical discectomy with or without fusion with acrylate: a randomized trial. *Spine* 1996;21:834-839. <https://doi.org/10.1097/00007632-199604010-00011>
19. Wirth FP, Dowd GC, Sanders HF, Wirth C. Cervical discectomy. A prospective analysis of three operative techniques. *Surg Neurol* 2000;53:340-348. [https://doi.org/10.1016/s0090-3019\(00\)00201-9](https://doi.org/10.1016/s0090-3019(00)00201-9)
20. Smith GW, Robinson RA. The treatment of certain cervical - spine disorders by anterior removal of the intervertebral disc and interbody fusion. *J Bone Joint Surg Am* 1958;40:607-624.
21. Samartzis D, Shen FH, Lyon C, Phillips M, Goldberg EJ, An HS. Does rigid instrumentation increase the fusion rate in one-level anterior cervical discectomy and fusion? *The Spine Journal* 2004;4:636-643. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2004.04.010>
22. Goffin J, van Loon J, Van Calenbergh F, Plets C. Long-term results after anterior cervical fusion and osteosynthetic stabilization for fractures and/or dislocations of the cervical spine. *J Spinal Disord* 1995;8:500-508.
23. Teramoto T, Ohmori K, Takatsu T, Inoue H, Ishida Y, Suzuki K. Long-term results of the anterior cervical spondylosis. *Neurosurgery* 1994;35:64-68. <https://doi.org/10.1227/00006123-199407000-00010>
24. Baba H, Furusawa N, Imura S, Kawahara N, Tsuchiya H, Tomita K. Late radiographic findings after anterior cervical fusion for spondylotic myeloradiculopathy. *Spine* 1993;18:2167-2173. <https://doi.org/10.1097/00007632-199311000-00004>
25. Ishihara H, Kanamori M, Kawaguchi Y, Nakamura H, Kimura T. Adjacent segment disease after anterior cervical interbody fusion. *Spine J* 2004;4:624-628. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2004.04.011>
26. Verma K, Gandhi SD, Maltenfort M, et al. Rate of adjacent segment disease in cervical disc arthroplasty versus single-level fusion: meta-analysis of prospective studies. *Spine (Phila Pa 1976)* 2013;38:2253-2257. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000000052>

27. Boselie TFM, Willems PC, van Mameren H, de Bie R, Benzel EC, van Santbrink H. Arthroplasty versus fusion in single-level cervical degenerative disc disease. Cochrane Database Syst Rev 2012;CD009173. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009173.pub2>

*Türk Nöroşirürji Derneği 30. Ulusal Kongresinde, EPS-458 numarası ile elektronik poster sunumu olarak kongre kitapçığında yer almıştır

Etik kurul onayı: Bu çalışma 2019 yılından önce yapılmış retrospektif bir çalışma olması sebebi ile etik kurul onayı alınmamıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

Ü.A.D. ve Ö.H.E. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. Ü.A.D. teoriyi geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemiştir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini Ü.A.D. yapmıştır. Makalenin tartışma bölümü Ü.A.D. tarafından yazılmış, Ö.H.E. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde endoglin, CD31 ve VEGFR2 ile saptanan mikrodamar yoğunluğu ve sağkalıma etkisi

Microvessel density determined by endoglin, CD31 and VEGFR2 and its effect on survival in non-small cell lung cancers

Hülya Çetin, Ferda Bir, Sevin Başer Öncel, Argün Kış, Yaşar Enli

Gönderilme tarihi:29.04.2021

Kabul tarihi:22.09.2021

Öz

Amaç: Gün geçtikçe artmakta olan kanser çağımızın ciddi küresel sağlık sorunudur ve akciğer kanseri tüm dünyada toplam kanser sayısı içerisinde en sık görülen kanserdir. Tümörlerin gelişiminde ve metastazında anjiogenez önemli bir rol oynamaktadır. Farklı endotel belirteçleri ile hesaplanan mikrodamar yoğunluğunun (MY) bazı tümörlerde kötü prognoz ve ileri evre ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ve buradan hareketle metastazı öngörebileceği ileri sürülmüştür. Çalışmamızda, küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde (KHDAK) MY'yi immünohistokimyasal olarak endoglin, CD31 ve VEGFR2 ile tespit edip, serum endoglin seviyesi ile ilişkilendirerek sonuçlarımızı akciğer tümörlerinin progresyonu ile karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmamızda 36 skuamöz hücreli karsinom (SHK) ve 36 adenokarsinom olmak üzere toplam 72 akciğer dokusunda anjiogenik faktörlerden endoglin (CD105), CD31, VEGFR2'nin ekspresyonu immünohistokimyasal olarak incelendi. Primer akciğer kanseri tanısı alan gönüllü 26 kişinin ve 26 sağlıklı gönüllüden alınan serumlarda endoglin seviyesi Elisa yöntemi ile tespit edildi.

Bulgular: Endoglinin aktive edilmiş endotelial hücreleri için daha büyük bir afiniteye sahip olduğunu gözledik. Her iki tümör tipinde CD31 nonspesifik boyanma göstermiş MY daha zor tespit edilmiştir. VEGFR2 boyalı kesitlerde tümör içinde ve dışındaki damar duvarlarında yaygın pozitiflik saptandı. Serum endoglin seviyesinin KHDAK hastaları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi. İmmünohistokimyasal olarak endoglin, CD31 ve VEGFR2 ekspresyonu ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlılık mevcut değildi.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda KHDAK'de immünohistokimyasal olarak spesifik boyanan endoglinin SHK ve adenokarsinom tipli hastalarda anjiogenezin değerlendirilmesinde daha iyi bir belirteç olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), anjiogenez, endoglin, CD31, VEGFR2.

Çetin H, Bir F, Başer Öncel S, Kış A, Enli Y. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde endoglin, CD31 ve VEGFR2 ile saptanan mikrodamar yoğunluğu ve sağkalıma etkisi. Pam Tıp Derg 2022;15:69-76.

Abstract

Purpose: Increasing day by day, cancer is a serious global health problem of our age and lung cancer is the most common cancer worldwide. Angiogenesis plays an important role in the development and metastasis of tumors. It has been shown that microvessel density (MY) calculated with different endothelial markers is associated with poor prognosis and advanced stage in some tumors and from there it is suggested that metastasis can be predicted. In our study, we aimed to detect MY immunohistochemically with endoglin, CD31 and VEGFR2 in non-small cell lung cancers (KHDAK), correlate it with serum endoglin level and compare our results with the progression of lung tumors.

Materials and methods: In our study, the expression of endoglin (CD105), CD31, VEGFR2 from angiogenic factors was examined immunohistochemically in a total of 72 lung tissues, 36 of which were squamous cell carcinomas (SHK) and 36 were adenocarcinomas. Endoglin level was determined by Elisa method from blood taken from 26 volunteers and 26 healthy volunteers diagnosed with primary lung cancer.

Results: We observed that endoglin has a greater affinity for activated endothelial cells. Both tumor types showed nonspecific CD31 staining, and MY was difficult to determine. On VEGFR2 stained sections, diffuse positivity was detected in the vessel walls inside and outside the tumor. It was found that the blood endoglin level was not statistically significant between the KHDAK and the control group. Immunohistochemically, there was no difference statistically significant between endoglin, CD31 and VEGFR2 expression and survival.

Conclusions: As a result of our study, we think that immunohistochemically specific stained endoglin in KHDAK may be a better marker in the evaluation of angiogenesis in patients with both SHK and adenocarcinoma types.

Hülya Çetin, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: hcsorkun@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0001-8731-0631) (Sorumlu Yazar)

Ferda Bir, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: fbir@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0002-3766-4383)

Sevin Başer Öncel, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: sevinbaser@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0002-5538-7754)

Argün Kış, Öğr. Gör. Pamukkale Üniversitesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: akis@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0001-9903-1576)

Yaşar Enli, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: yenli@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0001-50803192)

Key words: Non-Small cell lung cancer, angiogenesis, endoglin, CD31, VEGFR2.

Cetin H, Bir F, Baser Oncel S, Kis A, Enli Y. Microvessel density determined by endoglin, CD31 and VEGFR2 and its effect on survival in non-small cell lung cancers. Pam Med J 2022;15:69-76.

Giriş

Akciğer kanseri tüm dünyada en sık görülen kanser olup, özellikle sigara kullanımının artmasıyla beraber tüm dünyada toplum sağlığını tehdit eden, önemli bir hastalık haline gelmiştir. Birçok tümörün gelişiminde ve metastazında önemli bir rol oynayan anjiogenez akciğer tümörlerinde de prognostik belirteç olarak kullanılmaktadır [1-4]. Farklı endotel belirteçleri ile hesaplanan mikrodamar yoğunluğunun (MY) akciğer tümörleri de dahil bazı tümörlerde kötü prognoz ve ileri evre ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve buradan hareketle metastazı öngörebileceği ileri sürülmüştür [5].

Endoglin, 180 kDa'lık tip-I transmembran glikoproteindir ve Transforming Growth Factor (TGF) - β süper ailesinin ligandları için bir koreseptör olarak işlev görür. Endoglin, ağırlıklı olarak aktive edilmiş endotelial hücreler tarafından eksprese edilir ve anjiyogenezde çok önemli bir rol oynar [6]. Aynı zamanda dolaşımdaki serum endoglin düzeyinin de farklı tümörlerde metastatik hastalığın varlığı ile korele olduğu belirtilmektedir [6-10].

CD31, immünglobulin süper ailesinin trombositler ve endotel hücrelerinin yanı sıra lökositler ve T hücrelerinde eksprese edilen 130 kDa'lık bir transmembran glikoprotein üyesidir [11]. Vasküler gelişim [12, 13], vasküler endotel bariyer fonksiyonunun sürdürülmesinde rol oynar [14].

Proanjiyogenik faktör olan VEGF perisitlerden ve myeloid hücrelerden salınır ve reseptörlerine (VEGFR1-VEGFR2) bağlanarak endotelial farklanmayı ve yeni kan damarı oluşumunu uyarır. VEGFR2 aktivasyonunun artmış vasküler geçirgenlikte ve endotel hücre proliferasyonu, migrasyonu ve istilasında önemli bir rol oynadığı iyi bilinmektedir [15, 16].

Bu çalışmada, küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde (KHDAK) MY'yi immünohistokimyasal olarak anjiyogenik faktörlerden endoglin, CD31 ve VEGFR2 ile tespit edip, serum endoglin seviyesi ile ilişkilendirerek sonuçlarımızı akciğer tümörlerinin progresyonu ile karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem

2012-2018 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı almış, evreleri I-IV arasında değişen preoperatif antikanser tedavisi almamış, 36 skuamöz hücreli karsinom (SHK) ve 36 adenokarsinom olmak üzere toplam 72 akciğer karsinomu olgusu incelendi. Olguların histolojik sınıflandırması Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2015 sınıflamasına göre yapıldı [17].

Olgularımızdan Şubat 2017-Eylül 2018 tarihleri arasındaki dönemde Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne müracaat ederek primer akciğer kanseri tanısı alan gönüllü 26 kişiden (12 SHK+14 adenokarsinom) ve kanser tanısı almamış, kronik bir hastalığı olmadığını beyan eden ve kontrol grubunu oluşturan 26 gönüllüden onay alınarak, alınan kan serumlarında endoglin seviyeleri Sandwich Assay İmmunoassay [YLBİONT CAT no: YLA0768HU (Human endoglin ELİSA KİT)] kiti kullanılarak Elisa yöntemi ile saptandı. Çalışmamız, Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış ve Pamukkale Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından (Proje No:2017SABE003) desteklenmiştir.

İmmünohistokimyasal inceleme için tümör dokusunu en iyi yansıtan birer örnek belirlendi. Seçilen parafin bloklardan pozitif yüklü lamlara her olgu için endoglin (BioGenex, predilue), CD31 (CELL MARQUE+ RabMAb Technology from Abcam EP78), VEGFR2 (İnvitrogen 1/250 dilüsyon) antikorları çalışılmak üzere birer adet 3 mikronluk kesitler alındı. Alınan doku örnekleri deparafinizasyon için 50°C'de bir gece etüvde bekletildi. Daha sonra otomatik olarak VENTANA, Benchmark XT cihazı yardımı ile boyandı. Boyama işleminden sonra yıkama yapıp, sırasıyla alkol ve ksilen serilerinden geçirildikten sonra entellan ile kapatıldı.

İmmünohistokimyasal yöntemle CD31, endoglin ve VEGFR2 boyadığımız tümör kesitleri Olympus BX51 ışık mikroskobu kullanılarak, küçük büyütmelemlerde (40X ve 100X) tarandı, neovaskülarizasyonun yoğun olduğu 3 farklı alan seçildi. 400X büyütmede tümör hücrelerinden

ve diğer bağ dokusu elemanlarından ayrı duran, kahverengi boyalı tek bir endotel hücresi ya da birbiriyle bağlantılı endotel hücre kümeleri, lümen oluşturup oluşturmadığına bakılmaksızın, sayılabilen bir mikrodamar olarak kabul edildi. Kas tabakası olan damarlar, yeni damar olarak kabul edilmediğinden sayıma dahil edilmedi [18]. MY, 3 araştırmacı tarafından 3 farklı alanda sayılan damarların ortalaması alınarak hesaplandı. Ayrıca tümör hücrelerinde kısmi ya da diffüz sitoplazmik VEGFR2 boyanması olan tümörler pozitif kabul edildi. Sitoplazmik pozitif olan tümör hücreleri yoğunluğu yüzde (%) oran olarak değerlendirildi.

Çalışmamızdaki istatistiksel veriler SPSS 24.0 paket programı kullanılarak sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare analizi ile değerlendirildi. Sağkalım analizlerinde Kaplan Meier eğrileri kullanılarak bağımsız grupların sağkalım farklılıkları için Logrank yöntemi uygulandı. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

2015 “International Association for the Study of Lung Cancer” (8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer) kriterlerine göre olguların evrelere göre dağılımı: Evre IA1 4 hasta (%5,6), evre IA2 10 hasta (%13,9), evre IA3 17 hasta (%23,6), evre IB 8 hasta (%11,1), evre IIA 2 hasta (%2,8), evre IIB 21 hasta (%29,2), evre IIIA 9 hasta (%12,5), evre IVB 1 hasta (%1,4) olarak tespit edilmiştir.

Olguların yaş ortalamalarının SHK grubunda $66,16 \pm 9,28$, adenokarsinom grubunda $65,36 \pm 11,78$ olduğu saptandı. Tüm olguların klinik izlem bilgilerine ulaşıldı. Bu 72 olgunun klinik izlem süreleri minimum 2 ay, maksimum 72 ay olup, izlenen hastaların 50’sinin izlem süresi sonunda hayatta olduğu, 22’sinin ise hayatını kaybettiği görüldü. Hastaların 20’sinde tümörün nüks ettiği saptandı.

SHK grubundaki 36 hastanın 14 tanesi izlem sonunda hayatını kaybetti. SHK grubundaki hastaların ortalama sağkalım süresinin $54,9 \pm 5,6$ ay olduğu tespit edildi. Adenokarsinom grubundaki 36 hastanın 8 tanesi izlem sonunda

hayatını kaybetti. Adenokarsinom grubundaki hastaların ortalama sağkalım süresi $62,25 \pm 6,3$ ay olarak bulundu. Tümör tipi ile ortalama sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi ($p > 0,05$) (Tablo 1).

İmmünohistokimyasal olarak endoglin ile saptanan (Şekil 1) ortalama damar sayısının SHK grubunda $11,33 \pm 4,01$, adenokarsinom grubunda ise $9,56 \pm 2,66$ olduğu tespit edildi. İki gruba ait damar sayıları birbiri ile karşılaştırıldığında bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 2).

CD31 antikoruna ile immünohistokimyasal olarak saptanan ortalama damar sayısı adenokarsinom grubunda $16,5 \pm 4,99$, SHK grubunda $15,28 \pm 5,62$ olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildi (Şekil 1) (Tablo 2).

İmmünohistokimyasal olarak VEGFR2 uygulanan hem adenokarsinom hem de SHK grubuna ait doku kesitlerinde tümör içinde ve dışında bulunan damar duvarlarında yaygın olarak pozitiflik saptandı (Şekil 1). Tümör bölgesinde VEGFR2 pozitiflik gösteren damar sayıları SHK grubunda ortalama $22,37 \pm 6,73$ ve adenokarsinom grubunda $23,09 \pm 7,92$ olduğu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildi ($p > 0,05$) (Tablo 2). Aynı zamanda adenokarsinom grubundaki 13 hastanın ve SHK grubundaki 6 hastanın doku kesitlerinde VEGFR2 tümör hücrelerinde de sitoplazmik olarak pozitif boyanma gösterdi (Şekil 1). Sitoplazmik pozitif olan tümör hücreleri yoğunluğu adenokarsinom grubu hastalarda ortalama $8,33 \pm 19,09$, SHK grubu hastalarda ortalama $0,97 \pm 3,69$ olarak bulundu. İstatistiksel olarak iki farklı tümör tipinde tümör hücrelerinde sitoplazmik boyanma yoğunluğu arasındaki ilişki karşılaştırıldığında adenokarsinom grubu lehine anlamlı bulundu ($p = 0,016$).

İmmünohistokimyasal olarak endoglin, CD31 ve VEGFR2 ekspresyonu klinikopatolojik veriler olan hasta yaşı, cinsiyet, tümörün hangi akciğerde lokalize olduğu, tümör tipi, tümör çapı, anjiolenfatik invazyon, plevral invazyon, lenf nodu metastazı, uzak metastaz, evre ve genel sağkalım ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı ($p > 0,05$).

Nüks görülen hastaların 14’ü SHK, 6’sı adenokarsinom morfolojisindeydi. SHK grubunda hastalısız yaşam süresi ortalama

Tablo 1. Olguların klinikopatolojik özelliklere göre dağılımı

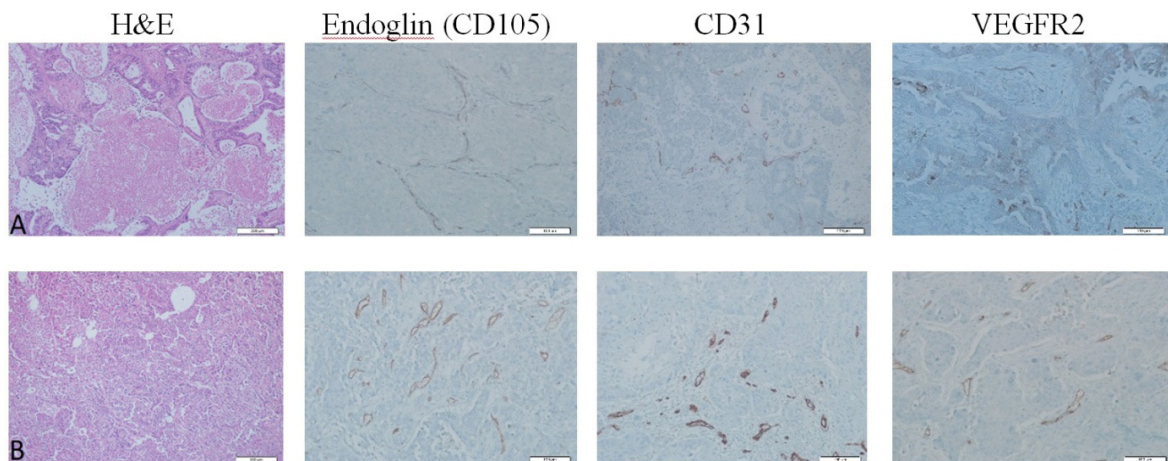
		Squamöz n (%)	Adenokarsinom n (%)	Toplam n (%)	p
Cinsiyet	Erkek	35 (97,22)	26 (72,22)	61 (84,72)	0,003*
	Kadın	1 (2,78)	10 (27,78)	11 (15,28)	
Lokalizasyon	Sağ	21 (58,33)	21 (58,33)	42 (58,33)	1
	Sol	15 (41,67)	15 (41,67)	30 (41,67)	
Tümör çapı	<3 cm	18 (50)	22 (61,11)	40 (55,56)	0,343
	≥3 cm	18 (50)	14 (38,89)	32 (44,44)	
Anjiyolenfatik invazyon	(+)	22 (61,11)	17 (47,22)	39 (54,17)	0,237
	(-)	14 (38,89)	19 (52,78)	33 (45,83)	
Plevral invazyon	(+)	10 (27,8)	19 (52,8)	29 (40,3)	0,031*
	(-)	26 (72,2)	17 (47,2)	43 (59,7)	
Lenf nodu metastazı	(+)	12 (33,3)	8 (22,22)	20 (27,8)	0,293
	(-)	24 (66,7)	28 (77,78)	52 (72,2)	
Uzak metastaz	(+)	12 (33,33)	10 (27,77)	22 (30,6)	0,485
	(-)	24 (66,67)	26 (72,23)	50 (69,4)	
Evre	(I, II)	30 (83,3)	32 (88,9)	62 (86,1)	0,496
	(III, IV)	6 (16,7)	4 (11,1)	10 (13,9)	
Lokal nüks	(+)	14 (38,9)	6 (16,7)	20 (27,8)	0,035*
	(-)	22 (61,1)	30 (83,3)	52 (72,2)	
Sağkalım	Eks	14 (38,9)	8 (22,2)	22 (30,6)	0,125
	Yaşıyor	22 (61,1)	28 (77,8)	50 (69,4)	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; Ki-kare analizi

Tablo 2. İmmünohistokimyasal belirteçlere göre grupların ortalama mikrodamar sayıları

Tümör tipi	Endoglin (CD105)	CD31	VEGFR2
SHK (n=36)	11,33±4,01	15,28±5,62	22,37±6,73
Adenokarsinom (n=36)	9,56±2,66	16,50±4,99	23,09±7,92
	p=0,039*	p=0,179	p=0,192

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; Ki-kare analizi

**Şekil 1.** Adenokarsinom (A) ve SCC (B) dokularında endoglin (CD105), CD31 ve VEGFR2 ekspresyonu

51,94±6,40 ay, adenokarsinom grubunda ortalama 70,67±5,84 ay olarak tespit edildi. Hastaliksız yaşam süresinin SHK grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kısa olduğu görüldü ($p=0,035$). Çalışmamızda kullandığımız immünohistokimyasal belirteçler ile hastaliksız yaşam süresi arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı ($p>0,05$).

Serum endoglin düzeyi saptanan gönüllü 26 hastanın yaş ortalaması 62,12±7,61, kontrol grubunun yaş ortalaması 52,23±13,47'dir. Serum endoglin seviyesi hasta grubunda ortalama 12,42±10,6 µmol/L, kontrol grubunda ortalama 12,61±13,12 µmol/L olarak saptandı. Serum endoglin seviyesi açısından KHDAK hastaları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı ($p>0,05$).

Tartışma

Akciğer kanseri erkeklerde dünyada en sık görülen malign tümördür. Akciğer tümörleri içinde %90-95 oranla en sık akciğer karsinomları görülür. İnsidans cinsiyete göre değişiklik gösterir. DSÖ'ye göre en sık görülen karsinom olan SHK erkeklerde %44'lük bir oran gösterirken, kadınlarda bu oran %25'tir. Adenokarsinomlarda ise oran tersine dönerek, erkeklerde %28'lik bir oranda kalırken, kadınlarda %42'lere ulaşır [19]. Literatürdeki bazı bilgilere göre bu oranlar değişiklik gösterir ve her iki cinste adenokarsinom en sık görülen akciğer kanseri olarak belirtilir [20]. Türkiye'de yapılan çalışmalara göre, SHK %41,1 ile en sık görülen akciğer kanseri tipini oluştururken, adenokarsinom ise %25,6 ile ikinci sırada yer almaktadır. Cinsiyet göz önünde bulundurulduğunda, kadınlarda %14 ile en sık adenokarsinom, erkeklerde %36,1 ile en sık SHK görüldüğü rapor edilmiştir [21, 22]. Bizim çalışmamızda tüm hastaların %84,72'sini erkeklerin oluşturduğu ve kadın hastalara oranla istatistiksel bakımdan anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Hastalarımızın toplam 11 kişisi kadınlardan oluşmakta ve 10 kadında adenokarsinom, 1 kadında SHK tespit edilmiştir. Kadınlarda adenokarsinom tipi akciğer kanserinin SHK'e göre daha fazla olduğu görülmüştür.

Solid tümörlerin gelişiminde ve metastazında anjiyogenez önemli bir rol oynamaktadır. MY farklı endotel belirteçleri ile hesaplandığında bazı

tümörlerde kötü prognoz ve ileri evre ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve metastazı öngörebileceği ileri sürülmüştür [23].

CD31, CD34 ve endoglin intratümöral damarların yoğunluğunu tespit etmek için endotelial antijen olarak kullanılmış ve endoglinin KHDAK'de anjiyogenezin değerlendirilmesinde CD34 ve CD31'den daha üstün olduğu ifade edilmiştir [24]. Endoglin, tümör içinde veya çevresinde yüksek hassasiyete sahip küçük damarları boyarken, neoplastik olmayan dokudaki kan damarlarını boyamadığı veya sadece zayıf boyadığı ifade edilmiştir. Buna karşılık CD31'in ise tüm kan damarlarını ayırım gözetmeden boyadığı görülmüştür [25, 26]. Glioblastomlu hastalar üzerinde yapılan çalışmada da benzer sonuca ulaşılmış, endoglinin glioblastomdaki anjiyogenezin değerlendirilmesinde CD31'e göre daha spesifik ve hassas bir belirteç olduğu gösterilmiştir [27]. Çalışmamızda CD31'in nonspesifik boyanma göstermesi MY'nin tespit edilebilmesini zorlaştırmıştır. Söz konusu nonspesifik boyanma uyguladığımız teknik ya da kullandığımız ticari kit kaynaklı olabilir. CD31 ile tespit edilen ortalama MY, adenokarsinom ve SHK grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. Bununla birlikte endoglin ekspresyonu ile tespit edilen her iki gruba ait ortalama MY karşılaştırıldığında SHK grubunda istatistiksel olarak daha fazla olduğu görülmüştür. SHK grubundaki hastaların ortalama sağkalım süresinin ve hastaliksız yaşam süresinin adenokarsinom grubuna göre daha kısa olduğu gözlenmiştir. Hastaliksız yaşam süresi SHK grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha kısa olmasına rağmen ortalama sağkalım süresinde istatistiksel olarak anlamlılık mevcut değildir. Bu durum endoglinin KHDAK neoanjiyogenezi için daha spesifik bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Akciğer kanserinde VEGFR2 ekspresyonunu bildiren çalışmalar olsa da [28-32], bu ifadenin klinik öneminin belirsizliğini koruduğu [33, 34], bazı çalışmalarda VEGFR2'nin KHDAK hücrelerinde eksprese edilmediği de bildirilmiştir [35]. Çalışmamıza dahil edilen KHDAK'li olgulara ait dokularda VEGFR2 boyanması SHK tip hastaların 6'sında, adenokarsinomlu hastaların 13'ünde pozitifdir. KHDAK'li hastalar üzerinde yapılan çalışmada yüksek VEGF ve endoglin ekspresyonunun hastalarda kötü

prognoz, düşük sağkalım ile korele olduğu belirtilmiştir [24]. Kolorektal kanserli hastalarda da endoglinin aşırı ekspresyonunun hastalığın ilerlemesi ile pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir [26]. Devery ve ark.'nın [36] çalışması sonucunda, tümör hücreleri yüksek seviyelerde VEGFR2 eksprese eden KHDAK'li hastaların hem anjiyogenez hem de artan proliferasyon yoluyla tümör büyümesine sahip olabileceği belirtilmiştir. Çalışmamızda VEGFR2 hem tümör içi hem de tümör dışı bölgede yer alan damar duvarlarında pozitiflik göstermiştir. Bununla birlikte bazı hastaların tümör hücrelerinde de pozitif boyanma göstermesi yeni oluşan damarların tespit edilebilmesini zorlaştırmıştır. Tümör tipine göre VEGFR2 ekspresyonu ile tespit edilen ortalama MY iki grupta farklılık göstermemiştir. Çalışmamızda CD31, VEGFR2 ve endoglin ekspresyonu sonucu elde edilen ortalama MY'ye göre olgulara ait klinikopatolojik özellikler (tümör çapı, lokalizasyon, anjiolenfatik invazyon, plevral invazyon, lenf nodu metastazı, uzak metastaz, tümör evresi, lokal nüks ve sağkalım) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiye ulaşamadık. Tümör tipine göre ise yalnızca endoglin ekspresyonu ile elde edilen ortalama MY'nin SHK grubunda istatistiksel olarak artış gösterdiğini tespit ettik.

Dolaşımdaki serum endoglin düzeyinin farklı tümörlerde metastatik hastalığın varlığı ile korele olduğu belirtilmektedir. KHDAK [9], serviks kanseri [7], prostat kanseri [6], meme kanseri [8, 10] dahil olmak üzere yapılan araştırmalarda yüksek endoglin ekspresyonunun kötü prognozun önemli bir göstergesi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca flow sitometrik yöntemle gerçekleştirilen bir çalışmada akut myeloid lösemi hastalarının takip ve tedavi kararlarını optimize etmeye hizmet edebilecek yeni bir prognostik belirteç olarak endoglin ekspresyonunun tanımlanabileceği belirtilmiştir [37]. Szubert ve ark.'nın çalışmasında [38] ise serum endoglin düzeyinin malign yumurtalık tümörlerinde iyi huylu yumurtalık tümörlerine kıyasla düşük olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamız da Szubert ve ark.'nın çalışmasını [38] destekler niteliktedir. Çalışmamıza gönüllü olarak katılan 26 KHDAK'li hastaların ortalama serum endoglin seviyeleri $12,42 \pm 10,6$ iken kontrol grubunda $12,61 \pm 13,12$ olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre serum endoglin seviyesinin KHDAK hastaları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda farklı tümör tiplerinde endoglin, CD31 ve VEGFR2 ekspresyonlarında farklı sonuçlar elde edilmiş olduğu görülmektedir. Çalışmamızda VEGFR2'nin tümör içi ve dışı damar duvarları ve bazı hastaların tümör hücrelerinde pozitiflik göstermiş olması ve CD31'in nonspesifik boyanmasına bağlı olarak MY'nin tespit edilmesinde güçlükler yaşanmasına neden olmuştur. Endoglinin intratümöral bölgede küçük kan damarlarını spesifik boyaması sonucu anjiogenezin tespit edilmesinde prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte çalışma gruplarımızın homojen olmaması ve vaka sayımızın az olması çalışmamızın kısıtlılıkları arasında yer almaktadır. Bu nedenle primer tümör veya metastazlarda endoglin, CD31 ve VEGFR2 ekspresyonlarının değerlendirilebileceği daha fazla hastanın dahil edilebileceği prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Jain RK. Normalizing tumor vasculature with antiangiogenic therapy. *Nat Med* 2001;7:987-989. <https://doi.org/10.1038/nm0901-987>
2. Shields TW. Pathology of Carcinoma of The Lung. In Shields TW (ed): *General Thoracic Surgery*, 6th ed. Lippincott Williams&Wilkins; Philadelphia,2005;1455-1481.
3. Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature* 2011;473:298-307. <https://doi.org/10.1038/nature10144>
4. Lima AB, Macedo LT, Sasse AD. Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011;6:e22681. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022681>
5. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst* 1990;82:4-6. <https://doi.org/10.1093/jnci/82.1.4>
6. Wikström P, Lissbrant IF, Stattin P, Egevad L, Bergh A. Endoglin (CD105) is expressed on immature blood vessels and is a marker for survival in prostate cancer; *Prostate* 2002;51:268-275. <https://doi.org/10.1002/pros.10083>
7. Brewer CA, Setterdahl JJ, Li MJ, Johnston JM, Mann JL, McAsey ME. Endoglin expression as a measure of microvessel density in cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2000;96:224-228. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(00\)00864-4](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(00)00864-4)

8. Kumar S, Ghellal A, Li C, et al. Breast carcinoma: vascular density determined using CD105 antibody correlates with tumor prognosis. *Cancer Res* 1999;59:856-861.
9. Tanaka F, Otake Y, Yanagihara K, et al. Evaluation of angiogenesis in non-small cell lung cancer: comparison between Anti-CD34 antibody and anti-CD105 antibody. *Clin Cancer Res* 2001;7:3410-3415.
10. Charpin Taranger C, Dales JP, Garcia S, et al. The immunohistochemical expression of CD105 is a marker for high metastatic risk and worse prognosis in breast cancers. *Bull Acad Natl Med* 2003;187:1129-1145.
11. DeLisser HM, Baldwin HS, Albelda SM. Platelet endothelial cell adhesion molecule 1 (PECAM-1/CD31): a multifunctional vascular cell adhesion molecule. *Trends Cardiovasc Med* 1997;7:203-210. [https://doi.org/10.1016/S1050-1738\(97\)00049-2](https://doi.org/10.1016/S1050-1738(97)00049-2)
12. Matsumura T, Wolff K, Petzelbauer P. Endothelial cell tube formation depends on cadherin 5 and CD31 interactions with filamentous actin. *J Immunol* 1997;158:3408-3416.
13. Pinter E, Barreuther M, Lu T, Imhof BA, Madri JA. Platelet-endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1/CD31) tyrosine phosphorylation state changes during vasculogenesis in the murine conceptus. *Am J Pathol* 1997;150:1523-1530.
14. Fernández Martín L, Marcos Ramiro B, Bigarella CL, et al. Crosstalk between reticular adherens junctions and platelet endothelial cell adhesion Molecule-1 regulates endothelial barrier function. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2012;32:90-102. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.252080>
15. Prior BM, Yang HT, Terjung RL. What makes vessels grow with exercise training? *J Appl Physiol* 2004;97:1119-1128. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00035.2004>
16. Carmeliet P. VEGF as a key mediator of angiogenesis in cancer. *Oncology* 2005;69:4-10. <https://doi.org/10.1159/000088478>
17. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. (Eds.), WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart (4th ed.), International Agency for Research on Cancer, Lyon, France;2015.
18. Weidner N. Current pathologic methods for measuring intratumoral microvessel density within breast carcinoma and other solid tumors. *Breast Cancer Res Treat* 1995;36:169-180. <https://doi.org/10.1007/BF00666038>
19. Travis WD, Brambilla E, Hermelink HKM, Haris CC. Pathology and Genetics of Tumors of the Lung, Plevra, Thymus and Heart, Lyon: IARC Press; 2004.
20. Moran CA. Pulmonary adenocarcinoma: the expanding spectrum of histologic variants. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:958-962. [https://doi.org/10.1043/1543-2165\(2006\)130\[958:PATESO\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1043/1543-2165(2006)130[958:PATESO]2.0.co;2)
21. Bozkurt B, Selçuk ZT, Fırat P, Kalyoncu AF, Artvinli M. 1972-2002 döneminde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde akciğer kanseri tanısı konulan hastaların histolojik ve epidemiyolojik değerlendirilmesi. *Toraks Dergisi* 2004;5:148-153.
22. Sulu E, Damadoğlu E, Nergiz S, ve ark. Primer akciğer kanserinde tümör tipi ve cinsiyet dağılımı değişiyor mu? 2004 yılı sonuçlarının daha önceki yıllar ile karşılaştırılması. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2007;55:59-63.
23. Bochner BH, Cote RJ, Weidner N, et al. Angiogenesis in bladder cancer: relationship between microvessel density and tumor prognosis. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1603-1612. <https://doi.org/10.1093/jnci/87.21.1603>
24. Mineo TC, Ambrogi V, Baldi A, et al. Prognostic impact of VEGF, CD31, CD34, and CD105 expression and tumour vessel invasion after radical surgery for IB-IIA non-small cell lung cancer. *J Clin Pathol* 2004;57:591-597. <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.2003.013508>
25. Ciocâlțeu A, Săftoiu A, Pirici D, et al. Tumor neoangiogenesis detection by confocal laser endomicroscopy and anti-CD105 antibody: pilot study. *World J Gastrointest Oncol* 2015;7:361-368. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v7.i11.361>
26. Mitselou A, Galani V, Skoufi U, Arvanitis DL, Lampri E, Ioachim E. Syndecan-1, Epithelial-Mesenchymal Transition Markers (E-cadherin/ β -catenin) and Neoangiogenesis-related Proteins (PCAM-1 and Endoglin) in Colorectal Cancer. *Anticancer Res* 2016;36:2271-2280.
27. Moghaddam NA, Mahsuni P, Taheri D. Evaluation of Endoglin as an Angiogenesis Marker in Glioblastoma. *Iran J Pathol* 2015;10:89-96.
28. Tanno S, Ohsaki Y, Nakanishi K, Toyoshima E, Kikuchi K. Human small cell lung cancer cells express functional VEGF receptors, VEGFR-2 and VEGFR-3. *Lung Cancer* 2004;46:11-19. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2004.03.006>
29. Wu W, Onn A, Isobe T, et al. Targeted therapy of orthotopic human lung cancer by combined vascular endothelial growth factor and epidermal growth factor receptor signaling blockade. *Mol Cancer Ther* 2007;6:471-483. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-06-0416>
30. Bonnesen B, Pappot H, Holmstav J, Skov BG. Vascular endothelial growth factor A and vascular endothelial growth factor receptor 2 expression in non-small cell lung cancer patients: relation to prognosis. *Lung Cancer* 2009;66:314-318. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2009.02.013>
31. Pajares MJ, Agorreta J, Larrayoz M, et al. Expression of tumor-derived vascular endothelial growth factor and its receptors is associated with outcome in early squamous cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 2012;30:1129-1136. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.37.4231>

32. Holzer TR, Fulford AD, Nedderman DM, et al. Tumor cell expression of vascular endothelial growth factor receptor 2 is an adverse prognostic factor in patients with squamous cell carcinoma of the lung. *PLoS One* 2013;8:e80292. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080292>
33. Seto T, Higashiyama M, Funai H, et al. Prognostic value of expression of vascular endothelial growth factor and its flt-1 and KDR receptors in stage I non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2006;53:91-96. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2006.02.009>
34. Carrillo de Santa Pau E, Arias FC, Caso Peláez E, et al. Prognostic significance of the expression of vascular endothelial growth factors A, B, C, and D and their receptors R1, R2, and R3 in patients with nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2009;115:1701-1712. <https://doi.org/10.1002/cncr.24193>
35. Smith NR, Baker D, James NH, et al. Vascular endothelial growth factor receptors VEGFR-2 and VEGFR-3 are localized primarily to the vasculature in human primary solid cancers. *Clin Cancer Res* 2010;16:3548-3561. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-09-2797>
36. Devery AM, Wadekar R, Bokobza SM, Weber AM, Jiang Y, Ryan AJ. Vascular endothelial growth factor directly stimulates tumour cell proliferation in non-small cell lung cancer. *Int J Oncol* 2015;47:849-856. <https://doi.org/10.3892/ijo.2015.3082>
37. Kauer J, Schwartz K, Tandler C, et al. CD105 (Endoglin) as negative prognostic factor in AML. *Sci Rep* 2019;9:18337. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54767-x>
38. Szubert S, Moszynski R, Michalak S, Nowicki M, Sajdak S, Szpurek D. The associations between serum VEGF, bFGF and endoglin levels with microvessel density and expression of proangiogenic factors in malignant and benign ovarian tumors. *Microvasc Res* 2016;107:91-96. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2016.06.002>

Çalışmamız, 08-10 Nisan 2021 tarihinde düzenlenen 4. Uluslararası Sağlık Bilimleri ve Yaşam Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Etik kurul onayı: Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 31.01.2017 tarih ve 02 sayılı kararı ile onay alınmıştır.

Destek: Pamukkale Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından (Proje No:2017SABE003) desteklenmiştir.

Yazarların makaleye katkıları

Literatür taraması, araştırmanın planlanarak histopatolojik değerlendirmesi H.Ç., F.B., çalışmada yer alan hastaların takibi ve değerlendirmesi S.B.Ö. ve A.K., biyokimyasal analizi Y.E. tarafından gerçekleştirilmiştir.

Çocuklar için özel gereksinim raporu başvurusu olan olguların özel gereksinim düzeyleri

Special need levels of cases with special need report admission for children

Merve Aktaş Terzioğlu, Ahmet Büber, Çiğdem Tanrıverdi, Hande Şenol

Gönderilme tarihi:13.04.2021

Kabul tarihi:21.05.2021

Öz

Amaç: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne Çocuklar İçin Özel Gereksinim Raporu (ÇÖZGER) için başvuran 764 çocuğun; özel gereksinim düzeyleri, ruhsal tanıları, ek fiziksel hastalıkları ve birbirleri ile ilişkilerinin araştırılması ve sonuçların ruh sağlığı alanında yapılacak yeni çalışmalara katkı sağlaması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Nisan 2019-Ağustos 2020 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Sağlık Kurulu Polikliniği'ne başvuran 0-18 yaş aralığında 764 olgunun verileri retrospektif olarak taranmıştır.

Bulgular: Çalışmaya yaş ortalaması ise $7,88\pm 4,5$ yıl olan 764 olgu alındı. Olguların Ankara Gelişim Testi Envanteri (AGTE), Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği-Gözden geçirilmiş formu (WISC-R) ve Wechsler Yetişkin Zekâ Ölçeği-Düzenlenmiş (WAIS-R) sonuçları cinsiyet açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. 6 yaş altında AGTE uygulanan olguların alt testleri incelendiğinde erkeklerde kaba motor alanda gelişim geriliğinin daha fazla olduğu bulunmuştur. ÇÖZGER'de olguların en sık gecikmiş dönem noktası tanısı aldığı, en sık raporlanan özel gereksinim düzeyinin "Özel Gereksinimi Var" (ÖGV) olduğu, olguların özel gereksinim düzeyine göre cinsiyet açısından karşılaştırıldığında "Özel Koşul Gereksinimi Var" (ÖKGV) özel gereksiniminin erkek çocuklarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunduğu, Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) tanısının erkek cinsiyette anlamlı olarak daha yüksek olduğu, olguların ek tanılarının en sık olarak epilepsi ve serebral palsi olduğu saptanmıştır. Olguların cinsiyetlerine göre ek tanıları incelendiğinde; erkek çocukların istatistiksel olarak anlamlı şekilde kız çocuklara göre daha fazla genetik hastalığa sahip olduğu bulunmuştur.

Sonuç: Çocuk psikiyatri uzmanları ve çocuklar ile ilgilenen tüm hekimlerin özel gereksinimi olan çocukların hem eğitim hem de sosyal haklarını sağlamak adına uygun yönlendirmeleri yapmaları gereklidir. Bu nedenle de ülkemizde çocuklar ile çalışan hekimlerin ÇÖZGER ile ilgili yeterli seviyede bilgi sahibi olması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: ÇÖZGER, sağlık kurulu, çocuk, ergen.

Aktaş Terzioğlu M, Büber A, Tanrıverdi Ç, Şenol H. Çocuklar için özel gereksinim raporu başvurusu olan olguların özel gereksinim düzeyleri. Pam Tıp Derg 2022;15:77-85.

Abstract

Purpose: This study aimed to investigate 764 children who applied to Pamukkale University Faculty of Medicine for the Special Needs Report, in terms of special needs levels, mental health diagnoses, additional physical illnesses, and their relevance to each other. The outcomes are intended to contribute to new studies in the field of medical health care.

Materials and methods: A retrospective examination was made of the data of 764 children, aged between 0-18 years, who presented at the Child and Adolescent Psychiatry Health Board Polyclinic of Pamukkale University Medical Faculty between April 2019 and August 2020.

Results: Evaluation was made of 764 cases with a mean age of 7.88 ± 4.5 years. No difference was determined between the genders in respect of the Ankara Development Screening Inventory (ADSI), Wechsler Intelligence Scales for Children-Revised (WISC-R), and Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R) results. In the subtests of the AGTE applied to cases aged <6 years, there was found to be greater retarded development of gross motor skills in boys. In the SNRC, the most frequently delayed turning point of the cases was diagnosed, and the most reported special needs level was Special Needs Present" (SNP). When comparisons of the special needs level were made according to gender, the rate of "Special Conditions Needs Present" (SCNP) was determined to be statistically significantly higher in boys. Autism Spectrum Disorder was diagnosed at a statistically significantly higher rate in boys, and the most frequent additional diseases were determined to be epilepsy and cerebral palsy. In the examination of additional diseases according to gender, genetic diseases were determined at a statistically significantly higher rate in boys than girls.

Merve Aktaş Terzioğlu, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: merveaktasterzioğlu@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-7668-8222) (Sorumlu Yazar)

Ahmet Büber, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: ahmetbuber@gmail.com (https://orcid.org/0000-0001-6293-2565)

Çiğdem Tanrıverdi, Uzm. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Erzurum, Türkiye, e-posta: dr.cigdem_tanriverdi@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0001-9142-1692)

Hande Şenol, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistiksel Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: handesenol@gmail.com (https://orcid.org/0000-0001-6395-7924)

Conclusion: Pediatric psychiatry specialists and all physicians involved with children must make the appropriate referrals for children with special needs to be able to provide them with both education and social rights. Therefore, physicians working with children in Turkey should have a sufficient level of knowledge about the SNRC.

Key words: SNRC, health board, child, adolescent.

Aktaş Terzioğlu M, Buber A, Tanrıverdi C, Senol H. Special needs levels of cases with special needs report applications for children. Pam Med J 2022;15:77-85.

Giriş

Engellilik, doğuştan veya sonradan gelişen travma veya hastalık sonucunda; zihinsel ve fiziksel yetilerde fonksiyon kaybı ve yaşamın normal gereklerine uyum sağlayamama olarak tanımlanır [1]. Engelli bir çocuğa sahip olmak; ruhsal ve maddi zorluklar, sosyal çevre ve evlilikle ilgili sorunlara yol açmaktadır. Engellilik toplumu da etkileyen bir durumdur [2, 3].

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2004 yılı verilerine göre 0-14 yaş arasındaki çocukların ise %0,7- %5,1'inin engelli olduğu düşünülmektedir [4]. Ülkemizde yapılan araştırma sonuçlarına göre, 0-9 yaş grubundaki çocukların %4,1'i, 10-19 yaş grubunda ise %4,6'sı engellidir [1]. Türkiye'de çocuklar ile yapılan bir çalışmada hafif zihinsel yetersizlik %38,1, orta zihinsel yetersizlik %15,6, ağır zihinsel yetersizlik %9,8, çok ağır zihinsel yetersizlik %0,3 olarak bulunmuştur [5].

Çocuklar fiziksel özellikleri ve eğitsel yetenekleri açısından değişiklikler gösterirler. Ancak normal gelişim gösteren çocuklar arasındaki bu farklılıklar çok belirgin değildir. Ancak özel gereksinimi olan çocukların fiziksel özellikleri ve/veya eğitsel yetenekleri, bireysel eğitim programları ile desteklenmelidir. Özel gereksinimi olan çocukların çeşitli alanlarda yetersizlikleri olabileceği gibi bazılarının ise normların üstünde yetenekleri olabilir. Özel eğitimin amaçları; belli alanlarda yetersizliği olan çocukları desteklemek, zorlandığı alanlarda çocuğu geliştirmek, sosyal hayata ve gündelik işlere katılımını arttırmak, üstün yetenekli olan çocukların yeteneklerini ise en üst seviyeye çıkarabilmeyi desteklemektir. Özel eğitim bireyseldir, bireye özgüdür ve bireysel farklılıklar gözetilerek uygulanması gerekmektedir [6].

Sağlık kuruluna başvuran çocuk ve ergenlerde, çocuk ve ergen ruh sağlığı bakımından; zihinsel yetersizlikler ve gelişimsel gerilikler, otizm spektrum bozuklukları (OSB), özgül öğrenme bozuklukları (ÖÖB)

en sık rastlanan başvuru nedenleridir [7]. Bu nedenle çocuk ve ergen ruh sağlığı alanında çalışan uzmanların sadece tanı ve tedavi değil, gelişimsel süreçte çocukların yetersizlik yaşayabildiği alanları veya üstün yönlerini fark ederek gerekli hallerde özel eğitime yönlendirmeleri gerekmektedir.

Özel eğitim ihtiyacı olan çocuklara sunulacak eğitim ve öğretim hizmetlerinin yürütülmesine yönelik hükümler yönetmelikle belirlenmiştir. 20 Şubat 2019 tarihli 30692 sayılı Resmî Gazete'de yayınlanan Yönetmelik ile Engelli Sağlık Kurulu Rapor içeriği değişmiştir. Yeni yönetmelikle birlikte birçok değişiklik yapılmış ve raporun isimlendirmesi Çocuklar İçin Özel Gereksinim Raporu (ÇÖZGER) şeklinde düzenlenmiştir [8]. ÇÖZGER'e göre özür oranı belirtilmeksizin "özel gereksinimi var" (ÖGV) şeklinde belirtilir; belirtilerin ağırlığına göre "ÖGV", "Hafif ÖGV", "Orta ÖGV", "Belirgin ÖGV", "Çok ileri ÖGV" ve "Özel koşul gereksinimi var" (ÖKGV) ifadeleri kullanılır. Yönetmelikte geçen "Çok ileri düzeyde ÖGV", "Belirgin ÖGV" ve "ÖKGV" ile ağır engellilik durumu ifade edilir [8]. ÇÖZGER için oluşturulacak kurulda 6 daimi üye bulunmaktadır. Çocuk psikiyatrisi, çocuk nöroloji, çocuk cerrahi, göz hastalıkları, kulak burun boğaz hastalıkları, fiziksel tıp ve rehabilitasyon, ortopedi ve travmatoloji uzmanlık alanlarından en az 4 uzman hekim bulunmalıdır. ÇÖZGER yönetmeliğinde örnek bir rapor nüshası, ilgili branşlarla ilgili hastalıklar ve hastalıkların özel gereksinim düzeyleri belirtilmektedir [8]. ÇÖZGER kapsamında çocuk ve ergen ruh sağlığı; bilişsel gelişim alanı ve çocuk-geçiş psikiyatrisi alanından oluşmaktadır. Bilişsel gelişim alanı kapsamında zekâ geriliği ve benzeri tanımlamaların kullanılmaması gerekmektedir. Eğer bireyin bu alanda bir yetersizliği var ise "gecikmiş dönüm noktası" ICD (R 62.0) tanısının kullanılması ve özel gereksinim düzeyinin belirtilmesi önerilmektedir. ÇÖZGER çocuk ve genç psikiyatrisi alanında ise ÖÖB, OSB, şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar, organik beyin

hasarına bağlı bilişsel ve ruhsal bozukluklar, duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları bulunmaktadır. ÇÖZGER'de atipik otizm tanımlaması kaldırılmış, OSB bir bütün olarak tek tanı altında toplanmıştır. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) da ÇÖZGER tanıları içinde bulunmamaktadır [8].

Bu çalışmada, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Sağlık Kurulu Polikliniği'ne 01 Nisan 2019 ile 31 Ağustos 2020 tarihleri arasında başvuran 764 çocuk ve ergenin yeni bir raporlama sistemi olan "ÇÖZGER" ile ruh sağlığı bakımından özel gereksinim düzeyleri, ruhsal tanıları, ek fiziksel hastalıkları, birbirleri ile ilişkilerinin araştırılması ve sonuçların ruh sağlığı alanında yapılacak yeni çalışmalara katkı sağlaması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

01 Nisan 2019-31 Ağustos 2020 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Sağlık Kurulu Polikliniği'ne başvuran çocuk ve ergen yaş grubundaki (0-18 yaş) 764 olgunun verileri çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamız için Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun kararı ile onay alınmıştır. Olgular 20.02.2019 tarihinde Resmî Gazete'de yayımlanmış olan "Çocuklar İçin Özel Gereksinim Değerlendirmesi Hakkında Yönetmelik" esas alınarak değerlendirilmiştir [8]. 01 Nisan 2019-31 Ağustos 2020 tarihleri arasında sağlık kuruluna başvuran olguların dosyaları retrospektif olarak taranmıştır.

Hastanemizde ÇÖZGER için başvuran tüm olgular çocuk psikiyatrisi, çocuk nöroloji, çocuk hastalıkları, çocuk cerrahi, göz hastalıkları, kulak burun boğaz hastalıkları, fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzmanları tarafından değerlendirilmektedir. Çocuk psikiyatrisi açısından değerlendirme; çocuk ve bakımveren ile klinik görüşme, çocukların gelişim düzeyini değerlendirmek için 6 yaşından küçük olgulara Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE), 6-16 yaş arasındaki çocuk ve ergenlerin zeka düzeyini değerlendirmek için Wechsler Çocuklar İçin Zekâ Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formu (WISC-R), 16-18 yaş arası ergenlere ise Wechsler Yetişkinler İçin Zekâ Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formu (WAIS-R) uygulanarak tamamlanmaktadır.

Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE): Sezgin ve ark. [9] (1994) tarafından 0-6 yaş çocukların gelişim düzeyini belirlemeye yönelik olarak geliştirilmiştir. AGTE 164 madde ve dört alt testten oluşmaktadır. AGTE sonucuna göre; gelişim düzeyi %20 ile %30 arasındaysa çocuk gelişimsel açıdan risk altındadır, gelişim düzeyi %30'un altında ise çocukta gelişimsel gecikme mevcuttur.

Wechsler Çocuklar İçin Zekâ Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formu (WISC-R): Wechsler (1949) tarafından geliştirilen Wechsler Çocuklar İçin Zekâ Ölçeğinin (WISC) revize edilmiş versiyonudur. WISC-R, performans ve sözel alt testlerden oluşmaktadır. Performans alt testler; şifre, küplerle desen, parça birleştirme, resim düzenleme ve resim tamamlamadan oluşur. Sözel Alt testler ise genel bilgi, yargılama, aritmetik, benzerlikler, sayı dizilerinden oluşur. Savaşır ve Şahin (1995) tarafından 6-16 yaş aralığında standardizasyonu yapılmıştır [10].

Wechsler Yetişkinler İçin Zekâ Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formu (WAIS-R): Yetişkinlerin zekasını ölçmek için ilk olarak 1955'te WAIS, 1981'de ise WAIS-R geliştirilmiştir. 16 yaş ve üstü için kullanılan bir zekâ testidir. Bu testin 11 alt testten (6 sözel ve 5 performans alt test) oluşmaktadır [11].

Veriler SPSS 25.0 paket programıyla analiz edilmiştir. Tanımlayıcı bilgiler sayı (n) ve yüzdeler (%) ile ifade edilmiştir. Değişkenler arasındaki farklılıkların incelenmesinde ise Ki kare testi kullanılmıştır. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya yaş ortalaması ise $7,88 \pm 4,5$ yıl olan 764 olgu alındı. Olguların %39,3'ü (n=300) kız, %60,7'si (n=464) erkekti. Olguların sosyodemografik bilgileri Tablo 1'de gösterilmiştir. Çalışmamızda olguların %37'sine (n=283) AGTE, %58,2'sine (n=445) WISC-R, %4,7'sine (n=36) WAIS-R uygulanmıştır. Çalışmamızda 6 yaş-16 yaş arası olgulara WISC-R, 16 yaş ve üzeri olan olgulara WAIS-R testi uygulanmıştır. Olguların WISC-R ve WAIS-R sonuçları incelendiğinde; %32,4'ünün (n=158) normal SD, %19,3'ünün (n=94) -1 SD, %11,5'inin (n=56) -1,5 SD, %4,9'unun (n=24) -2,5 SD ve %7'sinin (n=34) ise -3 SD aralığında olduğu bulunmuştur. Olgular test sonuçlarına

göre cinsiyet açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Olguların cinsiyetlerine göre WISC-R/WAIS-R sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Çalışmamızda 6 yaşın altındaki olgulara AGTE uygulanmıştır. AGTE sonucu incelendiğinde; olguların %76,3'ünde (n=216) genel gelişim alanında, %77,7'sinde (n=220) dil bilişsel alanda, %72,1'inde (n=204) ince motor alanda, %54,1'inde (n=153) kaba motor alanda ve %68,9'unda (n=195) sosyal beceri/öz bakım alanında %30'un altında gelişim geriliği olduğu saptanmıştır. 6 yaş altında AGTE uygulanan olguların alt testleri incelendiğinde erkeklerde kaba motor alanda gelişim geriliğinin daha

fazla olduğu bulunmuş, ancak AGTE testinde cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Olguların cinsiyetlerine göre AGTE sonuçları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tüm başvurular değerlendirildiğinde %39,6'sında (n=303) gecikmiş dönüm noktası, %20,4'ünde (n=156) ÖÖB, %8,5'inde (n=65) OSB, %2,4'ünde (n=18) Aktivite ve Dikkat Bozukluğu, %1'inde (n=8) Anksiyete Bozukluğu, %0,8'inde (n=6) Depresif Bozukluk, %0,1'inde (n=1) Duygudurum Bozukluğu tespit edilmiştir. Olguların %27,22'sinde (n=208) ise psikiyatrik bozukluk saptanmamıştır. OSB erkek cinsiyette anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0,008$) ÇÖZGER için başvuran olguların aldıkları tanılarına göre sayı ve yüzdelik

Tablo 1. Olguların yaş, cinsiyet ve doğuma ait bilgileri

		n	%
Yaş	6 yaşından küçük	273	35,7
	6 yaşından büyük	491	64,3
Cinsiyet	Kız	300	39,3
	Erkek	464	60,7
Doğum zamanı	Preterm	142	18,6
	Term	597	78,0
	Postterm	6	0,8
	Hatırlanmıyor	20	2,6
Doğum ağırlığı	1000 gr'dan düşük	12	1,6
	1000-1500 gr arası	27	3,5
	1500-2500 gr arası	106	13,9
	2500-4000 gr arası	526	68,8
	4000 gr'ın üstü	25	3,3
	Hatırlanmıyor	68	8,9

Tanımlayıcı istatistikler n (sayı) ve % (yüzde) ile ifade edilmiştir

Tablo 2. Olguların cinsiyetlerine göre WISC-R/WAIS-R sonuçları

	Kız n (%)	Erkek n (%)	Toplam n (%)	p
Normal (85-114)	58 (%30,21)	100 (%33,78)	158 (%32,38)	
-1 SD (70-84)	39 (%20,31)	55 (%18,58)	94 (%19,26)	
-1,5 SD (62-69)	26 (%13,54)	30 (%10,14)	56 (%11,48)	
-2 SD (55-61)	12 (%6,25)	16 (%5,41)	28 (%5,74)	
-2,5 SD (47-54)	11 (%5,73)	13 (%4,39)	24 (%4,92)	0,690
-3 SD (40-46)	9 (%4,69)	25 (%8,45)	34 (%6,97)	
+1 SD (115-129)	6 (%3,13)	6 (%2,03)	12 (%2,46)	
+2 SD (130 ve üstü)	1 (%0,52)	1 (%0,34)	2 (%0,41)	
Testi Alamadı	30 (%15,63)	50 (%16,89)	80 (%16,39)	

Ki-kare testi. SD: standart sapma

WISC-R: Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği -Gözden geçirilmiş formu

WAIS-R: Wechsler Yetişkin Zeka Ölçeği-Düzenlenmiş

Tablo 3. Olguların cinsiyetlerine göre AGTE sonuçları

		Kız n (%)	Erkek n (%)	Total n (%)	p
AGTE Genel Gelişim	Normal	16 (%14,41)	21 (%12,21)	37 (%13,07)	0,567
	%20 çizgisinde	2 (%1,8)	1 (%0,58)	3 (%1,06)	
	%20'nin altında	7 (%6,31)	5 (%2,91)	12 (%4,24)	
	%30 çizgisinde	1 (%0,9)	3 (%1,74)	4 (%1,41)	
	%30'un altında	82 (%73,87)	134 (%77,91)	216 (%76,33)	
	yaş küçüklüğü nedeniyle değerlendirilemedi	3 (%2,7)	7 (%4,07)	10 (%3,53)	
AGTE Dil Bilişsel	yapılamamış	0 (%0)	1 (%0,58)	1 (%0,35)	0,765
	Normal	18 (%16,22)	20 (%11,63)	38 (%13,43)	
	%20 çizgisinde	3 (%2,7)	3 (%1,74)	6 (%2,12)	
	%20'nin altında	1 (%0,9)	3 (%1,74)	4 (%1,41)	
	%30 çizgisinde	2 (%1,8)	2 (%1,16)	4 (%1,41)	
	%30'un altında	84 (%75,68)	136 (%79,07)	220 (%77,74)	
AGTE İnce Motor	yaş küçüklüğü nedeniyle değerlendirilemedi	3 (%2,7)	7 (%4,07)	10 (%3,53)	0,229
	yapılamamış	0 (%0)	1 (%0,58)	1 (%0,35)	
	Normal	18 (%16,22)	15 (%8,72)	33 (%11,66)	
	%20 çizgisinde	2 (%1,8)	3 (%1,74)	5 (%1,77)	
	%20'nin altında	6 (%5,41)	21 (%12,21)	27 (%9,54)	
	%30 çizgisinde	1 (%0,9)	2 (%1,16)	3 (%1,06)	
AGTE Kaba Motor	%30'un altında	81 (%72,97)	123 (%71,51)	204 (%72,08)	0,04*
	yaş küçüklüğü nedeniyle değerlendirilemedi	3 (%2,7)	7 (%4,07)	10 (%3,53)	
	yapılamamış	0 (%0)	1 (%0,58)	1 (%0,35)	
	Normal	32 (%28,83)	71 (%41,28)	103 (%36,4)	
	%20 çizgisinde	1 (%0,9)	2 (%1,16)	3 (%1,06)	
	%20'nin altında	2 (%1,8)	9 (%5,23)	11 (%3,89)	
AGTE Sosyal Beceri Özbakım	%30 çizgisinde	0 (%0)	2 (%1,16)	2 (%0,71)	0,201
	%30'un altında	73 (%65,77)	80 (%46,51)	153 (%54,06)	
	yaş küçüklüğü nedeniyle değerlendirilemedi	3 (%2,7)	7 (%4,07)	10 (%3,53)	
	yapılamamış	0 (%0)	1 (%0,58)	1 (%0,35)	
	Normal	22 (%19,82)	33 (%19,19)	55 (%19,43)	
	%20 çizgisinde	1 (%0,9)	5 (%2,91)	6 (%2,12)	
AGTE Sosyal Beceri Özbakım	%20'nin altında	3 (%2,7)	9 (%5,23)	12 (%4,24)	0,201
	%30 çizgisinde	0 (%0)	4 (%2,33)	4 (%1,41)	
	%30'un altında	82 (%73,87)	113 (%65,7)	195 (%68,9)	
	yaş küçüklüğü nedeniyle değerlendirilemedi	3 (%2,7)	7 (%4,07)	10 (%3,53)	
	yapılamamış	0 (%0)	1 (%0,58)	1 (%0,35)	

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı; Ki-kare testi
AGTE: Ankara Gelişim Testi Envanteri

oranları tabloda verilmiştir. Olguların tanılarının cinsiyetlerine göre sınıflandırılması Tablo 4'te gösterilmiştir.

Olguların %40,3'ü (n=308) ÖGV, %14,4'ü (n=110) orta düzeyde ÖGV ve %5,8'i (n=44) ise çok ileri düzey ÖGV, olguların %10,3'ü (n=79) ise ÖKGV olarak bulunmuştur. Olgular özel gereksinim düzeyine göre cinsiyet açısından karşılaştırıldığında "ÖKGV" özel gereksiniminin erkek çocuklarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunduğu saptanmıştır ($p=0,005$). Olguların cinsiyetlere göre özel gereksinim düzeyleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

ÇÖZGER raporu için başvuran olguların ek tanıları incelendiğinde, %11,1'inde (n=85)

genetik hastalığın olduğu, %9,7'sinde (n=74) epilepsi olduğu, %8,5'inde (n=65) diğer nörolojik hastalıklar, %6,8'inde (n=52) serebral palsi, %5,1'inde (n=39) işitme kaybı, %3,8'inde (n=29) konuşma bozukluğu, %2,9'unda (n=22) görme kaybının olduğu saptanmıştır. Olguların cinsiyetlerine göre ek tanıları incelendiğinde; erkek çocukların istatistiksel olarak anlamlı şekilde kız çocuklara göre daha fazla genetik hastalığa sahip olduğu bulunmuştur ($p=0,012$). Diğer ek tanıların varlığı açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Olguların ek tanılarının cinsiyetlerine göre sınıflandırılması Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 4. Olguların tanılarının cinsiyetlerine göre sınıflandırılması

TANILAR	Kız n (%)	Erkek n (%)	Total n (%)	p
Özgül Öğrenme Bozukluğu	60 (%20)	96 (%20,69)	156 (%20,42)	
Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu	6 (%2)	12 (%2,59)	18 (%2,36)	
Otizm Spektrum Bozukluğu	12 (%4)	52 (%11,21)	64 (%8,38)	
Gecikmiş Dönüm Noktası	126 (%42)	177 (%38,15)	303 (%39,66)	0,008*
Normal Psikiyatrik Muayene	89 (%29)	121 (%26,07)	208 (%27,22)	
Anksiyete Bozukluğu	4 (%1,33)	4 (%0,86)	8 (%1,05)	
Major Depresif Bozukluk	5 (%1,67)	1 (%0,22)	6 (%0,79)	
Duygudurum Bozukluğu	0 (%0)	1 (%0,22)	1 (%0,13)	

$p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı; Ki-kare testi

Tablo 5. Olguların cinsiyetlere göre özel gereksinim düzeyleri

	Kız n (%)	Erkek n (%)	Toplam n (%)	p
ÖGV	121 (%40,33)	187 (%40,3)	308 (%40,31)	
Orta ÖGV	50 (%16,67)	60 (%12,93)	110 (%14,4)	
Çok İleri ÖGV	20 (%6,67)	24 (%5,17)	44 (%5,76)	0,005*
ÖKGV	16 (%5,33)	63 (%13,58)	79 (%10,34)	
Oran Yok	93 (%31)	130 (%28,02)	223 (%29,19)	

$p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı; Ki-kare testi

ÖGV: Özel Gereksinimi Var, ÖKGV: Özel Koşul Gereksinimi Var

Tablo 6. Olguların ek tanılarının cinsiyetlerine göre sınıflandırılması

		Kız n (%)	Erkek n (%)	Toplam n (%)	
Serebral Palsi	Var	26 (%8,67)	26 (%5,6)	52 (%6,81)	0,101
	Yok	274 (%91,33)	438 (%94,4)	712 (%93,19)	
Epilepsi	Var	32 (%10,67)	42 (%9,05)	74 (%9,69)	0,461
	Yok	268 (%89,33)	422 (%90,95)	690 (%90,31)	
Genetik Hastalık	Var	44 (%14,67)	41 (%8,84)	85 (%11,13)	0,012*
	Yok	256 (%85,33)	423 (%91,16)	679 (%88,87)	
İşitme Kaybı	Var	21 (%7)	18 (%3,88)	39 (%5,1)	0,056
	Yok	279 (%93)	446 (%96,12)	725 (%94,9)	
Görme Kaybı	Var	7 (%2,33)	15 (%3,23)	22 (%2,88)	0,468
	Yok	293 (%97,67)	449 (%96,77)	742 (%97,12)	
Konuşma Bozukluğu	Var	8 (%2,67)	21 (%4,53)	29 (%3,8)	0,189
	Yok	292 (%97,33)	443 (%95,47)	735 (%96,2)	
Diğer Nörolojik Hastalıklar	Var	23 (%7,67)	42 (%9,05)	65 (%8,51)	0,503
	Yok	277 (%92,33)	422 (%90,95)	699 (%91,49)	
Diğer Hastalıklar	Var	120 (%40)	187 (%40,3)	307 (%40,18)	0,934
	Yok	180 (%60)	277 (%59,7)	457 (%59,82)	

$p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı; Ki-kare testi

Tartışma

01 Nisan 2019-31 Ağustos 2020 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Sağlık Kurulu Polikliniği'ne başvuran çocuk ve ergen yaş grubundaki (0-18 yaş) 764 olgunun ÇÖZGER raporları retrospektif olarak taranmıştır. Tüm başvurular değerlendirildiğinde; çocuk ve ergen ruh sağlığı açısından en sık "gecikmiş dönüm noktası" tanısının konulduğu, ÇÖZGER'de çocuk ve ergen ruh sağlığı açısından en sık verilen özel gereksinim düzeyinin "ÖGV" olduğu bulunmuştur. Başvuran 764 olgudan 208'inin (%27,22) psikiyatrik değerlendirmesi normal olarak bulunmuş, 223'ü (%29,1) çocuk psikiyatri bölümünden oran almamıştır. Bu aradaki fark bazı psikiyatrik tanılarının "ÖGV" olarak karşılığı olmamasından kaynaklanmaktadır. Örneğin DEHB tanısı ICD tanısı olarak raporda kodlanır ancak yönetmelikte özel gereksinim gerekliliği yoktur [8]. Literatürde ÇÖZGER'den önceki sağlık kurulu yönetmeliğine göre çocuklarla yapılmış olan çalışmalar mevcuttur [5, 7, 12-14]. Alan yazın taranınca ÇÖZGER ile ilgili çocuk ve ergen ruh sağlığı alanında ülkemizde yapılan az sayıda çalışma olduğu görülmüştür [6, 15].

Çalışmamızdaki erkek/kız cinsiyet oranı 1,5 olarak saptanmıştır. Bu oran OSB, ÖÖB ve zihinsel yetersizliklerin erkek cinsiyette daha sık

görülmesi ile açıklanabilir. Bizim çalışmamızla benzer şekilde Kaplan [12] (2017) da erkek/kız oranını 1,4 olarak saptamıştır. Bu alanda yapılan diğer iki çalışmada 1,6 [5, 13], bir başka çalışmada ise bu oran 2 olarak bulunmuştur [14]. ÇÖZGER ile ilgili olarak yapılan iki çalışmada da cinsiyet bakımından elde edilen veriler çalışmamız sonuçlarına paraleldir [3, 6]. TUIK (2010) ve DİE (2004) verilerine göre engelli nüfus içinde erkek cinsiyet daha yüksek oranda bulunmaktadır [1, 16]. Çalışmamızda bulunan sonuç alan yazınla uyumludur.

Çalışmamızda çocuk ve ergen ruh sağlığı açısından en sık konulan tanı "gecikmiş dönüm noktası" tanısıdır. ÇÖZGER ile ilgili yönetmelikte, bilişsel gelişimde gecikme ve zihinsel yetersizlik tanıları yerine gecikmiş dönüm noktası tanısı konulması önerilmiştir. ÇÖZGER ile ilgili çocuk ve ergen ruh sağlığı alanında yapılan ilk çalışma olan Kayhan ve Öztürk [6] (2020) yaptığı çalışmada da "gecikmiş dönüm noktası" tanısı olguların aldığı en sık tanı olarak bulunmuştur. ÇÖZGER ile ilgili kulak burun boğaz hastalıkları alanında yapılan çalışmada da ruhsal alanda en sık alınan tanı gecikmiş dönüm noktasıdır [3]. Türkiye'de çocuk sağlık kurulları ile yapılan diğer iki önemli çalışmada da zihinsel yetersizlik sırasıyla %52,4 ve %64 oranında görülmüştür [14, 17]. Çalışmamızda elde edilen veri bu sonuçlara benzerdir.

Çalışmamızda; olgular özel gereksinim düzeyine göre incelendiğinde "ÖGV"nin en sık verilen özel gereksinim çeşidi olduğu görülmüştür. ÖÖB ve gecikmiş dönüm noktası tanısının sık görülmesi ile bu durum açıklanabilir. ÇÖZGER'de ÖÖB tanısına "ÖGV" verilmektedir. Gecikmiş dönüm noktası tanısında özellikle 6 yaş altı çocuklarda sıklıkla sınır düzeyde bilişsel gelişimde gecikme ile uyumlu olarak "ÖGV" özel gereksinim düzeyi verilmektedir. Cinsiyet açısından karşılaştırıldığında "ÖKGV" özel gereksiniminin erkek çocuklarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunduğu saptanmıştır ($p=0,005$). Bunun nedeni literatürle uyumlu olarak çalışmamızda da OSB ve genetik hastalıkların daha fazla oranda erkek cinsiyette görülmesi ile açıklanabilir [18-21].

Olguların ek tanıları incelendiğinde, %11,1'inde genetik hastalık olduğu, %9,7'sinde epilepsi olduğu, %8,5'inde diğer nörolojik hastalıklar, %6,8'inde serebral palsi, %5,1'inde işitme kaybı, %3,8'inde konuşma bozukluğu, %2,9'unda görme kaybı olduğu saptanmıştır. Olguların ek tanılarında en sık nörolojik hastalıklar bulunmaktadır. Nörolojik hastalıklar içinde en sık epilepsi, ikinci sırada ise serebral palsi görülmektedir. Kayhan ve Öztürk [6] (2020) ÇÖZGER ile ilgili yaptıkları çalışmada da benzer şekilde ek tanı olarak nörolojik hastalıklar ilk sırada yer almıştır. Benzer şekilde diğer çalışmalarda da olguların en fazla nörolojik ek tanılarının bulunduğu, serebral palsi ve epilepsinin en sık saptanan nörolojik hastalıklar olduğu saptanmıştır [5, 14]. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler bu sonuçlar ile uyumludur.

Olguların cinsiyetlerine göre ek tanıları incelendiğinde; erkek çocukların istatistiksel olarak anlamlı şekilde kız çocuklara göre daha fazla genetik hastalığa sahip olduğu bulunmuştur ($p=0,012$). Diğer ek tanıların varlığı açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. X kromozomuna bağlı oluşan genetik hastalıklar bu farklılığın nedeni olabilir. ÇÖZGER ile değişen yönetmelik ile kalıtsal ve doğumsal hastalıklar "ÖKGV" almaya başlamıştır [8]. Yönetmelikte geçen "Çok ileri düzeyde ÖGV", "Belirgin ÖGV" ve "ÖKGV" ile ağır engellilik durumu ifade edilerek, özel eğitim dışında; evde bakım ücreti almak, vergi indiriminden yararlanmak gibi haklar da elde edilebilmektedir [8].

Çalışmamızda nörolojik hastalıklardan sonra en sık işitme, dil-konuşma bozuklukları ve görme bozuklukları ek tanıları saptanmıştır. Yektaş ve Kaplan [12] (2017) yaptıkları çalışmada da benzer bulgular elde edilmiştir.

Çalışmamızın tek merkezde retrospektif olarak verilerin incelenmesi çalışmayı sınırlandırmış olabilir. Bu kısıtlılığa rağmen çalışmamız; ÇÖZGER ile ilgili yapılan az sayıdaki çalışmalardan biri olması ve katılımcı sayısının yüksek olması nedeni ile diğer merkezler için yapılacak çalışmalara ve özel gereksinimi olan çocuklar ile ilgilenen çocuk psikiyatri uzmanlarına yol gösterici olacaktır.

Sonuç olarak; çocuk psikiyatri uzmanları ve çocuklar ile ilgilenen tüm hekimlerin özel gereksinimi olan çocukların hem eğitim hem de sosyal haklarını sağlamak adına uygun yönlendirmeleri yapmaları gereklidir. Bu nedenle de ülkemizde çocuklar ile çalışan hekimlerin ÇÖZGER kurulları ile ilgili yeterli seviyede bilgi sahibi olması gerekmektedir. Daha çok merkezde çalışmaların yapılması ile ülkemiz için sağlıklı veriler elde edilebilir, klinik yaklaşım önerileri geliştirilebilir. Verilerimizin ülkemizde yapılacak çalışmalar için katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Devlet İstatistik Enstitüsü/Özürülüler İdaresi Başkanlığı. Türkiye Özürülüler Araştırması 2002 (ikinci baskı). Ankara: Devlet İstatistik Enstitüsü Matbaası, 2009. Available at: <http://eski.bingol.edu.tr/media/225884/15TuRKiYEoZuRLuLER-ARAsTiRMASi.pdf>. Accessed April 14, 2021
2. Kaya A, Güler H, Meral O, Aktaş EÖ. The retrospective examination of the reports for the children with disabilities prepared by the Disability Board of Ege University Medical School. J Curr Pediatr 2014;12:151-159. <https://doi.org/10.4274/jcp.96967>
3. Kumbul YÇ, Sivrice ME, Akın V. Çocuklar için özel gereksinim raporunda (ÇÖZGER) kulak burun boğaz hastalıklarının önemi ve başvuran hastaların klinik özelliklerinin değerlendirilmesi. SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi 2020;11:348-352. <https://doi.org/10.22312/sdusbed.774847>
4. World Health Organization (WHO). World report on disability. Geneva. 2011. Available at: https://www.who.int/disabilities/world_report/2011/report.pdf. Accessed April 14, 2021

5. Başgül ŞS, Saltık S. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi-Özürli Çocuk Heyeti'nin 2010 yılı verileri. Göztepe Tıp Derg 2012;27:45-49. <https://doi.org/10.5222/J.GOZTEPETRH.2012.045>
6. Kayhan M, Öztürk Y. Clinical and sociodemographic characteristics of cases presenting to an university hospital for special need reports for children. Osmangazi J Med 2020;42:240-248. <https://doi.org/10.20515/otd.661980>
7. Özbaran B, Köse S. Çocuk psikiyatrisi pratiğinde özürli sağlık kurulu raporları; 6 yıllık Ege Üniversitesi deneyimi. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derg 2011;18:67-72.
8. Çocuklar İçin Özel Gereksinim Değerlendirmesi Hakkında Yönetmelik, 2019, 30692 mükerrer. Available at: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2019/02/20190220-1.htm>. Accessed April 14,2021
9. Sezgin N, Savaşır I, Erol N. Ankara gelişim tarama envanteri el kitabı. 1. Basım. Ankara: Rekmay, 1994.
10. Savaşır I, Şahin N. Wechsler çocuklar için zeka ölçüğü uygulama kitapçığı. (Savaşır I, Şahin N, Çev.) Ankara: Türk Psikologlar Derneği,1995.
11. Wechsler D. WAIS-R Manual: Wechsler adult intelligence scale-revised. New York: The Psychological Corporation, 1981.
12. Yektaş Ç, Kaplan SE. Bir üniversite hastanesi çocuk ergen ruh sağlığı ve hastalıkları birimi'ne başvuran hastaların sağlık kurulu raporlarının değerlendirilmesi. Konuralp Tıp Dergisi 2017;9:52-56. <https://doi.org/10.18521/ktd.346073>
13. Gümüş YY, Yürümez E. Assessment of the applications to Kocaeli Derince Research and Education Hospital in 2012 and 2013 to obtain disabled children's health board report. J Exp Clin Med 2014;31:231-235. <https://doi.org/10.5835/jecm.omu.31.04.006>
14. Şahin N, Altun H, Kara B. Assessment of disabled child health council reports. Kocatepe Med J 2014;15:48-53.
15. Yıldız D, Tarakçıoğlu MC. Çocuklar için özel gereksinim raporu (ÇÖZGER) almak için başvuran hastaların klinik özellikleri, eş tanılarının incelenmesi, yeni değişen ÇÖZGER yönetmeliğine göre aldıkları tanı ve özür oranlarının eski tanı ve özür oranları ile karşılaştırılması. IKSSTD 2020;12:144-150. <https://doi.org/10.5222/iksstd.2020.14632>
16. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). Özürliülerin sorun ve beklentileri araştırması, 2010. Ankara: Türkiye İstatistik Kurumu Matbaası, 2011. Available at: <https://tuikweb.tuik.gov.tr/HbPrint.do?id=6370>. Accessed April 14, 2021
17. Öztürk Y, Demir N, Topal Z, Savcı U, Cansız MA, Tufan AE. Bir üniversite hastanesine engelli çocuk sağlık kurulu için başvuran olguların klinik ve sosyodemografik özellikleri: bir ön çalışma. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi 2018;25:101-110.
18. Evans SC, Boan AD, Bradley C, Carpenter LA. Sex/ Gender differences in screening for autism spectrum disorder: implications for evidence-based assessment. J Clin Child Adolesc Psychol 2019;48:840-854. <https://doi.org/10.1080/15374416.2018.1437734>
19. Loomes R, Hull L, Mandy WPL. What is the male-to-female ratio in autism spectrum disorder? A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2017;56:466-474. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.03.013>
20. Werling DM, Geschwind DH. Sex differences in autism spectrum disorders. Curr Opin Neurol 2013;26:146-153. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32835ee548>
21. Ke X, Liu J. Intellectual disability. In: Rey JM (ed), IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions. Geneva. 2012. Available at: <https://iacapap.org/content/uploads/C.1-Intellectual-Disability.pdf>. Accessed April 15, 2021

Etik kurul onayı: Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 27.10.2020 tarih ve 20 sayılı kararı ile onay alınmıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

M.A.T. ve A.B. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. M.A.T., A.B. ve Ç.T. teoriyi geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemişlerdir. Veri toplama M.A.T. ve Ç.T. tarafından, veri analizi H.Ş. tarafından yapılmıştır. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini M.A.T., A.B., Ç.T. ve H.Ş. yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü M.A.T. tarafından yazılmış, A.B., Ç.T. ve H.Ş. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

The effect of fluid balance on outcomes in patients with sepsis; experience of a tertiary hospital

Sepsisli hastalarda sıvı dengesinin sonuçlara etkisi; üçüncü basamak bir hastane deneyimi

Deniz Uysal Sönmez, Hülya Dirol, Abdullah Erdoğan

Gönderilme tarihi:17.05.2021

Kabul tarihi:28.07.2021

Purpose: Fluid replacement is vital for stabilizing hemodynamic status in sepsis. However, the positive fluid balance may result in pulmonary edema and may be associated with increased mortality.

Materials and methods: This is a single-center, retrospective study in which the patients, supported with mechanical ventilation (MV) due to sepsis, were enrolled. All the data about the demographic features, medications, MV duration, vital signs, blood gas analysis, blood tests, the fluid balance were obtained from the patient files and nursing reports. Patients were subclassed positive, negative and balanced according to fluid balance and compared to each other.

Results: A total of fifty patients with sepsis were included in the study. Twenty-six (52%) of the patients were male and the mean age was 66.58±3.25 years. The mortality rate was 90%. The mean fluid intake and output were 3481.8±1002.7, 1877.6±921.3 milliliters, respectively. Forty-two (84%) were in positive fluid balance, 6 (12%) in negative fluid balance, and 2 (4%) in balance. There was no significant difference between the fluid balance subgroups in terms of length of stay in the ICU, duration of mechanical ventilation, and mortality. The use of diuretics was significantly higher in patients with positive fluid balance ($p=0.023$). CRP was significantly higher while serum albumin was lower in patients with positive fluid balance (respectively, $p=0.003$, $p=0.034$). There was no difference between the mean GCS, SOFA scores of survivors and nonsurvivors but the mean APACHE II scores in nonsurvivors were significantly higher than in survivors ($p=0.026$).

Conclusion: Our study showed that positive fluid balance did not affect the length of stay in the ICU, duration of mechanical ventilation and mortality, and that APACHE II was better than SOFA and GCS in predicting mortality.

Key words: Fluid therapy, sepsis, shock, mechanical ventilation, intensive care.

Uysal Sonmez D, Dirol H, Erdoğan A. The effect of fluid balance on outcomes in patients with sepsis; experience of a tertiary hospital. Pam Med J 2022;15:87-94.

Öz

Amaç: Sıvı replasmanı, sepsiste hemodinamik durumu stabilize etmek için hayati öneme sahiptir. Bununla birlikte, pozitif sıvı dengesinin olumsuz etkileri olabilir.

Gereç ve yöntem: Ağustos 2016-Nisan 2017 tarihleri arasında üçüncü basamak bir hastanede sepsise bağlı mekanik ventilasyonla desteklenen hastaları içeren tek merkezli, retrospektif bir çalışmadır. Demografik özellikler, ilaçlar, mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakımda kalış süresi, kan biyokimyasal testleri, sıvı dengesi ile ilgili tüm veriler hasta dosyaları ve hemşire çizelgelerinden elde edildi. Hastalar sıvı dengesine göre pozitif, negatif ve dengeli olarak alt sınıflandırılarak birbirleriyle karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 50 sepsisli hasta alındı. Hastaların yirmi altısı (%52) erkekti ve yaş ortalaması 66,58±3,25 yıl idi. Ölüm oranı %90 idi. Ortalama sıvı alımı ve çıkışı sırasıyla 3481,8±1002,7, 1877,6±921,3 mililitre idi. Kırk ikisi (%84) pozitif sıvı dengesinde, 6'sı (%12) negatif sıvı dengesinde ve 2'si (%4) dengede idi. Sıvı dengesi alt grupları arasında yoğun bakımda kalış süresi, mekanik ventilasyon süresi ve mortalite açısından anlamlı fark yoktu. Pozitif sıvı dengesi olan hastalarda diüretik kullanımı anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,023$). Pozitif sıvı dengesi olan hastalarda CRP anlamlı olarak daha yüksek, serum albümini ise daha düşüktü (sırasıyla, $p=0,003$, $p=0,034$). Sağ kalanların ve sağ kalmayanların ortalama GCS, SOFA skorları arasında fark yoktu ancak sağ kalmayanlarda ortalama APACHE II skorları sağ kalanlardan anlamlı derecede yüksekti ($p=0,026$).

Sonuç: Çalışmamız, pozitif sıvı dengesinin yoğun bakımda kalış süresi, mekanik ventilasyon süresi ve mortaliteyi etkilemediğini ve APACHE II'nin mortaliteyi öngörmede SOFA ve GKS'ye göre daha iyi olduğunu gösterdi.

Anahtar kelimeler: Sıvı tedavisi, sepsis, şok, mekanik ventilasyon, yoğun bakım.

Uysal Sönmez D, Dirol H, Erdogan A. Sepsisli hastalarda sıvı dengesinin sonuçlara etkisi; üçüncü basamak bir hastane deneyimi. Pam Tıp Derg 2022;15:87-94.

Deniz Uysal Sönmez, Chest Physiotherapist, Akdeniz University Hospital, Chest Department, Antalya, Turkey, e-mail: denizuysalsonmez@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0001-7168-361X)

Hülya Dirol, M.D. Pulmonolog, Ass. Prof. Akdeniz University Hospital Chest Department, Dumlupınar Boulevard Akdeniz University Hospital, Antalya, Turkey, e-mail: hulyadirol@akdeniz.edu.tr (https://orcid.org/0000-0002-7712-6467) (Corresponding Author)

Abdullah Erdoğan, M.D. Professor, Akdeniz University Hospital, Chest Surgery Department, Antalya, Turkey, e-mail: abduherdogan@akdeniz.edu.tr (https://orcid.org/0000-0002-5299-441X)

Introduction

Sepsis is a syndrome characterized by organ dysfunction, hypoperfusion, and hypotension due to infection [1]. Although treatment options for sepsis have improved over the years, the mortality rate is still quite high [2]. Various factors related to mortality in sepsis have been reported so far [3]. Fluid replacement therapy is supposed to improve tissue oxygenation and stabilize the hemodynamic status and thereby decrease mortality in sepsis. However, results regarding the effect of this treatment on mortality are contradictory. Moreover, the concern is also common that excessive fluid replacement in sepsis will lead to increased hydrostatic pressure in vessels prone to extravasation due to increased vascular permeability and, consequently, pulmonary edema and this may increase the length of mechanical ventilation and hospital stay and even mortality.

In this study, we evaluated the effect of fluid balance on the patients supported by mechanical ventilation due to sepsis.

Methods

Study population

The patients, supported with invasive mechanical ventilation due to sepsis or septic shock between August 2016 and April 2017 in the intensive care unit of Akdeniz University Hospital, were involved in the study. The patients with chronic heart failure and/or chronic renal failure and who stayed lesser than 72 hours in ICU, were excluded from the study. All the data about the demographic features, medications, IMV duration and modes, sedation supports, vital signs, blood gas analysis, blood tests, the fluid balance were obtained from the patients' files, nurse observation charts, and intensive care unit electronic records. APACHE II score, Glasgow coma score (GCS) and Sequential organ failure assessment (SOFA) score in the first 24-hour were used in the study.

We used "The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock-2016" for the diagnosis of sepsis [4]. The patients not eligible for this consensus were excluded from the study. We calculated the patient's 24-hour total intake (intravenous infusion, blood transfusion, albumin replacement, feeding) and total output (urine, feces, colostomy, drainage,

vomiting, and the amount of fluid obtained during dialysis) and then we classified them according to the fluid balance. The classification criteria were as follows i) positive fluid balance; intake was at least more than 400 ml higher than output. ii) negative fluid balance; output was at least more than 400 ml higher than intake. iii) balanced; intake was <400 ml higher than output or equal to output.

The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Akdeniz University Medical Faculty. Written informed consent was obtained from all participants.

Statistical analysis

For the statistical analysis, Statistical Package for Social Science (SPSS) 21.0 was used. Descriptive statistics were presented with frequency, percentage, mean, standard deviation (SD), median, minimum (min.), and maximum (max.) values. Fisher's Exact Test and Pearson chi-square test were used to analyze the relationships between categorical variables. Kolmogorov Smirnov test was used for the distribution of numerical measurements. T-test, Mann Whitney U test, ANOVA, and Sidak test were used for comparison of the groups. The cutoff value for significance was accepted as 0.05 in the study.

Results

Demographic-clinical features of the patients

A total of 50 patients supported by mechanical ventilation because of sepsis were included in the study. Of these patients, 26 (52%) were male and the mean age was 66.58 ± 5.25 years (Table 1). The mean fluid intake of the patients was 3481.8 ± 1002.7 milliliter (ml) and the mean output was 1877.6 ± 921.3 ml. Of the patients, 42 (84%) were in positive fluid balance, 6 (12%) were in negative fluid balance and 2 (4%) were in balance. The mean intensive care unit stay length was 9.80 ± 7.14 days and the mean mechanical ventilation duration was 7.50 ± 3.24 days. The mean APACHE II score, GCS, and SOFA score were 25.9 ± 4.7 , 6.7 ± 2.2 , 7.9 ± 1.9 , respectively. Forty-five of the patients were expired and the mortality rate was 90 percent.

There was no significant difference in intensive care unit stay length and mechanical ventilation duration between the fluid balance subgroups (balance, positive and negative).

Table 1. Baseline characteristics of the patients

	All n=50
Age (mean±SD)	66.58±5.25
Gender (n; %)	
Male	26 (52%)
Female	24 (48%)
Comorbidities (n; %)	
DM	11 (27.5%)
COPD	8 (16.33%)
HT	13 (32.5%)
Other	8 (16.33%)
Fluid balance	
Positive	42 (84%)
Negative	6 (12%)
Balance	2 (4%)
Fluid intake ml (mean±SD)	3481.88±1002.68
Fluid output	1877.62±921.25
Diuretic drug use	
Yes	49 (98%)
No	1 (2%)
Vasoactive support (%)	
Yes	49 (98%)
No	1 (2%)
Steroid	
Yes	35 (70%)
No	15 (30%)
Sedative drug use	
Yes	47 (94%)
No	3 (6%)
MV modality	
A/C	38 (76%)
Spontaneous	12 (24%)
Mechanical ventilation settings (mean±SD)	
FiO2	48.37±11.39
PEEP	4.75±1.49
Frequency	14.93±3.05
Tidal Volume ml	458.54±51.18
Weaning	
Yes	12 (24%)
No	38 (76%)
GCS (mean±SD)	6.7±2.2
APACHE II	25.9± 4.7
SOFA	7.9±1.9
Survivor	5 (10%)
nonsurvivor	45 (90%)

DM: Diabetes Mellitus, COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, HT: Hypertension

MV: Mechanical Ventilation. FiO2: Fraction of inspired oxygen. PEEP: Positive End Expiratory Pressure. GCS: Glasgow coma score

APACHE II: Acute physiology and chronic health evaluation II, SOFA: Sequential organ failure assessment, N: Number, Sd: Standart deviation

Among the biochemical blood tests, C- reactive protein (CRP) was significantly higher ($p=0.003$) and albumin level was significantly lower ($p=0.034$) in patients with positive fluid balance than those with a negative balance (Table 2). There was no significant difference in creatinine level between the fluid balance subgroups. The diuretic use was significantly more common in patients with positive fluid balance than those

with a negative balance ($p=0.02$). There was no significant difference in mechanical ventilation setting features (FiO₂, PEEP, frequency, tidal volume) and in APACHE II, GCS, SOFA scores, between the fluid balance subgroups. There was no significant difference in the fluid balance between survivors and nonsurvivors.

Survivors and nonsurvivors were similar in respect to gender and comorbidity but the

Table 2. Demographic and clinical features of the patients according to fluid balance

	Fluid balance Positive	Fluid balance Negative	Fluid balance Balance	<i>p</i>
Age (mean±SD)	66.24±2.16	63.28±2.25	64.42±2.16	0.997
Creatine (mean±SD)	2.04±1.44	3.67±2.5	1.03±0.65	0.098
CRP (mean±SD)	16.52±4.62	10.84±3.4	5.49±0.95	0.003
Albumine (mean±SD)	2.47±0.36	2.85±0.2	2.70±0.43	0.034
Diuretic drug use				0.0237
Yes	42 (100%)	5 (83.3%)	2 (100%)	
No	0	1 (16.7%)	0	
Steroid use				0.2045
Yes	28 (66.7%)	6 (100%)	1 (50%)	
No	14 (33.3%)	0	1 (50%)	
Vasopressor/inotrop use				0.9074
Yes	41 (97.6%)	6 (100%)	2 (100%)	
No	1 (2.4%)	0	0	
Central Venous Pressure (mean±SD)	11.09±2.91	10.33±1.0	-	0.772
GCS	6.66±2.33	6.43±1.0	8.93±0.81	0.221
APACHE II	26.37±4.54	25.19±4.83	20.41±6.24	0.255
SOFA	7.91±1.89	8.22±1.17	5.53±2.16	0.296
Mechanical ventilation settings (mean±SD)				
FiO ₂	48.63±12.08	49.09±7.13	40.74±1.04	0.276
PEEP	4.72±1.46	5.49±1.42	3.21±1.71	0.230
Frequency	14.84±3.14	14.58±2.53	18.03±0.04	0.291
Tidal Volume ml	455.29±52.28	466.67±40.82	530.00±38.03	0.255
Weaning				0.25
Yes	11 (26.2%)	-	1 (50%)	
No	31 (73.8%)	100	1 (50%)	
Mechanical ventilation duration	9.20±1.34	9.44±2.24	9.10±1.36	0.534
Intensive care unit stay duration	10.60±1.88	10.34±3.46	10.95±1.20	0.644
Survivor	3 (7.1%)	1 (16.7%)	1 (50%)	0.1205
nonsurvivor	39 (92.9%)	5 (83.3%)	1 (50%)	

CRP: C-reactive protein. FiO₂: Fraction of inspired oxygen. PEEP: Positive End Expiratory Pressure. GCS: Glasgow coma score
APACHE II: Acute physiology and chronic health evaluation II, SOFA: Sequential organ failure assessment

survivors were significantly older than the nonsurvivors ($p=0.021$) (Table 3). The survivors required significantly less vasoactive support than nonsurvivors ($p=0.0024$). All the survivors were supported with spontaneous mechanical ventilator mode, and there was a significant difference in the MV modality between survivors

and nonsurvivors ($p=0.0001$). There was no difference between the mean GCS and SOFA scores of survivors and nonsurvivors but the mean APACHE II scores of nonsurvivors were significantly higher than those of the survivors ($p=0.026$).

Table 3. Demographic and clinical features of the survivors and nonsurvivors

	Survivor n=5	Non-survivor n=45	<i>p</i> -value
Age (mean±SD)	75.40±7.37	61.56 ±3.73	0,021
Gender (n; %)			0.6613
<i>Male</i>	2 (40%)	24 (53.33%)	
<i>Female</i>	3 (60%)	21 (46.67%)	
Comorbidities (n; %)			0.3926
<i>DM</i>	-	11 (29.73%)	
<i>COPD</i>	-	8 (21.62%)	
<i>HT</i>	2 (66.67%)	11 (29.73%)	
<i>Other</i>	1 (33.33%)	7 (18.92%)	
Fluid balance			0.1205
<i>Positive</i>	3 (60%)	39 (86.67%)	
<i>Negative</i>	1(20%)	5 (11.11%)	
<i>Balance</i>	1(20%)	1 (2.22%)	
Vasoactive support (%)			0.0024
<i>Yes</i>	4 (80%)	45 (100%)	
<i>No</i>	1 (20%)	-	
MV modality			0.0001
<i>A/C</i>	-	38 (84.44 %)	
<i>Spontaneous</i>	5 (100%)	7 (15.56%)	
GCS	9.00±2.45	6.78±2.02	0.067
APACHE II	20.40±4.62	25.98±4.27	0.026
SOFA	6.40±1.95	7.11±1.65	0.497

DM: Diabetes Mellitus, COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, HT: Hypertension, MV: Mechanical Ventilation
GCS: Glasgow coma score, APACHE II: Acute physiology and chronic health evaluation II,
SOFA: Sequential organ failure assessment, N: Number, Sd: Standart deviation

Discussion

In our study, we observed that fluid balance had no significant effect on the length of ICU stay and on both the mechanical ventilation duration and the settings. The assessment tests for the severity and the prognosis of the disease, such as APACHE II, SOFA, and GCS were not significantly different between the fluid balance subgroups. Based on this finding, we suggest that the results of these tests in the first 24-hour could not predict the fluid balance or requirements. Additionally, we found that diuretic drugs were more frequently used and CRP was significantly higher while albumin was lower in patients with positive fluid balance than in those with negative fluid balance. There was no significant difference in fluid balance between survivors and nonsurvivors. The survivors required fewer vasoactive drugs and all the survivors were supported with spontaneous mechanical ventilator mode. Among the disease severity assessment tests (APACHE II, GCS, SOFA), only APACHE II was significantly higher in nonsurvivors than the survivors.

The fluid balance is the basis of critical patient management in the intensive care unit. In sepsis and septic shock, characterized by infection-related organ dysfunction, hypoperfusion, and low blood pressure, fluid replacement is often required at high volumes to cope with organ hypoperfusion and hypotension. However, microvascular endothelial injury related to sepsis increases the extravasation of intravascular fluid, which may result in pulmonary edema. The effects of positive fluid balance on patients are controversial. In a previous study, no relationship was found between positive fluid balance and weaning [5]. Similarly, we did not find a significant difference in weaning between the patients with positive fluid balance and the patients with negative fluid balance. Moreover, we found that there was no significant difference in the duration of mechanical ventilation and intensive care unit stay. But contrary to our study, Diaz et al. [6] reported that the positive fluid balance was associated with the duration of mechanical ventilation and the duration of intensive care stay. This difference may be related to the participants in their study because

they performed this research in children, not in adults.

Although the treatment options for sepsis and septic shock are improved every day, the mortality rate is still over 50%. There are some scoring systems that can predict the mortality rate and prognosis, like APACHE II, SOFA, and GCS. Significant long mechanical ventilation and weaning failure were detected in patients with high APACHE II scores at the time of intensive care unit admission and it was previously reported to be lower in sepsis-survivors than in sepsis-non-survivors [7-9]. Moreover, APACHE, and SOFA scores, within the first 24 hours of intensive care unit admission, were higher in nonsurvivors in a recent study [10]. In order to estimate the mortality rate in patients with sepsis, the APACHE II score is the one that is strongly recommended [11]. Wang et al. [12] reported that both SOFA and APACHE II score, are independent prognostic factors in sepsis. In our study, we observed that only the APACHE II score was significantly higher in survivors than in the nonsurvivors. Based on this finding, we suggest that APACHE II may be better in predicting mortality, than SOFA and GCS.

Moreover, there was no significant difference between the creatine levels of the patients in respect to fluid balance in our study. Similarly, De Oliveira FSV et al. [13] reported no association between positive fluid balance and acute renal failure. But the need for diuretic drugs was significantly more common in patients with positive fluid balance than those with negative fluid balance in our study. Recently, loop diuretic was not associated with severe acute renal damage [14]. Based on these findings, the diuretic drug requirement seems to be high in patients with positive fluid and can be safely applied without increasing creatine levels.

The other significant difference between the patients with positive fluid balance and those with negative balance was the albumin level in our study. The albumin levels in patients with positive fluid balance were significantly lower than in patients with negative fluid balance. Hypoalbuminemia may be an indicator of malnutrition with inadequate amount and content. It may be dilutional or a result of a negative acute phase response also. Hypoalbuminemia may cause muscle weakness and extend intensive care unit stay, thus increase mortality [15].

Previously, hypoalbuminemia was associated with mortality and prolonged mechanical ventilation [15, 16]. Although, statistically not significant we also observed in our study that albumin levels tended to be lower in survivors than in nonsurvivors.

Furthermore, we observed that there was no significant difference in the fluid balances of survivors and nonsurvivors. Similarly, no association was reported between the fluid intake within the first 24 hours and 90 days mortality previously [17, 18]. However, there are some reports contrary to these studies [2, 19, 20]. Recently, the negative fluid balance was associated with lower mortality [21]. Positive fluid balance was independently associated with mortality in sepsis accompanied by ARDS in another study [12]. The reason for the difference in our result about the effect of fluid balance on survival may be the small number of survivors. While the effect of positive fluid balance on survival remains uncertain, recently, it was reported that fluid replacement therapy applied according to hemodynamic parameters provided less fluid burden but didn't reduce the total 30-day mortality [19].

There are some limitations to our study. Major limitations are the small sample size and missing data. The number of patients in survivor and nonsurvivor subgroups and the number of patients in positive and negative/balanced fluid balance subgroups were very different and quite a few. In order to avoid obvious numerical differences between subgroups, the study parameters should be investigated prospectively and with sufficient number of patient subgroups. Moreover, in this study, the survivor group and the nonsurvivor group were not similar in respect to age. We don't know whether the positive fluid balance is the cause or the effect with respect to all these parameters. Lastly, there may be many different parameters that may affect survival, and some of these parameters may be overlooked based on the retrospective study design.

In conclusion, we observed in this study that there was no effect of positive fluid balance on the length of intensive care unit stay, the mechanical ventilation duration and the mortality. Diuretic drugs were more frequently required in patients with positive fluid balance but they didn't result in renal parenchymal damage so

they can be safely applied as needed in patients with sepsis. Only APACHE II was significantly higher in nonsurvivors, so seems to be better in predicting mortality than SOFA and GCS. This was a retrospective study from a tertiary hospital, with significant numerical difference between patient subgroups. The findings of the study need to be supported by better designed, randomized, controlled prospective studies.

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the authors.

References

- Napolitano LM. Sepsis 2018: Definitions and Guideline Changes. *Surg Infect* 2018;19:117-125. <https://doi.org/10.1089/sur.2017.278>
- Acheampong A, Vincent JL. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care* 2015;19:251. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0970-1>
- Brink A, Alsmas J, Verdonschot RJCG, et al. Predicting mortality in patients with suspected sepsis at the Emergency Department; a retrospective cohort study comparing qSOFA, SIRS and National Early Warning Score. *PLoS One* 2019;14:e0211133. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211133>
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- Upadya A, Tilluckdharry L, Muralidharan V, Amoateng Adjepong Y, Manthous CA. Fluid balance and weaning outcomes. *Intensive Care Med* 2005;31:1643-1647. <https://doi.org/10.1007/s00134-005-2801-3>
- Diaz F, Benfield M, Brown L, Hayes L. Fluid overload and outcomes in critically ill children: a single center prospective cohort study. *J Crit Care* 2017;39:209-213. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.02.023>
- Lasen HC. A preliminary report on the 1952 epidemic of poliomyelitis in Copenhagen with special reference to the treatment of acute respiratory insufficiency. *Lancet* 1953;1:37-42. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(53\)92530-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(53)92530-6)
- Lee J, de Louw E, Niemi M, et al. Association between fluid balance and survival in critically ill patients. *J Intern Med* 2015;277:468-477. <https://doi.org/10.1111/joim.12274>
- Yang PH, Hung JY, Yang CJ, et al. Successful weaning predictors in a respiratory care center in Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci* 2008;24:85-91. [https://doi.org/10.1016/S1607-551X\(08\)70102-5](https://doi.org/10.1016/S1607-551X(08)70102-5)
- Miranda AC, de Menezes IAC, Junior HC, Luy AM, do Nascimento MM. Monitoring peripheral perfusion in sepsis associated acute kidney injury: Analysis of mortality. *PLoS ONE* 2020;15:e0239770. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239770>
- Rezende E, Silva Junior JM, Isola AM, Campos EV, Amendola CP, Almeida SL. Epidemiology of severe sepsis in the emergency department and difficulties in the initial assistance. *Clinics* 2008;63:457-464. <https://doi.org/10.1590/s1807-59322008000400008>
- Wang YM, Zheng YJ, Chen Y, et al. Effects of fluid balance on prognosis of acute respiratory distress syndrome patients secondary to sepsis. *World J Emerg Med* 2020;11:216-222. <https://doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2020.04.003>
- De Oliveira FSV, Freitas FGR, Ferreira EM, et al. Positive fluid balance as a prognostic factor for mortality and acute kidney injury in severe sepsis and septic shock. *J Crit Care* 2015;30:97-101. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.09.002>
- Liborio AB, Barbosa ML, Sa VB, Leite TT. Impact of loop diuretics on critically ill patients with a positive fluid balance. *Anaesthesia* 2020;75:134-142. <https://doi.org/10.1111/anae.14908>
- Dasgupta A, Rice R, Mascha E, Litaker D, Stoller JK. Four-year experience with a unit for long-term ventilation (respiratory special care unit) at the Cleveland Clinic Foundation. *Chest* 1999;116:447-455. <https://doi.org/10.1378/chest.116.2.447>
- Modawal A, Candadai NP, Mandell KM, et al. Weaning success among ventilator-dependent patients in a rehabilitation facility. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:154-157. <https://doi.org/10.1053/apmr.2002.29614>
- Carlsen S, Perner A, East Danish Septic Shock Cohort I. Initial fluid resuscitation of patients with septic shock in the intensive care unit. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55:394-400. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2011.02399.x>
- Smith SH, Perner A. Higher vs. lower fluid volume for septic shock: clinical characteristics and outcome in unselected patients in a prospective, multicenter cohort. *Crit Care* 2012;16:76. <https://doi.org/10.1186/cc11333>
- Douglas IS, Alapat PM, Corl KA, et al. Fluid response evaluation in sepsis hypotension and shock a randomized clinical trial. *Chest* 2020;158:1431-1445. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.025>
- Niels M, Bart FG, Jan MB, et al. A higher fluid balance in the days after septic shock reversal is associated with increased mortality: an observational cohort study. *Crit Care Explor* 2020;2:219. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000219>

21. Tsering D, Jong Chie T, Alberto M, Cassie CK, Ognjen G, Kianoush BK. Association of negative fluid balance during the de-escalation phase of sepsis management on mortality: a cohort study. *J Crit Care* 2020;55:16-21. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2019.09.025>

Ethics committee approval: Approval was obtained from Akdeniz University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee Presidency with the date of 11.12.2019 and the number 1165.

Contributions of the authors

D.S., H.D. and A.E. set up the main idea and hypothesis of the study. H.D. and D.S. developed the main idea and organized the materials and methods section. D.S. and H.D. evaluated the data in the results section and wrote the discussion section of the article. A.E. reviewed the article and made necessary corrections. In addition, all authors discussed the entire study and approved its final version.

Eski bir molekül, yeni bir ilaç; intravenöz Fosfomisin klinik kullanımındaki yeri

An old molecule, a new drug; the role of intravenous Fosfomycin in clinical use

Fatih Temoçin, Levent Şensoy, Tuba Kuruoğlu, Aynur Atilla, Esra Tanyel

Gönderilme tarihi:28.05.2021

Kabul tarihi:13.08.2021

Öz

Amaç: Çok ilaca dirençli bakterilerin sebep olduğu invaziv enfeksiyonların tedavisi zorlaşmaktadır. Yeni antibiyotik geliştirilmesindeki problemler, eski bir molekül olan ve geniş spektruma sahip olan fosfomisin kullanımını gündeme getirmiştir. Bu çalışmada, intravenöz (İV) fosfomisin klinik pratiğimizdeki gerçek yaşam verilerinin tartışılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde, tedavisinde İV fosfomisin kullanılan hastalar dahil edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 18 (%50)'i erkek, 18 (%50)'i kadın toplam 36 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 62,5±17,0 (18-90) saptanmıştır. İntravenöz fosfomisin kullanılan hastaların %34,2'si yoğun bakımda yatıyordu. İV fosfomisin kullanım endikasyonunun, 30 hastada (%83,3) üst üriner sistem enfeksiyonu, üç hastada (%8,3) alt solunum yolu enfeksiyonu, iki hastada (%5,5) kemik-eklem enfeksiyonu ve bir hastada (%2,7) ise kan dolaşımı enfeksiyonu olduğu saptanmıştır. Etken mikroorganizma %75 oranında *Klebsiella pneumoniae*, %19,4 oranında *Providencia retgerii* ve %5,6 oranında *Escherichia coli* olmuştur. Hastaların %72,7'sinde mikrobiyolojik kür oldu. İV fosfomisin ortalama kullanım süresi 8,6±4,1 gün, ortalama günlük dozu ise 13,11±4,4 gr bulunmuştur. Hastaların %16,7'sinde hipernatremi geliştiği saptanmıştır. Çalışma hastalarının yarısında fosfomisin kombinasyon tedavisinde kullanıldığı görülmüştür. Kombinasyon tedavilerinde en sık %33,3 oranında bir karbapenem ile kombine edilmiştir. Monoterapi ve kombineterapi karşılaştırıldığında mikrobiyolojik yanıt, yan etki ve 14 günlük mortalite açısından gruplar arasında bir fark saptanmamıştır.

Sonuç: İntravenöz fosfomisin, alt solunum yolu enfeksiyonları, osteomyelit, bakteriyel menenjit, üriner sistem enfeksiyonları ve sepsis gibi birçok endikasyonda kullanılmaktadır. Özellikle çok ilaca dirençli mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan yeni bir alternatiftir. Bu çalışma sonucunda intravenöz fosfomisin tedavisi alternatifleri arasında iyi bir seçenek olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Fosfomisin, intravenöz, çok ilaca direnç.

Temoçin F, Şensoy L, Kuruoğlu T, Atilla A, Tanyel E. Eski bir molekül, yeni bir ilaç; intravenöz Fosfomisin klinik kullanımındaki yeri. Pam Tıp Derg 2022;15:95-100.

Abstract

Purpose: Treatment of invasive infections caused by multidrug-resistant bacteria is getting more difficult. Problems in the development of new antibiotics have led to the use of fosfomycin, an old molecule that has a broad spectrum. In this study, it was aimed to discuss the real life data of intravenous fosfomycin in our clinical practice.

Materials and methods: Patients who were treated with IV fosfomycin in Ondokuz Mayıs University Medical Faculty Hospital were included in the study.

Results: A total of 36 patients, 18 (50%) male and 18 (50%) female, were included in the study. The mean age of the patients was 62.5±17.0 (18-90) years. 34.2% of the patients who used intravenous fosfomycin were in the intensive care unit. Indication of iv fosfomycin use was found to be upper urinary tract infection in 30 patients (83.3%), lower respiratory tract infection in three patients (8.3%), bone-joint infection in two patients (5.5%), bloodstream infection in one patient (2%). The causative microorganism was *Klebsiella pneumoniae* 75%, *Providencia retgerii* 19.4%, and *Escherichia coli* 5.6%. Microbiological cure occurred in 72.7% of the patients. The mean duration use of IV fosfomycin was 8.6±4.1 days, and the average daily dose was 13.11±4.4 g. It was found that 16.7% of the patients developed hypernatremia. It was observed that fosfomycin was used in combination therapy in half of the study patients. In combination therapies, it is most frequently combined with a 33.3% carbapenem. When monotherapy and combination therapy were compared, no difference was found between the groups in terms of microbiological response, side effects and 14-day mortality.

Fatih Temoçin, Doç. Dr. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye, e-posta: ftemucin@yahoo.com.tr (https://orcid.org/0000 0002 4819 8242)

Levent Şensoy, Arş. Gör. Dr. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye, e-posta: dr.leventsensoy@gmail.com (https://orcid.org/0000 0002 5064 2656) (Sorumlu Yazar)

Tuba Kuruoğlu, Dr. Öğr. Üye. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye, e-posta: tuba.kuruoglu@omu.edu.tr (https://orcid.org/0000 0002 7505 341X)

Aynur Atilla, Doç. Dr. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye, e-posta: aynura@omu.edu.tr (https://orcid.org/0000 0001 8027 1991)

Esra Tanyel, Prof. Dr. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye, e-posta: estanyel@yahoo.com.tr (https://orcid.org/0000 0002 3151 371X)

Conclusion: Intravenous fosfomycin is used in many indications such as lower respiratory tract infections, osteomyelitis, bacterial meningitis, urinary tract infections, and sepsis. It is a new alternative especially used in the treatment of infections caused by multi-drug resistant microorganisms. As a result of this study, we think that intravenous fosfomycin is a good option among the treatment alternatives.

Key words: Fosfomycin, intravenous, multi drug resistance.

Temoçin F, Sensoy L, Kuruoğlu T, Atilla A, Tanyel E. An old molecule, a new drug; the role of intravenous Fosfomycin in clinical use. Pam Med J 2022;15:95-100.

Giriş

Çok ilaca dirençli *Enterobacterales* (ÇİD-E)'in sebep olduğu invaziv enfeksiyonların tedavisi gittikçe zorlaşmaktadır [1, 2]. Karbapenemler yakın zamana kadar, *Enterobacterales*'e karşı son çare olarak kullanılan antimikrobialerken, bu sınıf antibiyotiklerin aktivitesi karbapenemaz üreten izolatların ortaya çıkması ile önemli oranda azalmıştır [3]. Bu enfeksiyonların tedavisinde hali hazırda Dünya'nın geniş bir coğrafyasında birkaç alternatif antibiyotik (örn., Kolistin, aminoglycosides, ve tigesiklin) kullanılmaktadır [4]. Bu antibiyotikler, düşük idrar konsantrasyonları (tigesiklin) ve nefrotoksisite (kolistin, aminoglikozitler) gibi çeşitli dezavantajlara sahiptir [5, 6]. Yeni geliştirilmekte olan veya yakın zamanda onaylanmış yeni antibiyotiklere birçok bölgede erişim olmamakla birlikte, bu yeni antibiyotiklere direnç gelişimi de kaçınılmaz olarak görülmektedir [7, 8]. Eski bir molekül olan fosfomisin, karbapenem dirençli suşlarda dahil olmak üzere *Enterobacterales*'e karşı yüksek oranda in vitro antimikrobiyal aktivite göstermektedir [9]. İlk kez 1969 yılında *Streptomyces* kültürlerinden elde edilen fosfomisin, yalnızca oral yolla kullanılan fosfomisin trometamol formu ile uzun yıllardır alt üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır [10]. Yakın zamanda onaylanarak Türkiye'de kullanıma giren, fosfomisin parenteral formu, fosfomisin disodyum, vücut sıvı dağılımının iyi olması ve hem gram pozitif hem de gram negatif etkinliğinin olması ile geniş bir endikasyon yelpazesinde kullanılmaktadır [11, 12]. Fosfomisin farklı kimyasal yapısı nedeniyle, diğer antimikrobiallerle çapraz direnci şu ana kadar bildirilmemiştir [13]. Tüm yaş gruplarında kullanılabilir. Bununla birlikte, yüksek sodyum yükü nedeniyle (1 g fosfomisin 14 mmol (320 mg) sodyum içerir), hipernatremi veya hipokalemi gibi elektrolit dengesizlikleri ortaya çıkabilir [6, 14]. Bu çalışmada, tedavisinde intravenöz (İV) fosfomisin kullanılan hastalar retrospektif olarak

değerlendirilmiş ve klinik pratiğimizdeki yerinin tartışılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği tarafından yürütülmüştür. Tedavisinde İV fosfomisin kullanılan tüm hastalar retrospektif olarak taranmış ve çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara hastane dijital arşivi, kendi klinik kayıtlarımız ve enfeksiyon kontrol komitesi kayıtları taranarak ulaşılmıştır. Tedavi verilen hastaların demografik özelliklerinin yanı sıra, kullanım endikasyonları, kombine edildikleri antibiyotikler, mikrobiyolojik ve klinik yanıtları, hastaların 14 ve 28 günlük mortaliteleri, ilaç yan etkileri kayıt altına alınarak değerlendirilmiştir. On sekiz yaşın altındaki hastalar ve 48 saatten daha kısa tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. İstatistik analizinde SPSS v21 (SPSS Inc., Chicago, IL) paket programı kullanılmıştır. Kategorik değişkenler için pearson ki-kare testi uygulanmıştır. Kategorik olmayan değişkenlerde normal dağılım gösteriyorsa independent-sample T-test uygulanmış ve ortalama±standart sapma olarak sonuçlar verilmiştir. Normal dağılım göstermeyen gruplarda ise Mann Whitney U testi kullanılmış ve ortanca(minimum-maksimum) olarak belirtilmiştir. Tüm testler %95 güven aralığında yapılmış olup $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir. Çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 13.05.2020 tarih ve 2020/306 nolu karar ile onaylanmıştır.

Bulgular

Çalışma kriterlerine uyan 18 (%50)'i erkek, 18 (%50)'i kadın toplam 36 hastaya ulaşılmış ve değerlendirmeye dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması $62,5 \pm 17,0$ (18-90) saptanmıştır. İntravenöz fosfomisin %34,2 oranında yoğun bakım hastalarında kullanıldığı, %65,8 oranında ise yoğun bakım dışı hastalarda

kullanıldığı görülmüştür. İV fosfomisin kullanım endikasyonununun 30 hastada (%83,3) üst üriner sistem enfeksiyonu, üç hastada (%8,3) alt solunum yolu enfeksiyonu, iki hastada (%5,5) kemik-eklem enfeksiyonu ve bir hastada (%2,7) ise kan dolaşımı enfeksiyonu olduğu saptanmıştır. Tüm hastalarda etkene yönelik tedavi planlanmış olup ampirik İV fosfomisin kullanılmamıştır. Etken mikroorganizma %75 oranında *Klebsiella pneumoniae*, %19,4 oranında *Providencia retgerii* ve %5,6 oranında *Escherichia coli* olmuştur. Yoğun bakım hastalarında ise %92,3 oranında *Klebsiella pneumoniae*'ya karşı kullanıldığı görülmüştür. Yoğun bakım ve servis hastaları arasında etken dağılımı açısından istatistiki olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,02$). Hastaların %72,7'sinde mikrobiyolojik kür

sağlanmıştır. İV fosfomisinin ortalama kullanım süresi $8,6\pm 4,1$ gün, ortalama günlük dozu ise $13,11\pm 4,4$ gr bulunmuştur. Hastaların etken dağılımları, tedavi yanıtları, yan etki ve mortalite oranları Tablo 1'de verilmiştir. Çalışma hastalarının yarısında fosfomisin kombinasyon tedavisinde kullanıldığı görülmüştür. Hastaların %16,7'sinde hipernatremi geliştiği saptanmıştır. Kombinasyon tedavilerinde en sık %33,3 oranında bir karbapenem ile kombine edilmiş ikinci sıklıkta ise %22,2 oranında aminoglikozidlerle kombinasyonda kullanılmıştır. Kombine edildiği antibiyotikler Tablo 2'de verilmiştir. Monoterapi ve kombineterapi karşılaştırıldığında mikrobiyolojik yanıt, yan etki ve 14 günlük mortalite açısından gruplar arasında bir fark saptanmamıştır (Tablo 3).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	Toplam n=36	Servis hastaları n=23	Yoğun bakım hastaları n=13	p değeri
Kadın, % (n)	%50 (18)	%47,8 (11)	%53,8 (7)	-
Yaş, ortalama yıl±SD	62,5±17,0	63,4±14,6	60,8±21,1	0,10
Endikasyon % (n)				
Üriner sistem enfeksiyonu	%83,3 (30)	%91,3 (21)	%69,2 (9)	
Alt solunum yolu enfeksiyonu	%8,3 (3)	0	%23 (3)	<0,03
Kemik-eklem enfeksiyonu	%5,5 (2)	%8,6 (2)	0	
Kan dolaşımı enfeksiyonu	%2,7 (1)	0	%7,6 (1)	
Fosfomisin günlük doz, ortalama gr±SD	13,11±4,4	12,3±3	13,5±5	0,09
Kombinasyon tedavisi	%50 (18)	%39,1 (9)	%69,2 (9)	0,08
Hipernatremi	%16,7 (6)	%13,0 (3)	%23,1 (3)	0,44
Mikrobiyolojik kür*	%72,7 (24)	%81,8 (18)	%54,5 (6)	0,09
Etken Mikroorganizma % (n)				
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	%75 (27)	%65,2 (15)	%92,3 (12)	
<i>Providencia retgerii</i>	%19,4 (7)	%30,4 (7)	%0 (0)	0,02
<i>Escherichia coli</i>	%5,6 (2)	%4,3 (1)	%7,7 (1)	
14 günlük mortalite	%30,6 (11)	%13,0 (3)	%61,5 (8)	0,00
28 günlük mortalite	%36,1 (13)	%21,7 (5)	%61,5 (8)	0,01

*3 hastada kontrol idrar kültürü olmadığı için analiz 33 hasta üzerinden yapılmıştır

Tablo 2. İV fosfomisinin kombine edildiği antibiyotikler

Antibiyotikler	Hasta sayısı (n=18) % (n)
Karbapenemler (Meropenem, İmipenem)	33,3 (6)
Aminoglikozidler (Amikasin, Gentamisin)	22,2 (4)
Piperasilin Tazobactam	11,1 (2)
Sefepim	11,1 (2)
Kolistin	11,1 (2)
Trimetoprim/sulfametoksazol	11,1 (2)

Tablo 3. Fosfomisin monoterapisi ve kombineterapisi karşılaştırılması

	Monoterapi (n=18) % (n)	Kombineterapi (n=18) % (n)	p değeri
Mikrobiyolojik kür*	72,2 (13)	61,1 (11)	>0,05
Hipernatremi	22,2 (4)	11,1 (2)	>0,05

*3 hastada kontrol idrar kültürü olmadığı için analiz 33 hasta üzerinden yapılmıştır

Tartışma

İntravenöz fosfomisin, alt solunum yolu enfeksiyonları, osteomyelit, bakteriyel menenjit, üriner sistem enfeksiyonları ve sepsis gibi birçok endikasyonda kullanılmaktadır [11, 15]. Grabein ve ark. [6] yaptığı bir meta-analizde, İV fosfomisin kullanılan 5527 hastayı içeren 128 çalışma incelenmiştir. En sık kullanım endikasyonu %27 oranında sepsis, ikinci sıklıkta ise %17 oranında alt solunum yolu enfeksiyonları olmuştur. Üriner sistem enfeksiyonları %12 oran ile 4. sırada yer alan endikasyondur. Bazı çalışmalarda en sık kullanım endikasyonunun kemik-eklem enfeksiyonları olduğu görülmektedir [16]. Üçüncü basamak bir üniversite hastanesinin gerçek yaşam verilerini sunduğumuz bu çalışmada, İV fosfomisinin 36 hastaya verildiği ve en sık kullanım endikasyonunun literatürden farklı olarak %83,3 oranında üriner sistem enfeksiyonu olduğu saptanmıştır. İV fosfomisin ülkemizde yeni kullanıma girmiştir ve Türkiye’de hekimlerin fosfomisin tecrübesi, uzun yıllardır kullanımda olan oral fosfomisin kullanımı üzerine şekillenmiştir. İV fosfomisinin en sık üriner sistem enfeksiyonlarında tercih edilme nedeni, oral fosfomisin kullanılmasından kalan bir alışkanlık olabilir. Antibiyotik direnç oranlarının giderek arttığı bu dönemde, zamanla İV fosfomisinin birçok endikasyonda tercih edileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda ortalama günlük dozun 13,11±4,4 gr olduğu saptanmıştır. Yoğun bakım hastalarında günlük dozun servis hastalarına göre daha yüksek olduğu görülmüştür. İV fosfomisinin önerilen günlük dozu 12-24 gr aralığındadır. Sürekli infüzyonla uygulandığında 8-32 gr günlük dozlarda kullanılabileceğini söyleyen çalışmalar vardır [5, 17].

İV fosfomisin, monoterapi olarak kullanılabilmesi gibi dirençli enfeksiyonlarda kombinasyon tedavilerinde de tercih edilmektedir. Bizim çalışmamızda hastaların %50’side kombinasyon olarak kullanıldığı

görülmüştür. Evren ve ark.’nın [18] yaptığı bir çalışmada karbapenemler, tigesiklin ve kolistinle, fosfomisin kombinasyonlarının in-vitro aktivitesi incelenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre hem ESBL pozitif hem de karbapenemaz üreten *Enterobacterales*’de karbapenem ve fosfomisin kombinasyonunun %42 oranında sinerjistik olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada fosfomisin ve tigesiklin kombinasyonu da %33 oranında sinerjik etki gösterirken, fosfomisin ve kolistin kombinasyonu antagonizma göstermiştir. Bizim çalışmamızda İV fosfomisinin en sık kombine edildiği antibiyotik %33 oranında karbapenemler olurken ikinci sık kombine edildiği antibiyotik ise %22 oranında aminoglikozidler olmuştur. Kombinasyon tedavisi, hastaların 12’sinde üriner sistem enfeksiyonu, üçünde alt solunum yolu enfeksiyonu, ikisinde kemik eklem enfeksiyonu ve birinde kan dolaşımı enfeksiyonu endikasyonu ile verilmiştir. Monoterapinin ise sadece üriner sistem enfeksiyonu endikasyonlarında tercih edildiği görülmektedir. Üriner sistem enfeksiyonlarında fosfomisin monoterapisini destekleyen çok sayıda klinik çalışma vardır [19, 20].

Çalışmamızda intravenöz fosfomisin kullanımı ile %72,7 oranında mikrobiyolojik kür sağlandığı görülmüştür. Mikrobiyolojik kür sağlanamayan beş hastanın üriner sistem enfeksiyonu olduğu, dördünde karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae*’nin, birinde ise karbapenem dirençli *Providencia retgerii*’nin etken olduğu görülmektedir. Etken mikroorganizmada karbapenem direnci varlığının, fosfomisin ile mikrobiyolojik kür elde etmeyi zorlaştırdığını gösteren çalışmalar vardır [21]. Burgos ve Rodvold [22] yaptığı çalışmalarında İV fosfomisin ile tedavi edilen, karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* ve çok ilaca dirençli *Pseudomonas aeruginosa*’nın etken olduğu 184 üst üriner sistem enfeksiyonu incelenmiş ve mikrobiyolojik kür oranı %65,8 olarak bildirilmiştir. Bir başka çalışmada ise kolistin dirençli gram negatif mikroorganizmaların neden olduğu

üriner sistem enfeksiyonları İV fosfomisin ve meropenem kombinasyonu ile tedavi edilmiş ve %69,2 oranında mikrobiyolojik eradikasyon elde edilmiş [12]. Bizim çalışmamızda da literatür verilerine benzer oranda mikrobiyolojik kür sağlandığı görülmektedir. Mikrobiyolojik kür oranları yorumlanırken, enfeksiyon odağı, etken mikroorganizmanın türü ve antibiyotik direnç oranları göz önünde bulundurularak değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Çalışmamızda İV fosfomisin verilen hastalarda, etken mikroorganizmanın %75 oranında karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* olduğu göz önüne alındığında, elde edilen mikrobiyolojik kür oranlarının yüksek olduğunu düşünmekteyiz.

İntravenöz fosfomisin kullanımına bağlı sık beklenen yan etkilerden birisi hipokalemi ve hipernatremidir [5]. Çalışmamızda altı hastada hipernatremi geliştiği saptanmış olup hiçbir hastada tedavi kesmeyi gerektirecek düzeylere ulaşmamıştır. Hipernatreminin ilk dozlar sonrasında geliştiği ve hidrasyonla kontrol altına alındığı görülmüştür.

İntravenöz fosfomisin, dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan yeni bir alternatiftir. Gerçek yaşam verilerini paylaştığımız bu çalışma sonucunda İV fosfomisinin tedavi alternatifleri arasında iyi bir seçenek olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hasta sayımızın az olmasıdır. Bu konuda daha fazla hasta sayısını içeren klinik kullanım deneyimlerine ihtiyaç vardır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Livorsi DJ, Chorazy ML, Schweizer ML, et al. A systematic review of the epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the United States. *Antimicrob Resist Infect Control* 2018;7:55. <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0346-9>
2. Logan LK, Weinstein RA. The epidemiology of carbapenem-resistant enterobacteriaceae: the impact and evolution of a global menace. *J Infect Dis* 2017;215:28-36. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw282>
3. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis* 2009;9:228-236. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70054-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70054-4)
4. Monaco M, Giani T, Raffone M, et al. Colistin resistance superimposed to endemic carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a rapidly evolving problem in Italy, November 2013 to April 2014. *Euro Surveill* 2014;19:20939. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es2014.19.42.20939>
5. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomycin. *Clin Microbiol Rev* 2016;29:321-347. <https://doi.org/10.1128/CMR.00068-15>
6. Grabein B, Graninger W, Rodriguez Bano J, Dinh A, Liesenfeld DB. Intravenous fosfomycin-back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:363-372. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.12.005>
7. Livermore DM, Warner M, Jamrozny D, et al. In vitro selection of ceftazidime-avibactam resistance in Enterobacteriaceae with KPC-3 carbapenemase. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:5324-5330. <https://doi.org/10.1128/AAC.00678-15>
8. Alm RA, Johnstone MR, Lahiri SD. Characterization of *Escherichia coli* NDM isolates with decreased susceptibility to aztreonam/avibactam: role of a novel insertion in PBP3. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:1420-1428. <https://doi.org/10.1093/jac/dku568>
9. Falagas ME, Maraki S, Karageorgopoulos DE, Kastoris AC, Mavromanolakis E, Samonis G. Antimicrobial susceptibility of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) Enterobacteriaceae isolates to fosfomycin. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:240-243. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.10.019>
10. Schito GC. Why fosfomycin trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI? *Int J Antimicrob Agents* 2003;22:79-83. [https://doi.org/10.1016/s0924-8579\(03\)00231-0](https://doi.org/10.1016/s0924-8579(03)00231-0)
11. Pontikis K, Karaiskos I, Bastani S, et al. Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2014;43:52-59. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.09.010>
12. Perdigo Netto LV, Oliveira MS, Martins RCR, et al. Fosfomycin in severe infections due to genetically distinct pan-drug-resistant Gram-negative microorganisms: synergy with meropenem. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:177-181. <https://doi.org/10.1093/jac/dky406>
13. Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of fosfomycin. *Int J Infect Dis* 2011;15:732-739. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2011.07.007>

14. Iarikov D, Wassel R, Farley J, Nambiar S. Adverse events associated with fosfomycin use: review of the literature and analyses of the fda adverse event reporting system database. *Infect Dis Ther* 2015;4:433-458. <https://doi.org/10.1007/s40121-015-0092-8>
15. Sirijatuphat R, Thamlikitkul V. Preliminary study of colistin versus colistin plus fosfomycin for treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:5598-5601. <https://doi.org/10.1128/AAC.02435-13>
16. Shorr AF, Pogue JM, Mohr JF. Intravenous fosfomycin for the treatment of hospitalized patients with serious infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017;15:935-945. <https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1379897>
17. Reffert JL, Smith WJ. Fosfomycin for the treatment of resistant gram-negative bacterial infections. *Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Pharmacotherapy* 2014;34:845-857. <https://doi.org/10.1002/phar.1434>
18. Evren E, Azap OK, Colakoglu S, Arslan H. In vitro activity of fosfomycin in combination with imipenem, meropenem, colistin and tigecycline against OXA 48-positive *Klebsiella pneumoniae* strains. *agn Microbiol Infect Dis* 2013;76:335-338. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2013.04.004>
19. Kaye KS, Rice LB, Dane AL, et al. Fosfomycin for Injection (ZTI-01) versus Piperacillin-tazobactam for the treatment of complicated urinary tract infection including acute Pyelonephritis: ZEUS, a phase 2/3 randomized trial. *Clin Infect Dis* 2019;69:2045-2056. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz181>
20. Rosso Fernandez C, Sojo Dorado J, Barriga A, et al. Fosfomycin versus meropenem in bacteraemic urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* (FOREST): study protocol for an investigator-driven randomised controlled trial. *BMJ open* 2015;5:e007363. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-007363>
21. Neuner EA, Sekeres J, Hall GS, van Duin D. Experience with fosfomycin for treatment of urinary tract infections due to multidrug-resistant organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:5744-5748. <https://doi.org/10.1128/AAC.00402-12>
22. Burgos RM, Rodvold KA. ZTI-01 (fosfomycin for injection) in the treatment of hospitalized patients with complicated urinary tract infections. *Future Microbiol* 2019;14:461-475. <https://doi.org/10.2217/fmb-2018-0303>

Etik kurul onayı: Çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (13.05.2020 tarih ve numara: 2020/306).

Bu çalışma, XXI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi'nde (KLİMİK) sözel bildiri olarak sunulmuştur. (26-30 Mayıs 2021, Antalya, Türkiye)

Yazarların makaleye olan katkıları

F.T. ve L.Ş. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. F.T., L.Ş., T.K., A.A. ve E.T. teoriyi geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini F.T., L.Ş., ve E.T. yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü F.T. ve L.Ş. tarafından yazılmış, T.K., A.A., ve E.T. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

What is the course of secondary pancreatitis in pediatric intensive care unit?

Pediyatrik yoğun bakım ünitelerinde gözlenen sekonder pankreatitlerin seyri nasıldır?

İshak Abdurrahman Işık, Hasan Serdar Kıhtır, Ulaş Emre Akbulut, Atike Atalay, Ebru Atike Ongun

Gönderilme tarihi:03.10.2021

Kabul tarihi:20.10.2021

Abstract

Purpose: Acute pancreatitis is diagnosed frequently in the pediatric population. Course of acute pancreatitis in children is usually mild. However, severe pancreatitis may develop in some patients with the local or systemic complications. Course of secondary acute pancreatitis in children in the pediatric intensive care unit is unknown. Aim of this study is to evaluate the clinical characteristics and outcome of children who developed secondary acute pancreatitis in a tertiary pediatric intensive care unit.

Material and methods: Children hospitalized in pediatric intensive care unit for different causes and developed secondary acute pancreatitis were included into this retrospective study. Demographic features of the patients, duration of hospitalization in intensive care unit, primary disease causing hospitalization, other underlying diseases, duration of mechanical ventilation, pediatric mortality risk score III and nutritional status were conducted from hospital records.

Results: Seventy-seven children (58.4% male and mean age: 6.7 years) were included in the study. The most common underlying disease was neurological diseases (19.5%). Majority (46.7%) of the secondary pancreatitis was severe. 68.8% of the children with secondary pancreatitis were on mechanical ventilation. Duration of hospitalization and time on mechanical ventilator was significantly longer in patients with severe pancreatitis. The mean pediatric mortality risk III score was also significantly higher in this group.

Conclusion: Although acute pancreatitis in children has a mild course, secondary acute pancreatitis is often severe and has a high mortality rate in children in the pediatric intensive care unit.

Key words: Children, secondary pancreatitis, pediatric intensive care unit.

Isik IA, Kıhtır HS, Akbulut UE, Atalay A, Ongun EA. What is the course of secondary pancreatitis in pediatric intensive care unit? Pam Med J 2022;15:101-106.

Öz

Amaç: Akut pankreatit pediyatrik popülasyonda sıklıkla teşhis edilir. Çocuklarda akut pankreatitin seyri genellikle hafiftir. Ancak bazı hastalarda lokal veya sistemik komplikasyonları olan ciddi pankreatit gelişebilir. Pediyatrik yoğun bakım ünitesindeki çocuklarda sekonder akut pankreatitin seyri bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı, üçüncü basamak bir pediyatrik yoğun bakım ünitesinde sekonder akut pankreatit gelişen çocukların klinik özelliklerini ve sonuçlarını değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem: Bu retrospektif çalışmaya çocuk yoğun bakım ünitesine farklı nedenlerle yatırılan ve sekonder akut pankreatit gelişen çocuklar dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, yoğun bakım ünitesinde yatış süreleri, yatışa neden olan birincil hastalıkları, altta yatan diğer hastalıklar, mekanik ventilasyon süresi, pediyatrik mortalite risk skoru III ve beslenme durumları hastane kayıtlarından alındı.

Bulgular: Yetmiş yedi çocuk (%58,4 erkek ve ortalama yaş: 6,7 yıl) çalışmaya dahil edildi. En sık altta yatan hastalık nörolojik hastalıklardı (%19,5). Sekonder pankreatitin çoğunluğu (%46,7) şiddetli idi. Sekonder pankreatitli çocukların %68,8'i mekanik ventilatördeydi. Ağır pankreatitli hastalarda hastanede kalış süresi ve mekanik ventilatörde geçirilen süre anlamlı olarak daha uzundu. Ortalama pediyatrik mortalite risk skoru III de bu grupta anlamlı olarak daha yüksekti.

Sonuç: Çocuklarda akut pankreatit hafif seyirli olmasına rağmen, sekonder akut pankreatit, çocuk yoğun bakım ünitesindeki çocuklarda sıklıkla şiddetlidir ve mortalite oranı yüksektir.

Anahtar kelimeler: Çocuk, sekonder pankreatit, pediyatrik yoğun bakım ünitesi.

Işık IA, Kıhtır HS, Akbulut UE, Atalay A, Ongun EA. Pediyatrik yoğun bakım ünitelerinde gözlenen sekonder pankreatitlerin seyri nasıldır? Pam Tıp Derg 2022;15:101-106.

İshak Abdurrahman Işık, M.D. University of Health Sciences Antalya Education and Research Hospital, department of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, Antalya, Turkey, e-mail: ishakisk02@yahoo.com.tr (https://orcid.org/0000-0001-8745-8353) (Corresponding Author)

Hasan Serdar Kıhtır, M.D. University of Health Sciences Antalya Education and Research Hospital, Pediatric Intensive Care Unit, Antalya, Turkey, e-mail: serdar.kihtir@gmail.com (https://orcid.org/0000-0003-0120-8711)

Ulaş Emre Akbulut, Assoc. Prof. M.D. University of Health Sciences Antalya Education and Research Hospital, Department of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, Antalya, Turkey, e-mail: ulasemre@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0002-5098-4787)

Atike Atalay, M.D. University of Health Sciences Antalya Education and Research Hospital, Department of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, Antalya, Turkey, e-mail: atike_akaslan@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0001-8909-2746)

Ebru Atike Ongun, Assoc. Prof. University of Health Sciences Antalya Education and Research Hospital, Pediatric Intensive Care Unit, Antalya, Turkey, e-mail: ebru_temel@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0002-1248-8635)

Introduction

Acute pancreatitis (AP) is defined as reversible inflammation of the pancreatic parenchyma, and occurs with interstitial edema, acute inflammatory cell infiltration, varying degrees of cellular apoptosis and necrosis [1]. It is characterized by an increase in pancreatic enzymes in serum and/or urine and sudden onset abdominal pain with radiological changes in the pancreas [2]. The incidence has increased in the last 30 years [3-5]. More frequent multisystemic disorders that can cause pancreatitis may be the reason for the increased frequency of the disease [3, 6, 7]. However, the main reason for this increase is thought to be related to the increase in clinical awareness.

AP is classified as mild, moderate and severe in the guideline published by the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) [8]. Mild AP typically resolves within a week without regional or systemic involvement. Moderate AP is associated with organ dysfunction lasting less than 48 hours. Severe AP is defined as multiple organ failure that lasts longer than 48 hours [8]. Acute pancreatitis is usually mild in children [9, 10]. However, severe AP may develop in some patients with the development of regional or systemic complications. As the severity of the disease increases, the course worsens and the morbidity rate increases. In a multicenter study, children in the pediatric intensive care unit (PICU) with AP were evaluated and the majority of these children (84%) found to have developed secondary pancreatitis associated with another underlying disease [11]. In these children with secondary pancreatitis, the course of the disease was worse and the mortality rate was higher than children with primary AP [11]. In another recent study, children with AP in the PICU were evaluated; severe AP had been demonstrated in a significant proportion of children with secondary AP [5].

In a study from Turkey conducted by Sag and colleagues [12], children hospitalized due to AP were evaluated and severe pancreatitis has been shown in 17.4% of the patients with the mortality rate of 4.8%. But in this study, there was no data about the children followed up in PICU due to AP.

Aim of this study is to examine the clinical characteristics and outcome of children who developed secondary AP in a tertiary PICU in Turkey and to determine the factors affecting the course of the disease.

Material and methods

Children between one month and 18 years old hospitalized in PICU of Health Sciences University Antalya Training and Research Hospital, between September 2017 and May 2020 were examined retrospectively. Our unit provides tertiary intensive care with 12 beds, 10 mechanical ventilators (MV) and two pediatric intensive care specialists.

The study is approved by Antalya University Training and Research Hospital Clinical Investigations Ethical Committee.

AP is diagnosed in children with the presence of two of these three criteria; (i) AP related symptoms such as abdominal pain, nausea and vomiting, (ii) elevation of serum levels of lipase and/or amylase 3 times or more than the upper normal limit, (iii) presence of imaging findings consistent with acute pancreatitis [13]. Diseases causing amylase and/or lipase elevation like peptic ulcer perforation, peritonitis, intestinal obstruction, and burns were excluded. Patients who were hospitalized with the diagnosis of primary AP in the intensive care unit were also excluded.

Demographic features of the patients, duration of hospitalization in intensive care unit, primary disease causing hospitalization, other underlying diseases, duration of mechanical ventilation and nutritional status were recorded from hospital records. Also, pediatric mortality risk (PRISM) III scores were recorded within the first 24 hours of hospitalization [14]. The PRISM score shows estimated mortality rate due to disruption of normal physiology by the diseases is calculated based on different measurements including vital signs, mental status, pupil reflex, measurement of blood gases and biochemical values. Severity of acute pancreatitis is classified as mild, moderate and severe according to the guideline of NASPGHAN pancreatitis committee [8].

The data were evaluated in the SPSS 21.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) statistical package program. As descriptive statistics, continuous

variables were presented as mean and standard deviation (SD). For comparison of two groups, Independent Two Sample t test was used for variables with normal distribution, and Mann-Whitney U test was used for variables without normal distribution. In case of more than two groups, ANOVA test was used for variables with normal distribution and Kruskal-Wallis test was used for those without normal distribution. Chi-square test was used to compare categorical variables. Spearman correlation analysis was used for correlation. A p value <0.05 was considered as statistically significant.

Results

The mean age of 77 children with secondary pancreatitis in the pediatric intensive care unit was 6.7 years and 58.4% ($n=45$) of them were male. 30 children (38.9%) had at least one chronic disease related or unrelated to AP. The most common underlying primary diagnosis was neurological diseases (19.5%) (Table 1).

Patients diagnosed with secondary AP had 46.7% severe, 40.2% moderate and 12.9% mild pancreatitis. The average hospital stay of the patients were 18.6 ± 14.7 days, the duration of their stay in the PICU was 15.4 ± 11.3 days. Duration of stay in hospital and PICU were significantly longer in children with severe

pancreatitis (Table 2). Of the children who developed secondary pancreatitis in the pediatric intensive care unit, 53 (68.8%) needed MV (mean time 10.6 ± 4.5 days). Duration of patients on MV with severe pancreatitis was longer than that of mild and moderate pancreatitis. Although initiation of enteral nutrition in children with moderate and severe pancreatitis was later than the mild pancreatitis, the difference was not statistically significant. Children with severe pancreatitis received more intravenous nutrition (Table 2).

The mean PRISM III score of the children with acute pancreatitis in the intensive care unit was 17.3 ± 8.9 . The PRISM III score of patients with severe pancreatitis was higher than with moderate and mild pancreatitis (Table 2). There was a positive relationship between the severity of acute pancreatitis and the PRISM III score ($r=0.54$, $p<0.01$).

Fifteen patients (19.4%) died in this period. The primary diagnosis of these children was respiratory failure in five (34.7%), shock in three (20%), motor vehicle accident in three (20%), sepsis in two (13.3%), heart failure in one (6.7%) and epilepsy in one (6.7%). Children who died had a higher PRISM III score than children who survived (20.8 ± 9.3 and 12.4 ± 5.7 , $p=0.01$, respectively).

Table 1. Primary diseases of patients developed secondary pancreatitis

Secondary acute pancreatitis (n=77)		
Primary diagnosis, n (%)	Individual diagnosis, n (%)	Associated chronic diseases, n (%)
Infectious diseases, 7 (9.1)	Bacteremia and sepsis, 7 (9.1)	Cerebral palsy, 11 (14.3)
Respiratory disorders, 14 (18.2)	Respiratory failure, 7 (9.1)	Developmental disorders, 4 (5.2)
	Pneumonia, 7 (9.1)	Seizure, 5 (6.5)
Cardiovascular diseases, 11 (14.3)	Shock, 8 (10.3)	Metabolic diseases, 3 (3.9)
	Cardiac failure, 3 (3.9)	Muscular dystrophy, 4 (5.2)
Neurological diseases, 15 (19.4)	Epilepsy, 15 (9.4)	Congenital cardiac diseases, 3 (3.9)
Endocrinological diseases, 2 (2.5)	Diabetic ketoacidosis, 2 (2.5)	
Gastrointestinal diseases, 1 (1.3)	Gastrointestinal bleeding, 1 (1.3)	
Renal diseases, 13 (16.9)	Hemolytic uremic syndrome, 5 (6.5)	
	Acute renal failure, 6 (7.8)	
	Acute tubular necrosis, 2 (2.5)	
Trauma/intoxication, 14 (18.2)	Traffic accident, 8 (10.3)	
	Traumatic brain damage, 3 (3.9)	
	Toxic substance ingestion, 3 (3.9)	

Table 2. Distribution of the patients according to the severity of the pancreatitis

	Mild pancreatitis (n=10)	Moderate pancreatitis (n=31)	Severe pancreatitis (n=36)	p value
Total days of hospitalization, mean±SD	9.8±4.3	12.9±8.4	21.5±13.6	<0.01
Hospitalization day in the PICU, mean±SD	5.2±3.6	9.7±6.1	18.7±12.4	<0.01
Number of patients on mechanical ventilation, n (%)	3 (20.0)	21 (67.7)	29 (80.5)	<0.01
Duration of mechanical ventilation, mean±SD	1.8±0.9	6.5±3.2	14.6±8.7	<0.01
The day enteral feeding started, mean±SD	1.1±0.7	2.8±1.4	3.9±3.1	0.09
Number of patients started enteral feeding before the third day, n (%)	10 (100.0)	26 (83.8)	27 (75.0)	0.42
Number of patients started enteral feeding in the first week, n (%)	10 (100.0)	31 (100.0)	33 (91.6)	0.62
Number of patients given parenteral nutrition, n (%)	1 (10.0)	12 (38.7)	21 (58.3)	0.02
PRISM III score, mean±SD	10.5±4.2	13.2±5.3	21.5±8.9	<0.01

PICU: pediatric intensive care unit; PRISM: pediatric mortality risk

^aIn comparison of the groups, for continuous variables, ANOVA test was used for variables with normal distribution, Kruskal-Wallis test for those not showing normal distribution, and chi-square test for categorical variables

Discussion

In our study, children who developed secondary pancreatitis in PICU were evaluated retrospectively. According to our results, (i) severe pancreatitis developed in the majority of these children, (ii) severity of secondary pancreatitis positively correlated with the PRISM III score, (iii) children with severe pancreatitis have longer duration of intensive care and hospitalization, (iiii) patients with severe pancreatitis spent more time on mechanical ventilation.

It has been shown previously that AP had a mild course in the majority of the cases in children [9, 10, 12]. The course of the disease is better in children than in adults, and mortality due to AP is less than 10% in children [1, 9, 10]. However, Goday et al. [11] have shown children with secondary pancreatitis had more severe disease than with primary pancreatitis in PICU. On the other hand, in the study of Cole et al. [5], severe pancreatitis had been observed in 50% and 81% of the children with primary and secondary pancreatitis respectively. In our study, we have found out that severe pancreatitis was more common in patients with secondary AP. In addition, children with severe AP had higher PRISM III scores.

Severe pancreatitis is defined as the presence of regional complications such as pseudocyst formation or systemic complications

such as organ failure. However, it is difficult to determine if the organ deficiencies in children developed as a result of AP in both our study and previous studies. Circulatory or renal deficiencies in our patients may also be developed due to multisystemic diseases.

In the study of Goday et al. [11] the mortality rate in children with primary and secondary pancreatitis had been shown to be 0.3% vs 6.8% respectively. Cole et al. [5] also had demonstrated a total mortality rate of 18.5% in children with AP in PICU while this rate was 23.8% in secondary pancreatitis. Similarly, in our study, the mortality rate in children with secondary AP was 19.4%. However, it is difficult to assess the deaths associated only with secondary AP. Because, a significant portion of our mortality were children with respiratory failure and shock. These children also had higher PRISM III scores compared to surviving children. For this reason, the cause of death in these children may be due to the underlying medical condition rather than AP.

Another result of our study was that the severe AP was more common in patients with MV. Mechanical ventilation, especially high positive end-expiratory pressure (PEEP), may increase intrathoracic pressure and cause a decrease in venous return [15]. This decrease in venous return may cause hypotension by decreasing cardiac output and decreased

internal organ blood flow. Mechanical ventilation also causes sympathetic activation, because of which renin-angiotensin-aldosterone activation occurs and catecholamine levels increase [16]. Pro-inflammatory cytokines can affect many organs and trigger some biochemical events. This uncontrolled process can cause excessive activation of the inflammatory cascade and overproduction of proinflammatory mediators and end organ damage [17, 18]. As a result of all these mechanisms, ischemic damage occurs in the pancreas and this may explain the more severe course of pancreatitis in patients with MV.

Another important point affecting the frequency of severe pancreatitis in patients with MV might be that intubated patients frequently receive sedation, as a result of which they are unable to specify the presence and the location of the abdominal pain. Therefore, mild pancreatitis may be underdiagnosed by healthcare professionals. We think that the actual secondary AP frequency in the PICU may be higher than diagnosed.

Intravenous fluid therapy is the basis of AP therapy to prevent hypovolemia. Hypovolemia causes the impairment of the microcirculation of the pancreas, and increment of capillary permeability and formation of microthromboses. Fluid therapy while correcting hypovolemia also provides adequate perfusion, prevents possible microthrombus formation and thereby prevents complications and helps to maintain pancreatic microcirculation. The introduction of enteral nutrition maintains the integrity of the mucosa, protects the microbiota and prevents bacterial translocation. For this reason, it is recommended to start enteral feeding early in adults to decrease AP complications and increase survival [19, 20]. For children with pancreatitis, early enteral feeding is recommended in mild cases [21], while there is no sufficient data in severe cases. In the study of Abu El Haija et al. [22] early enteral feeding has been shown not to increase abdominal pain and affect the length of hospital stay and to be feasible in children with AP. However, they did not include the children with severe AP. Carreazo et al. [23] reported that two children with severe AP in the PICU were successfully treated with nasojejunal nutrition. However, it is uncertain whether early enteral feeding in children with severe AP can prevent complications. In our study early enteral feeding

was initiated in children with mild and moderate AP but not with severe AP.

Although this is the first study in Turkey evaluating the children with secondary AP in PICU, there are some limitations. First this is a retrospective study. Second, the study is single-center with a relatively small sample size. In addition, AP may be underdiagnosed especially in children with MV because they cannot define pain to alert the health care professionals for the laboratory studies and / or radiographic imaging.

In conclusion, although AP is mild in children, secondary AP is often severe and has a high mortality rate in children in the PICU. Mortality rate might be often related to the underlying condition. Secondary AP might be underdiagnosed especially in patients with poor general condition on MV, since they cannot explain the abdominal pain. For this reason, these children should have a careful physical examination. In the case of abdominal pain, AP diagnosis can be made easily by laboratory tests.

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the authors.

References

1. Pant C, Deshpande A, Olyae M, et al. Epidemiology of acute pancreatitis in hospitalized children in the United States From 2000-2009. *PLoS One* 2014;9:e95552. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095552>
2. Suzuki M, Sai JK, Shimizu T. Acute pancreatitis in children and adolescents. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014;5:416-426. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v5.i4.416>
3. Morinville VD, Barmada MM, Lowe ME. Increasing incidence of acute pancreatitis at an American pediatric tertiary care center: is greater awareness among physicians responsible? *Pancreas* 2010;39:5-8. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3181baac47>
4. Lopez MJ. The changing incidence of acute pancreatitis in children: a single-institution perspective. *J Pediatr* 2002;140:622-624. <https://doi.org/10.1067/mpd.2002.123880>
5. Cole S, Wakeham M, Werlin S, Goday SP. Classification and nutrition management of acute pancreatitis in the pediatric intensive care unit. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;67:755-759. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002147>
6. Park A, Latif SU, Shah AU, et al. Changing referral trends of acute pancreatitis in children: a 12-year single-center analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:316-322. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31818d7db3>

7. Srinath AI, Lowe ME. Pediatric pancreatitis. *Pediatr Rev* 2013;34:79-90. <https://doi.org/10.1542/pir.34-2-79>
8. Abu El Haija M, Kumar S, Szabo F, et al. Classification of acute pancreatitis in the pediatric population: clinical report from the NASPGHAN pancreas committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:984-990. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001583>
9. Kandula L, Lowe ME. Etiology and outcome of acute pancreatitis in infants and toddlers. *J Pediatr* 2008;152:106-110. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.05.050>
10. Werlin SL, Kugathasan S, Frautschy BC. Pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:591-595. <https://doi.org/10.1097/00005176-200311000-00017>
11. Goday PS, Wakeham M, Kuhn EM, Collins MM, Werlin SL. Acute pancreatitis in the pediatric intensive care unit. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61:108-112. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000780>
12. Sag E, Kaya G, Bahat Ozdogan E, et al. Acute pancreatitis in children: a single center experience over ten years. *Turk J Pediatr* 2018;60:153-158. <https://doi.org/10.24953/turkjpeds.2018.02.006>
13. Morinville VD, Husain SZ, Bai H, et al. Definitions of pediatric pancreatitis and survey of present clinical practices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:261-265. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31824f1516>
14. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. PRISM III: an updated pediatric risk of mortality score. *Crit Care Med* 1996;24:743-752. <https://doi.org/10.1097/00003246-199605000-00004>
15. Steingrub JS, Tidswell M, Higgins TL. Hemodynamic consequences of heart-lung interactions. *J Intensive Care Med* 2003;18:92-99. <https://doi.org/10.1177/0885066602250369>
16. Tanaka S, Sagawa S, Miki K, Claybaugh JR, Shiraki K. Changes in muscle sympathetic nerve activity and renal function during positive-pressure breathing in humans. *Am J Physiol* 1994;266:1220-1228. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1994.266.4.R1220>
17. Manjuck J, Zein J, Carpati C, Astiz M. Clinical significance of increased lipase levels on admission to the ICU. *Chest* 2005;127:246-250. <https://doi.org/10.1378/chest.127.1.246>
18. Serrano N. Increased lipase plasma levels in ICU patients: when are they critical? *Chest* 2005;127:7-10. <https://doi.org/10.1378/chest.127.1.7>
19. Mirtallo JM, Forbes A, McClave SA, et al. International consensus guidelines for nutrition therapy in pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012;36:284-291. <https://doi.org/10.1177/0148607112440823>
20. Lodewijkx PJ, Besselink MG, Witteman BJ, et al. Nutrition in acute pancreatitis: a critical review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;10:571-580. <https://doi.org/10.1586/17474124.2016.1141048>
21. Abu El Haija M, Kumar S, Quiros JA, et al. Management of acute pancreatitis in the pediatric population: a clinical report from the north american society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition pancreas committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:159-176. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001715>
22. Abu El Haija M, Wilhelm R, Heinzman C, et al. Early enteral nutrition in children with acute pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62:453-456. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001013>
23. Carreazo NY, Ugarte K, Bada C. When should we start oral intake in children with severe acute pancreatitis? *Evid Based Med* 2008;13:4-5. <https://doi.org/10.1136/ebm.13.1.4>

Ethics committee approval: The study is approved by University of Health Sciences Antalya Training and Research Hospital Clinical Investigations Ethical Committee (date: 13.08.2020; no: 12/16).

Contributions of the authors to the article

U.A., İ.A.İ. and A.A. have constructed the main idea and hypothesis of the study. U.A., İ.A.İ., H.S.K. and E.A.O. have developed the theory and edited the material and method section. U.E.A. and İ.A.İ have made the evaluation of the data in the results section. Discussion section of the article is written, reviewed, corrected and approved by İ.A.İ., U.E.A., A.A., H.S.K. and E.A.O. In addition, all authors discussed the entire study and approved the final version.

Denizli 112’de çalışan sağlık personelinin afete hazırlık durumlarının değerlendirilmesi

Evaluation of disaster preparedness status of health personnel working in Denizli 112

Yasevil Fulya Tan, Nurhan Meydan Acımiş

Gönderilme tarihi:15.06.2021

Kabul tarihi:27.10.2021

Öz

Amaç: Denizli 112’de çalışan sağlık personelinin afete hazırlık durumlarını, bazı ilişkili etmenlerle ortaya koymaktır.

Gereç ve yöntem: Kesitsel nitelikte analitik bir araştırmadır. Araştırmanın evreni Denizli 112’de 410 kişilik sağlık personelinin oluşmaktadır. Evrenin %87’sine (358) ulaşılmıştır. Bağımlı değişken olan genel afete hazırlık ölçeği ile afete hazırlık düzeyleri 45 sorudan oluşan anket ile değerlendirilmiştir. SPSS 11.0 ile yapılan analizlerde kıkare testi, korelasyon analizi, lineer regresyon analizi kullanılmıştır. Doktorlar ve afet broşürlerini okuyanlar daha yüksek afet hazırlığı seviyelerine sahiptir.

Bulgular: Denizli 112’de sağlık çalışanlarına uygulanan anketi yanıtlayanların sayısı 358 kişidir. Sağlık personellerinin yaş ortalaması 32,30±8,14; ortancası 30,00, minimum 20, maksimum 61’dir. Genel afete hazırlık ölçeği toplam puanı etkileyen etmenleri incelediğimizde; mesleği doktor olanların ($p=0,032$), afet konulu herhangi bir kitap veya broşür okuyanların ($p=0,001$), mezun UMKE temel eğitimini alanların ($p=0,015$) afetlere hazır olma durumları daha yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda genel afet hazırlık düzeyine etki eden etmenleri incelediğimiz regresyon analizinde ($R^2=0,04$) değeri %4 olarak saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmaya katılan Denizli 112’de sağlık çalışanlarının afete hazırlık durumları değerlendirilmiş, afet hazırlık düzeyleri orta düzeyin üzerinde bulunmuştur. Afet durumlarında aktif çalışan sağlık personelleri için orta düzeyin üstü yeterli olmayıp artırılması gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Afet, afete hazır olma, 112, acil sağlık hizmetleri.

Tan YF, Meydan Acımiş N. Denizli 112’de çalışan sağlık personelinin afete hazırlık durumlarının değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2022;15:107-115.

Abstract

Purpose: To reveal the disaster preparedness of the health personnel working in 112 with some related factors.

Materials and methods: This is a cross-sectional analytical study. The population of the study consists of 410 health personnel in Denizli 112. 87% (358) of the universe has been reached. General disaster preparedness scale, which is the dependent variable, and disaster preparedness levels were evaluated with a questionnaire consisting of 45 questions. In the analyses performed with SPSS 11.0, chi-square test, correlation analysis, linear regression analysis were used. Doctors and those who read disaster leaflets had higher levels of disaster preparedness.

Results: The number of respondents to the questionnaire applied to Denizli 112 healthcare workers was 358. 46.6% of the healthcare personnel are male and the average age is 32.30±8.14, the median is 30.00, minimum 20, maximum 61. When we examine the factors affecting the total score of the general disaster preparedness scale; Those who were physicians by profession ($p=0.032$), read any book or brochure about disaster ($p=0.001$), graduated from UMKE basic education ($p=0.015$) were found to have higher levels of disaster preparedness compared to the disaster preparedness scale. In the regression analysis ($R^2=0.04$) in which we examined the factors affecting the level of general disaster preparedness in our study, its value was found to be 4%.

Conclusion: The disaster preparedness status of the healthcare workers in Denizli 112 participating in the study was evaluated, the disaster preparedness levels were found to be above the medium level, it is thought that above medium level is not sufficient for healthcare professionals working actively in disaster situations and should be increased

Key words: Disaster, disaster preparedness, 112, emergency health services.

Tan YF, Meydan Acımis N. Evaluation of disaster preparedness status of health personnel working in Denizli 112. Pam Med J 2022;15:107-115.

Yasevil Fulya Tan, Bilim Uzm. Denizli İl Ambulans Servisi Başhekimliği, Denizli, Türkiye, e-posta: yasevilturkkan@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0001-6641-9339) (Sorumlu Yazar)

Nurhan Meydan Acımiş, Doç. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: nmeydanacimis@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0001-9616-1033)

Giriş

Afet “Toplumun tamamı veya belli kesimleri için fiziksel, ekonomik ve sosyal kayıplar doğuran, normal hayatı ve insan faaliyetlerini durduran veya kesintiye uğratan, etkilenen toplumun baş etme kapasitesinin yeterli olmadığı doğa, teknolojik veya insan kaynaklı olay” olarak tanımlanmaktadır [1]. Küresel çağ ile birlikte afete bağlı can ve mal kayıpları çoğunlukla yaşanan olaylardır. Hızlı nüfus artışı ve kentleşme, doğası bozulan çevre, iklimdeki farklılıklar, kaos, çatışmalar, terör ve savaş gibi nedenlerle ilerleyen çağlarda da giderek büyümesi beklenen sorun olacaktır [2]. Afet, etkileme alanında yaşam bulunması sebebiyle sosyolojik sorun olarak değerlendirilir. Afet savunma kapasitesi bulunmayan kişilere ilişkin tehlike oluştur ve toplumun afet karşısında tepkisine göre zararın düzeyi değişir [3].

Afetlerin meydana gelmesi ile buna maruz kalan toplumun tüm bireyleri farklı derecelerde zarar yaşamaktadır. Afet zararlarının düzeyini etkileyen birçok etmen bulunmaktadır. Afet konusunda yapılmış olan birçok araştırmanın bakışı bu paydada birleşmektedir [4]. Afetin zarar verici hallerini en alt seviyede tutmak için toplumun afetler konusunda bilinçlendirilmesi gerekmektedir. Toplumun her basamağının, bilinçlendirilmesi çalışmalarının ne kadar zor olduğu bilinmektedir [5]. Afetlerde ilk saniyelerinde bireyler kendisiyle baş başadır; kişinin afet konusuyla ilgili bilgisi afeti içselleştirmesi ve bireysel farkındalığı kişiyi afetin zararlı etkilerinden kişiyi koruyacaktır çünkü dünyanın en gelişmiş ülkesinde dahi afet ve sağlık ekiplerinin tüm bireylere anında müdahale etme şansı yoktur [6]. Afet hazırlık ve uygulama çalışmalarına sokaktaki tüm bireylerin etkin katılımıyla zararın en aza indiği görülmektedir. Afet eğitimi toplumda yaşayan her bireyin afete hazırlıklı bireyler olması adına önemlidir. Doğal afetlerde son durum konuya olan ilgiyi arttırdığı görülmektedir [4]. Ancak afetle ilgili çalışmalar tüm dünyada halen yetersiz kalmakta ve tüm ülkeyi kapsayan “acil durumlara/afetlere bireysel hazırlık yapma” üzerinde çalışma bulunmamaktadır. Ülkemizde genel olarak hastane ve kamu kurumlarında “Hastane Afet Planı” (HAP) bazlı çalışmalar veya sıcak alanlarda çalışan gruplara yapılan araştırmalar dışındaki araştırmalar yetersiz kalmaktadır. Bu çalışmaların uygulamaları ise masa başında doküman şeklinde ve uzun dönemlerdeki

veriler halindedir [7]. Afet halinde insanların etkilenme dereceleri en aza indirmek toplum bilincinin artırılması ile sağlanır. Bunun için en yarar sağlayıcı yöntem eğitimidir [5]. Ayrıca zararların (finans, nüfus, yerleşim, tabiat vb.) azaltılması ve kabul edilebilir düzeyde olması için eğitim gerekmektedir [8]. Afetler doğal ve beşeri olarak iki boyutta incelenir, Türkiye’de en fazla yaşanan doğal afet %45 heyelan, %18’ini deprem, %14’ünü su baskını, %10’unu kaya düşmesi oluşturmaktadır. Heyelan en sık görülen afet türü olmasına rağmen, en çok zarara uğratma oranı %55 depremdir [9]. Bu oranlar eğitim konuları için önemlidir [9]. Toplum bireylerinin yaşadıkları coğrafyada doğal sebepli vakalardan haberdar olması, oluşan bu vakaları nedenleri ile tanımlayabilmeleri ve yaşanan afetlerin tekrar yaşanması durumunda etkilenmeyi azaltmasına ya da çok az oranda etki oluşturulmasına imkan sağlayan programlı çalışmalar olması gereklidir; bu programlara da “Afet Yönetimi” tanımı kullanılmaktadır [10]. Bu çalışmadaki amaç; Denizli 112’de çalışan sağlık personelinin afete hazırlık düzeylerini, bazı ilişkili etmenlerle saptamaktır.

Gereç ve yöntem

Bu araştırma analitik kesitsel araştırmadır. Araştırmanın evreni Denizli 112’de bulunan 410 kişilik çalışan sağlık personelleri oluşturmaktadır. Evreni oluşturan 410 kişinin tümüne ulaşılması amaçlanmış, 385 kişiye çalışma anketi uygulamaya koyulmuş, evrenin %87’sine (358) ulaşılmıştır. Araştırmaya dahil edilme kriterleri, araştırma süresince Denizli il Ambulans servisinde araştırma süresince aktif çalışan (doktor, ATT, AABT, sağlık memuru, hemşire, ebe, şöför) ve araştırmayı kabul eden sağlık personelleridir. Araştırmadan dışlanma kriterleri: gebelik izni, askerlik durumu, sağlık raporu nedeniyle araştırmaya katılamayan ve katılmayı kabul etmeyen sağlık personelleri idi. Araştırma çalışması 02 Eylül-07 Ekim 2019 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Veri toplama hedeflenerek; Sosyo Demografik özellikleri içeren anket Formu ve “Sağlık İnanç Modeli” ne dayalı Acil Durumlara/ Afetlere Bireysel Hazırlığa İlişkin Ölçek Taslağı kullanılmıştır.

Araştırmanın bağımlı değişkeni: Afetlere hazırlık durumu, Denizli 112’de çalışan personellerin afete hazırlık düzeyleri 45 sorudan oluşan anket ile değerlendirilmiştir.

Ölçekte bireyin afete karşı tutumlarını belirleyen sorular olduğu gibi, afet tutum bilgi düzeyini belirleyen sorular da bulunmaktadır. Ölçekteki maddeler İnanç Modeli'nin 6 alt grubuna uygun şekilde oluşturulmaya çalışılmıştır. Ölçek "Algılanan Duyarlılık" alt boyutu için 6 madde, "Algılanan Ciddiyet" alt boyutu için 4 madde, "Algılanan Yarar" alt boyutu için 6 madde, "Algılanan Engel" alt boyutu için 14 madde, "Eyleme Geçiriciler" alt boyutu için 5 madde, "Öz Yeterlilik" alt boyutu için ise 10 madde olmak üzere toplam 45 maddeden oluşmaktadır. En düşük 45, en yüksek 225 puandır. İnal ve Doğan çalışmalarında toplam tüm ölçeğin Cronbach's alpha değeri 0,93'tür, bizim çalışmamızda ise Cronbach's alpha değeri 0,89'dur. Ölçekte beşli likert tipi ölçekleme kullanılmıştır. Taslak ölçekte yer alan maddeler 1-5 arasında değer almaktadır. Olumlu ifadeler için Değerlendirme; (1) Kesinlikle katılmıyorum, (2) Katılmıyorum, (3) Kararsızım, (4) Katılıyorum, (5) Kesinlikle katılıyorum şeklinde yapılırken, olumsuz ifadeler için Değerlendirme; (5) Kesinlikle katılmıyorum, (4) Katılmıyorum, (3) Kararsızım, (2) Katılıyorum, (1) Kesinlikle katılıyorum şeklinde yapılmıştır. Olumsuz ifadeler 4,6,8,9,17-30 (17 ve 30 dahil), 31, 35, 37, 38, 42, 44 maddeleridir.

Araştırmanın bağımsız değişkenleri: Denizli 112'de sağlık çalışanlarının yaş, cinsiyet, meslek ve görev süresi; afet tıbbi ile ilgili eğitim durumları; Bireysel yaşantılarında Afet yaşama durumu ve sayısı; meslek yaşamınızda Afet yaşama ve olağan dışı durum yaşama durumu ve sayısı incelenmiştir. Araştırma 01.05.2019'da başlamış 18.04.2020'de tamamlanmıştır.

Bu çalışmada verilerin analizinde SPSS 17,0 paket programı kullanılmıştır. İsimsel değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri sayı (n) ve yüzde (%) olarak; sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ise ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum şeklinde ifade edilmiştir. Sürekli değişkenlerin analizinde dağılımların normal dağılıma uygunluğunun testi, Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiş ve normal dağılıma uygun oldukları ve parametrik koşulları sağladıkları belirlenmiştir. Bu nedenle 2 grubun karşılaştırmalarında Bağımsız Örneklem t testi, 3 ve daha üzeri grubun karşılaştırmalarında ise One-Way ANOVA testi kullanılmıştır. Afet hazırlık düzeyine etki eden etmenleri incelemek için istatistiksel açıdan anlamlı olan değişkenler Backward Doğrusal Regresyon Analizi modeline

dahil edilmiştir. İstatistiksel açıdan anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bu araştırma için, Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onam ve kurumsal izinler alınmıştır.

Bulgular

Denizli 112'de sağlık çalışanlarına uygulanan anketi yanıtlayan Sağlık personellerinin %46,6'sı erkek, %53,4'ü kadın olup yaş ortalaması $32,30 \pm 8,14$; ortancası 30, minimum 20, maksimum 61'dir (Tablo 1, 2).

Denizli 112 sağlık çalışanlarının sosyo-demografik özellikleri incelendiğinde, çalışmaya katılan sağlık personellerinin; 191'i (%53,4) kadın, medeni durumu; 232'si (%65) evli, mesleği; 65'i (%46,1) Acil Tıbbi Teknikerdir. Afet konulu kitap, broşür okuma durumu; 23'ü (%65,6) evet cevabını vermiştir. Afet tıbbi konusunda eğitim alma durumu; 195'i (%54,5) evet cevabını vermiştir. Sağlık Yüksek Okulu Acil Yardım ve Afet Yönetimi Bölümü (AYAY) eğitimi alma durumu; 297'si (%83) hayır cevabını vermiştir. Mezun UMKE eğitim alma durumu; 317'si (%88,5) hayır cevabı vermiştir. Mezuniyet sonrası özel eğitim durumu; 244'ü (%68,2) hayır cevabı vermiştir. Bireysel olarak afet yaşama durumu; 195'i (%54,6) hayır, cevabı vermiştir. Meslek hayatında afet yaşama durumu; 233'ü (%65,1) hayır cevabı vermiştir (Tablo 1).

Denizli 112'de çalışan sağlık personellerinin sosyo-demografik özellikleri, meslekle ilişkili deneyimlerinin özellikleri incelendiğinde yaş ortalamaları; 32,30, meslekte çalışma yılı ortalamaları; 10,02, bireysel yaşamlarında afet yaşama sayısı; 2,07, meslek yaşamlarında afet yaşama sayısı; 1,80'dir (Tablo 2). Araştırmaya katılan doktorların 9'u (%56,3) afet konusunda kitap veya broşür okuduğunu, 8'i (%50,0) afet ile ilgili tıbbi eğitim aldığını, 1'i (%6,3) UMKE mezun kursu aldığını, 6'sı (%37,5) mezun kursu aldığını ve 9'unun ise (%56,3) en az bir kere afet veya ODD yaşadığını ifade etmiştir (Tablo 3).

Ambulans ve Acil Bakım Teknikerlerinin (AABT) 85'i (%78,0), afet konusunda kitap veya broşür okuduğunu, 71'i (%65,1) afet ile ilgili tıbbi eğitim aldığını, 36'sı (%33) sağlık yüksekokulu mezuniyeti olduğunu, 17'si (%15,6) UMKE mezun kursu aldığını, 37'si (%33,9) mezun kursu aldığını ve 47'si ise (%43,1) en az bir kere afet veya ODD (Olağan Dışı Durum) yaşadığını ifade etmiştir (Tablo 3).

Tablo 1. Denizli 112'deki sağlık personellerinin sosyo-demografik özellikleri

		n (%)
Cinsiyet	Erkek	167 (46,6)
	Kadın	191 (53,4)
Medeni Durumu	Evli	232 (65)
	Bekar	123 (34,5)
Mesleği	Doktor	16 (4,5)
	AABT	109 (30,4)
	ATT	165 (46,1)
	Sağlık Memuru / HemŖire	34 (9,5)
	Ŗoför	19 (5,3)
	Diğer	15 (4,2)
Afet Konulu Kitap BroŖür Okuma Durumu	Evet	235 (65,6)
	Hayır	123 (34,4)
Afet Tıbbi Konusunda Eğitim Alma Durumu	Evet	195 (54,5)
	Hayır	163 (45,5)
Sağlık Yüksek Okulu AYAY Eğitim Durumu	Evet	61 (17)
	Hayır	297 (83)
Mezun UMKE Eğitim Durumu	Evet	41 (11,5)
	Hayır	317 (88,5)
Mezuniyet Sonrası Özel Eğitim Durumu	Evet	114 (31,8)
	Hayır	244 (68,2)
Bireysel Afet YaŖama Durumu	Evet	162 (45,4)
	Hayır	195 (54,6)
Meslek Hayatında Afet YaŖama Durumu	Evet	125 (34,9)
	Hayır	233 (65,1)

AABT: Ambulans ve Acil Bakım Teknikeri

UMKE: Ulusal MEDikal Kurtarma Ekibi

AYAY: Acil Yardım ve Afet Yönetimi

Tablo 2. Denizli 112'deki sağlık personellerinin sosyo-demografik özellikleri ve meslekler ilişkili deneyim durumları ve inanç modeli ve alt boyutlarında alınan puanlar

	Ortalama	±SS	Ortanca	Minimum	Maksimum
Yaş	32,30	8,14	30,00	20,00	61,00
Meslekte Çalışma Yılı	10,02	6,76	8,00	1,00	32,00
Bireysel Yaşamında Afet Yaşama Sayısı	2,07	1,49	2,00	1,00	10,00
Meslek Yaşamında Afet Yaşama Sayısı	1,80	1,50	1,00	1,00	10,00
Genel Afete Hazırlık Ölçeği Toplam Puan	172,66	19,70	174,00	99,00	224,00
Algılanan Duyarlılık	23,82	3,98	24,00	9,00	30,00
Algılanan Ciddiyet	15,46	3,31	16,00	5,00	20,00
Algılanan Yarar	25,03	3,96	25,00	10,00	30,00
Algılanan Engeller	52,59	9,30	53,00	20,00	70,00
Eyleme Geçiriciler	16,61	3,62	17,00	6,00	25,00
Öz Yeterlilik	39,15	5,66	39,00	17,00	50,00

Tablo 3. Denizli 112'deki sağlık personellerinin mesleklerine göre aldıkları eğitim durumları

Meslek	Afet Konulu Kitap Broşür Okuma n (%)	Afet Tıbbi Eğitimi n (%)*	Sağlık Yüksek Okulu n (%)*	Mezun-UMKE n (%)*	Mezun-Kurs n (%)*	Bireysel Afet ODD n (%)*
Doktor	9 (56,3)	8 (50,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	6 (37,5)	9 (56,3)
AABT	85 (78,0)	71 (65,1)	36 (33)	17 (15,6)	37 (33,9)	47 (43,1)
ATT	105 (63,6)	90 (54,5)	21 (12,7)	17 (10,3)	59 (35,8)	73 (44,5)
Sağlık Memuru/Hemşire	24 (70,6)	15 (44,1)	4 (11,8)	4 (11,8)	8 (23,5)	19 (55,9)
Şoför	8 (42,1)	9 (47,4)	0 (0,0)	2 (10,5)	3 (15,8)	9 (47,4)
Diğer	4 (26,7)	2 (13,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	5 (33,3)

AABT: Ambulans ve Acil Bakım Teknikeri

UMKE: Ulusal MEDikal Kurtarma Ekibi

AYAY: Acil Yardım ve Afet Yönetimi

*Sütun yüzdesi verilmiştir

Acil Tıp Teknisyenlerinden (ATT) 105'i (%63,6) afet konusunda kitap veya broşür okuduğunu, 90'ı (%54,5) afet ile ilgili tıbbi eğitim aldığını, 21'i (%12,7) sağlık yüksekokulu mezuniyeti olduğunu, 17'si (%10,3) UMKE mezun kursu aldığını, 59'u (%35,8) mezun kursu aldığını ve 73'ü ise (%44,5) en az bir kere afet veya ODD (Olağan Dışı Durum) yaşadığını ifade etmiştir (Tablo 3).

Sağlık memuru ve/veya hemşirelerin 24'ü (%70,6) afet konusunda kitap veya broşür okuduğunu, 15'i (%44,1) afet ile ilgili tıbbi eğitim aldığını, 4'ü (%11,8) Sağlık Yüksekokulu mezuniyeti olduğunu, 4'ü (%11,8) UMKE mezun kursu aldığını, 8'i (%23,5) mezun kursu aldığını ve 1'i (%55,9) en az bir kere afet veya ODD yaşadığını ifade etmiştir (Tablo 3).

Şoförlerin 8'i (%42,1) afet konusunda kitap veya broşür okuduğunu, 9'u (%47,4) afet ile ilgili tıbbi eğitim aldığını, 2'si (%10,5) UMKE mezun kursu aldığını, 3'ü (%15,8) mezun kursu aldığını ve 9'u ise (%47,4) en az bir kere afet veya ODD yaşadığını ifade etmiştir (Tablo 3).

Diğer çalışanların 4'ü (%26,7) afet konusunda kitap veya broşür okuduğunu, 2'si (%13,3) afet ile ilgili tıbbi eğitim aldığını, 1'i (%6,7) mezun kursu aldığını, 5'i de (%33,3) en az bir kere afet veya ODD yaşadığını ifade etmiştir (Tablo 3).

Denizli 112'de çalışan sağlık personellerinin genel afete hazırlık ölçeği toplam puanı etkileyen etmenleri incelediğimizde mesleği doktor olanların ($p=0,032$), afet konulu herhangi bir kitap veya broşür okuyanların ($p=0,001$), mezun

UMKE temel eğitimini alanların ($p=0,015$) ve en az iki farklı eğitim almış olanların ($p=0,028$) afet inanç ölçeğine göre afetlere hazır olma durumları daha yüksek saptanmıştır (Tablo 4).

Denizli 112'de çalışan sağlık personellerinin İnanç ölçeği toplam puanına etki eden faktörleri,

regresyon analizi ile incelediğimizde; doktor meslek grup olmanın ($B=10,793$, %95 GA 1,071-20,516, $p=0,030$), afet konusunda kitap veya broşür okumanın ($B=6,755$, %95 GA 2,5-11,009, $p=0,002$), Afet İnanç Ölçeği toplam puanını arttırdığı saptanmıştır (Tablo 5).

Tablo 4. Denizli 112'deki sağlık personellerinin inanç modeline etki eden faktörler

		Afet İnanç Ölçeği Toplam Puanı	<i>p</i>
		Ort± SS	
Yaş	30 yaş ve altı	171,67±20,85	0,326
	31 yaş ve üstü	173,72±18,40	
Cinsiyet	Erkek	172,44±19,7	0,842
	Kadın	172,86±19,74	
Medeni Durum	Evli	172,88±19,79	0,809
	Bekâr	172,35±19,73	
	Doktor	182,06±12,92	
Meslek	AABT	173,17±20,46	0,032
	ATT	172,56±20,15	
	Sağlık Memuru/Hemşire	176,24±16,59	
	Şoför	164,37±19,67	
	Diğer	162,6±15,66	
Afet Kitap Broşür	Evet	175,06±19,13	0,001
	Hayır	168,1±20,03	
Afet Tıbbı Konusunda Eğitim Alma	Evet	173,61±19,9	0,324
	Hayır	171,54±19,45	
Sağlık Yüksek Okulu AYAY Mezunu veya Okuyor	Evet	176,36±20,79	0,108
	Hayır	171,91±19,41	
Mezun, Hizmet içi Sağlık Bakanlığı UMKE Temel Eğitimini Almış	Evet	178,2±14,16	0,015
	Hayır	171,95±20,21	
Mezuniyet Sonrası Hizmet içi Kurs Almış (KBRN vb.)	Evet	175,61±18,99	0,053
	Hayır	171,29±19,91	
En az iki farklı eğitimi almış olmak	Evet	178,55±17,46	0,028
	Hayır	171,77±19,89	
Bireysel Yaşantıda Afet Olağan Dışı Durum (ODD) Yaşama	Evet	174,53±19,7	0,114
	Hayır	171,22±19,61	
Meslek Hayatında Afet veya ODD Yaşama	Evet	175,07±19,6	0,090
	Hayır	171,37±19,67	

AABT: Ambulans ve Acil Bakım Teknikeri
 UMKE: Ulusal MEDikal Kurtarma Ekibi
 AYAY: Acil Yardım ve Afet Yönetimi
 ODD: Olağan Dışı Durum
 KBRN: Kimyasal Biyolojik Nükleer

Tablo 5. Denizli 112'deki sağlık personellerinin inanç modeli toplam puanına etki eden faktörlerin regresyon analizi ile incelenmesi

Değişkenler	B	Std. Hata	p	%95 GA'da B
Doktor meslek grubu	10,793	4,944	0,030	1,07-20,516
Afet konusunda kitap veya broşür okumuş olmak	6,755	2,163	0,002	2,5-11,009
UMKE mezun eğitimi almak	5,361	3,225	0,097	-0,982-11,704

Modele yaş, cinsiyet, meslek grubu, afet konusunda kitap veya broşür okumuş olma durumu, mezun UMKE eğitimi alıp almamış olma durumu ve mezun kurs eğitimi alıp almamış olma durumu değişkenleri dahil edilerek, Backward Doğrusal regresyon analizi yapılmıştır
R²=0,04

Tartışma

Çalışmaya katılan sağlık personellerinden doktor mesleğinin sağlık inanç modeli ortalama puanı (182,06) ile istatistiksel açıdan anlamlılıkla çalışmaya katılan diğer sağlık personellerinin meslek gruplarından daha yüksek saptanmıştır. Ek olarak regresyon analizi ile de doktor mesleğinin ölçek puanlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Literatür taramasına bakıldığında afete hazırlık ölçeği ile meslek değişkeni arasında anlamlılık gösterdiğini belirten benzer araştırma çalışmaları da bulunmaktadır. Erzinan ilinde yapılan çalışmada katılımcıların afetler ile ilgili herhangi bir eğitime katılma hallerine göre temel afet bilinci bilgi düzeyi arasında, istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$) [11].

Çanakkale ilinde yapılan çalışmada; araştırma sonuçlarına göre ise meslekler arasında en yüksek afet tıbbi bilgi düzeyi ATT ve AABT'lere ait olduğu görülmüştür [12]. Yalova ilinde yapılan araştırma sonuçlarında meslek ile ortalama puan karşılaştırıldığında; öğretim üyesi ortalama puanı (122,37) ile diğer mesleklere göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bir ilişki saptanmıştır ($p<0,001$) [7].

Mesleklerde eğitim durumlarına göre anlamlılığın doktor mesleğinin tıp alanında donanımlı eğitime sahip olması, AABT'lerin de afet yönetimi konularında eğitilmiş olmaları, afeti bireysel olarak içselleştirmiş oldukları tahmin edilmektedir. Aynı şekilde öğretim üyelerinin de eğitim alanında birçok bilgiyi sentezledikleri için afet hakkında algılarının, yüksek olması da büyük bir etken olduğunu düşündürmektedir. Özet olarak eğitim seviyesinin yükselmesi, afet alanında algının artması bireyleri afete daha hazır hale getirmektedir.

Bu araştırmaya dahil olan sağlık personellerinde, afet konulu kitap veya broşür okumaları sağlık inanç modeli puan ortalaması (175,06), okumamış hallerine (168,1) göre ikili analizlerde ve regresyon analizinde, istatistiksel açıdan daha yüksek anlamlılığa bulunmuştur. Literatür taraması yapıldığında afete hazırlık ile afet konulu kitap veya broşür okuma değişkeni arasında anlamlı farklılık görüldüğü benzer çalışmalar bulunmuştur (Tablo 5, 6). Çanakkale ilinde yapılan araştırma sonuçlarında sağlık personellerinin %84,5'i (n=224) afet bilinci ya da afet hazırlıkları hakkında kitap vs. okuduğunu, %10,2'si (n=27) okumadığını belirtmektedir [13]. Afet konusunda herhangi bir kitap veya broşür okuma oranlarının yüksek düzeyde bulunması sağlık personellerinin acil durum, kriz ve afet durumlarında çalışan olmalarından ve konuyla ilgili bilgileri algısal olarak seçtiklerinden ihtiyaç duymalarından kaynaklı olduğu tahmin edilmektedir.

Çalışmamıza katılanların afete hazırlık durumları değerlendirilmiş, inanç modeli toplam puanı ortalaması 172,66±19,70 ile orta düzeyin üzerinde bulunmuştur (Tablo 2). Gümüşhane ilinde yapılan 5'li likert tarzda çalışmada ise, çalışmaya katılan personelin orta düzeyde (3,09) afete hazırlık durumları olduğu bulunmuştur [14]. Çalışmamızda 112'de sağlık personellerinin almış olduğu modüller ve hizmet içi eğitimin, mesleki becerilerinin öz yeterlilik boyutunu olumlu açıdan yönlendirdiği düşünülmektedir.

Araştırmaya dahil olan sağlık personellerinin, mezun en az iki eğitim alanının afet hazırlık seviyeleri afet konusunda eğitim almamış durumda olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki saptanmıştır ($p<0,028$). Çanakkale ilinde yapılan araştırma çalışmasına göre afet yönetimi eğitimi almış durumları; en az fazladan bir eğitim daha almaları afet tıbbi

Tablo 6. Denizli 112'deki sağlık personellerinin inanç modeli ve alt boyutları arasındaki korelasyon ilişkisi

	Afet İnanç Toplam Puan	Algılanan Duyarlılık	Algılanan Ciddiyet	Algılanan Yarar	Algılanan Engel	Eyleme Geçiriciler	Öz Yeterlilik
Afetİnanç Toplam Puan	1	0,643*	0,387*	0,646*	0,830*	0,506*	0,660*
Algılanan Duyarlılık	0,643*	1	0,461*	0,397*	0,373*	0,194*	0,250*
Algılanan Ciddiyet	0,387*	0,461*	1	0,206*	0,155*	-0,055	0,076
Algılanan Yarar	0,646*	0,397*	0,206*	1	0,396*	0,259*	0,331*
Algılanan Engeller	0,830*	0,373*	0,155*	0,396*	1	0,333*	0,403*
Eyleme Geçiriciler	0,506*	0,194*	-0,055	0,259*	0,333*	1	0,288*
Öz Yeterlilik	0,660*	0,250*	0,076	0,331*	0,403*	0,288*	1

*p<0,05

bilgi seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki saptanmıştır ($p<0,028$) [12]. Araştırmaya katılanlardaki bu anlamlılık, afet konusunda alınan birden fazla eğitimin afet konularında farkındalıkta olumlu artış sağladığı düşünülmektedir.

Sağlık-İnanç modeline; yaş, cinsiyet, meslek grubu, afet konusunda kitap veya broşür okumuş olma durumu, mezun UMKE eğitimi alıp almamış olma durumu ve mezun kurs eğitimi alıp almamış olma durumu değişkenleri dâhil edilerek, Backward doğrusal regresyon analizi yapılmıştır. Çalışmamızda genel afet hazırlık düzeyine etki eden etmenleri incelediğimiz regresyon analizinde ($R^2=0,04$) değeri %4 olarak saptanmıştır. Bu sonuç etki edebilecek incelemediğimiz farklı değişkenlerin de olduğunu belirtmektedir.

Sonuç olarak, Denizli 112'de çalışan sağlık personellerinin afetlere hazırlık durumları sağlık ölçeğine göre orta düzeyin üzerinde olduğu saptanmıştır. Çalışmaya katılan personellerin afetlerde hazırlık durumları ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki olmadığı, kadın veya erkek olmanın düzeyleri etkilemediği bulunmuştur. Çalışmaya katılan personellerin, UMKE temel eğitim donanımı olanların eğitimi almayanlara oranla afete hazırlık durumları daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca çalışmaya dahil olan doktorların afete hazırlık durumları ilişkilendirildiğinde aralarında anlamlı bir ilişki gösterdiği saptanmıştır. Araştırmaya katılanların

sağlık inanç modeli toplam puanı ortalaması $172,66\pm 19,70$ ile orta düzeyin üzerinde bulunmuştur. Bu düzeyde sağlık personellerinin acil yardım birimlerinde çalışıyor olmaları ve konuyla ilgili deneyimlerinin bulunması, sosyo-demografik ve ekonomik özelliklerinin benzer olması, afet konusunda almış oldukları eğitimlerin etki ettiği düşünülmektedir. Ancak düzeyin orta düzeyin üzerinde olması afet ve acil durumlarda ön sahalarda çalışan sağlık personelleri için yeterli bir düzey olmadığı ve bu düzeyin yukarı yönde desteklenmesi gerektiği düşünülmektedir. Herhangi bir afet yaşanması durumunda bireysel hazırlıklarının iyi veya iyinin üzerinde olması gerektiği düşünülmektedir. Çalışmaya katılan Denizli 112'de sağlık çalışanların afetlerde hazırlık düzeylerinin iyi ve iyinin üzerinde olması için; personellere AFAD ile ortak eğitimler projesi oluşturulup, Denizli 112 genelinde uygulamalı şekilde yaygınlaştırılabilir. Yaygınlaşması sağlanan eğitimler belirli aralıklarla tekrarlanabilir.

Afet ve acil durumlarda kişilerin afete hazırlık eylemlerini belirlemek için tatbikatlar düzenlenebilir. Sağlık personellerinin eğitimlerinin içine temel afet bilinci eğitimi eklenebilir. Afet hazırlık durumlarını yükseltmek için organizasyonlar planlayıp, organizasyonları daha çok özümseyebilmeleri sağlanmalı mümkünse aile katılımı olmalı, afetle ilgili kitapçık, broşür, e-bülten gibi kaynakların afet alanında bu kadar aktif olan sağlık personellerine ücretsiz ulaşması sağlanmalıdır.

Çalışmamıza Denizli 112'de aktif görev yapan sağlık personelleri katıldı, geçerliliği ve güvenilirliği olan ölçek ve afet konusunda yapılan az sayıda araştırmadan biri olmasını avantaj olarak değerlendiriyoruz. Veri toplama aracının beyana dayalı anket olması ise kısıtlılığını oluşturmuştur.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Öztaş S. Afet yönetiminde afet sonrası iyileştirme çalışmaları için çözüm yaklaşımları. Doktora Tezi. Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Endüstri Mühendisliği Anabilim Dalı, Erzurum, 2019:5-28.
2. Dedeoğlu N. "Tanımlar ve Dünyada, Türkiye'de Afetler Epidemiyolojisi"18. Ulusal Halk Sağlığı Kongre Kitabı Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dr. Nilay Etiler Editör, 05-09 Ekim 2015 Konya, AFAD 2018:2.
3. Şahin Y, Uyan Y. «Afet Risk Analizi ve sınıflandırması: Bir Uygulama Örneği», Doğal Afet ve Afet Yönetimi Sempozyumu, 02-04 Mart 2016, Karabük, Türkiye. 2016:827.
4. Afet Türleri. Afet işleri Genel Müdürlüğü, İlk 72 saat. Ankara, 2011:3-5. Erişim adresi: <https://www.afad.gov.tr/tr/23429/Afet-Turleri>. Erişim tarihi 14.04.2020
5. Buluş Kırıkkaya E, Oğuz Ünver A, Çakın O. İlköğretim fen ve teknoloji programında yer alan afet görüşleri. Necatibey Eğitim Fakültesi Elektronik Fen ve Matematik Eğitimi Dergisi 2011;5:24-42.
6. Açıklamalı Afet Yönetimi Terimleri Sözlüğü, T.C. Başbakanlık Afet ve Acil Durum Yönetimi Başkanlığı, Kasım 2014. Erişim adresi: <https://ailevecalisma.gov.tr/uploads/athgm/uploads/pages/goc-afet-ve-acil-durumlarda-psikososyal-destek/afad-ac-iklamali-afet-yo-netimi-terimleri-so-zlu-g-u.pdf>. Erişim tarihi 15.04.2020
7. İnal E. Acil durumlara/afetlere bireysel hazırlığı değerlendirmek için sağlık inanç modeli' ne dayalı ölçek geliştirme. Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Halk Sağlığı Enstitüsü, Halk Sağlığı Programı, Ankara, 2015.
8. Taştan B, Aydınoğlu AÇ. Çoklu afet risk yönetiminde tehlike ve zarar görülebilirlik belirlenmesi için gereksinim analizi. Marmara Coğrafya Dergisi 2015;31:366-397. <https://doi.org/10.14781/mcd.83405>
9. Ergünay O. Doğal afetler ve sürdürülebilir kalkınma. 11-12 Kasım 2009, Deprem Sempozyumu, Abant İzzet Baysal Üniversitesi. 2009:3-6.
10. Erkal T, Değerliyurt M. Türkiye'de afet yönetimi. Doğu Coğrafya Dergisi 2009;22:147-164.
11. Polat T. Erzincan yavuz selim mahallesinde ikamet eden ulaşılabilen 18 yaş ve üstü bireylerin temel afet bilinci bilgi düzeylerinin saptanması. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2014.
12. Güner Y. Çanakkale ili 112 acil sağlık hizmetleri istasyonlarında çalışan personelin afet tıbbi konusundaki bilgi düzeyleri. Yüksek Lisans Tezi, Pamukkale Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Denizli, 2016.
13. Ağahan M. Çanakkale 112 acil sağlık hizmetleri istasyonlarında görev yapan sağlık personellerinin afet farkındalığı ve afetlere hazırlık düzeyleri. Yüksek lisans Tezi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Afet Eğitimi ve Yönetimi Anabilim Dalı, Çanakkale, 2018.
14. Kocaman Y. 112'de çalışan personelin afete hazırlık düzeyinin incelenmesi Gümüşhane ili örneği. Yüksek Lisans Tezi, Gümüşhane Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Gümüşhane, 2019.

Etik kurul onayı: Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (tarih: 11/06/2019 ve sayı: 6011678-020/39920).

Yazarların makaleye olan katkıları

Y.F.T. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamış. N.M.A. teoriyi geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemiştir. Bulgular kısmındaki verilerin değerlendirmesini Y.F.T. yapmıştır. Makalenin tartışma bölümü Y.F.T. ve N.M.A. tarafından yazılmış, N.M.A. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Teşekkür: Nevzat Atalay ÇELİKÜREK'e makaleye olan katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

Cerrahlardaki egzersiz alışkanlığının kas-iskelet sistemi ağrısına ve postüre etkisi

The effect of exercise habits in surgeons on musculoskeletal pain and posture

Sefa Alperen Öztürk, Görkem Kiyak, Esmâ Arslan, Hüseyin Tolga Acar, Sabriye Ercan, Cem Çetin

Gönderilme tarihi:27.09.2021

Kabul tarihi:20.10.2021

Öz

Amaç: Düzenli egzersiz yapma alışkanlığı olan ve olmayan cerrahların, kas-iskelet sistemi ağrıları ve postürleri arasındaki farkın belirlenmesidir.

Gereç ve yöntem: Hastanemizde en az bir yıldır çalışan ve benzer ergonomik risklere sahip olan cerrahlar düzenli egzersiz yapma alışkanlıklarının olup olmamasına göre iki gruba ayrılmıştır. Katılımcıların; tanımlayıcı bilgi formu, Örebro kas-iskelet ağrı tarama anketi (ÖKİA), New York postür derecelendirmesi ve İşyeri Ergonomik Risk Değerlendirmesi yüz yüze ortamda yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya, %78,9 (n=45)'u erkek ve %21,1 (n=12)'i kadın cerrah dahil edildi. Cerrahların %10,5 (n=6)'i, meslek hayatları boyunca işleri ile ilgili sağlık sorunu/yaralanma geçirdiklerini bildirdi. Cerrahların %7 (n=4)'ünün düşük, %89,5 (n=51)'inin orta ve %3,5 (n=2)'inin yüksek düzeyde ergonomik riske sahip olduğu saptandı. Çalışmaya katılan tüm cerrahların, çok iyi düzeyde postüre sahip oldukları belirlendi. Egzersiz yapma alışkanlığı olan cerrahların (n=21) vücut kütle indeksinin daha düşük ($p=0,018$) ve postürünün daha düzgün olduğu tespit edildi ($p=0,023$). Düzenli egzersiz yapmayan cerrahların ÖKİA puanı daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel anlamlı fark belirlenmedi ($p>0,05$). ÖKİA puanının New York postür derecelendirmesi puanı ile negatif yönlü; New York postür derecelendirmesinin ise vücut kütle indeksi ile negatif yönlü, egzersiz süresi ve egzersiz yılı ile pozitif yönlü doğrusal ilişki gösterdiği tespit edildi ($p<0,05$).

Sonuç: Çalışmaya katılan cerrahların çoğunluğunun orta düzeyde ergonomik riske, tamamının ise çok iyi düzeyde postüre sahip olduğu tespit edildi. Egzersiz yapma alışkanlığının cerrahların vücut kütle indeksi, iş kaynaklı kas-iskelet sistemi ağrısı düzeyi ve postür düzgünlüğüne olumlu etkisi olduğu belirlendi.

Anahtar kelimeler: Cerrah, egzersiz, ağrı, postür.

Öztürk SA, Kiyak G, Arslan E, Acar HT, Ercan S, Çetin C. Cerrahlardaki egzersiz alışkanlığının kas-iskelet sistemi ağrısına ve postüre etkisi. Pam Tıp Derg 2022;15:117-123.

Abstract

Purpose: To determine the difference between musculoskeletal pain and postures of surgeons who do/do not exercise regularly.

Materials and methods: Surgeons who have been working in our hospital for at least one year and have similar ergonomic risks were divided into two groups according to whether they have regular exercise habits or not. Descriptive information form, Örebro musculoskeletal pain screening questionnaire (OMPQ), New York posture rating, and workplace ergonomic risk assessment were conducted in a face-to-face setting with participants.

Results: The study included 78.9% (n=45) male and 21.1% (n=12) female surgeons. 10.5% (n=6) of surgeons reported having a work-related health problem or injury during their professional life. It was determined that 7% (n=4) of the surgeons had low, 89.5% (n=51) moderate and 3.5% (n=2) high-level ergonomic risk. All surgeons that participating in the study had an excellent posture. Surgeons who exercised regularly (n=21) had a lower body mass index ($p=0.018$) and a more straight posture ($p=0.023$). Although the OMPQ score was higher in surgeons who did not exercise regularly, no statistically significant difference was found ($p>0.05$). The OMPQ score was negatively correlated with the New York posture rating score. However, the New York posture rating showed a negative linear relationship with body mass index and a positive linear relationship with exercise duration and total exercise time ($p<0.05$).

Conclusion: The majority of the surgeons in the study were found to have a moderate level of ergonomic risk,

Sefa Alperen Öztürk, Dr. Öğr. Üye. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye, e-posta: dr.sefa.alperen@gmail.com (https://orcid.org/0000-0003-4586-9298) (Sorumlu Yazar)

Görkem Kiyak, Asistan Dr. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Spor Hekimliği Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye, e-posta: gorkemkiyak0@gmail.com (https://orcid.org/0000-0003-4780-8480)

Esmâ Arslan, Asistan Dr. Adres: Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Spor Hekimliği Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye, e-posta: esmaarslan.sdu@gmail.com (https://orcid.org/0000-0001-7097-8619)

Hüseyin Tolga Acar, Asistan Dr. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Spor Hekimliği Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye, e-posta: md.tolgaacar@gmail.com (https://orcid.org/0000-0003-4970-9929)

Sabriye Ercan, Doç. Dr. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Spor Hekimliği Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye, e-posta: sabriyeercan@gmail.com (https://orcid.org/0000-0001-9500-698X)

Cem Çetin, Prof. Dr. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Spor Hekimliği Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye, e-posta: sporhekimi@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-8151-9554)

and all of them had excellent posture. The habit of exercising positively impacted the surgeons' body mass index, work-related musculoskeletal pain level, and posture.

Key words: Surgeon, exercise, pain, posture.

Ozturk SA, Kiyak G, Arslan E, Acar HT, Ercan S, Cetin C. The effect of exercise habits in surgeons on musculoskeletal pain and posture. Pam Med J 2022;15:117-123.

Giriş

Kas ve iskelet sistemi ağrıları, Avrupa'da en yaygın görülen meslek hastalığı olarak bildirilmiştir [1-3]. Bir meslek hastalığı olarak kas-iskelet sistemi ağrısı; uzun ve monoton çalışma saatleri ve yanlış postür gibi risk faktörleri olan mesleklerde daha sık görülmektedir [4]. Cerrahlar da diğer sağlık profesyonelleriyle birlikte bu risklerin yüksek olduğu meslek grubundadır [1]. Ameliyat sırasında tekrarlayan zorlayıcı hareketlerin yer aldığı eforlu bir çalışma ortamı sonucunda yanlış postür kaçınılmaz hale gelir. Ayrıca, ameliyat masasında sabit bir postüre sahip olan cerrahlar; kolları gövdeden ileriye uzanmış ve boyunları öne eğilmiş bir biçimde çalışmaya meyillidir. Bu durum omuz-boyun bölgesine aşırı yük bindirir [5]. İnce ve hassas hareket gerektiren cerrahi teknikler, uzun süreli bel stabilizasyonu ile birlikte kolların ve ellerin yanlış postürüne sebep olabilir [5]. Bu yanlış postür ve yetersiz ergonomik çalışma ortamı, cerrahlarda görülen kas-iskelet sistemi ağrıları için öne sürülen en önemli etyolojik faktörlerdir [6].

Uygunsuz postür ve bu duruma ikincil olarak gelişebilen kas-iskelet sistemi ağrıları, cerrahların iş gücünü olumsuz yönde etkiler [7]. Günümüzde tıp eğitimi uzun ve yorucu bir süreçtir. Bir cerrahın yetişmesi için gerekli olan emek ve maliyet yadsınamazken bu yetişmiş bireylerin sağlıklarını koruması hem kendileri hem de hastaları için değer taşır. Aynı şekilde kas-iskelet sistemi ağrıları ve kronik yorgunluk cerrahın sosyo-psikolojik sağlığını etkilemekte hatta sosyal hayattan soyutlayabilmektedir [7]. Uzun çalışma saatleri sonucunda yorulmuş bir beden ve zihinle sosyal hayata adaptasyon zorlaşır [8]. Düzenli egzersiz yapan bir cerrah için ise bu durum hem yeni bir sosyal çevre oluşturma hem de psikolojik olarak kendini sağlıklı hissetme açısından önemlidir [8]. Oysa çoğu cerrah mesai saatleri dışındayken kas-iskelet sistemi ağrılarını işinin bir gerekliliği gibi görmekte ve sedatif bir dinlenme periyoduyla bir sonraki iş gününü beklemektedir [9].

Literatür tarandığında, sağlık çalışanlarında kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları ile ilgili çalışmalar sıklıkla heterojen bir grup olarak tüm sağlık profesyonellerini içermektedir [7, 10]. Cerrahlar üzerinde yapılan çalışmalar incelendiğinde ise bu çalışmaların cerrahların kas-iskelet sistemi ağrıları, postürleri ve ergonomileri üzerine odaklandığı görülmektedir [1, 2, 7]. Egzersiz yapma alışkanlığının, cerrahlardaki kas-iskelet sistemi kaynaklı ağrılarına veya postüre etkisini incelemeye yönelik yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın hipotezi; düzenli egzersiz yapma alışkanlığı olan cerrahların kas-iskelet sistemi yakınmasının daha az ve postürlerinin daha düzgün olacağıdır. Hipotezi test etmek için bu çalışmada, düzenli egzersiz yapma alışkanlığı olan ve olmayan cerrahların kas-iskelet sistemi ağrıları ve postürleri arasında farkın belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Araştırma, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından onaylanmıştır. Çalışmanın evrenini; hastanemizde en az bir yıldır cerrahi bilim kliniklerinde hekim olarak çalışan bireyler oluşturmuştur.

Hastanemizin temel bilim ve dahili bilim kliniklerinde hekim olanlar, bir yıldan daha az süredir cerrahi bilim kliniklerinde hekim olarak çalışanlar ve bilinen inflamatuvar kas-iskelet sistemi hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı.

Katılımcıların; tanımlayıcı bilgi formu, Örebro kas-iskelet ağrı tarama anketi, New York postür derecelendirmesi ve İşyeri Ergonomik Risk Değerlendirmesi yüz yüze ortamda yapıldı. Kullanılan ölçme-değerlendirme araçlarının kullanımı için gerekli etik kurallara dikkat edildi.

Örebro kas-iskelet ağrı tarama anketi (ÖKİA): Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği Öncü ve ark. [11] tarafından sağlanan bu anket, demografik (4 soru) ve ağrı ile ilişkili durumu

(21 soru) sorgulayan toplam 25 sorudan oluşur. Anketten alınan puan, 0 ile 210 puan arasında değişmektedir. Puanın artması, kas-iskelet sistemi ilişkili ağrı yakınmasının arttığı anlamına gelir.

New York postür derecelendirmesi (NYPD):

Bu derecelendirmede, vücudun 13 farklı kısmında oluşabilecek postüral değişiklikler izlenerek puanlama yapılır. İncelenen kısımdaki postüral yapı düzgün ise 5 puan, orta derecede bozukluk varsa 3 puan, ciddi derecede bozukluk gözleniyorsa 1 puan verilir. Değerlendirmenin sonunda skaladan 13 ile 65 puan arasında bir puan alınır. Sonuç puanınının 45 puan ve üstünde olması 'çok iyi', 40-44 puan aralığında olması 'iyi', 30-39 puan aralığında olması 'orta', 20-29 puan aralığında olması 'zayıf', 19 puan ve altında olması ise 'kötü' postür olarak sınıflandırılır [12].

İşyeri Ergonomik Risk Değerlendirmesi (İERD):

Bu değerlendirme, iş ile ilişkili kas-iskelet sistemi bozukluklarını taramayı amaçlar. Bu araçta; omuz, bilek, sırt, boyun ve bacak bölgelerinin maruz kaldığı 6 farklı (duruş, tekrarlama, kuvvet, titreşim, temas stresi ve görev süresi) risk değerlendirilmektedir. Değerlendirmenin sonunda 8-27 aralığında puan alınması iş yerindeki ergonomik riskin 'düşük', 28-44 aralığında puan alınması 'orta' ve 45-54 aralığında puan alınması 'yüksek' olduğu anlamına gelir [13].

İstatistiksel analiz

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS v.23 paket programı kullanıldı. Verilerin homojen dağılımı sağlayıp sağlamadığı Shapiro Wilk testi ile incelendikten sonra gruplar arasındaki fark bağımsız gruplarda t testi ile analiz edildi. Değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon

analizi ile test edildi. *p* değeri 0,05 düzeyinde anlamlı kabul edildi. Veriler; sıklık, yüzde oranı ve ortalama \pm standart sapma olarak sunuldu.

Bulgular

Çalışmaya, %78,9 (n=45)'u erkek ve %21,1 (n=12)'i kadın olmak üzere cerrahi bilim kliniklerinde görev yapan 57 araştırma görevlisi doktor dahil edildi. Katılımcıların %3,5 (n=2; 1 cerrah: hipertansiyon, 1 cerrah: polikistik over sendromu)'i bilinen bir hastalığının olduğunu beyan etti. Cerrahların %10,5 (n=6)'i, meslek hayatları boyunca işleri ile ilgili sağlık sorunu/yaralanma geçirdiklerini bildirdi. İşyeri Ergonomik Risk Değerlendirmesi'ne göre cerrahların %7 (n=4)'sinin düşük, %89,5 (n=51)'inin orta ve %3,5 (n=2)'inin yüksek düzeyde ergonomik riske sahip olduğu saptandı. Çalışmaya katılan tüm cerrahların, New York postür derecelendirmesinden 45 üstünde puan alarak çok iyi düzeyde postüre sahip oldukları belirlendi.

Haftada en az 90 dakika düzenli egzersiz yapma alışkanlığı olan cerrahların oranı %36,8 (n=21) olarak hesaplandı. Egzersiz yapma alışkanlığı olan cerrahların (Grup egzersiz, n=21) haftalık egzersiz süresi $140,7 \pm 43,6$ dakika ve egzersize devamlılıkları $4,7 \pm 3,3$ yıl olarak ölçüldü. Düzenli egzersiz yapma alışkanlığı olan cerrahların vücut kütle indeksinin (VKİ) daha düşük ($p=0,018$, Tablo 1) ve postürünün daha iyi düzeyde olduğu tespit edildi ($p=0,023$, Tablo 2). Düzenli egzersiz yapmayan cerrahların ÖKİA tarama anketi puanı daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$, Tablo 2).

Tablo 1. Cerrahların tanımlayıcı özellikleri

	Tümü (n=57)	Grup sedanter (n=36)	Grup egzersiz (n=21)	<i>p</i> değeri
Yaş (yıl)	29,4 \pm 2,7	29,5 \pm 3,1	29,2 \pm 2,0	0,927
Vücut Kütle İndeksi (kg/m ²)	25,4 \pm 2,8	26,1 \pm 2,7	24,3 \pm 2,5	0,018*
Mesleki deneyim süresi (yıl)	4,9 \pm 2,7	5,1 \pm 3,1	4,5 \pm 1,8	0,881
Cerrahi bilim kliniklerinde çalışma süresi (yıl)	2,7 \pm 1,3	2,8 \pm 1,3	2,6 \pm 1,2	0,634
Toplam çalışma süresi (saat/hafta)	82,3 \pm 23,4	80,5 \pm 24,3	85,4 \pm 22,1	0,589
Cerrahi operasyon yapma süresi (saat/hafta)	26,6 \pm 10,1	27,5 \pm 10,7	25,0 \pm 9,1	0,470
Uyku süresi (saat/gün)	5,4 \pm 0,9	5,3 \pm 1,0	5,4 \pm 0,8	0,695

*: *p* değeri 0,05 düzeyinde istatistiksel anlamlıdır

Tablo 2. Cerrahların kas-iskelet sistemi ağrısı, postürü ve ergonomik risk düzeyi

	Tümü (n=57)	Grup sedanter (n=36)	Grup egzersiz (n=21)	p değeri
ÖKİA	81,8±26,9	84,9±22,4	76,3±33,1	0,295
NYPD	56,1±4,6	55,1±4,2	57,9±4,8	0,023*
İERD puanı	36,6±5,0	36,7±4,7	36,3±5,6	0,967
İERD sınıflandırma (n (%))				0,116
Düşük	4 (7)	1 (2,8)	3 (14,3)	
Orta	51 (89,5)	33 (91,6)	18 (85,7)	
Yüksek	2 (3,5)	2 (5,6)	0 (0)	

*: p değeri 0,05 düzeyinde istatistiksel anlamlıdır

ÖKİA: Örebro kas-iskelet ağrı tarama anketi

NYPD: New York postür derecelendirmesi

İERD: İşyeri Ergonomik Risk Değerlendirmesi

Yapılan korelasyon analizi sonucunda, ÖKİA puanının NYPD puanı ile negatif yönlü doğrusal ilişkisi belirlendi. NYPD'nin ise VKİ ve ÖKİA puanı ile negatif yönlü, egzersiz süresi (dk/hf) ve egzersiz yılı ile pozitif yönlü doğrusal ilişki gösterdiği bulundu (Tablo 3).

Tablo 3. Değişkenlerin Örebro kas-iskelet ağrı tarama anketi ve New York postür derecelendirmesi ile ilişkisi

		ÖKİA	NYPD
Yaş (yıl)	r	0,156	-0,075
	p	0,248	0,577
Vücut Kütle İndeksi (kg/m ²)	r	0,010	-0,554**
	p	0,942	0,0001
Mesleki deneyim süresi (yıl)	r	0,241	-0,133
	p	0,071	0,323
Cerrahi bilim kliniklerinde çalışma süresi (yıl)	r	0,074	-0,179
	p	0,586	0,184
Toplam çalışma süresi (saat/hf)	r	-0,153	0,137
	p	0,257	0,309
Cerrahi operasyon yapma süresi (saat/hafta)	r	0,012	0,057
	p	0,932	0,674
Uyku süresi (saat/gün)	r	-0,182	-0,159
	p	0,177	0,238
ÖKİA	r	1	-0,296*
	p	-	0,025
NYPD	r	-0,296*	1
	p	0,025	-
İERD puanı	r	0,136	0,058
	p	0,314	0,667
Egzersiz süresi (dk/hf)	r	-0,156	0,313*
	p	0,248	0,018
Egzersiz yılı	r	-0,183	0,340*
	p	0,174	0,010

*: p değeri 0.05 düzeyinde istatistiksel anlamlıdır, **: p değeri 0.01 düzeyinde istatistiksel anlamlıdır

r: 0,2-0,4 iken zayıf düzeyde, r: 0,4-0,6 iken orta düzeyde ilişki göstermiştir

ÖKİA: Örebro kas-iskelet ağrı tarama anketi

NYPD: New York postür derecelendirmesi

İERD: İşyeri Ergonomik Risk Değerlendirmesi

Tartışma

Çalışmamızın evrenini oluşturan cerrahların büyük bir kısmının orta düzeyde ergonomik riske sahip olduğu, tamamının ise çok iyi düzeyde postüre sahip olduğu tespit edilmiştir. Öte yandan, egzersiz yapma alışkanlığının cerrahların vücut kütle indeksine, iş kaynaklı kas-iskelet sistemi ağrısı düzeyine ve postürlerinin düzgünlüğüne olumlu etkiler oluşturduğu belirlenmiştir.

Önceki çalışmalarda, cerrahi yöntem ve/veya cerrahi disiplinler ergonomik risk açısından karşılaştırılmıştır. Catanzarite ve ark.'nın [14] yaptığı derlemede açık cerrahi, laparoskopik cerrahi, vajinal cerrahi ve robotik cerrahi gibi farklı tekniklerde ergonomik risk faktörleri farklı olmasına karşın ergonomik risk oranları yüksek bulunmuştur. Benzer bir çalışmada, giyilebilir teknoloji ürünleri kullanılarak operasyonlar sırasındaki ergonomik risk değerlendirilmiş ve cerrahların %65'inin yanlış boyun postüründen kaynaklı yüksek düzeyde ergonomik riske sahip oldukları bildirilmiştir [15]. Bu çalışmalarla karşılaştırıldığında çalışmamıza katılan cerrahların %89,5'inin ergonomik risk düzeyi 'orta' olarak belirlenmiştir. Literatürdeki diğer çalışmalarda cerrahların risk düzeyi 'yüksek' olarak raporlanırken çalışmamızda sıklıkla 'orta' risk düzeyinin tespit edilmiş olması ergonomik riskleri değerlendirilme yönteminin çalışmalara göre farklılık göstermesi ve diğer çalışmalarda spesifik cerrahi modaliteler üzerine odaklanılmış olmasıdır. Aynı zamanda, çalışmamızın evrenini daha genç cerrahların oluşturması ergonomik riskin orta, postürün ise çok iyi çıkmasının nedeni olabileceğini düşündürmektedir. Ancak literatür tarandığında genç cerrahların tecrübesizliklerinden kaynaklı olarak ergonomik risklerinin daha fazla olduğunu savunan çalışmalar olduğu da görülmektedir [7]. Cerrahların tecrübe düzeylerine göre sınıflandırılarak tasarlanacak yeni çalışmalarda, bu ayrımın daha doğru saptanabileceği düşünülmektedir.

Meltzer ve ark.'nın [15] çalışmasında cerrahlar için en yüksek postural boyun riskinin açık ve laparoskopik cerrahi sırasında olduğu belirlenmiştir. Ancak bu çalışmada daha çok uygunsuz postürün ergonomik bir risk faktörü olduğu savunulmuş ve genel postür değerlendirilmesi yapılmamıştır. Literatür tarandığında genellikle çalışmaların postür

risk üzerinde durduğu ve genel bir postür değerlendirilmesi yapılan çalışma eksikliği olduğu göze çarpmaktadır [1, 2, 7]. Bizim çalışmamızda ise cerrahların postürlerinin çok iyi düzeyde olduğu belirlenmiştir. Diğer taraftan, düzenli egzersiz yapan cerrahların postürlerinin anlamlı düzeyde daha düzgün olduğu, postürün kas-iskelet sistemi ağrıları ile negatif yönlü ilişki gösterdiği saptanmıştır. Bu bağlamda, iş kaynaklı postürel olumsuz etkilenme ve kas-iskelet sistemi ağrıları ile karşılaşma riski bulunan cerrahların düzenli egzersiz yapması ideal postürlerini korumalarına ve daha az ağrı hissetmelerine katkı sağlayacaktır.

Düzenli egzersiz yapmanın vücut ağırlığını dolayısıyla VKİ'ni düşürdüğü bilinen bir gerçektir [16-18]. Çalışmamızda düzenli egzersiz yapan cerrahların düzenli egzersiz yapmayan cerrahlara kıyasla VKİ'si daha düşük ve ve postürleri daha iyi olarak saptanmıştır.

Bu çalışmada, düzenli egzersiz yapmayan cerrahların düzenli egzersiz yapan cerrahlara göre ÖKİA puanı daha yüksek olmakla beraber istatistiksel anlamlı fark belirlenmemiştir. Önceki çalışmalar, cerrahların yüksek (%73-%88) oranda kas-iskelet sistemi ağrısı şikayetleri bildirdiğini vurgulamaktadır [3]. Literatürde cerrahlar üzerine odaklanmış bir çalışma olmamakla birlikte düzenli egzersiz yapmanın kas-iskelet sistemi ağrılarını azalttığı yönünde ortak sonuca varmış yayınlar bulunmaktadır [19-21]. Cerrahların diğer sağlık çalışanlarına göre daha ağır fiziksel ve zihinsel tempoda çalışması postürel sorunlarla beraber kas-iskelet sistemi ağrılarını arttırmaktadır [7]. Düzenli egzersiz yapmanın hem postür sorunlarını azaltarak dolaylı hem de doğrudan kas-iskelet sistemi şikayetlerini azalttığı düşünülmektedir [22, 23]. Çalışmamızda da bu sav desteklenmektedir.

Egzersiz süresi/yılı arttıkça ve VKİ değerleri düştükçe postür skorunun arttığının gösterildiği çalışmamızda, ÖKİA puanı yükseldikçe postür skoru azalmıştır. Düzenli egzersiz yapmak cerrahların VKİ değerini düşürmekte, dolayısıyla cerrahlar daha iyi bir postüre sahip olmakta ve cerrahların kas-iskelet sistemi şikayetleri azalmaktadır. Asghari ve ark.'nın [10] hemşireler üzerinde yapmış olduğu çalışmada, iyi bir postüre sahip olmanın daha az kas-iskelet sistemi şikayetine sebep olduğu sonucu çalışmamızın bulgularıyla paralellik göstermektedir. Adams ve ark.'nın [7] jinekolojik cerrahlar üzerinde yapmış

olduğu çalışmada ise doğru postürün kas-iskelet sistemi ağrılarını azalttığı belirtilmektedir. Egzersiz süresinin/yılıının artması belirgin bir şekilde şikayetlerinin azalması ile ilişkilidir. Bu nedenle cerrahların egzersize teşvik edilmesinin yanı sıra egzersiz alışkanlığına daha uzun yıllar devam etmelerinin sağlanmasının önemli olduğunu öngörüyoruz. Cerrahların çalışma saatlerinin iyileştirilip egzersizi yaşamlarının bir parçası haline getirebilmeleri hem kendileri hem de hastaları açısından önem arz etmektedir. Bunun bir halk sağlığı sorunu olarak ele alınıp cerrahların ve tabi ki toplumun diğer bireylerinin hayatları boyunca sporla iç içe yaşamalarının sağlanması gerekmektedir. Böylece Avrupa'daki en sık meslek hastalığı olarak gösterilmiş olan kas-iskelet sistemi ağrıları azalarak sağlık hizmetlerine başvuru ihtiyacının sıklığı düşecektir [2].

Çalışmanın tek merkezde yürütülmesi, nispeten genç yaştaki cerrahların çalışmaya katılması, cerrahların çalıştıkları kliniklere ve sıklıkla kullandıkları cerrahi tekniklere göre alt gruplara ayrılarak sınıflandırma yapılmaması bu çalışmanın kısıtlılıkları arasında sayılabilmektedir.

Bu çalışmanın sonucu olarak cerrahların düzenli egzersiz yapmaya teşvik edilmesini savunmaktayız. Böylece, doğru postür ve düşük VKİ ile birlikte cerrahların kas-iskelet sistemi ağrısı şikayetlerinin azalacağını öngörmekteyiz. Ayrıca ergonomik eğitimlerin cerrahi eğitimin bir parçası olarak kabul görmesini ve cerrahi yetkinlik alan tüm bireylerin ergonomik bilincinin tam olması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

- Dalager T, Højmark A, Jensen PT, Søgaard K, Andersen LN. Using an intervention mapping approach to develop prevention and rehabilitation strategies for musculoskeletal pain among surgeons. *BMC Public Health* 2019;19:320. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6625-4>
- Dalager T, Søgaard K, Bech KT, Mogensen O, Jensen PT. Musculoskeletal pain among surgeons performing minimally invasive surgery: a systematic review. *Surg Endosc* 2017;31:516-526. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5020-9>
- Dalager T, Søgaard K, Boyle E, Jensen PT, Mogensen O. Surgery is physically demanding and associated with multisite musculoskeletal pain: a cross-sectional study. *J Surg Res* 2019;240:30-39. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.02.048>
- Knudsen ML, Ludewig PM, Braman JP. Musculoskeletal pain in resident orthopaedic surgeons: results of a novel survey. *Iowa Orthop J* 2014;34:190-196.
- Ruitenbug M, Frings Dresen M, Sluiter J. Physical job demands and related health complaints among surgeons. *Int Arch Occup Environ Health* 2013;86:271-279. <https://doi.org/10.1007/s00420-012-0763-7>
- Wells AC, Kjellman M, Harper SJ, Forsman M, Hallbeck MS. Operating hurts: a study of EAES surgeons. *Surg Endosc* 2019;33:933-940. <https://doi.org/10.1007/s00464-018-6574-5>
- Adams SR, Hacker MR, McKinney JL, Elkadry EA, Rosenblatt PL. Musculoskeletal pain in gynecologic surgeons. *J Minim Invasive Gynecol* 2013;20:656-660. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2013.04.013>
- Hotton M, Miller R, Chan J. Performance anxiety among surgeons. *The Bulletin of the Royal College of Surgeons of England* 2019;101:20-26. <https://doi.org/10.1308/rcsbulletin.2019.20>
- Radunz S, Hoyer DP, Kaiser GM, Paul A, Schulze M. Career intentions of female surgeons in German liver transplant centers considering family and lifestyle priorities. *Langenbecks Arch Surg* 2017;402:143-148. <https://doi.org/10.1007/s00423-016-1434-z>
- Asghari E, Dianat I, Abdollahzadeh F, et al. Musculoskeletal pain in operating room nurses: associations with quality of work life, working posture, socio-demographic and job characteristics. *Int J Ind Ergon* 2019;72:330-337. <https://doi.org/10.1016/j.ergon.2019.06.009>
- Öncü J, Ilişer R, Kuran B. Cross-cultural adaptation of the Orebro Musculoskeletal Pain Questionnaire among Turkish workers with low back pain. *J Back Musculoskeletal Rehabil* 2016;29:135-143. <https://doi.org/10.3233/BMR-150609>
- Orthopedic physical assessment. Available at: <https://www.clinicalkey.com/dura/browse/bookChapter/3-s2.0-C20100689619>. Accessed August 15, 2021
- Abd Rahman MN, RANI MRA, Rohani JM. WERA: an observational tool develop to investigate the physical risk factor associated with WMSDs. *J Hum Ergol* 2011;40:19-36. <https://doi.org/10.11183/JHE.40.19>
- Catanzarite T, Tan Kim J, Whitcomb EL, Menefee S. Ergonomics in surgery: a review. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2018;24:1-12. <https://doi.org/10.1097/SPV.0000000000000456>
- Meltzer AJ, Hallbeck MS, Morrow MM, et al. Measuring ergonomic risk in operating surgeons by using wearable technology. *JAMA Surg* 2020;155:444-446. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.6384>

16. Foright R, Presby D, Sherk V, et al. Is regular exercise an effective strategy for weight loss maintenance? *Physiol Behav* 2018;188:86-93. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.01.025>
17. Pandey A, LaMonte M, Klein L, et al. Relationship between physical activity, body mass index, and risk of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1129-1142. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.081>
18. Swift DL, McGee JE, Earnest CP, Carlisle E, Nygard M, Johannsen NM. The effects of exercise and physical activity on weight loss and maintenance. *Prog Cardiovasc Dis* 2018;61:206-213. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.07.014>
19. Booth J, Moseley GL, Schiltenswolf M, Cashin A, Davies M, Hübscher M. Exercise for chronic musculoskeletal pain: a biopsychosocial approach. *Musculoskeletal Care* 2017;15:413-421. <https://doi.org/10.1002/msc.1191>
20. Jakobsen MD, Sundstrup E, Brandt M, Jay K, Aagaard P, Andersen LL. Effect of workplace-versus home-based physical exercise on musculoskeletal pain among healthcare workers: a cluster randomized controlled trial. *Scand J Work Environ Health* 2015;41:153-163. <https://doi.org/10.5271/sjweh.3479>
21. Kim D, Cho M, Park Y, Yang Y. Effect of an exercise program for posture correction on musculoskeletal pain. *J Phys Ther Sci* 2015;27:1791-1794. <https://doi.org/10.1589/jpts.27.1791>
22. Molina Garcia P, Mora Gonzalez J, Migueles JH, et al. Effects of Exercise on Body Posture, Functional Movement, and Physical Fitness in Children With Overweight/Obesity. *J Strength Cond Res* 2020;34:2146-2155. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000003655>
23. Vranešić Hadžimehmedović D, Bajramović I, Likić S, Tabaković M, Imamović D. Effects of four-month exercise program on correction of body posture of persons with different visual impairment. *J Anthr Sport Phys Educ* 2018;2:15-18. <https://doi.org/10.26773/jaspe.180403>

Etik kurul onayı: Çalışmamız, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından 07.01.2020 tarihinde 21/301 sayılı karar ile onaylanmıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

S.A.Ö. ve S.E. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. C.Ç., S.A.Ö. ve S.E. teoriyi geliştirmiş ve gereç yöntem bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin toplanması ve değerlendirmesini H.T.A. ve E.A. yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü G.K. tarafından yazılmış, S.A.Ö. ve S.E. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran hastaların servikal smear sonuçlarının değerlendirilmesi

Evaluation of cervical smear results of patients who were admitted to Pamukkale University hospital obstetrics and gynecology outpatient clinic

Özlem Koşar Can

Gönderilme tarihi:04.10.2021

Kabul tarihi:04.11.2021

Öz

Amaç: Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran hastalardan alınan pap smear sonuçlarını değerlendirmek için planlandı.

Gereç ve yöntem: Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne Haziran 2018 ile Ağustos 2021 tarihleri arasında başvuran kadınların Sure Path yöntemiyle hazırlanan, Bethesda 2014 Sistemi'ne göre raporlandırılmış pap smear sonuçları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 9982 vakanın yaş dağılımı 17-91 arasında ve yaş ortalaması 43,98±12,21 idi. Toplam 9572 (%95,89) kadının sonucu normal olarak saptandı. Bu çalışmada, anormal smear oranı %1,97; önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler, yüksek dereceli lezyonun dışlanamadığı atipik skuamöz lezyon, düşük dereceli skuamöz intraepitelial lezyon, yüksek dereceli skuamöz intraepitelial lezyon ve atipik glandüler hücreler oranı sırasıyla %0,98, %0,25, %0,56, %0,17 ve %0,01 idi.

Sonuç: Bu çalışmada anormal smear oranı (%1,97) Türk Servikal Kanseri ve Servikal Sitoloji Araştırma Grubu'nun 2009 yılında yayınlanan 33 merkezin dahil olduğu çalışmaya göre yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni Pamukkale Üniversitesi'nin Kanseri Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Merkezi'nin riskli hastaları sevk ettiği bir merkez olması olabilir. Türkiye'deki anormal smear oranını güncelleyerek daha etkin ve yaygın tarama stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlayacak çok merkezli yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Papanicolaou smear, servikal kanser, tarama, sıvı bazlı sitoloji.

Koşar Can Ö. Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran hastaların servikal smear sonuçlarının değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2022;15:125-131.

Abstract

Purpose: This study was designed to evaluate the pap smear results obtained from patients who admitted to Pamukkale University Hospital Gynecology and Obstetrics outpatient clinic.

Material and methods: Pap smear results prepared by Sure Path method and reported according to Bethesda 2014 System of women who were applied to Pamukkale University Hospital Gynecology and Obstetrics outpatient clinic between June 2018 and August 2021 were analyzed retrospectively.

Results: The age distribution of the 9982 cases included in the study was between 17-91 and the mean age was 43.98±12.21. Results of a total of 9572 (95.89%) women were found to be normal. In the present study, the abnormal smear rate was 1.97%; The rates of atypical squamous cells of undetermined significance, atypical squamous cells cannot exclude high grade squamous intraepithelial lesion, low grade squamous intraepithelial lesion, high grade squamous intraepithelial lesion and atypical glandular cells were 0.98%, 0.25%, 0.56%, 0.17% and 0.01%, respectively.

Conclusion: In this study, the abnormal smear rate (1.97%) was found to be higher than the study of the Turkish Cervical Cancer and Cervical Cytology Research Group, which included 33 centers published in 2009. This might be due to Pamukkale University is a center where Cancer Early Diagnosis Screening and Education Center refers risky patients. New multicenter studies that will enable the development of more effective and widespread screening strategies by updating the abnormal smear rate in Turkey are required.

Key words: Papanicolaou smear, cervical cancer, screening, liquid-based cytology.

Koşar Can O. Evaluation of cervical smear results of patients who were admitted to Pamukkale University hospital obstetrics and gynecology outpatient clinic. Pam Med J 2022;15:125-131.

Giriş

Serviks kanseri tüm Dünya’da kadınlarda meme kanseri, kolorektal kanser ve akciğer kanserinden sonra dördüncü sıklıkta görülen kanserdir. GLOBOCAN 2020 veri tabanının sonuçlarına göre Türkiye’nin de içinde olduğu gelişmekte olan ülkelerde, yaşa standardize edilmiş insidans ve ölüm oranlarında kadınlarda meme kanserinden sonra serviks kanseri (100.000 kişide 18,8 yeni vaka ve 100.000 kişide 12,4 ölüm) ikinci sırada yer almaktadır [1, 2]. Sağlık Bakanlığı’nın Türkiye’de kanser kayıt istatistiklerinin sonuçlarına göre ülkemizde kadınlarda en sık görülen kanser sıralamasında serviks kanseri (100.000 kişide 4,3 yeni vaka) 9. sırada yer almaktadır [2]. Tüm ülkelerde serviks kanseri ciddi bir morbidite ve mortalite sebebi olarak kabul görmekte birlikte, erken tanı/tarama programlarının doğru bir şekilde uygulanmasının önemi her geçen gün daha iyi anlaşılmaktadır.

Serviks kanseri, etyopatogenezi aydınlatılmış ve önlenilebilir bir kanser türüdür [3]. Tarama programlarının amacı prekanseröz aşamada lezyonların saptanması ve ölümlerin engellenmesidir. Tarama programlarıyla serviks kanserinin kontrol altına alınması koruyucu hekimliğin başarısını gösterir. 1940’lı yıllarda ilk kez George Papanicolaou tarafından serviksin sitolojik incelemesi yapılmış ve serviks kanserinden yıllar önce kadınların serviksinde anormal hücrelerin varlığını tanımlanmıştır. Bu inceleme Papanicolaou smear, Pap smear (PS) testi olarak adlandırılmıştır [4]. Servikal smear taramasını uzun süredir başarıyla uygulayan birçok ülkede serviks kanserinde morbidite ve mortalite %70’in üzerinde azalmıştır [5]. Serviks kanseri doğal seyri tarama programlarına uygun olması ve erken tanıyla tedavi edilebilmesi nedeniyle kansere bağlı ölümlerin nadir nedenlerinden biridir. Düzenli olarak taramaya giden hiçbir kadının rahim ağzı kanserinden ölmeyeceğini söylemek bugün için mümkün hale gelebilmiştir. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tüm ülkelerde serviks kanseri taraması yapılmasını önermektedir [6]. Tarama yöntemi ve programları ülkelere göre farklılık gösterebilir [7].

Bu çalışmada, PS testinin çok önemli bir serviks kanseri tarama yöntemi olması sebebiyle; üçüncü basamak sağlık merkezi olan Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Kadın

Hastalıkları ve Doğum Polikliniği’ne yaklaşık son üç yıl içerisinde başvuran hastaların PS sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Bu retrospektif çalışma, Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulularından onaylandıktan sonra Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak başlatılmıştır. Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği’ne Haziran 2018 ile Ağustos 2021 tarihleri arasında başvuran kadınların PS sonuçları değerlendirilmiştir. Bu süreçte kliniğimizde sıvı bazlı PS yöntemi kullanılmıştır. Kliniğimize başvuran hastalardan 21 yaşından büyük ve seksüel aktif yaşam öyküsü olan kadınlara servikal PS önerilmektedir. Ayrıca seksüel aktif yaşam öyküsü olan ve PS testi yaptırmak isteyen kadınlardan alınmaktadır. PS testi yaptırmak isteyen hastaların menstrüel kanamasının olmadığı dönemde, son 72 saat sürecinde koit veya vajinal duş yapmamış ya da vajinal bir ilaç uygulamamış olanlarından öncelikle spekulum vajene yerleştirilip servikal eksternal os’tan (endoserviks’de dahil) süpürge tarzı smear fırçası 360 derece döndürülerek alınan örnekler sıvı bazlı yöntem ile fikse edilmektedir. PS alındıktan sonra bimanuel muayene ve ultrasonografik değerlendirme yapılmaktadır. Smearler patoloji bölümünde Sure Path sıvı bazlı PS boyama tekniği ile otomatik olarak hazırlanarak, Papanicolaou ile boyanmaktadır. Smear örnekleri patoloji uzmanları tarafından Bethesda 2014 derecelendirme sistemine göre; önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler (ASCUS), yüksek dereceli lezyonun dışlanamadığı atipik skuamöz hücreler (ASC-H), düşük dereceli skuamöz intraepitelial lezyon (LSIL), yüksek dereceli skuamöz intraepitelial lezyon (HSIL), atipik glandüler hücreler (AGC) olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca Bethesda 2014 derecelendirme sisteminde tariflenen yetersizlik kriterlerine göre değerlendirilmekte; 8000-12000 skuamöz hücre değerlendirme için yeterli olarak kabul edilmektedir [8, 9]. PS test sonuçları sitolojik profil ve yaşa göre gruplandırılarak değerlendirilmiş ve sonuçları tartışılmıştır.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin analizinde sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve minimum-maksimum aralık şeklinde, kategorik

değişkenler ise yüzde (%) oranları verilerek hesaplanmıştır.

Bulgular

Bu çalışmaya, Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne Haziran 2018 ile Ağustos 2021 tarihleri arasında başvuran kadınlardan alınan toplam 9982 smear verileri dahil edilmiştir. Tablo 1'de PS sonuçlarının yüzdeleri ve yaşları gösterilmektedir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş dağılımı 17-91 arasında ve ortalama yaşı $43,98 \pm 12,21$ olarak saptanmıştır. Tüm veriler incelendiğinde 9572 (%95,89)

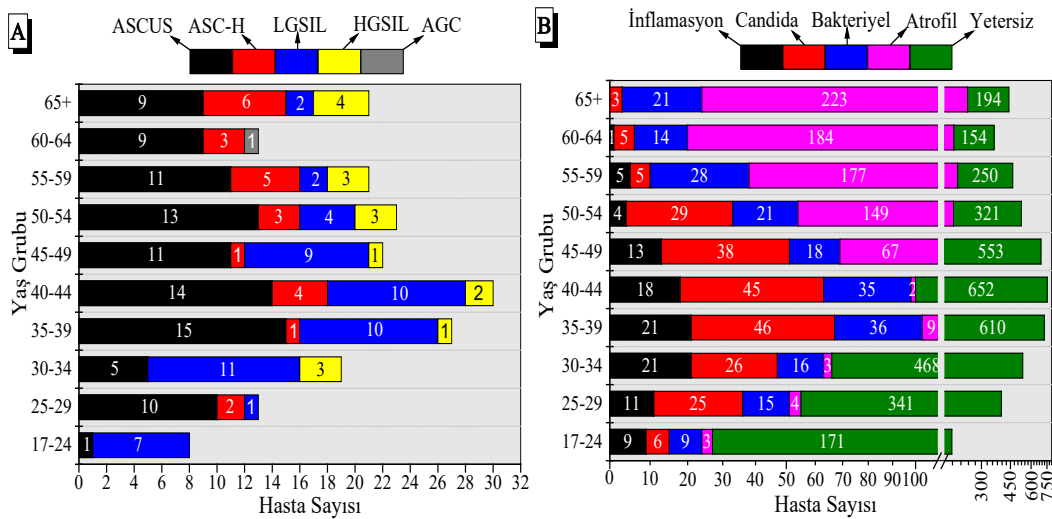
smear sonucunun normal olarak raporlandığı saptanmıştır. Sayı ve oran olarak anormal smear sonuçları; 98 (%0,98) ASCUS, 25 (%0,25) ASC-H, 56 (%0,56) LSIL, 17 (%0,17) HSIL, 1 (%0,01) AGC saptandı. Ayrıca 3715 (%37,21) hastada inflamasyon, 104 (%1,04) hastada kandida, 228 (%2,28) hastada bakteriyel vajinozis, 842 (%8,43) hastada atrofi saptandı. Değerlendirilen 213 (%2,13) olgunun yetersiz hücreler olarak raporlandığı saptanmıştır. Anormal smear oranı %1,97 idi. Atipik skuamöz hücrelerin, skuamöz intraepitelial lezyona oranı (ASC/SIL) 1,68 idi. Sitolojik sonuçların yaş aralığına göre dağılımı Şekil 1'de

Tablo 1: PS sonuçları ve yaşları

PS sonuçları	Olgu sayısı(n)	Yüzdesi (%)	Yaşı**
Normal	9572	95,89	43,88±12,13 (17-89)
ASCUS	98	0,98	47,11±13,08 (22-77)
ASC-H	25	0,25	54,76±14,45 (27-91)
LSIL	56	0,56	39,57±11,22 (21-75)
HSIL	17	0,17	52,23±13,87 (33-78)
AGC	1	0,01	62
Yetersiz	213	2,13	46,28±13,88 (19-87)
*İnflamasyon	3715	37,21	42,52±10,93 (18-89)
*Kandida	104	1,04	37,78±9,66 (18-62)
*Bakteriyel Vajinozis	228	2,28	40,84±9,59 (19-74)
*Atrofik	842	8,43	58,96±9,22 (19-87)

* Neoplastik olmayan bulgular ve organizmalar

**Veriler ortalama ± SS (minimum -maksimum) olarak verilmiştir



Şekil 1. Sitolojik sonuçların yaş aralığına göre dağılımı

gösterilmektedir. Değerlendirilen verilerde 25 yaşından küçük 1 hastada ASCUS, 7 hastada LSIL saptanmıştır. Yaş olarak incelendiğinde 30 yaşından küçük 11 hastada ASCUS, 2 hastada ASC-H, 8 hastada LSIL izlenmiştir. Ayrıca 35 yaşından küçük 16 hastada ASCUS, 2 hastada ASC-H, 19 hastada LSIL, 3 hastada HSIL bulunmuştur. İncelenen verilerde 50 yaş ve üzeri olan hastalarda 33 ASCUS, 17 ASC-H, 8 LSIL, 10 HSIL, 1 AGC bulunmuştur. Bununla birlikte 65 yaşından büyük hastalar arasında 8 ASCUS, 6 ASC-H, 2 LSIL, 3 HSIL saptanmıştır.

Tartışma

Tüm Dünya'da sık rastlanılan jinekolojik kanserler arasında yer alan serviks kanserinin önlenmesi ya da tedavi edilebilmesi; belirlenen risk faktörleri arasında önlenemeyenlerin ortadan kaldırılabilmesi, uygun yaş gruplarındaki kadınlarda uygun tarama yönteminin yapılması ile erken teşhis ve tedavinin yapılabilmesine bağlıdır [10]. Serviks kanseri doğal seyri için tarama programlarına uygun olması nedeniyle prekanseröz lezyonların erken tanı ve tedavisine olanak sağlayabilmektedir. PS testi ile etkin bir şekilde tarama yapılan gelişmiş ülkelerde çok güzel sonuçlar elde edilmiştir.

Taramanın hangi yaşta başlanacağı konusunda farklı cemiyetlerin farklı önerileri bulunmaktadır. Amerikan Kanser Derneği (ACS) 2020 yılında serviks kanseri tarama programlarıyla ilgili önerilerini güncellemiştir. ACS önerilerine göre; taramaya 25 yaşında başlanmalı ve yapılabiliriyorsa öncelikle 5 yılda bir HPV testi yapılmalıdır ya da 5 yılda bir kotest veya 3 yılda bir sadece PS ile tarama yapılmalıdır. Yeterli tarama yapıldıktan sonra 65 yaş üstü bireylerde tarama sonlandırılabilir. Son 10 yıl içinde ve en son test 3-5 yıl içinde yapılmış ise; ardışık 2 negatif HPV testi ya da 2 negatif kotest veya 3 negatif PS yeterli tarama olarak tanımlanmaktadır [11]. DSÖ 2021 yılında serviks kanseri tarama önerilerini güncellemiştir. DSÖ önerilerine göre; taramaya 30 yaşında başlanmalı ve yapılabiliriyorsa öncelikle 5-10 yılda bir HPV testi yapılmalı ya da 3 yılda bir PS ile tarama yapılmalıdır. Önerilen düzenli tarama aralıklarıyla tutarlı iki ardışık negatif tarama sonucundan sonra 50 yaş üstü kadınlarda tarama sonlandırılabilir. Tarama olanağımız var ise 50-65 yaş aralığındaki kadınlardan hiç tarama yapılmamış olanlara da öncelik verilmelidir [12]. Ülkemizde ise 2008 yılından

itibaren Sağlık Bakanlığının Kanser Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Merkezi (KETEM) tarafından serviks kanser taraması yapılmaktadır. Toplum tabanlı tarama programında 35-65 yaş arasındaki kadınlar, 5 yılda bir HPV ve PS testi ile taranmaktadır. ACS 2012 yılında tarama yaşını 21 olarak önermekteydi. Sunulan bu çalışmada 25 yaşından küçük 1 hastada ASCUS, 7 hastada LSIL saptanmıştır. Bu vakaların muayene notları tekrar incelendiğinde bir semptom ile başvuran hastalar olduğu, rutin kontrol için gelen hastalar olmadığı gözlenmiştir. Ayrıca 30 yaşından küçük 11 hastada ASCUS, 2 hastada ASC-H, 8 hastada LSIL tespit edilmiştir. Bununla birlikte, 35 yaşından küçük 16 hastada ASCUS, 2 hastada ASC-H, 19 hastada LSIL, 3 hastada HSIL gözlenmiştir. Taramaya başlama yaşı değişiklikleri ile saptanan vaka sayıları farklılaştığı sunulan bu çalışmada görülmüştür. Taramanın sonlandırılacağı yaş konusu üzerinde çok fazla fikir ayrılığı olmamasına karşın, 50 yaşından sonra DSÖ taramayı sonlandırmayı önermektedir. Sunulan bu çalışmada, 50 yaş ve üzeri olan hastalarda 33 ASCUS, 17 ASC-H, 8 LSIL, 10 HSIL, 1 AGC bulunmuştur. Ayrıca 65 yaşından büyük hastalar arasında 8 ASCUS, 6 ASC-H, 2 LSIL, 3 HSIL saptanmıştır. Serviks kanseri tarama programında yaş aralığı toplum şartlarına göre belirlenmesine rağmen bazı durumlarda hasta bazında semptomlara göre karar verilmesinin gerekli olduğu bu çalışmanın sonuçlarından da görülmektedir. Ülkemizde uygulanan tarama programının serviks kanserinin erken tanı ve tedavisine olanak sağlayacağı aşikardır. Fakat tarama yaşının tekrar değerlendirilmesiyle daha fazla vaka tanı ve tedavi şansı bulunacağı bu çalışmanın sonuçlarından anlaşılmaktadır.

PS testinin etkinliğini saptanmasında bazı kalite kontrol belirteçleri de kullanılmaktadır. Anormal smear oranı, ASC/SIL oranı ve ASCUS tanı oranı en sık kullanılan belirteçlerdir. Anormal smear oranı; ASCUS, ASC-H, LSIL, HSIL, AGC ve karsinomların toplamının normal PS'lere oranıdır. Bu oran yüksek gelir düzeyine sahip olan ülkelerde %1,5-7,3 iken, ülkemiz verilerine göre %1,2-12,6'dır [13]. ASC/SIL oranı; ASCUS ve ASC-H toplamının LSIL ve HSIL toplamına oranı olarak tanımlanmaktadır. Bazı çalışmalarda bu oran 2-3 arasında, diğer çalışmalarda ise 0,87-4,49 arasında önerilmektedir [13-15]. ASCUS tanı oranının ise %5'den az olması önerilmektedir [13, 15].

Bu çalışmada; anormal smear oranı %1,97, ASC/SIL oranı 1,68 ve ASCUS tanı oranı ise %0,98 olarak hesaplanmıştır. Oranların hepsi kabul edilebilir değerler arasındadır. Bu sonuçlar hastanemiz patoloji laboratuvarının kalitesini yansıtmaktadır. Bahsedilen kalite kontrol belirteçlerinin kullanımının amacı, smear tekrarı ve ileri incelemelere neden olan belirsiz tanı olarak kabul gören ASCUS oranını azaltmak içindir. Literatürde çeşitli ülkelerde yapılan araştırmalarda PS yetersiz materyal oranları %0,5-7,2 aralığında değişmekle birlikte ortalama değerler %0,5 olduğu bildirilmektedir [16-21]. Benzer şekilde daha önce yapılan bir araştırmada Dünya'da ortalama yetersiz materyal oranı %0,5 olduğu bildirilmektedir [22]. Atılgan ve ark.'nın [23] 2012 yılında Türkiye'de yürüttükleri 3 merkezin dahil olduğu çalışmada yetersiz materyal oranı %2,1 olarak bildirilmiştir. Sunulan bu çalışmada bulunan %2,13 yetersiz materyal oranı ortalama değerlerin üzerinde olmasına rağmen kabul edilebilir aralıkta yer almaktadır.

Türk Servikal Kanser ve Servikal Sitoloji Araştırma Grubu'nun 2009 yılında yayınlanan 33 merkezin dahil olduğu 140.334 hasta sonuçlarının bulunduğu araştırmada, ülkemizde anormal smear oranı %1,8, ASC/SIL oranı yaklaşık olarak %2 olarak bildirilmiştir [24]. Sunulan bu çalışmanın sonuçları ile Türk Servikal Kanser ve Servikal Sitoloji Araştırma Grubu'nun bildirdiği sonuçlar benzerlik göstermektedir. Bu çalışmada anormal smear oranı %1,97 biraz yüksek, ASC/SIL oranı 1,68 ise biraz düşüktür. Bu sonuçlarda yer alan yüksek anormal smear oranı ve düşük ASC/SIL oranı; üniversite hastanesine daha riskli hastaların başvurmalarına ve tek merkezli laboratuvarımızın kalitesine bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Kuzey Amerika ve Avrupa'da anormal servikal sitoloji oranı ülkemize göre daha yüksektir [23, 24]. Bunun nedeni sosyokültürel farklılıklar, popülasyona dayalı çalışmaların eksikliği veya daha düşük HPV prevalansı olabilir. Amerika Birleşik Devletleri gibi gelişmiş ülkelerde kadınların %85'i yaşamları boyunca en az bir kez PS testi yaptırırken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran sadece %5'tir [25]. Amerika Birleşik Devletleri'nde yürütülen bir araştırmada anormal smear oranları %3,9 ASCUS, %2,1 LSIL, %0,5 HSIL, %0,2 AGC

olarak bildirilmiştir [23, 24, 26]. Ülkemizde ise yapılan farklı araştırmalarda elde edilen çeşitli sonuçlar mevcuttur. Koç [27] tarafından yürütülen ve 2016 yılında yayınlanan 50.465 vakanın dahil edildiği araştırmada; %1,95 ASCUS, %0,37 ASC-H, %0,73 LSIL, %0,25 HSIL, %0,08 AGC gözlemiştir. Şanlıurfa'da yaklaşık 10.000 vakanın dahil edildiği toplum bazlı tarama programında ise %1,6 ASCUS, %0,06 ASC-H, %0,07 LSIL, %0,02 HSIL, %0,01 SCC saptanmıştır [28]. Tekin Bayoğlu ve ark. [29] tarafından 2014 yılında doğu Karadeniz'de yürütülen 12.558 vakanın dahil edildiği araştırmada anormal PS sonuçları ise %56,1 oranında ASCUS, %2,5 ASC-H, %17,5 LSIL, %7,9 HSIL, %15,3 AGC olarak bildirilmiştir. Seven ve ark. [30] tarafından yürütülen 2015 yılında 7.466 PS sonucunun değerlendirildiği çalışmada anormal PS sonuçları; %0,77 ASCUS, %0 ASC-H, %0,02 LSIL, %0 HSIL, %0 AGC olarak bildirilmiştir. Türkiye'de yapılan bu çalışmalarda ortaya konan farklı sonuçlar; araştırmanın yapıldığı zaman, bölge, farklı risk faktörlerine sahip hasta popülasyonu ve hasta sayılarındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Bu farklılıklar iyi analiz edilip otör cemiyetlerin önerileri dikkate alınarak ülkemize uygun tarama programının düzenlenmesi ile serviks kanserinin daha erken tanı ve tedavisi mümkün olabilecektir. KETEM gibi toplum tabanlı tarama programlarını yürüten birimler belirli yaş grubuna hizmet sunmaktadır. Hekimler tüm kadınlara yönelik çalıştığı için, güncel öneriler dahilinde hastaları bilgilendirmek durumundadır. Serviks kanserinin erken teşhis ve tedavisi için kadın doğum polikliniğine başvuran seksüel aktif yaşam öyküsü bulunan her kadının PS taraması hakkında bilgilendirilmesi ve otör cemiyetlerin önerisi doğrultusunda taranması gerekmektedir.

Bu çalışmada bazı sınırlılıklar bulunmaktadır. Retrospektif bir çalışma olması sebebiyle veriler hasta kayıtlarından elde edilmiştir. Diğer bir sınırlılık ise serviks kanseri tarama yöntemlerinden biri olan HPV sonuçları çalışmaya dahil edilmemiştir. Son olarak, anormal smear takibinde kullanılan kolposkopik biyopsi sonuçlarının incelenmemesi, bu çalışmanın amacı dışında olsa da bir eksiklik olarak kabul edilebilir.

Sonuç olarak, servikal sitoloji anormalliklerinin toplumda rastlanılan sıklığı değişkenlik göstermektedir. Ülkemizi kapsayan

farklı zamanlarda, farklı bölgelerde yürütülen çalışmalar popülasyonun zaman içinde değişen gerçek oranlarını ortaya koyacak ve daha etkin ve yaygın tarama stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlayacağı görülmektedir.

Çıkar ilişkisi: Yazar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Türkyılmaz M, Öztürk M, Dünder S, ve ark. Türkiye Kanser İstatistikleri 2017. Ed. Kara F, Keskinlik B. In: Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı, Ankara: 2021;23-30. Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017.pdf. Erişim tarihi 10 Eylül 2021
3. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-527. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021641>
4. Hamankaya İ. Comparison of Cervical Smear and Biopsy Results, *Journal of Contemporary Medicine* 2020;10:613-616. <https://doi.org/10.16899/jcm.715815>
5. Kitchener HC, Castle PE, Cox JT. Chapter 7: Achievements and limitations of cervical cytology screening. *Vaccine* 2006;24:63-70. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.05.113>
6. ARC, Cervix Cancer Screening. IARC Handbook of Cancer Prevention. Vol. 10. 2005, Lyon: IARC Press. 311. Available at: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/larc-Handbooks-Of-Cancer-Prevention/Cervix-Cancer-Screening-2005>. Accessed September 10, 2021
7. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. ACS-ASCCP-ASCP Cervical Cancer Guideline Committee. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin* 2012;62:147-172. <https://doi.org/10.3322/caac.21139>
8. Nayar R, Wilbur DC. The Pap test and Bethesda 2014. *2014*;123:271-281. <https://doi.org/10.1002/cncy.21521>
9. Nayar R, Wilbur DC. The Pap test and Bethesda 2014: "The reports of my demise have been greatly exaggerated. (after a quotation from Mark Twain)". *J Low Genit Tract Dis* 2015;19:175-184. <https://doi.org/10.1159/000381842>
10. Sasieni P, Adams J, Cuzick J. Benefit of cervical screening at different ages: evidence from the UK audit of screening histories. *Br J Cancer* 2003;89:88-93. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600974>
11. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* 2020;70:321-346. <https://doi.org/10.3322/caac.21628>
12. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824>. Accessed September 10, 2021
13. Türkmen İÇ, Başsüllü N, Korkmaz P, et al. Patients with epithelial cell abnormality in PAP smears: correlation of results with follow-up smears and cervical biopsies. *Turk Patoloji Derg* 2013;29:179-184. <https://doi.org/10.5146/tjpath.2013.01182>
14. Nascimento AF, Cibas ES. The ASC/SIL ratio for cytopathologists as a quality control measure. *Am J Clin Pathol* 2007;128:653-656. <https://doi.org/10.1309/APTVNLP1P0X00CUQ>
15. Şahin S, Seçkin S, Seçkin L, Çağlayan E.K, Kara M, Üstün Y. Bozok Üniversitesi'nde incelenen 2279 olguya ait servikal pap smear sonucunun istatistiksel analizi. *Bozok Tıp Derg* 2014;4:29-32. <https://doi.org/10.16919/btd.38037>
16. Insinga RP, Glass AG, Rush BB. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: A population based study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:105-113. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.01.043>
17. Yaltı S, Gürbüz B, Bilgiç R, Cakar Y, Eren S. Evaluation of cytologic screening results of cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:292-294. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2005.15218.x>
18. Gupta S, Sodhani P, Hadler K, et al. Spectrum of epithelial cell abnormalities of uterine cervix in a cervical cancer screening program: Implications for resource limited settings. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;134:238-242. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2006.07.022>
19. Fonn S, Bloch B, Mabina M, et al. Prevalence of pre-cancerous lesions and cervical cancer in South Africa-a multicenter study. *S Afr Med J* 2002;92:148-156.
20. Ghazai Aswad S, Gargash H, Badriatlı P, et al. Cervical smear abnormalities in the United Arab Emirates: a pilot study in the Arabian Gulf. *Acta Cytol* 2006;50:41-47. <https://doi.org/10.1159/000325893>
21. Bacanakgil H, Bozkurt T, Çelik S, Dursun N, Pirusa S, Boran B. Servikal smear tarama profil ve sonuçları (4122 olgu). *İstanbul Tıp Dergisi* 2008;4:178-181.
22. Jones BA, Davey DD. Quality management in gynecologic cytology using interlaboratory comparison. *Arch Patbol Lab Med* 2000;124:672-681. <https://doi.org/10.5858/2000-124-0672-QMIGCU>

23. Atılgan R, Celik A, Boztosun A, Ilter E, Yalta T, Ozercan R. Evaluation of cervical cytological abnormalities in Turkish population. *Indian J Pathol Microbiol* 2012;55:52-55. <https://doi.org/10.4103/0377-4929.94856>
24. Turkish Cervical Cancer and Cervical Cytology Research Group. Prevalence of cervical cytological abnormalities in Turkey. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;106:206-209. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2009.04.003>
25. Kuo DY, Goldberg GL. Screening of cervical cancer: Where do we go from here? *Cancer Invest* 2003;21:157-161. <https://doi.org/10.1081/cnv-120016410>
26. National cancer institute, surveillance epidemiology and end results. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>. Accessed September 10, 2021
27. Koç N. Zeynep Kâmil Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesindeki 50,645 servikal smear sonucunun değerlendirilmesi, *Zeynep Kâmil Tıp Bülteni* 2016;47:3. <https://doi.org/10.16948/zktb.36577>
28. Özgül N. Türkiye'de serviks kanserinin durumu ve servikal kanser tarama çalışmaları. Tuncer AM. *Türkiye'de Kanser Kontrolü*. 1. Baskı, Onur Matbaacılık, Ankara. 2007;349-358.
29. Tekin Bayoğlu Y, Güvendağ Güven ES, Mete Ural Ü, Üstüner I, Balık G, Güçer H. Doğu Karadeniz Bölgesindeki kadınlarda anormal servikal sitoloji sonuçlarının değerlendirilmesi. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi* 2014;2:20-24.
30. Seven A, Koçak C, Yüksel KB, Kucur S, Gözükara İ. The evaluation of cervical pap-smear results of the patients who admitted to Obstetrics and Gynecology Clinic of Dumlupınar University Kütahya Evliya Çelebi Training and Research Hospital. *Turk J Clin Lab* 2015;7:1-4. <https://doi.org/10.18663/tjcl.64385>

Teşekkür: Yazar, titiz çalışmalarından ve hastaların dosya taramasındaki desteklerinden dolayı Patoloji Uzmanı Doç. Dr. Yeliz Arman KARAKAYA'ya teşekkür eder.

Etik kurul onayı: Çalışma için, Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03.08.2021 tarih ve 83858 sayı ile onay alınmıştır.

Investigation of the relationship between idiopathic intracranial hypertension and superior semicircular canal dehiscence

İdiopatik intrakranial hipertansiyon ile superior semisirküler kanal dehissansı arasındaki ilişkinin araştırılması

Defne Gürbüz, Melis Koşar Tunç, Semih Karaketir, Güler Berkiten, Onur Akan

Gönderilme tarihi:09.11.2021

Kabul tarihi:19.11.2021

Abstract

Purpose: The etiology of superior semicircular canal dehiscence (SSCD) is not yet clear; however, several theories implicate cumulative erosive changes. Here, using thin-section temporal bone CT images, we aimed to investigate the relationship between the bone roof thickness overlying the SSC and idiopathic intracranial hypertension (IIH) which may cause repetitive microtrauma.

Materials and methods: Between January 2017-December 2019, temporal bone CT scans from 18 patients with a diagnosis of IIH, and 21 age- and sex-matched controls were analyzed retrospectively. Multiplanar reformatted images (Pöschl and Stenver) were reconstructed from the scans and the roof thickness of the SSC bone was measured and SSCD was classified in 4 grades.

Results: A total of 78 thin-section temporal bone CT scans were evaluated. Although grade-II dehiscence was most frequent in both groups, grade-IV was only observed in both temporal bones of one patient in the IIH group. Grade-III and grade-IV dehiscence rates were significantly higher in the IIH group ($p=0.006$). There was a significant difference between IIH and control groups in terms of SSC bone roof thickness ($p=0.03$).

Conclusion: Increased CSF pressure in patients with IIH may cause chronic, progressive, and irreversible damage to the bone that covers the superior semicircular canal, and may play a role as a predisposing factor for SSCD.

Key words: Superior semicircular canal dehiscence, temporal bone CT, idiopathic intracranial hypertension.

Gurbuz D, Kosar Tunc M, Karaketir S, Berkiten G, Akan O. Investigation of the relationship between idiopathic intracranial hypertension and superior semicircular canal dehiscence. Pam Med J 2022;15:133-139.

Öz

Amaç: Superior semisirküler kanal dehissansının (SSKD) etyolojisi henüz net olarak bilinmemekle birlikte etyolojide kümülatif eroziv değişikliklerin olabileceğine dair teoriler bulunmaktadır. Bu çalışmada ince kesit temporal kemik BT ile elde edilen görüntülerde SSK üzerindeki kemik çatı kalınlığının tekrarlayıcı mikrotravmalara sebebiyet verebilecek idiopatik intrakranial hipertansiyon ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Ocak 2017-Aralık 2019 tarihleri arasında idiopatik intrakranial hipertansiyon (İİH) tanısı ile takip edilen, ince kesit temporal kemik BT'si bulunan 18 hasta ve yaş-cinsiyet açısından eşleştirilmiş 21 sağlıklı gönüllü retrospektif çalışmamıza dahil edildi. Görüntüler üzerinden multiplanar reformat rekonstrüksiyon imajlar (Pöschl ve Stenver) elde edildi ve SSK üzerindeki kemik çatı kalınlığı ölçülerek SSKD 4 ayrı gruba sınıflandırıldı.

Bulgular: Toplam 78 ince kesit temporal kemik BT değerlendirildi. Her iki grupta en sık grade 2 dehissans gözlenirken; grade 4 sadece İİH hasta grubunda bir hastanın her iki temporal kemiğinde izlendi. Grade 3 ve 4 dehissans oranı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında İİH hasta grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,006$). İİH ve kontrol grubu arasında SSK kemik çatı kalınlığı açısından anlamlı fark görüldü ($p=0,03$).

Sonuç: İİH hastalarında artmış beyin omurilik sıvı basıncı superior semisirküler kanal kemik çatısında kronik, ilerleyici ve geri dönüşümsüz hasara neden olabilir ve SSKD için predispozan bir faktör olarak rol oynayabilir.

Anahtar kelimeler: Superior semisirküler kanal dehissansı, temporal kemik BT, idiopatik intrakranial hipertansiyon.

Gürbüz D, Koşar Tunç M, Karaketir S, Berkiten G, Akan O. İdiopatik intrakranial hipertansiyon ile superior semisirküler kanal dehissansı arasındaki ilişkinin araştırılması. Pam Tıp Derg 2022;15:133-139.

Defne Gürbüz, M. D. (Specialist), University of Health Sciences, Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu City Hospital, Clinic of Radiology, Istanbul, Turkey, e-mail: defnegurbuz@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0003-0280-1197) (Corresponding Author)

Melis Koşar Tunç, M. D. (Assistant), University of Health Sciences, Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu City Hospital, Clinic of Radiology, Istanbul, Turkey, e-mail: meliskosar@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0001-6800-126X)

Semih Karaketir, M. D. (Specialist), Bulanik State Hospital, Clinic of Otorhinolaryngology, Mus, Turkey, e-mail: semihkaraketir@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0002-6645-7105)

Güler Berkiten, M. D. (Ass. Prof.), University of Health Sciences Turkey, Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu City Hospital, Clinic of Otorhinolaryngology, Istanbul, Turkey, e-mail: gulerberkiten@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-1532-6113)

Onur Akan, M. D. (Specialist), University of Health Sciences Turkey, Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu City Hospital, Clinic of Neurology, Istanbul, Turkey, e-mail: dronurakan@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0001-8520-670X)

Introduction

Superior semicircular canal dehiscence (SSCD) is a rare temporal bone pathology, characterized by the formation of a “third window” between the canal and the middle cranial fossa as a result of a defect in the bony roof overlying the superior semicircular canal (SSC). SSCD syndrome was first reported in 1998 by Minor et al. [1, 2]. It includes various audiovestibular symptoms such as vertigo, tinnitus, hearing loss, Tullio phenomenon (vertigo and nystagmus occurring with loud sounds), oscillopsia, autophonia, and hyperacusis that occur secondary to sound-pressure changes as a result of the bone roof defect [3-5]. Although its etiology is not clearly known, there are theories suggesting that it occurs as a result of congenital, developmental, and genetic causes and cumulative erosive changes due to repetitive microtraumas such as increased cerebrospinal fluid (CSF) pressure [3-6]. It has been suggested that SSCD may occur due to the erosion of the bone overlying the superior semicircular canal in patients with idiopathic intracranial hypertension (IIH) who have chronically high CSF pressures [4-6].

The aim of this study is to investigate the relationship between bone roof thickness overlying the superior semicircular canal and IIH using the images obtained with thin-section temporal bone computed tomography (CT) scanning.

Materials and methods

There were 23 patients followed up at the Neurology Clinic of our hospital with the diagnosis of IIH (with CSF opening pressure ≥ 25 cm H₂O in males, ≥ 20 cm H₂O in females) between January 2017-December 2019. Among these, 18 had a total of 36 thin-section temporal bone CT scans taken due to audiovestibular symptoms registered at the system and were included in the study. We also included a control group, comprising 42 temporal bone CT scans, from the same time period, of 21 age- and sex-matched patients complaining from different audiovestibular symptoms with no associated clinical findings or suspicion for IIH. Patients under the age of 18, patients with intracranial hypertension due to secondary causes, patients detected with high intracranial pressure due to lumbar puncture, and patients who were

diagnosed with IIH but do not have temporal bone CT scanning images recorded in our system were excluded from the study.

The scans were evaluated by two radiologists, one with ten years of head and neck radiology and neuroradiology and the other with four years of general radiology experience. The evaluation of the roof thickness of the bone overlying the SSC and SSCD was made with consensus without prior knowledge on the clinical features of the patients.

In our study, high-resolution CT images obtained using Philips Ingenuity 128-slice CT scanning device with routine parameters (section thickness of 0.8 mm, tube voltage of 120 kV, tube current of 280 mAs) were retrospectively analyzed. Multiplanar reformatted reconstruction images (Pöschl and Stenver) were obtained from axial scans (Figure 1). The roof thickness of the bone overlying the superior semicircular canal was measured from the thinnest point of the bone roof in the Pöschl plane, which allows the SSC to be seen as a complete ring and was graded according to the grading system defined by N. Klopp Dutote et al. [7]. According to this grading system, patients with bone roof thickness above 2.5 mm were defined as grade-I, while patients with roof thickness less than 2.5 mm were defined as grade-II. Grades -III and -IV were defined as pre-dehiscence and dehiscence, respectively, according to the presence of dehiscence in the semicircular canal in contact (Figure 2).

Statistical analyses were performed using the SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 22.0 statistical package software. The relationship between categorical data was evaluated using the chi-square test. The compliance of the data to normal distribution was determined using Kolmogorov Smirnov test. Student t test was used for normally distributed data for the comparison of the averages of two independent groups, while Mann-Whitney U test was used for comparison of data not following normal distribution. For evaluating the relationships between continuous data, Pearson correlation test was used for data following normal distribution, while Spearman correlation test was used for data that do not conform to normal distribution. Statistical significance level was accepted as $p < 0.05$.

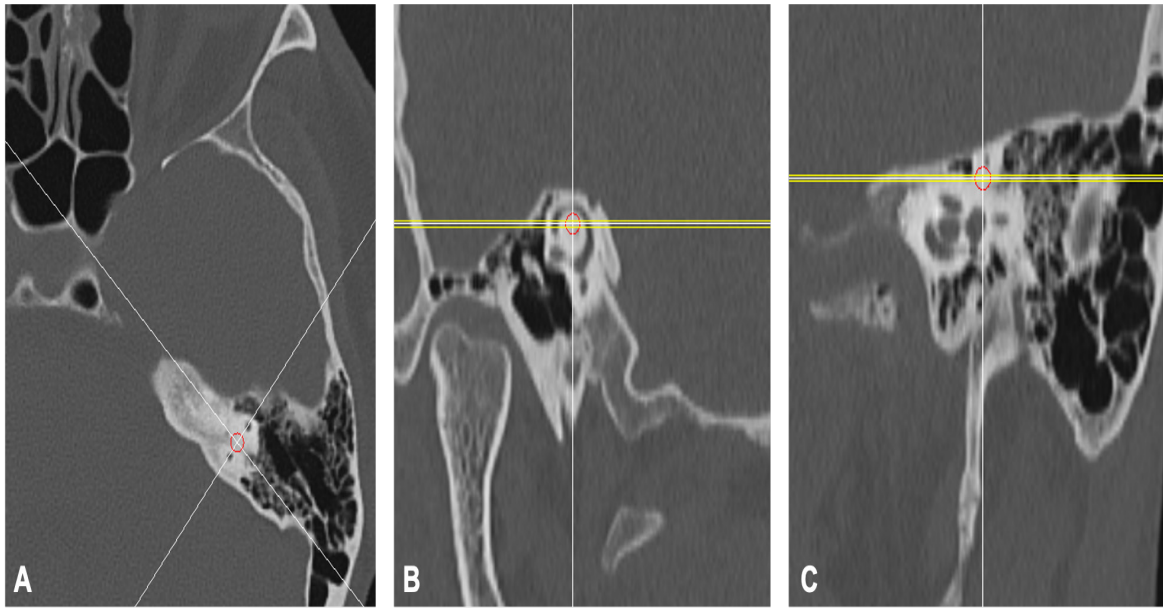


Figure 1. Reconstructions from the axial temporal bone CT (A), where superior semicircular canal appearing in forms of ascending limb, apex and descending limb as one complete ring in Pöschl's plane. Bone roof overlying the superior semicircular canal is intact. (B), Superior semicircular canal seen in Stenver's plane (C)

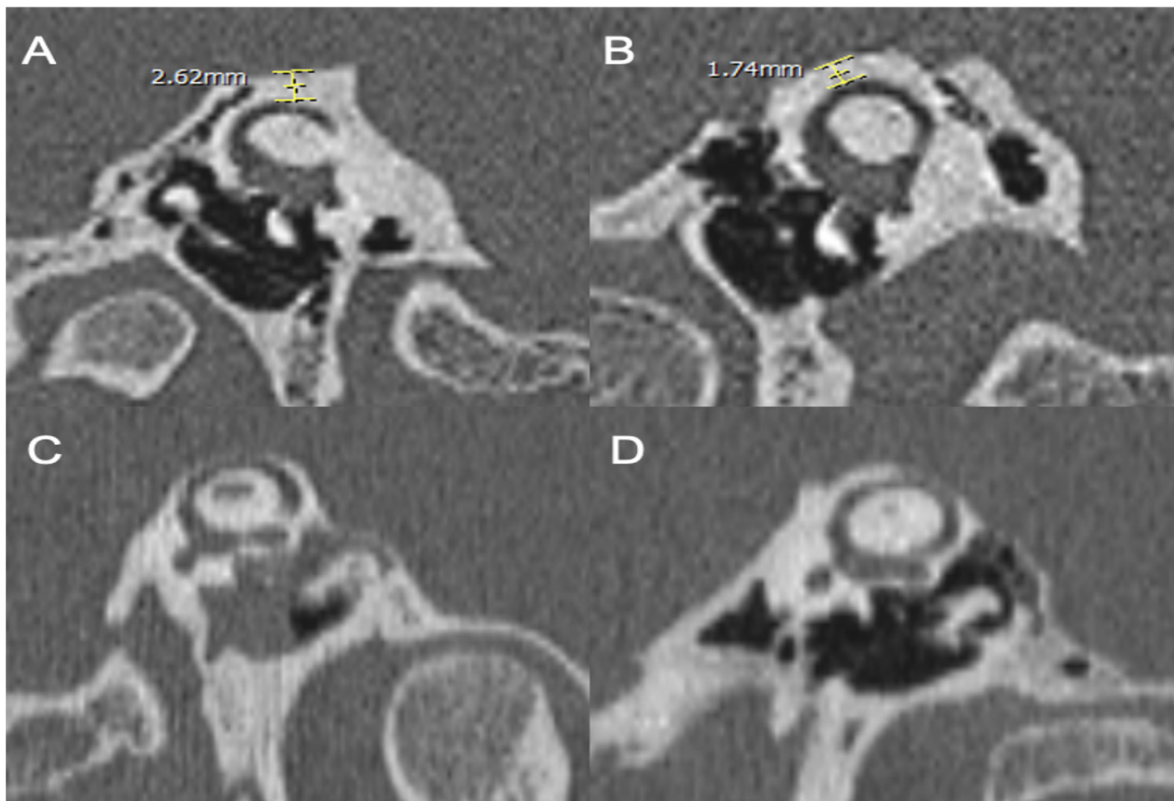


Figure 2. Measurement of bone roof thickness overlying the superior semicircular canal in Pöschl's plane and grading in terms of dehissence. Grade I (A), Grade II (B), Grade III (C), Grade IV (D) SSCD

Ethical approval was obtained for this retrospective study by University of Health Sciences, İstanbul, Turkey, Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu City Hospital, Local Ethics Committee.

Results

In our study, 78 thin-section temporal bone CT images from 18 patients in the IIH patient group and 21 patients in the control group (a total of 39 patients) were evaluated. The female/male ratio was similar across the two groups: 15 female patients (83.3%) in the IIH group and 16 female patients (76.2%) in the control group. The two groups were also similar in terms of age distribution with a mean \pm standard deviation of

40.5 \pm 12.27 and 39.3 \pm 10.67 years in the IIH and control groups, respectively.

Table 1 shows the distribution of patients in the IIH and control groups according to the grading system. Although grade-II was observed most frequently in both groups; grade-IV was only observed in both temporal bones of one patient in the IIH patient group.

SSC bone roof thickness was 2.55 \pm 0.05 mm in grade-I and 1.21 \pm 0.38 mm in grade-II in the IIH patient group. In the control group, SSC bone roof thickness was 2.55 \pm 0.04 mm in grade-I and 1.17 \pm 0.49 mm in grade-II. Compared with the control group, the number of grade-III and -IV

Table 1. Number (Frequency) of radiological SSCD grades in IIH and control groups

SSCD Grade	IIH	Control	Total
Grade-I	3 (8.3%)	6 (14.3%)	9 (11.5%)
Grade-II	20 (55.6%)	31 (73.8%)	51 (65.4%)
Grade-III	11 (30.5%)	5 (11.9%)	16 (20.5%)
Grade-IV	2 (5.6%)	0 (0%)	2 (2.6%)
Total	36	42	78

patients were found to be significantly higher in the IIH patient group ($p=0.006$). In addition, all grades considered, there was a significant difference between SSC bone roof thickness of IIH and control groups ($p=0.03$) (Figure 3). According to the examination performed in both groups, it was found that the bone roof defect was at the base of the middle cranial fossa in 14 (18%) temporal bones, while the defect was observed to be at the level of superior petrous sinus groove in four four (5%) temporal bones.

The average (\pm standard deviation) of body-mass index (BMI) was 29.9 (\pm 5.9) in the IIH patient group, while the mean (\pm standard deviation) CSF opening pressure was 26.8 (\pm 5.5) cm H₂O. There was no significant difference in body-mass indices and CSF opening pressure measurements between grade I-II (non-dehiscence) and grade III-IV (respectively, pre-dehiscence and dehiscence) groups in this patient group ($p=0.08$ and $p=0.05$, respectively). Considering all IIH patients, it was observed that as the CSF opening pressure increases, the bone roof thickness decreases; however, no significant correlation was found between these two ($p=0.14$).

Discussion

The underlying mechanism of SSCD development is highly controversial. Both congenital and acquired causes were implicated in etiological studies [8-10]. It is also suggested that the cumulative microtrauma created by IIH on the semicircular canal may play a role in etiopathogenesis. However, there is limited information on this subject in the literature.

In our study, a significant difference was found between the patients diagnosed with IIH and the control group in terms of SSC bone roof thickness ($p<0.05$). Besides, the number of grade-III (pre-dehiscence) and -IV (dehiscence) patients was significantly higher among patients with IIH ($p<0.05$). Schutt et al. [11] reported that SSCD is more common in patients with obesity and obstructive sleep apnea, which are known to be associated with IIH. Although the patients included in the study by Schutt et al. [11] did not have a definite diagnosis of IIH, the demonstration of this relationship in the patient profile of IIH supports the findings obtained in our study. In addition, the same study reported that SSCD was bilateral in 12 out of 31 cases (38.7%) and it was suggested that an effect that

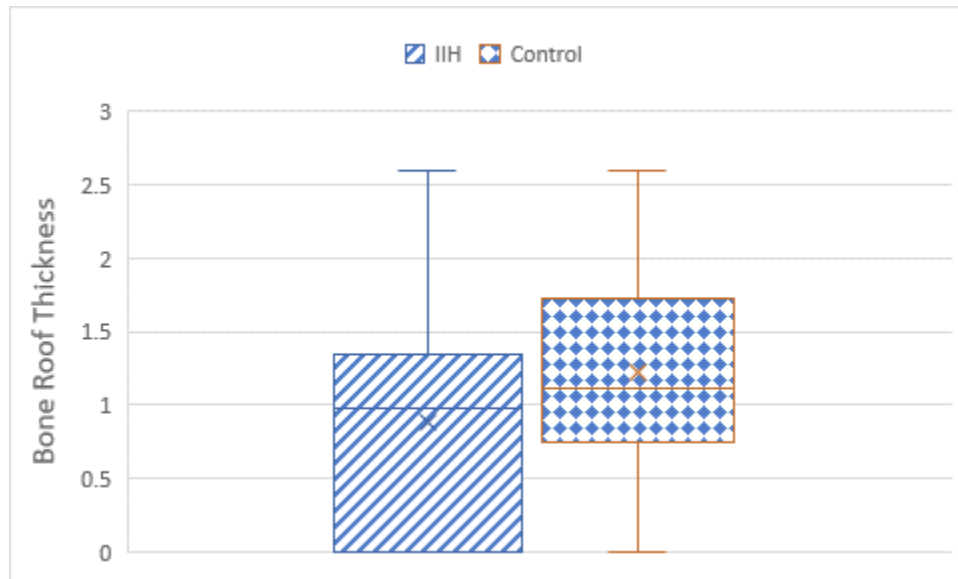


Figure 3. Comparison of bone roof thickness overlying the SSC in IIH and Control groups

would create erosion in both temporal bones, such as an increase in intracranial pressure, could play a role in the etiopathogenesis. In the study by Kuo et al. [12], 121 patients who had undergone a lumbar puncture procedure were evaluated and IIH was found in 24 cases. The remaining 97 patients constituted the control group and the relationship between SSCD and IIH was investigated in this cohort of 121 cases. The study reported no significant correlation between SSCD and IIH. However, in this study, only the presence/absence of SSCD was evaluated without any grading; therefore, the patients with pre-dehiscence were not included in the analysis. In addition, the control group was selected among patients with lumbar puncture indication, which did not reflect the healthy population. In our study, the control group consisted of patients who did not have any cranial pathology other than audiovestibular symptoms and they were not clinically considered to have IIH as a result of neuroophthalmic examination.

El Hadi et al. [13] detected concomitant semicircular canal dehiscence in 13 patients out of 23 cases (56%) scheduled for surgical repair due to spontaneous tegmen defect. Moreover, in 12 of these 13 cases (92.3%), SSC was found to be protruding into the middle cranial fossa, and the authors stated that as a result of this protrusion, the bony roof may be more exposed to the changes in intracranial pressure which may cause a predisposition to dehiscence and tegmen defect. Another study found the

rate of accompanying tegmental defect to be significantly higher in cases with SSCD than in cases without SSCD [11]. These studies indicate that increased pulsatile CSF pressure may play a role as a common etiopathogenesis mechanism between the SSC bone roof and tegmental defect development. In our study, although CSF opening pressure increased as SSC bone thickness decreased in the IIH patient group, there was no significant correlation between the two conditions ($p=0.18$). The reason may be due to our inability to compare this relationship between IIH and control patient groups due to the lack of CSF opening pressure measurements in the control group.

It is known that high BMI is an important parameter among the predisposing factors of IIH. In our study, no significant difference was found in terms of BMI and CSF opening pressure measurements between grade I-II (non-dehiscence) and grade III-IV (pre-dehiscence and dehiscence, respectively) groups diagnosed with IIH ($p=0.08$ and $p=0.05$, respectively). Previous studies have shown a relief in IIH symptoms as a result of weight loss [14]. However, even though BMI reduction in patients diagnosed with IIH provides relief of symptoms, the changes in SSC bone roof thickness occur irreversibly. Therefore, SSC does not necessarily change in response to changes in weight, implying a lack of relationship between SSC bone roof thickness and BMI measured at any point in time.

Our study has three major limitations. Firstly, we were not able to include the CSF opening pressure measurements for the control group in our analysis as it was not possible to perform lumbar puncture due to ethical considerations. Secondly, the data set did not include the BMI values for the control group, that only allowed us to retrospectively analyze bony roof thickness of SCC and SSCD grading. Last but not least, a larger sample with sufficiently many subjects in each SSCD grade would be recommended in future studies.

Increased CSF pressure in patients with IIH may cause chronic, progressive, and irreversible damage to the bone overlying the superior semicircular canal, and may play a role as a predisposing factor for SSCD.

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the authors.

References

- Minor LB, Solomon D, Zinreich JS, Zee DS. Sound- and/or pressure-induced vertigo due to bone dehiscence of the superior semicircular canal. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:249-258. <https://doi.org/10.1001/archotol.124.3.249>
- Minor LB. Clinical manifestations of superior semicircular canal dehiscence. *The Laryngoscope* 2005;115:1717-1727. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000178324.55729.b7>
- Ceylan N, Bayraktaroglu S, Alper H, et al. CT imaging of superior semicircular canal dehiscence: added value of reformatted images. *Acta Oto Laryngologica* 2010;130:996-1001. <https://doi.org/10.3109/00016481003602108>
- Friedland DR, Michel MA. Cranial thickness in superior canal dehiscence syndrome implications for canal resurfacing surgery. *Otol Neurotol* 2006;27:346-354. <https://doi.org/10.1097/00129492-200604000-00010>
- Hirvonen TP, Carey JP, Liang CJ, Minor LB. Superior canal dehiscence: mechanisms of pressure sensitivity in a chinchilla model. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:1331-1336. <https://doi.org/10.1001/archotol.127.11.1331>
- Stimmer H, Hamann KF, Zeiter S, Naumann A, Rummeny EJ. Semicircular canal dehiscence in HR multislice computed tomography: distribution, frequency, and clinical relevance. *Eur Arch Oto Rhino Laryngol* 2012;269:475-480. <https://doi.org/10.1007/s00405-011-1688-6>
- Klopp Dutote N, Kolski C, Biet A, Strunski V, Page C. A radiologic and anatomic study of the superior semicircular canal. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2016;133:91-94. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2015.11.001>
- Cisneros, AI, Whyte J, Martínez C, et al. Radiological patterns of the bony roof of the superior semicircular canal. *Surg Radiol Anat* 2013;35:61-65. <https://doi.org/10.1007/s00276-012-1019-7>
- Nadgir RN, Ozonoff A, Devaiah AK, Halderman AA, Sakai O. Superior semicircular canal dehiscence: congenital or acquired condition? *AJNR* 2011;32:947-949. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2437>
- Zhou G, Ohlms L, Liberman J, Amin M. Superior semicircular canal dehiscence in a young child: implication of developmental defect. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2007;71:1925-1928. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2007.08.009>
- Schutt CA, Neubauer P, Samy RN, et al. The correlation between obesity, obstructive sleep apnea, and superior semicircular canal dehiscence: a new explanation for an increasingly common problem. *Otol Neurotol* 2015;36:551-554. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000000555>
- Kuo P, Bagwell KA, Mongelluzzo G, et al. Semicircular canal dehiscence among idiopathic intracranial hypertension patients. *Laryngoscope* 2018;128:1196-1199. <https://doi.org/10.1002/lary.26795>
- El Hadi T, Sorrentino T, Calmels MN, Fraysse B, Deguine O, Marx M. Spontaneous tegmen defect and semicircular canal dehiscence: same etiopathogenic entity? *Otol Neurotol* 2012;33:591-595. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e31824bae10>
- Subramaniam S, Fletcher WA. Obesity and weight loss in idiopathic intracranial hypertension: a narrative review. *J Neuro Ophthalmology* 2017;37:197-205. <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000448>

Ethics committee approval: Ethical approval was obtained for this retrospective study in line with the decision taken in the session dated 27 May 2020, and decision number is 48670771-514.10 of University of Health Sciences, İstanbul, Turkey, Prof. Dr. Cemil Taşçioğlu City Hospital, Local Ethics Committee.

This article was presented as an oral presentation at the 41th National Radiology Congress held in Antalya on October 28, 2020.

Contribution of the authors

Study conception and design: D.G., M.K.T.
Acquisition of data: D.G., M.K.T., S.K., G.B., O.A..
Analysis and interpretation of data: D.G., M.K.T.
Drafting of manuscript: D.G., M.K.T., S.K., G.B., O.A.
Critical revision: D.G. All the authors approved the final version to be published; all authors agreed to all aspects of the work.

The evaluation of serum Adropin and Lipocalin levels in women with polycystic ovary syndrome

Polikistik over sendromu tanılı hastalarda Adropin ve Lipokalin düzeylerinin incelenmesi

Soner Gök, İ. Veysel Fenkci, Erkan Alataş, M. Babür Kaleli, Yaşar Enli

Gönderilme tarihi:05.10.2021

Kabul tarihi:26.11.2021

Abstract

Purpose: Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is related to metabolic diseases such as endothelial dysfunction, systemic inflammation, insulin resistance and dyslipidemia. Adropin is a peptide secretion that positively affects glucose homeostasis and hepatic steatosis in patients with PCOS. Lipocalin-2 mediates obesity, insulin resistance, and apoptosis induced by IL-3. The levels of adropin and lipocalin-2 in PCOS patients were studied in this study.

Materials and methods: Women with PCOS (n=37) and healthy controls (n=34) were assessed in this observational and cross-sectional study. Anthropometric measurements, demographic data, metabolic and hormonal profiles, Adropin and Lipocalin-2 levels were measured in both groups.

Results: In the study it was determined that in PCOS group Adropin and Lipocalin-2 levels were significantly reduced. LDL-C cholesterol, Total cholesterol, Total testosterone, LH, FAI, Triglyceride and LH/FSH values and hirsutism score were considerably lower in the control group than the PCOS group.

Conclusion: The fact that adropin levels were significantly reduced in PCOS patients who had not yet developed insulin resistance or who could not be detected using existing methods suggests that adropin changes in PCOS are insulin independent. Low Lipocalin-2 levels in patients with PCOS suggest that this cannot be blamed for insulin receptor dysfunction secondary to apoptosis in PCOS.

Key words: Adropin, lipocalin, insulin, polycystic ovary syndrome.

Gök S, Fenkci İV, Alataş E, Kaleli MB, Enli Y. The evaluation of serum Adropin and Lipocalin levels in women with polycystic ovary syndrome. Pam Med J 2022;15:141-147.

Öz

Amaç: Polikistik Over Sendromu (PKOS) metabolik bozukluklarla ilişkilidir. Bunlar özellikle endotel disfonksiyonu, insülin direnci, sistemik inflamasyon ve dislipidemi olarak belirtilmiştir. PKOS'lu hastalarda glikoz homeostazı ve hepatik steatozu olumlu bir biçimde etkileyen peptid yapıları 'adropin' olarak adlandırılır. Lipokalin-2 apoptoziste aracı rolü üstlenmekte ve IL-3, obezite, insülin direnci tarafından uyarılmaktadır. Bu çalışmada PKOS'lu hastalarda adropin ve lipokalin-2 seviyeleri araştırılmıştır.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmada hastalar 18-38 yaş aralığında PKOS tanısı almış (n=37) ve sağlıklı kadın kontrol grubu (n=34) olarak sınıflandırıldı. Her iki grupta demografik veriler, metabolik ve hormonal değerler, antropometrik ölçümler, serum Lipokalin-2 ve Adropin seviyeleri ölçüldü.

Bulgular: Araştırmada PKOS'lu hasta grubunda Lipokalin-2 ve Adropin düzeylerindeki düşüşün anlamlı olduğu bulunmuştur. Kontrol grubunda LDL-C kolesterol, Total kolesterol, Total testosteron, LH, FAI, Trigliserit ve LH/FSH değerleri ve hirsutizm skoru PKOS grubuna göre daha düşük seviyelerde saptanmıştır.

Sonuç: Adropinin PKOS'ta insülininden bağımsız olarak farklılaşması PKOS'lu hastalarda insülin direnci tespiti ve gelişimi ortaya konulmadan adropin düzeylerindeki anlamlı azalmayı açıklamaktadır. Çalışma insülin direncinin patolojik seviyelere gelmeden adropin düzeyinin anlamlı olarak azaldığını ve bu durumun popülasyonun genç olması ile ilişkili olduğunu göstermektedir. PKOS'da apoptozise ikincil insülin reseptör fonksiyon bozukluğunun Lipokalin-2 seviyeleri ile ilişkili olmadığı ve bunun nedeninin PKOS'lu hastalarda Lipokalin-2 seviyelerinin düşük olmasından kaynaklandığı vurgulanmaktadır.

Anahtar kelimeler: Adropin, lipokalin, insulin, polikistik over sendromu.

Gök S, Fenkci İV, Alataş E, Kaleli MB, Enli Y. Polikistik over sendromu tanılı hastalarda Adropin ve Lipokalin düzeylerinin incelenmesi. Pam Tıp Derg 2022;15:141-147.

Soner Gök, Ass. Prof. M.D. Departments of Obstetrics and Gynecology, Pamukkale University, School of Medicine, Denizli, Turkey, e-mail: sonerrgok@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0001-8940-1879) (Corresponding Author)

İ. Veysel Fenkci, Prof. M.D. Departments of Obstetrics and Gynecology, Pamukkale University, School of Medicine, Denizli, Turkey, e-mail: veyselfenkci@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0003-4929-5252)

Erkan Alataş, Prof. M.D. Departments of Obstetrics and Gynecology, Pamukkale University, School of Medicine, Denizli, Turkey, e-mail: erkanalatas@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0001-6423-5106)

M. Babür Kaleli, Prof. M.D. Departments of Obstetrics and Gynecology, Pamukkale University, School of Medicine, Denizli, Turkey, e-mail: bkaleli@aol.com (https://orcid.org/0000-0002-5122-9329)

Yaşar Enli, Prof. M.D. Departments of Biochemistry, Pamukkale University, School of Medicine, Denizli, Turkey, e-mail: yenli@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0001-5080-3192)

Introduction

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a syndrome consisting of the combination of menstrual phase defect such as amenorrhea and oligomenorrhea, biochemical and/or clinical findings of hyperandrogenemia, and the appearance of polycystic ovary (PCO) detected by ultrasonography. It is a major endocrinological condition that affects women during their reproductive years. It is first identified in the early reproductive years due to hormonal changes [1, 2].

The prevalence of PCOS varies according to the criteria used in the definition. According to a meta-analysis, the rate of PCOS was 6% using the National Institutes of Health (NIH) criteria; It was found to be 10% when the Rotterdam criteria were used, and 10% when the Androgen Excess and PCOS (AE-PCOS) Society criteria were used [3]. According to a study conducted in Turkey in 2012, the prevalence of PCOS is 6.1 percent, 19.9 percent, and 15.3 percent, respectively, according to the 'NIH, European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)-American Society for Reproductive Medicine (ASRM)-Rotterdam, and Androgen Excess Society criteria' [4].

Polycystic ovary, chronic anovulation, and hyperandrogenism are hallmarks of PCOS. Insulin resistance, hypertension, hyperinsulinemia, abdominal obesity, and dyslipidemia are all symptoms of PCOS, as are long-term significant repercussions such as endometrial hyperplasia, coronary artery disease and type 2 diabetes [5]. They also stated that even if a woman is genetically susceptible to the development of PCOS, it is the combination of hereditary and environmental variables (obesity) with genetic factors that cause PCOS to occur [6].

Adropin is a peptide hormone that plays a role in energy homeostasis and maintains glucose and fatty acid metabolism [7, 8]. Adropin has been shown to regulate the expression of hepatic lipogenic genes and the PPAR receptor (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma), both of which are involved in lipogenesis [9]. It is estimated that the plasma adropin concentration ranges from 1 to 10 ng/mL [10]. However, adropin levels can change

in various physiological and pathophysiological conditions.

Adiponectin and visfatin, two adipocytokines generated from adipose tissue, have exhibited insulin-sensitizing action [11]. Also, lipocalin-2 is an adipocytokine. In studies, decreased glucose tolerance, insulin sensitivity, and synthesis, and the pancreatic beta-cell count was observed in Lipocalin-2 osteoblast-negative mice (white adipose tissue is not negative), while increased food intake and weight gain were observed in Lipocalin-2 negative (non-osteoblast-negative) mice in adipose tissue [12]. Different results have been revealed in studies on the disorders related to PCOS and insulin resistance of lipocalin levels. For these results, the potential mechanism has not been fully explained [13-17].

Investigation of whether serum Adropin and Lipocalin-2 levels are related with insulin resistance, visceral obesity, and dyslipidemia in women with PCOS is important to reveal the pathophysiology of PCOS. In this study, Adropin and Lipocalin-2 serum levels were investigated in patients with PCOS compared to healthy women in the control group and their correlation with insulin resistance. Investigation of possible underlying mechanisms will help to understand the pathophysiology of PCOS and to identify new therapeutic targets.

Materials and methods

Subjects

The study included 37 patients diagnosed with PCOS (ages of 18-38) and 34 healthy women (ages of 18-38) who applied to our Gynecology and Obstetrics Clinic. The diagnosis of PCOS is approved by the international evidence-based guidelines for the evaluation and management of PCOS including The Rotterdam criteria in women who have at least two of the following symptoms; ovarian dysfunction (oligo-amenorrhea), biochemical and/or clinical hyperandrogenism, enlarged polycystic ovaries. In the control group, there are healthy female subjects of reproductive age with regular menstrual cycles (2-7 days with 25-34-day periods). Patients with diabetes mellitus, androgen-secreting tumors, Cushing's syndrome and infectious diseases, hypertension,

endocrinopathy (late-onset 21-hydroxylase defect), thyroid dysfunction, chronic liver disease, drug that affects or alters insulin secretion and function, hyperprolactinemia, sex hormones and lipid profile users, alcohol and cigarette users were not included in the study. The local medical ethics committee authorized this research and informed consent form had been signed by all participants before the study.

Biochemical analysis

In all cases, 3-5 days of spontaneous or progesterone-induced cycles venous blood samples were received after 12 hours of fasting. Serum fasting glucose (FG), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), total cholesterol (TC), insulin, triglyceride (TG), sex hormone-binding globulin (SHBG), luteinizing hormone (LH), total testosterone, high density lipoprotein cholesterol (HDL), follicle-stimulating hormone (FSH), Adropin, and Lipocalin-2 levels were studied.

LDL levels were measured using the Friedewald formula. The following formula was used for non-HDL levels: Non-HDL=Total cholesterol – HDL.

Free androgen index (FAI) was calculated with the formula [FAI=100 X total testosterone (in nmol/L)/SHBG (in nmol/L)].

The “homeostasis model assessment (HOMA-IR)” score [fasting insulin concentration (mIU/L) X glucose (mmol/L)/22.5] was used to detect insulin resistance.

Anthropometric measurements

Body mass index (BMI) (kg/m²) and waist-hip ratio was calculated by measuring the waist and hip circumferences of the subjects on the day the serum samples were taken.

Statistical analysis

In the analysis of the data within the scope of the research, descriptive and descriptive statistical methods were used by using the SPSS 17.0 (Statistical Package for the Social Science) package program. The evaluation of the data was made at the 95% confidence interval and at the $p < 0.05$ significance level. Data were expressed as mean \pm standard error (\pm SE). Since normal “Gaussian” distribution was observed in many parameters studied,

the “T-test” method, which is a parametric method. The correlation analysis between the parameters was calculated with the “Pearson’s Correlation Coefficient”.

Results

Hirsutism score was found to be lower in the control group than in the PCOS group ($p < 0.05$). There was no difference in age, BMI, weight, waist/hip and waist circumference ratios between the PCOS group and the control group ($p > 0.05$) (Table 1).

It was found that HOMA-IR and insulin levels did not differ between PCOS and control groups ($p > 0.05$) (Table 2).

Total cholesterol, LDL-C, Total testosterone, Triglyceride, LH, FAI and LH/FSH levels were higher in the PCOS patient group than in the control group ($p < 0.05$). Adropin and lipocalin-2 levels were statistically considerably decreased in the PCOS patient group compared to the control group ($p < 0.05$) (Table 2).

There was a positive correlation between HOMA-IR levels and insulin ($r = 0.989$ $p = 0.001$), BMI ($r = 0.294$ $p = 0.013$) and triglyceride ($r = 0.407$ $p = 0.001$) levels. There was a positive correlation between FAI levels and LH/FSH ($r = 0.333$ $p = 0.005$) and Triglyceride ($r = 0.354$ $p = 0.002$) levels. There was a negative correlation between FAI levels and HDL ($r = -0.348$ $p = 0.003$) levels. There was a positive correlation between the waist/hip ratio and BMI ($r = 0.444$ $p = 0.001$). There was a positive correlation between insulin levels and Triglyceride ($r = 0.427$ $p = 0.001$) and between insulin levels and BMI ($r = 0.315$ $p = 0.007$). There was a positive correlation between total cholesterol levels and TG ($r = 0.373$ $p = 0.001$), LDL ($r = 0.852$ $p = 0.001$) and BMI ($r = 0.339$ $p = 0.004$) levels. There was a positive correlation between triglyceride levels and LDL ($r = 0.299$ $p = 0.011$) and BMI ($r = 0.314$ $p = 0.008$). There was a negative correlation between triglyceride and HDL ($r = -0.498$ $p = 0.001$) levels. There was a negative correlation between HDL levels and LDL ($r = -0.274$ $p = 0.021$) and BMI ($r = -0.281$ $p = 0.018$). There was a positive correlation between LDL levels and BMI ($r = 0.423$ $p = 0.001$) (Table 3).

Table 1. Demographic and anthropometric measurements of the patient and control groups

Variable	Women with PCOS (n=37)	Healty control (n=34)	p*
Age (year)	22.14±0.69	24.26±0.84	0.054
Weight (kg)	60.43±1.88	59.32±1.69	0.665
Hirsutism score	9,86±0.19	4.32±0.10	0.001*
BMI (kg/m ²)	22.62±0.67	22.43±0,56	0.883
Waist circumference (cm)	80.54±2.38	78.20±1.91	0.453
Waist/Hip	0.80±0.01	0.80± 0.01	0.811

*: p<0.05 Statistically significant

Table 2. Biochemical characteristics of the patient and control groups

Variable	Women with PCOS (n=37)	Healty control (n=34)	p*
SFG (mg/dL)	88.51±1.82	88.20±1.72	0.903
Insulin (mIU/ml)	12.02±1.36	9.32±0.85	0.105
HOMA-IR	2.73±0.34	2.04±0.19	0.096
TC(mg/dL)	173.81±4.17	151.38±4.01	0.001*
HDL-C (mg/dL)	57.02±2.50	59.50±2.26	0.469
LDL-C (mg/dL)	97.83±4.41	79.61±3.39	0.002*
TG (mg/dL)	100.72±8.84	63.00±4.68	0.001*
Total testosterone (ng/ml)	0.35±0.02	0.27±0.02	0.018*
SHBG (nmol/L)	28.34±3.51	34.96±3.07	0.164
DHEAS	272.89±17.6	240.10±15.05	0.166
FAI	6.65±0.99	3.66±0.54	0.012*
FSH (mIU/mL)	5.75±0.21	6.39±0.33	0.102
LH (mIU/mL)	10.26±0.75	5.46±0.26	0.001*
LH/FSH	1.81±0.12	0.88±0.04	0.001*
Adropin (ng/mL serum)	4.18±0.27	10.08±1.79	0.001*
<i>Lipocalin</i> (ng/mL serum)	254.61±8.87	280.83±5.78	0.018*

*: p<0.05 Statistically significant SFG: Serum Fasting Glucose
HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment, TC: Total Cholesterol
HDL-C: High-Density Lipoprotein-Cholesterol, LDL-C: Low-Density Lipoprotein-Cholesterol
TG: Triglycerit, SHBG: Sex Hormone-Binding Globulin, DHEAS: Dehydroepiandrosterone Sulfate
FAI: Free Androgen Index, FSH: Follicle-Stimulating Hormone, LH: Luteinizing Hormone

Table 3. Correlation levels between variables

		FAI	Waist/Hip	Insulin	TC	TG	HDL-C	LDL-C	BMI	LH/FSH
HOMA-IR	r	0.135	0.089	.989**	0.115	.407**	-0.127	0.030	.294*	0.195
	p	0.262	0.463	0.000	0.340	0.000	0.293	0.801	0.013	0.103
FAI	r	1	0.148	0.129	0.067	.354**	-.348**	0.129	0.082	.333**
	p		0.218	0.282	0.578	0.002	0.003	0.283	0.497	0.005
Waist/Hip	r		1	0.112	0.132	0.059	-0.072	0.145	.444**	-0.101
	p			0.352	0.271	0.623	0.552	0.228	0.000	0.401
Insulin	r			1	0.111	.427**	-0.149	0.034	.315**	0.178
	p				0.358	0.000	0.216	0.777	0.007	0.137
TC	r				1	.373**	0.116	.852**	.339**	0.130
	p					0.001	0.336	0.000	0.004	0.280
TG	r					1	-.498**	.299*	.314**	0.054
	p						0.000	0.011	0.008	0.655
HDL-C	r						1	-.274*	-.281*	0.115
	p							0.021	0.018	0.341
LDL-C	r							1	.423**	0.082
	p								0.000	0.498
BMI	r								1	-0.153
	p									0.203

*:p<0.05, **:p<0.001 Statistically significant HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment

TC: Total Cholesterol HDL-C: High-Density Lipoprotein-Cholesterol

LDL-C: Low-Density Lipoprotein-Cholesterol, TG: Triglycerit

FAI: Free Androgen Index, FSH: Follicle-Stimulating Hormone

LH: Luteinizing Hormone

Discussion

PCOS is a common endocrine disorder, affecting 6-18% of women of reproductive age. It is generally associated with obesity, insulin resistance (IR), increased prevalence of type II diabetes (T2DM) and hyperlipidemia. The precise mechanism underlying PCOS has not yet been elucidated [18]. In this study, the relationship between serum adropin and lipocalin-2 levels and insulin resistance was investigated in healthy women with PCOS. Total cholesterol, Triglyceride, LDL-C, Total testosterone, LH, LH/FSH and FAI levels were found to differ between the PCOS group and the control group. In the study, it was found that adropin levels were lower in women with PCOS than in healthy women, and it was statistically significant. It has also been reported in previous studies that serum adropin levels are lower in women with PCOS [19-22]. Kuliczowska Płaksej et al. [23] reported that PCOS patients had lower serum adropin levels, but there was no statistically significant result in comparison with the healthy and patient groups. In the

study, it was revealed that this result was due to the small sample size. According to Hamdi et al. [24] reported that women with PCOS had lower serum adropin levels. The results of the study are compatible with the literature.

According to Yildirim et al. [19] there was a negative relationship between adropin and HOMA-IR, fasting insulin levels, and total cholesterol. A research was stated that there was a negative correlation between andropin with HOMA-IR, fasting insulin, total cholesterol, glucose levels, BMI, and LDL levels [20].

Lipocalin-2 levels were found lower in women with PCOS, and statistical differences were found between PCOS and the control group in this study. Gencer et al. [15] stated that lipocalin-2 level were considerably lower in women with PCOS. Diamanti Kandarakis et al. [25] reported that circulating lipocalin-2 levels were found to be quite low in women with PCOS and this was not related with insulin resistance, obesity, and estradiol levels. On the other hand, Çakal et al. [17] stated that lipocalin-2 levels were higher in women with PCOS compared to the

control. In the study of Yilmaz et al. [26] noticed that lipocalin-2 levels were higher in women with PCOS. When the literature is examined, seen that there is a difference between the results of the study. This difference is thought to be due to the structure of the sample group studied.

The fact that adropin levels were significantly decreased in PCOS patients where insulin resistance has not been developed yet or could not be detected by current methods indicates that adropin changes independently of insulin in PCOS. Accordingly, adropin is a biomarker for PCOS. Observation of low Lipocalin-2 levels in PCOS patients without obesity and insulin resistance suggests that this cannot be held responsible for insulin receptor dysfunction secondary to apoptosis in PCOS.

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the authors.

References

1. Fauser BCJM, Tarlatzis BC, Rebar RW, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2012;97:28-38. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.09.024>
2. Bhide P, Homburg R. Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016;37:38-45. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.03.004>
3. Bozdogan G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2016;31:2841-2855. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew218>
4. Yildiz BO, Bozdogan G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2012;27:3067-3073. <https://doi.org/10.1093/humrep/des232>
5. Bellver J, Rodríguez Taberner L, Robles A, et al. Polycystic ovary syndrome throughout a woman's life. *J Assist Reprod Genet* 2018;35:25-39. <https://doi.org/10.1007/s10815-017-1047-7>
6. Kshetrimayum C, Sharma A, Mishra VV, Kumar S. Polycystic ovarian syndrome: Environmental/occupational, lifestyle factors; an overview. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2019;20:255-263. <https://doi.org/10.4274/jtgga.galenos.2019.2018.0142>
7. Marczuk N, Cecerska Heryć E, Jesionowska A, Dołęgowska B. Adropin - physiological and pathophysiological role. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2016;70:981-988. <https://doi.org/10.5604/17322693>
8. Gao S, McMillan RP, Zhu Q, Lopaschuk GD, Hulver MW, Butler AA. Therapeutic effects of adropin on glucose tolerance and substrate utilization in diet-induced obese mice with insulin resistance. *Mol Metab* 2015;4:310-324. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.01.005>
9. Ganesh Kumar K, Trevaskis JL, Lam DD, et al. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. *Cell Metab* 2008;8:468-481. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.10.011>
10. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S. Copeptin, adropin and irisin concentrations in breast milk and plasma of healthy women and those with gestational diabetes mellitus. *Peptides* 2013;47:66-70. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2013.07.001>
11. Wang Y, Lam KSL, Kraegen EW, et al. Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans. *Clin Chem* 2007;53:34-41. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2006.075614>
12. Mosialou I, Shikhel S, Liu JM, et al. MC4R-dependent suppression of appetite by bone-derived lipocalin 2. *Nature* 2017;543:385-390. <https://doi.org/10.1038/nature21697>
13. Panidis D, Tziomalos K, Koiou E, et al. The effects of obesity and polycystic ovary syndrome on serum lipocalin-2 levels: a cross-sectional study. *Reprod Biol Endocrinol* 2010;8:151. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-8-151>
14. Esteve E, Ricart W, Fernández Real JM. Adipocytokines and insulin resistance: the possible role of lipocalin-2, retinol binding protein-4, and adiponectin. *Diabetes Care* 2009;32:362-367. <https://doi.org/10.2337/dc09-S340>
15. Gencer M, Gazi E, Hacivelioglu S, et al. The relationship between subclinical cardiovascular disease and lipocalin-2 levels in women with PCOS. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;181:99-103. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.07.032>
16. Koiou E, Tziomalos K, Katsikis I, et al. Weight loss significantly reduces serum lipocalin-2 levels in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2012;28:20-24. <https://doi.org/10.3109/09513590.2011.588745>
17. Cakal E, Ozkaya M, Engin Ustun Y, Ustun Y. Serum lipocalin-2 as an insulin resistance marker in patients with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2011;34:97-100. <https://doi.org/10.1007/BF03347037>
18. Hu L, Shen H, Wu QF, Tian L, Hu MH. Treatment of polycystic ovarian syndrome with insulin resistance by insulin-sensitizer. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2014;41:288-292.

19. Yildirim B, Celik O, Aydin S. Adropin: a key component and potential gatekeeper of metabolic disturbances in polycystic ovarian syndrome. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2014;41:310-312.
20. Kume T, Calan M, Yilmaz O, et al. A possible connection between tumor necrosis factor alpha and adropin levels in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2016;39:747-754. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0453-5>
21. Ozturk Inal Z, Erdem S, Gederet Y, et al. The impact of serum adropin and ischemia modified albumin levels based on BMI in PCOS. *Endokrynol Pol* 2018;69:135-141. <https://doi.org/10.5603/EP.a2018.0002>
22. Sen H, Erbag G, Binnetoglu E, et al. Adropin levels in polycystic ovary syndrome patients. *J Clin Anal Med* 2017;8:23-26. <https://doi.org/10.4328/jcam.4508>
23. Kuliczowska Plaksej J, Mierzwicka A, Jończyk M, Stachowska B, Urbanowych A, Bolanowski M. Adropin in women with polycystic ovary syndrome. *Endokrynol Pol* 2019;70:151-156. <https://doi.org/10.5603/EP.a2018.0092>
24. Hamdi RA, Abas HN, Alsaeed FAA. Role of adropin in women with polycystic ovary syndrome. *Scopus Ijphrd Citation Score* 2019;10:291-296.
25. Diamanti Kandarakis E, Livadas S, Kandarakis SA, Margeli A, Papassotiriou I. Serum concentrations of atherogenic proteins neutrophil gelatinase-associated lipocalin and its complex with matrix metalloproteinase-9 are significantly lower in women with polycystic ovary syndrome: hint of a protective mechanism?. *Eur J Endocrinol* 2008;158:525-531. <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0822>
26. Yilmaz O, Temur M, Calan M, et al. The relationship between lipocalin-2 and free testosterone levels in polycystic ovary syndrome. *Endokrynol Pol* 2017;68:7-12. <https://doi.org/10.5603/EP.2017.0002>

Ethics committee approval: Pamukkale University, Non-Invasive Clinical Trials Ethics Committee, approval date: 03.12.2013, approval number: 16.

Contributions of the authors to the article

S.G. and İ.V.F. constructed the main idea and hypothesis of study. S.G., İ.V.F., E.A. and B.K. developed the theory and organized the material method section. S.G., İ.V.F. and Y.E. made the evaluation of data in results section. Discussion section of the article written by S.G., E.A., B.K. and İ.V.F. has reviewed and made the necessary corrections and approved. In addition, all authors discussed the entire study and confirmed its final version.

Akut miyokard infarktüsü seyrinde periferik kök hücre ve beyaz küre sayımının ekokardiyografik ve klinik parametreler ile korelasyonu

Correlation of white blood cell count and periferic stem cell count with echocardiographic and clinical parameters in the setting of acute myocardial infarction

Özgür Taşköylü, Taner Değirmenci, Halil Tanrıverdi

Gönderilme tarihi:26.10.2021

Kabul tarihi:06.12.2021

Öz

Amaç: İnflamasyon aterosklerozun ve klinik komplikasyonlarının önemli bir komponentidir. Bu sebeple; akut miyokard infarktüsü seyrinde inflamatuvar belirteçlerin kullanımı giderek önem kazanmaktadır. Lökositler bu inflamatuvar süreçte belirgin rol oynamaktadır. Son dönemde akut miyokard infarktüsü seyrinde kök hücre infüzyonu tedavileri yoğun bir şekilde incelenmiştir. Bu çalışmada farklı olarak; spontan periferik kök hücre mobilizasyonun ve beyaz küre altgrup sayımlarının; akut miyokard infarktüsü sonrası sol ventrikül fonksiyonlarındaki düzelme ile ilişkisinin ekokardiyografik olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza akut miyokard infarktüsü nedeniyle kliniğimize başvuran 28 hasta dahil edilmiştir. Yirmi hastaya primer PKG uygulanmış olup 8 hastaya doku plazminojen aktivatörü (t-PA) infüzyonu yapılmıştır.

Bulgular: Lenfosit değerlerinin AMI seyrinde düşüş gösterdiği ve 30. gün kontrollerinde de düşük olarak saptandığı görülmüştür. Bazal lenfosit sayımları CK-MB ile güçlü ve troponin-I ile orta düzeyde negatif korele olarak saptanmıştır ($r=-0,668$, $p=0,001$ ve $r=-0,465$, $p=0,01$). Lenfosit düzeyleri ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) arasında pozitif korelasyon saptanırken Duvar İareket skor indeksi (DHSİ) ile negatif korelasyon saptanmıştır ($r=0,403$, $p=0,03$ ve $r=-0,598$, $p=0,01$). CD34 (+) kök hücre düzeyleri ile SVEF'deki değişim arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,585$, $p=0,005$) CD34 (+) kök hücre düzeyleri ile DHSİ'deki değişim arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır ($r=-0,562$, $p=0,008$). AMİ seyri sırasında; periferik lenfosit düzeylerinin SVEF, DHSİ değerlerindeki değişimler ve kardiyak enzim ile korele olduğu saptanmıştır. Periferik CD34 (+) kök hücre düzeyleri ise SVEF, DHSİ gibi ekokardiyografik parametreler ile korele olarak saptanmıştır.

Sonuç: Verilerimiz; lenfositlerin AMI seyrinde aktif rollerinin olduğunu ve lenfopeni düzeylerinin biyomarker olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Akut miyokard infarktüsü, lenfosit, kök hücre.

Taşköylü Ö, Değirmenci T, Tanrıverdi H. Akut miyokard infarktüsü seyrinde periferik kök hücre ve beyaz küre sayımının ekokardiyografik ve klinik parametreler ile korelasyonu. Pam Tıp Derg 2022;15:149-157.

Abstract

Purpose: Inflammation is the core component of atherosclerosis and its complications. For this reason, use of inflammatory biomarkers in the setting of acute myocardial infarction has been gaining more importance day by day. Leucocytes has the major role in this inflammatory process. Stem cell infusion therapies were investigated deeply in the setting of acute myocardial infarction. In this study; unlike those we aimed to investigate the relationship between spontaneous stem cell mobilization, differential white blood cell count and left ventricular functional recovery after acute myocardial infarction.

Materials and methods: We evaluated 28 patients with acute myocardial infarction. Twenty of the patients undergone percutaneous coronary intervention and eight of them received tissue-plasminogen activator (t-PA) infusion.

Results: Lymphocyte counts were depressed in acute myocardial infarction and remain depressed at the one month follow-up. Lymphocyte counts were strongly negative correlated with CK-MB and moderately negative correlated with troponin-I ($r=-0.668$, $p=0.001$ ve $r=-0.465$, $p=0.01$). Lymphocyte counts were positively correlated with left ventricular ejection fraction (LVEF); and negatively correlated with wall motion score indexes (WMSI) ($r=0.403$, $p=0.03$ ve $r=-0.598$, $p=0.01$). CD34 (+) stem cell counts were positively correlated with LVEF recovery ($r=0.585$, $p=0.005$). CD34 (+) stem cell counts were negatively correlated with WMSI ($r=-0.562$, $p=0.008$). Peripheral lymphocyte counts seem to be correlated with changes in LVEF, WMSI and cardiac enzymes. Peripheral CD34 (+) stem cell counts seem to be correlated with changes in LVEF, WMSI the setting of acute myocardial infarction.

Özgür Taşköylü, Uzm. Dr. Denizli Özel Sağlık Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Denizli, Türkiye, e-posta: ozgurtaskoylu@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0000-0002-0050-1820>)

Taner Değirmenci, Uzm. Dr. Denizli Özel Sağlık Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Denizli, Türkiye, Taner75@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-6810-9710>) (Sorumlu Yazar)

Halil Tanrıverdi, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: drhaliltanriverdi@yahoo.com.tr (<https://orcid.org/0000-0001-9596-0044>)

Conclusion: Our data, declines the active role of lymphocytes in the course of AMI and the probability of the usage of lymphopenia levels as a biomarker.

Key words: Acute myocardial infarction, lenfosit, stem cell.

Taskoylu O, Degirmenci T, Tanriverdi H. Correlation of white blood cell count and periferic stem cell count with echocardiographic and clinical parameters in the setting of acute myocardial infarction. Pam Med J 2022;15:149-157.

Giriş

Aterosklerozun inflamatuvar bir hastalık olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir [1]. Akut koroner sendromlar; plak fissür, rüptür ya da erozyonu gelişen alanlardaki koroner tromboz sonucu [2]. Fibröz kapsül hasarı da inflamatuvar hücrelerin biriktiği alanlarda izlenmektedir [3]. Ayrıca inflamasyonun akut koroner sendrom seyri sırasında aterotromboz ve reperfüzyon hasarı gibi temel faktörler üzerinde önemli etkisi bulunmaktadır [4].

Lökosit sayımı klinik uygulamada yaygın olarak kullanılan bir inflamasyon belirteçidir. Lökositozun koroner arter hastalığı üzerindeki etkisi inflamasyonu düzenleyen birçok fizyopatolojik mekanizma üzerinden gerçekleşmektedir. Bunlar arasında endotelial hücrelere oksidatif ve proteolitik hasar, mikrovasküler tıkanma; hiperkoagülabilitenin tetiklenmesi ve infarkt ekspansiyonu sayılabilir [5-8]. Nötrofil, monosit eozinofil ve trombositlerin kardiyovasküler hastalık üzerindeki etkileri değişik çalışmalar ile gösterilmiştir [9, 10]. Lökositoz kardiyovasküler hastalık seyriinden ayrı olarak, bağımsız bir risk faktörü ve prognostik belirteçtir. Ancak çok ucuz, kolay, tekrarlanabilen rutin bir tetkik olmasına rağmen diagnostik ve prognostik olarak yaygın kullanıma girmemiştir.

Bununla beraber akut kardiyovasküler olay seyri sırasında periferik kana salınımı artan bir başka hücre topluluğu olan kemik iliği kaynaklı kök hücreler de hem prognostik hem teröpatik önemi nedeniyle araştırmacılarının dikkatlerini üzerine çekmektedir. Akut koroner sendrom seyri sırasında çeşitli kemotaktik ve inflamatuvar faktörlerin etkisiyle kemik iliği kaynaklı endotelial progenitör hücrelerin mobilizasyonu artmaktadır. Bu hücreler neovaskülarizasyon bölgesine giderek endotel hücrelerine dönüşebilmektedirler. Kemik iliği kaynaklı kök hücrelerin periferik kandaki miktarı artırılarak veya intrakoroner kök hücre injeksiyonu ile miyokardiyal rejenerasyon ve

neovaskülarizasyon üzerinde olumlu etkiler sağlanabilmektedir [11, 12]. Bu çalışmanın temel amacı; akut miyokard infarktüsü seyriinde; total ve diferansiyal lökosit sayımı ile periferik kök hücre sayımının klinik ve ekokardiyografik parametreler ile ilişkisini değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem

Hasta popülasyonu

Bu çalışmaya ilk kez ST segment elevasyonlu AMI nedeniyle başvuran; 18 yaş ve üzeri 30 ardışık hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların 22 si erkek olup tüm hastaların yaş ortalaması 56,3±11 yıl olarak saptanmıştır. Çalışma, Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Çalışmaya katılan tüm hastalar gönüllülük esasına göre belirlenmiş olup; katılan her hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Yirmi dakikadan uzun süreli iskemik kökenli göğüs ağrısı olan hastalarda ST segment elevasyonlu MI tanısı troponin I düzeylerinin 0,1ng/ml üzerine çıkması ile birlikte J noktasından 80ms sonra ölçülen ST segmentinde; 2 ardışık derivasyonda; V1–3 arası en az 0,2 mm diğer derivasyonlarda en az 0,1 mm elevasyon esas alınarak Amerika ve Avrupa Kardiyoloji Derneklerinin kriterleri kullanılarak konulmuştur [13].

Çalışmaya göğüs ağrısı başlangıcından itibaren ilk 12 saat içerisinde başvuran başarılı PCI ya da trombolitik tedavi uygulanan hastalar alınmıştır. 20 hastaya primer PTCA 8 hastaya alteplaz uygulanmıştır. Hastaların tedavileri Avrupa Kardiyoloji Derneği önerilerine göre düzenlenmiştir [14].

Kronik renal yetmezliği, ileri karaciğer hastalığı, malignitesi, kronik inflamatuvar hastalığı ya da aktif enfeksiyöz durumu olanlar ile steroid kullananlar çalışma dışında bırakılmıştır. İki hasta takipleri yapılamadığı için çalışma dışında bırakılmıştır. Başvuru sırasında ciddi kalp yetmezliği (Killip III-IV) ve kardiyojenik şok tablosunda olan hastalar çalışmaya

dahil edilmemiştir. Kalan 28 hasta çalışma kapsamında takip eden 10 ve 30. günlerde rutin laboratuvar testleri ve ekokardiyografik parametreler açısından izleme alınmıştır.

Klinik veriler

Hastaların tam medikal öyküleri alınarak; yaş cinsiyet, HT, hiperlipidemi, DM, sigara ve aile öyküsü gibi demografik veriler kaydedilmiştir. Hastaların başvuru sırasında ve takiplerinde sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri, kalp hızı, Killip sınıfı gibi fizik muayene verileri kaydedilmiştir.

EKG analizi

On iki derivasyonlu EKG analizi reperfüzyon terapisi öncesinde, 1 saat sonra ve hastanın yatış süresi boyunca günlük olarak ve 10 ve 30. günlerde uygulanmıştır. ST segment rezolüsyonu revaskülarizasyon sonrası 90. dakikada bazal değere göre %50 ve daha fazla azalma olması olarak kabul edilmiştir. Hastaların başlangıçtaki ST elevasyonları olan derivasyonları ile takip eden günlerde patolojik Q dalgası gelişimi kayıt edildi.

Ekokardiyografik analiz

Çalışmada 2 boyutlu ekokardiyogram verileri General Elektrik Vivid 7 (Horton, Norveç) cihazı aracılığıyla elde edilmiştir. Hastaların hastaneye kabulünde ve sonrasında 10. ve 30. günlerde ekokardiyografik incelemeleri yapılarak sol ventrikül fonksiyonları, bölgesel duvar hareket skorları ve sol ventrikül volümleri takip edilmiştir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu Simpson metodu ile hesaplanmıştır. Bölgesel duvar hareket skoru (WMSI) değerlendirmesi American Society of Echocardiography'nin önerilerine göre 16 segment üzerinden yapılmıştır. Bu skorlama sistemine göre sol ventrikül üzerindeki segmentler 1-normokinetik 2-hipokinetik 3-akinetik 4-diskinetik 5-anevrizmatik olarak değerlendirilmiştir. Bölgesel duvar hareket skoru segmentlerin skorları toplamının gözlemlenebilen segment sayısına bölünmesi ile elde edilmiştir [15].

Koroner angiografi ve primer koroner angioplasti

Primer angioplasti için uygun olan grupta başvuru sonrası 90 dakika içerisinde koroner angioplasti yapıldı ve akut hadiseden sorumlu artere revaskülarizasyon uygulandı. Primer

koroner angioplasti uygulanan grupta lezyondan sorumlu damar dışındaki arterlerde saptanan klinik olarak anlamlı lezyonlara elektif olarak revaskülarizasyon uygulaması yapılmıştır. Primer perkutan koroner angioplasti yapılan tüm hastalarda %20 ve altında stenoz düzeyi ve TIMI 3 akım düzeyi elde edilmiştir. Trombolitik tedavi (alteplaz) uygulanan grupta taburculuk öncesi 2-5. günler arasında konvansiyonel koroner angiografi ve gerekirse elektif koroner stent uygulaması yapılmıştır. Koroner aterosklerozun ciddiyetinin ciddiyetinin belirlenmesi amacıyla Gensini skorlama sistemi kullanılmıştır. Gensini skorlama sistemine göre %1-25 darlık 1 puan, %26-50 darlık 2 puan, %51-75 darlık 4 puan, %76-90 darlık 8 puan, %91-99 darlık 16 puan, total oklüzyon 32 puan olarak değerlendirilmiş olup, skor lezyonun koroner ağaçtaki yerleşimine göre belirli bir katsayı ile çarpılmıştır. Bu katsayı değeri sol ana koroner için 5, proksimal LAD ve Cx için 2,5, mid LAD için 1,5, distal LAD ile mid-distal Cx için 1 olarak alınmıştır [16].

Beyaz küre sayımı ve laboratuvar analizleri

Total beyaz küre ve lenfosit, nötrofil ve trombosit sayımları standart otomatik hematolojik sayım cihazları ile değerlendirilmiştir. Beyaz küre düzeyleri başvuru sırasında, 4, 8, 12, 24, 48. saatlerde ve 10 ile 30. günlerde saptanmıştır. N/L maksimum oranı pik beyaz küre sayımının elde edildiği kan sayımından oranlanarak elde edilmiştir. Myoglobulin kütle CK-MB ve troponin düzeyleri 4, 8, 12, 24, 48. saatlerde bakılmış olup; troponin değerleri 10 ile 30 günlerde de takip edilmiştir. Diğer tüm kan testleri otomatik ölçüm cihazları ile rutin prosedürler dâhilinde yapılmıştır.

Periferik kök hücre sayımı

Çalışmaya dâhil edilen tüm hastaların bazal, 10. ve 30. günlerde EDTA ile antikoagüle edilmiş periferik kan örneği alınarak; flowsitometrik yöntem ile CD34+, CD45+ kemik iliği kaynaklı kök hücre konsantrasyonları belirlenmiştir. Tam kan örnekleri kan alımından sonra 6 saat içerisinde işleme alınmıştır. Örnekler fikoeritrin ile konjuge edilmiş anti-CD45 ve anti- CD34 monoklonal antikoları (Beckton Dickinson) ile 40° C'de 15 dakika boyuca boyandıktan sonra amonyum klorid ile liseye uğratılmıştır. Santirifüj sonrası örnekler flowsitometri cihazı (Beckton Dickinson) ile analiz edilmiştir. CD34 (+) kök

hücre düzeyleri flowsitometrik analiz sonrası tüm beyaz kürelerin yüzdesi olarak saptanmıştır. CD34 (+) kök hücre yüzdeleri total beyaz küre sayısı ile çarpılarak CD34 (+) kök hücre sayısı hesaplanmıştır.

Bulgular

Çalışmaya; ilk kez akut miyokard enfarktüsü ile başvuran toplam 28 hasta alınmış olup; hastaların demografik ve klinik verileri Tablo 1'de belirtilmiştir.

Beyaz küre sayımları

Hastaların başvuru sırasındaki beyaz küre sayımı ortalaması (BK) 12150 ± 3376 / μ l iken, ortalama pik BK değeri 13187 ± 3690 / μ l olarak saptanmıştır ($p=0,001$). Ortalama bazal nötrofil değeri 8499 ± 3466 / μ l iken, pik nötrofil değeri ortalaması 9501 ± 3920 / μ l olarak saptanmıştır ($p=0,001$). Ortalama lenfosit

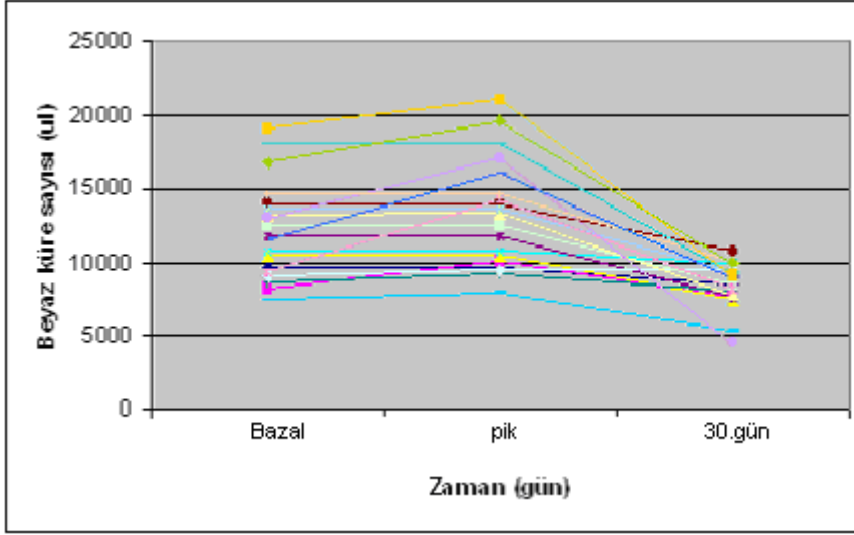
değeri başvuru sırasında 2568 ± 1289 / μ l iken; AMI seyri sırasındaki en düşük (dip) lenfosit değerleri ortalaması 2395 ± 1078 / μ l olarak tespit edilmiştir ($p=0,05$). Bir aylık izlem sonrasında bu değer 2189 ± 541 / μ l'ye kadar gerilemiştir. Hastaların başvuru sırasındaki beyaz küre ve nötrofil sayımları AMI'ın hastane sürecinde artış gösterirken; 30. günde bazal değerlere göre belirgin azalma saptanmıştır ($p=0,001$) (Şekil 1, 2).

Total beyaz küre sayıları ile kardiyak enzim düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmaz iken; bazal ve pik nötrofil düzeyleri ile CK-MB düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,538$, $p=0,03$ ve $r=0,457$, $p=0,01$). Bazal lenfosit sayımları, CK-MB ile güçlü ve troponin-I ile orta düzeyde negatif korele olarak saptanmıştır ($r=-0,668$, $p=0,001$ ve $r=-0,465$, $p=0,01$). Dip lenfosit düzeyleri de CK-MB ve troponin-I ile orta düzeyde negatif

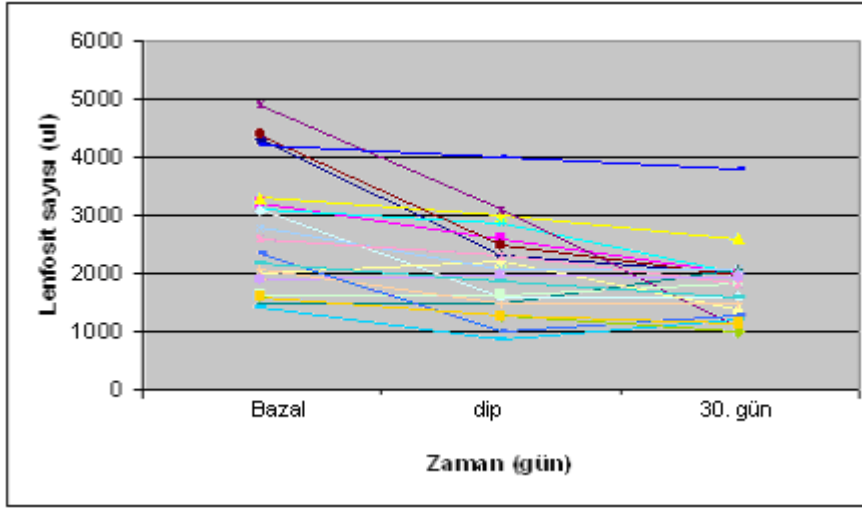
Tablo 1. Hastaların demografik, klinik özellikleri ve risk faktörleri

Veri adı	Sayı	Yüzde
Yaş (yıl)	56,3 \pm 11	-
Erkek/Kadın	22/6	%78/%22
Diabetes Mellitus	3	%10
Hipertansiyon	9	%32
Hiperlipidemi	4	%14
Sigara	20	%71
Aile Öyküsü	5	%18
BMI	26,2 \pm 6,38	-
Betabloker	2	%7
ACE inhibitörü / ARB	5	%18
Antiagregan	3	%10
Statin	0	%0
Killip klas I	25	%90
Killip klas II	3	%10
Sistolik kan basıncı (mmHg)	119 \pm 20	-
Bazal SVEF (%)	48 \pm 6,95	-
SVDSÇ (cm)	49 \pm 4,8	-
SVSSÇ(cm)	33 \pm 5,1	-
DHSİ bazal	1,59 \pm 0,32	-
Tek damar	5	%18
Çok damar	23	%82
Gensini skoru	52 \pm 21	-
Başvuru zamanı (saat)	4,1 \pm 1,9	-

BMI: Vücut kitle indeksi, ACE: Angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ARB: Angiotensin reseptör blokörü, SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
SVDSÇ: Sol ventrikül diastol sonu çapı, SVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı
DHSİ: Duvar hareket skor indeksi



Şekil 1. Zamana göre beyaz küre değişim grafiği



Şekil 2. Zamana göre lenfosit değişim grafiği

korele olarak saptanmıştır ($r=-0,4890$, $p=0,08$ ve $r=-0,420$, $p=0,01$) (Tablo 2).

Bazal ve pik BK ile ekokardiyografik parametreler arasında anlamlı düzeyde korelasyon saptanmamıştır. Hastaların semptom başlangıcından hastaneye başvurusuna kadar geçen ortalama süre $4,1\pm 1,9$ saat olmakla birlikte bazal nötrofil değerleri ile başvuru zamanı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,527$, $p=0,04$). Nötrofil değerleri ile SVEF arasında korelasyon saptanmazken; 30. gün DHSİ değerleri arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,532$, $p=0,01$). Bazal lenfosit düzeyleri ile DHSİ arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($r=-0,548$, $p=0,04$). Dip lenfosit düzeyleri ile SVEF arasında pozitif korelasyon saptanırken

DHSİ ile negatif korelasyon saptanmıştır ($r=0,403$, $p=0,03$ ve $r=-0,598$, $p=0,01$).

CRP düzeyleri ile SVEF ve 30. gün DHSİ değerleri arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,434$, $p=0,02$ ve $r=0,470$, $p=0,01$). Bazal nötrofil/lenfosit oranları ile zaman arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptanırken ($r=0,574$, $p=0,01$); bazal ve pik nötrofil/lenfosit oranları ile DHSİ 30. gün değerleri arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,428$, $p=0,02$ ve $r=0,374$, $p=0,05$). Yalnızca bazal ve pik lenfosit değerleri başvuru sırasındaki DHSİ ile negatif korele bulunmuştur ($r=-0,430$, $p=0,02$ ve $r=-0,417$, $p=0,02$) (Tablo 3).

Tablo 2. Beyaz küre düzeylerinin laboratuvar parametreleri ile korelasyonu

	CKMB (ng/ml)		Troponin I (ng/ml)		CRP (mg/dl)	
	r	p değeri	r	p değeri	r	p değeri
Bazal nötrofil (µl)	0,538	0,03	-	-	-	-
Pik nötrofil (µl)	0,457	0,01	-	-	-	-
Bazal lenfosit (µl)	-0,668	0,001	-0,465	0,01	-	-
Dip lenfosit (µl)	-0,489	0,008	-0,420	0,01	-	-

CKMB: Kreatinin kinaz, CRP: C-reaktif protein, BK: Beyaz küre sayımı
(-) ile belirtilen hücrelerde istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır

Tablo 3. Beyaz küre düzeylerinin ekokardiyografik ve klinik parametreler ile korelasyonu

	SVEF 30		DHSİ		DHSİ 30		Başvuru zamanı	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Bazal nötrofil (µl)	-	-	-	-	0,532	0,01	0,527	0,04
Pik nötrofil (µl)	-	-	-	-	0,374	0,05	-	-
Bazal lenfosit (µl)	-	-	-0,430	0,02	-0,548	0,04	-0,449	0,01
Dip lenfosit (µl)	0,403	0,03	-0,417	0,02	-0,598	0,01	-	-
Nötrofil/lenfosit bazal	-	-	-	-	0,428	0,02	0,574	0,01
Nötrofil/lenfosit pik	-	-	-	-	0,374	0,05	-	-

BK: Beyaz küre sayımı, SVEF 30: Otuzuncu gün sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
DHSİ: Duvar hareket skor indeksi, DHSİ 30: Otuzuncu gün duvar hareket skor indeksi
CRP: C-reaktif protein. (-) ile belirtilen hücrelerde istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır

CD34 (+) kök hücre sayımları

CD34 (+) kök hücrelerin toplam beyaz küre sayımına oranı başvuru sırasında $0,03 \pm 0,02$ iken birinci ayda $0,04 \pm 0,017$ olarak saptanmıştır ($p=0,05$). CD34 (+) kök hücreler sayı olarak değerlendirildiğinde ise başvuru sırasında ortalama değer 369 ± 244 /µl iken onuncu günde $368,5 \pm 126$ /µl, otuzuncu günde ise 335 ± 170 /µl olarak saptanmıştır ($p=0,750$). CD34 (+) kök hücre sayı ve yüzdeleri ile kardiyak enzim düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. CD34 (+) kök hücre sayı ve yüzdeleri ile DHSİ'deki değişim arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır ($r=-0,562$, $p=0,008$ ve $r=-0,532$, $p=0,01$). CD34 (+) kök hücre sayı ve yüzdeleri ile SVEF'deki değişim arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,585$, $p=0,005$ ve $r=0,438$, $p=0,04$) (Tablo 4). CD34 (+) kök hücre sayıları ile bazal BK, bazal ve pik nötrofil sayımları arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($r=-0,476$, $p=0,029$).

Tartışma

Çalışmamızda özellikle lenfosit düzeylerinin; kardiyak enzimler, LVEF, DHSİ gibi ekokardiyografik parametreler ileri derecede

korele olduğu bulunmuştur [17-20]. Hastaların, başvuru sırasındaki beyaz küre ve nötrofil sayımları AMI sırasında artış gösterirken; 30. günde normal düzeylere dönmüştür. Yapılan çalışmalarda da; AMI sonrası nötrofil düzeylerinin başarılı reperfüzyon ile düşüşe geçtiği görülmektedir [21]. Çalışmamızda nötrofil düzeylerinden farklı olarak; lenfosit düzeylerinin, AMI seyrinde düşüş gösterdiği ve bu düşüşün 30. gün ölçümlerinde de sebat ettiği görülmüştür. Lenfosit düzeylerindeki azalma; stres sırasındaki kortizol yanıtının; lenfositlerin tüm beyaz küreler içindeki rölaf konsantrasyonunu azaltmasına bağlanmaktadır [22, 23]. AMI seyri sırasında CD4/CD8 T lenfosit oranı ters dönmektedir. Lenfopeni ile birlikte bu oranın uzun süre ters dönmüş olarak sebat etmesi; olumsuz sonuçlar ile ilişkilidir [24, 25]. Zira CD4 (+) T lenfositler immün sistemi dolayısıyla inflamasyonu tetikler iken; CD8 lenfositler baskılayıcı rol oynamaktadırlar. Ayrıca; akut miyokard infarktüsü ve ani kardiyak ölüm gelişen hastalarda aktive t-lenfosit infiltratlarının infarkt ve perienfarkt bölge ile infarktla ilişkili arterlerin duvarlarında birikimi daha önce gösterilmiştir [26, 27]. ST segment elevasyonsuz MI geçiren hastalarda da periferik lenfositlerin aşırı aktive

Tablo 4. CD34 düzeylerinin ekokardiyografik parametreler ve zaman ile korelasyonu

	SVEF değişim		DHSİ değişim		Başvuru zamanı	
	r	p değeri	r	p değeri	r	p değeri
CD34 yüzdesi (%)	0,438	0,04	-0,532	0,01	-	-
CD34 sayısı (µl)	0,585	0,005	-0,562	0,008	-	-

SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, DHSİ: Duvar hareket skor indeksi
(-) ile belirtilen hücrelerde istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır

olarak plak rüptürüne katkıda bulunduğu ve artmış programlanmış hücre ölümüne maruz kalarak sayılarının azaldığı saptanmıştır [28, 29]. Lenfopeni aracılıklı immünsüpresyonun görüldüğü edinilmiş immün yetmezlik sendromu, posttransplant immün yetmezlik sendromu gibi hastalıklarda; CD4 (+) T lenfositlerde düşüşle birlikte artmış bir aterosklerotik süreç görülmektedir [30]. Lenfopeni düzeyleri sebep ya da sonuç olsun; karşımıza önemli bir risk faktörü olarak ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızda, beyaz küre alt grup sayımlarının LVEF ve DHSİ'de toparlanma ile ilişkili olduğu görülmektedir. Total beyaz küre sayımı ile enzimatik miyokard nekroz markerları (troponin, CK-MB) arasında ilişki saptanmazken; nötrofil ve lenfosit gibi alt gruplar ile yüksek düzeyde ilişki saptanmıştır. Çalışmamızda; kardiyak enzimler ile en belirgin korelasyon lenfosit düzeyleri ile saptanmıştır. Lenfosit düzeylerinin nötrofiller gibi başarılı reperfüzyon sonrası hemen normal düzeylere dönmediği görülmektedir. Ayrıca çalışmamızda; dip lenfosit düzeylerinin hem bazal hem de 30. gün SVEF ve DHSİ ile korele olduğu görülmektedir. Yapılan benzer çalışmalarda, akut miyokard infarktüsü seyrinde; düşük CD4/CD8 lenfosit oranı ve düşük CD4 hücre sayımlarının düşük ejeksiyon fraksiyonu ve yüksek kardiyak enzim düzeyleri, artmış tekrarlayan infarktüs ve ölüm ile ilişkili olduğu görülmektedir [31, 32].

Nötrofillerin ömürleri saatlerle sınırlı olmakla birlikte her bireyde benzer şekilde non-spesifik bir immün yanıt oluşturmaktadırlar. Lenfositler ise daha uzun süreler yaşayan hücrelerdir ve her biri patojene spesifik olarak baştan kodlanmışlardır [33]. Ayrıca lenfositler vücudun inflamasyona yanıtını düzenleyen temel hücrelerdir ve diğer inflamatuvar hücreleri (nötrofiller, monositler) salgıladıkları sitokinler ile hasarlı bölgeye çekmektedirler.

Çalışmamızda saptadığımız üzere; lenfosit düzeylerindeki değişikliklerin hem bir ay

boyunca sebat etmesi hem de diğer beyaz küre alt gruplarına göre AMI sonrası sol ventriküler fonksiyonel toparlanma ile daha yüksek derecede korelasyon saptanması özellikle ilgi çekicidir. Bulgularımız; beyaz küre alt gruplarından özellikle lenfosit sayımlarının akut miyokard infarktüsü seyrinde kardiyak enzim düzeyleri ve ekokardiyografik parametreler ile korele sonuçlar verdiğini göstermektedir. Tüm bu çalışmalardaki bulgular ile birlikte bizim verilerimiz; lenfositlerin AMI seyrinde aktif rollerinin olduğunu ve lenfopeni düzeylerinin biyomarker olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda ayrıca akut MI seyri sırasında; CD34 (+) kök hücre sayı ve yüzdelere, kardiyak enzim düzeyleri ve ekokardiyografik parametreler ile ilişkisi incelenmiştir. CD34 (+) kök hücre düzeylerinin bazal ve 30. gün ekokardiyografik parametreler ve bu parametrelerdeki düzelme ile ilişkili olduğu görülmüştür. Koroner arter hastalığı olan bireylerde; risk faktörlerine bağlı olarak; normal kontrollere göre periferik kanda kök hücre sayılarının daha düşük ve fonksiyonlarının daha azalmış olduğu saptanmıştır [34]. Miyokard infarktüsü gibi akut durumlarda ise miyositler ve koroner dolaşım ile birlikte infarkt alanındaki kök hücreler de kaybedilmektedir [35].

Çalışmamızda bazal ile 10. gün arasında CD34 (+) kök hücrelerin düzeylerinde yüzde olarak artış izlenirken; 10. günde total beyaz küre sayısındaki azalmayla birlikte, CD34 (+) kök hücre sayılarında göreceli bir düşüş izlenmiştir. Buna bağlı olarak bazal ile 10 ve 30.gün sayımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Kök hücre sayımları arasında; istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmaması, çalışmamızdaki denek sayısının yetersiz olmasına veya pik değerlerin seyrek örnekleme bağlı olarak atlanmış olmasına bağlı olabilir. Yine de; CD 34 (+) kök hücre düzeyleri, SVEF'deki değişim ve DHSİ'deki değişim ile korele olarak saptanmıştır.

Benzer şekilde başka bir çalışmada ejeksiyon fraksiyonu %40'in altında olanlarda; CD34 pozitif kök hücre sayısının anlamlı derecede azaldığı saptanmıştır [36].

Çalışmamızda akut koroner sendrom seyri sırasında CD34 (+) kök hücre düzeylerinin SVEF toparlanması ile korele olduğu bulunmuştur ancak CD34 (+) kök hücreler ile nekroz markerları olan kardiyak enzim düzeyleri arasında herhangi bir bağıntı saptanamamıştır.

Sonuç olarak, akut miyokard infarktüsü sırasında bakılan, periferik kandaki kök hücre sayımları sol ventrikül fonksiyonlarında ekokardiyografik düzelmelerin belirteci olarak ortaya çıkmaktadır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

- Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126. <https://doi.org/10.1056/NEJM199901143400207>
- Shah PK. New insights into the pathogenesis and prevention of acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 1997;79:17-23. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(97\)00381-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(97)00381-0)
- Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993;69:377-381. <https://doi.org/10.1136/hrt.69.5.377>
- Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-2850. <https://doi.org/10.1161/01.cir.91.11.2844>
- Nijm J, Wikby A, Tompa A, Olsson AG, Jonasson L. Circulating Levels of proinflammatory cytokines and neutrophil-platelet aggregates in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;95:452-456. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.10.009>
- Lee CD, Folsom AR, Nieto FJ, Chambless LE, Shahar E, Wolfe DA. White blood cell count and incidence of coronary heart disease and ischemic stroke and mortality from cardiovascular disease in African-american and White men and women: atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol* 2001;154:758-764. <https://doi.org/10.1093/aje/154.8.758>
- Brown DW, Giles WH, Croft JB. White blood cell count: an independent predictor of coronary heart disease mortality among a national cohort. *J Clin Epidemiol* 2001;54:316-322. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(00\)00296-1](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(00)00296-1)
- Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharrett AR, Chambless LE. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation* 1997;96:1102-1108. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.4.1102>
- Prentice RL, Szatrowski TP, Fujikura T, Kato H, Mason MW, Hamilton HH. Leukocyte counts and coronary heart disease in a Japanese cohort. *Am J Epidemiol* 1982;116:496-509. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a113434>
- Olivares R, Ducimetiere P, Claude JR. Monocyte count: a risk factor for coronary heart disease? *Am J Epidemiol* 1993;137:49-53. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a116601>
- Takahashi T, Kalka C, Masuda H, et al. Ischemia- and cytokine-induced mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells for neovascularization. *Nat Med* 1999;5:434-438. <https://doi.org/10.1038/7434>
- Leone AM, Rutella S, Bonanno G, et al. Mobilization of bone marrow-derived stem cells after myocardial infarction and left ventricular function. *Eur Heart J* 2005;26:1196-1204. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi164>
- Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined: a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502-1513. <https://doi.org/10.1053/euhj.2000.2305>
- Van de WF, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:28-66. [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(02\)00618-8](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(02)00618-8)
- Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-367. [https://doi.org/10.1016/s0894-7317\(89\)80014-8](https://doi.org/10.1016/s0894-7317(89)80014-8)
- Sullivan DR, Marwick TH, Freedman SB. A new method of scoring coronary angiograms to reflect extent of coronary atherosclerosis and improve correlation with major risk factors. *Am Heart J* 1990;119:1262-1267. [https://doi.org/10.1016/s0002-8703\(05\)80173-5](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(05)80173-5)
- Shinozaki K, Tamura A, Watanabe T, et al. Significance of neutrophil counts after reperfusion therapy inpatients with a first anterior wall acute myocardial infarction. *Circ J* 2005;69:526-529. <https://doi.org/10.1253/circj.69.526>

18. Takahashi T, Hiasa Y, Ohara Y, et al. Relationship of admission neutrophil count to microvascular injury, left ventricular dilation, and long-term outcome in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circ J* 2008;72:867-872. <https://doi.org/10.1253/circj.72.867>
19. Mariani M, Fetiveau R, Rossetti E, et al. Significance of total and differential leucocytes count in patients with acute myocardial infarction treated with primary coronary angioplasty. *Eur Heart J* 2006;27:2511-2515. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl191>
20. Núñez J, Núñez E, Bodí V, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008;101:747-752. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.11.004>
21. Wong CK, French JK, Gao W, White HD. Relationship between initial white blood cell counts, stage of acute myocardial infarction evolution at presentation, and incidence of Thrombolysis In Myocardial Infarction-3 flow after streptokinase. *Am Heart J* 2003;145:95-102. <https://doi.org/10.1067/mhj.2003.64>
22. Thomson SP, McMahon LJ, Nugent CA. Endogenous cortisol: a regulator of the number of lymphocytes in peripheral blood. *Clin Immunol Immunopathol* 1980;17:506-514. [https://doi.org/10.1016/0090-1229\(80\)90146-4](https://doi.org/10.1016/0090-1229(80)90146-4)
23. Ommen SR, Hodge DO, Rodeheffer RJ, McGregor CGA, Thomson SP, Gibbons RJ. Predictive power of the relative lymphocyte concentration in patients with advanced heart failure. *Circulation* 1998;97:19-22. <https://doi.org/10.1161/01.cir.97.1.19>
24. Widmer A, Linka AZ, Attenhofer Jost CH, et al. Mechanical complications after myocardial infarction reliably predicted using Creactive protein levels and lymphocytopenia. *Cardiology* 2003;99:25-31. <https://doi.org/10.1159/000068448>
25. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:138-150. <https://doi.org/10.1056/NEJMra021333>
26. Abbate A, Bussani R, Liuzzo G, et al. Sudden coronary death, fatal acute myocardial infarction and widespread coronary and myocardial inflammation. *Heart* 2008;94:737-742. <https://doi.org/10.1136/hrt.2007.115329>
27. Spagnoli LG, Bonanno E, Mauriello A, et al. Multicentric inflammation in epicardial coronary arteries of patients dying of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1579-1588. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02376-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02376-8)
28. Pasqui AL, Di Renzo M, Bova G, et al. Lymphocyte apoptosis in non-ST segment elevation acute myocardial infarction. *Ann Ital Med Int* 2003;18:154-161.
29. Bossowska A, Bossowski A, Galar B. Analysis of apoptotic markers Fas/FasL (CD95/CD95L) expression on the lymphocytes in patients with acute coronary syndrome. *Kardiol Pol* 2007;65:883-889.
30. Ducloux D, Challier B, Saas P, Tiberghien P, Chalopin JM. CD4 cell lymphopenia and atherosclerosis in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:767-772. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000048718.43419.44>
31. Blum A, Sclarovsky S, Rehavia E, Shohat B. Levels of T-lymphocyte subpopulations, interleukin-1 beta, and soluble interleukin-2 receptor in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1994;27:1226-1230. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(94\)90040-x](https://doi.org/10.1016/0002-8703(94)90040-x)
32. Al Ahmad RS, Mahafzah AM, Al Mousa EN. Immunological changes in acute myocardial infarction. *Saudi Med J* 2004;25:923-928.
33. Goronzy JJ, Weyand CM. Immunosuppression in atherosclerosis. *Circulation* 2006;114:1901-1904. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.656751>
34. Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, et al. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circ Res* 2001;89:1-7.
35. Asahara T, Masuda H, Takahashi T, et al. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ Res* 1999;85:221-228. <https://doi.org/10.1161/01.res.85.3.221>
36. Wojakowski W, Tendera M, Zebzda A, et al. Mobilization of CD34(+), CD117(+), CXCR4(+), c-met(+) stem cells is correlated with left ventricular ejection fraction and plasma NT-proBNP levels in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27:283-289. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi628>

Etik kurul onayı: Bu çalışmanın etik kurul izni, Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07/07/2008 tarihinde alınmıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

H.T. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamıştır. Ö.T ve H.T. teoriyi geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini Ö.T. ve H.T. yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü Ö.T. tarafından yazılmış, H.T. tarafından gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. T.D. çalışmanın istatistiklerinin yapılması ve sonuçların yorumlanması konusunda görev almıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Ekstra korporeal dolaşım da pulsatil ve non-pulsatil akım formlarının postoperatif seyir üzerine etkisi

Postoperative clinical course of pulsatile and non-pulsatile blood flow during extracorporeal circulation

Mehmet Aykulteli, Taner Değirmenci, Ünal Açık el

Gönderilme tarihi:02.11.2021

Kabul tarihi:06.12.2021

Öz

Amaç: Çalışmamızda, kardiyak cerrahide uygulanan ekstra korporeal dolaşım yöntemleri olan pulsatil (p) ve nonpulsatil (np) akım formlarının ameliyat sonrası hemodinami, laboratuvar değerleri, hastanede kalış süresi, mortalite ve morbidite üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza 96 (%55,2)'sı erkek 78 (%44,8)'i kadın olmak üzere toplam 174 hasta alındı. Hastalar nonpulsatil (Grup I) ve pulsatil (Grup II) şekilde iki gruba ayrıldı. Çalışmamızda kros klemp süresi de uzun olan pulsatil grupta perfüzyonun bozulma belirteçleri olan kan gazı laktat ve AST düzeyleri çalışıldı.

Bulgular: Çalışmamızda pulsatil grupta perfüzyonun bozulma belirteçleri olan kan gazı laktat ve AST düzeylerinde artış saptandı. Pulsatil akımlı KPB'de nonpulsatil uygulamaya göre kros klemp süresi ve KPB süresinde uzamanın, doku hipoperfüzyonunun, hastanede yatış süresinin daha fazla olduğu saptandı.

Sonuç: Kros klemp ve KPB sürelerindeki uzama genellikle yapılan cerrahi işlemin tipi, zorluğu ve hastanın özellikleri ile ilişkili olup bu uzama cerrahi işlemi uygulayan hekimin, uzun sürmesi olası olan veya postoperatif komplikasyon beklentisi daha fazla olan hastalarda pulsatil çalışma tercihi nedeniyledir. Bu çalışmada pulsatile farkının bu duruma yol açması beklenmeyen bir durum olarak düşünülmüştür. KPB süresinin azaltılması ve pulsatil akımın seçilmiş uygun hastalarda yapılacak geniş çaplı, prospektif ve randomize çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: By-pass, ekstra korporeal dolaşım, nonpulsatil perfüzyon, pulsatil perfüzyon.

Aykulteli M, Değirmenci T, Açık el Ü. Ekstra korporeal dolaşım da pulsatil ve non-pulsatil akım formlarının postoperatif seyir üzerine etkisi. Pam Tıp Derg 2022;15:159-167.

Abstract

Purpose: In our study, we aimed to investigate the effects of extracorporeal circulation with pulsatile and nonpulsatile (np) flow forms on the hemodynamics, laboratory results, hospital stay, mortality and morbidity rates of cardiac surgery.

Materials and methods: A total of 174 patients were enrolled, 96 (%55.2) of whom were male and 78 (%44.8) were female. The patients were divided into two groups, nonpulsatile (Group I) and pulsatile (Group II).

Results: In our study, blood gas lactate and AST levels, which are indicators of perfusion deterioration in the pulsatile group. In pulsatile perfusion CPB, the duration of cross-clamp, tissue hypoperfusion, and hospital stays were found to be higher than nonpulsatile CPB.

Conclusion: We think that this increase in the markers of perfusion deterioration in the pulsatile group is related to the cross clamp and the duration of the pump, which are prolonged from the pulsatile difference. The prolongation of clamp and pump time is usually related to the type of surgical procedure, the difficulty, and the characteristics of the patient, and this is the preferred reason for the pulsatile operation of the physician performing the surgical procedure in patients who are likely to have a long or long postoperative complication. In this study, it was considered unexpected that the difference in pulsatility caused this situation. There is a need to reduce the duration of CPB and to have large, prospective and randomized studies of pulsatile currents in selected eligible patients.

Key words: Bypass, extra corporeal circulation, nonpulsatile perfusion, pulsatile perfusion.

Aykulteli M, Degirmenci T, Acıkel U. Postoperative clinical course of pulsatile and non-pulsatile blood flow during extracorporeal circulation. Pam Med J 2022;15:159-167.

Mehmet Aykulteli, Perfüzyonist, Denizli Özel Sağlık Hastanesi, Kalp-Damar Cerrahisi Kliniği, Denizli, Türkiye, e-posta: maykulteli@hotmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-5051-5606>)

Taner Değirmenci, Uzm. Dr. Denizli Özel Sağlık Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Denizli, Türkiye, e-posta: Taner75@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-6810-9710>) (Sorumlu Yazar)

Ünal Açık el, Prof. Dr. Denizli Özel Sağlık Hastanesi, Kalp-Damar Cerrahisi Kliniği, Denizli, Türkiye, e-posta: maykulteli@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-3474-0176>)

Giriş

Ekstra korporeal dolaşım yöntemi pulsatil veya nonpulsatil şekilde uygulanabilmektedir. Normal kardiyak dolaşım pulsatil iken nonpulsatil akım formu ile uygulanan ekstra korporeal dolaşımın daha az fizyolojik olarak görülmektedir. Bu nedenle diğer akım formu olan pulsatil akımın kardiyak fizyolojiye daha uygun dolaşım tekniği olduğu düşünülmüştür [1, 2].

Bu çalışmada, pulsatil ve nonpulsatil ekstra korporeal dolaşım (KPB) sırasındaki kan gazı değerleri (pH, Laktat, Hematokrit), ekstra korporeal dolaşım ve postoperatif dönemdeki idrar çıkışları, ameliyat sonrasında intraaortik balon kullanım gereksinimi, yoğun bakımda kalış süresi, yoğun bakımdaki kanama durumu, postoperatif dönemdeki organ hasarı (AST, ALT, Kreatin, Üre, Hemoglobin, Hematokrit, PLT sonuç değerleri) ve enfeksiyon gelişimi ve inflamasyon (Sedimentasyon) belirteçleri üzerine etkileri ile hastanede toplam kalış süreleri arasında ilişkinin araştırılması planlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Çalışmamız Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği'nde Mayıs 2015-Mayıs 2017 tarihleri arasında ekstra korporeal sistemle açık kalp cerrahisi uygulanmış hasta grubu retrospektif veri analizlerine dayalı olarak taranmıştır.

Çalışmaya alınma kriterleri:

Ekstra korporeal Dolaşım sistemi ile yapılan açık kalp ameliyatları.

18 yaş ve üzeri hastalar.

Kros klemp süresi 60 dk. ve üzeri hastalar.

Ejeksiyon Fraksiyonu (EF) değeri %40 ve üzeri hastalar.

Çalışmadan dışlama kriterleri:

Daha önce açık kalp ameliyatı olan hastalar.

Renal yetmezlik tanısı konmuş hastalar.

KOAH tanısı konmuş hastalar.

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) değeri %40'ın altında olan hastalar.

kstrakorporeal dolaşım sistemi kullanılmayan hastalar.

ostoperatif dönemde ilk 12 saat içinde eksitus olan hastalar.

Acil koroner arter bypass greft (CABG) uygulanan hastalar.

Alkolizm ve madde bağımlılığı olanlar.

Cerrahi işlem

Anestezi indüksiyonundan KPB'ye geçene kadar 10 ml/kg Ringer Laktat solüsyonu kullanıldı. Sternotomi yapıldı, gerekli damar greftinin ve/veya kalp kapağının hazırlanmasından sonra, aort ve sağ atrium kanülasyonu ve KPB'ye girmek üzere 300 U/kg heparin uygulanarak antikoagülasyon sağlandı; 150 U/kg heparin de KPB prime sıvısına eklendi. ACT değerlerinin 400 saniyenin üzerine çıkması sağlandı. KPB'ye son verilir kanüller çekilinceye kadar, 30 dakika aralıklar ile ACT değerleri kontrol edildi, gerektiğinde ek heparin dozları uygulandı. Cerrahi olarak çıkan aorta arteriyel ve sağ atriuma venöz kanüller yerleştirildi. Kalp kasının korumasını sağlamak ve kardiyak arrest oluşturmak için aortik kros klemp konuldu. Aort köküne yerleştirilen kanülden başlangıçta antegrad, devamında koroner sinüse yerleştirilen retrograd perfüzyon kanülünden devamlı izotermik kan kardiyoplejisi gönderildi. Kardiyopleji, KPB rezervuarından alınan kana ilk 1000 ml için KCl 30 mEq, NaHCO₃ 10 mEq, MgSO₄ 6 mEq dozlarında eklenerek 10 ml/kg antegrad, devamında her 1000 ml için KCl 3 mEq, NaHCO₃ 5 mEq, MgSO₄ 3 mEq dozlarında eklenerek retrograd yoldan aortik kros klemp açılana kadar kullanıldı.

Kardiyopulmoner bypass'ın özellikleri

KPB'de roller pompa cihazı kullanıldı (Stocker-Shiley S3® Roller Pump 10600 Heart Pump, Sorin Group GMBH, Germany). KPB'de kan akım hızı 2-2,4 L/m²/dakika olarak sağlandı. Ortalama arter basıncı 60-80 mmHg arasında tutuldu. Yeterli anesteziye rağmen kan basıncı yüksek olduğunda vazodilatator (perlinganit), düşük olduğunda vazopressör (efedrin) ilaçlar kullanıldı. KPB sırasında hastanın hematokrit değerinin %25-28 aralığında olması hedeflendi.

Bulgular

Çalışmamızdaki en yaşlı hastanın 85 yaşında, en genç hastanın ise 20 yaşında olduğu gözlemlendi. Hasta gruplarının cinsiyetleri ve yaşları arasında istatistiksel açıdan anlamlı

fark saptanmadı (sırasıyla; $p=0,285$, $p=0,441$) (Tablo 1).

Çalışmamızdaki hastaların preoperatif LVEF ortalama değeri %55 saptanmış olup Grup I'deki hastaların ortalama LVEF değeri %52,5 ve Grup II'deki hastaların ortalama LVEF değeri ise %60 olarak saptandı. Pulsatil gruptaki hastaların LVEF değeri nonpulsatil gruptaki hastalardan anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı ($p=0,001$).

Nonpulsatil gruptaki hastaların ortalama kros klemp süresi 66 dakika iken pulsatil gruptaki hastaların ortalama kros klemp süresi ise 69 dakika olarak bulundu. Pulsatil gruptaki hastaların ortalama kros klemp süresi nonpulsatil gruptaki hastalardan anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0,001$).

Hastaların operasyon sırasında ortalama 100 dakika (dk.) KPB sistemine bağlı kaldığı gözlemlendi. Bu süre nonpulsatil grupta 92 dk. iken pulsatil grupta 108 dk. olarak saptandı ve nonpulsatil gruptaki hastaların ortalama KPB

süresinin pulsatil gruba göre anlamlı kısa olduğu gözlemlendi ve istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,001$) (Tablo 1).

Hastaların yoğun bakımda kalma sürelerinin ortalaması 1 gün olarak bulunmakla birlikte nonpulsatil gruptaki hastalarda pulsatif gruptakilere oranla artmış olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel açıdan zayıf derece anlamlı saptandı ($p=0,032$). Hastaların toplam hastanede kalma süreleri değerlendirildiğinde ise en uzun ve en kısa süre hastanede kalan hastaların sırası ile 14 gün ve 5 gün süre ile nonpulsatil grupta yer aldığı ve pulsatil gruba göre hastanede kalış süresinin istatistiksel açıdan anlamlı derecede uzun olduğu saptandı ($p=0,003$) (Tablo 1).

Hastaların aldıkları kalp hastalığı tanıları ve uygulanan açık kalp cerrahilerinin dağılımı Tablo 2'de özetlenmiştir. En sık kalp hastalığı nonpulsatil gruptaki hastaların 43 (%45,7)'ünde, pulsatil gruptakilerin ise 55 (%68,8)'inde olmak üzere tüm hastaların 98 (%56,4)'ünde görülen koroner arter hastalığı (KAH) olarak bulundu.

Tablo 1. Hastaların demografik ve perioperatif genel özellikleri

	Nonpulsatil (Grup 1) (n=94)	Pulsatil (Grup 2) (n=80)	Toplam (n=174)	p değeri
	n (%)	n (%)	n (%)	
Cinsiyet				
Kadın	46 (48,94)	32 (40)	78 (44,8)	0,285
Erkek	48 (51,06)	48 (60)	96 (55,2)	
İntraortik balon kullanımı				
Yok	89 (94,7)	77 (96,3)	166 (95,4)	0,728
Var	5 (5,3)	3 (3,7)	8 (4,6)	
	Medyan (Min./Max.)	Medyan (Min./Max.)	Medyan (Min./Max.)	
Yaş	62,50 (22/85)	64 (20/82)	64 (20/85)	0,441
LVEF (%)	52,50 (40/70)	60 (45/70)	55 (40/70)	0,001
Kros klemp süresi	66 (60/78)	69 (61/100)	68 (60/100)	<0,001
KPB süresi	92 (76/125)	108 (83/144)	100 (76/144)	<0,001
Kanama	425 (200/750)	400 (200/1000)	400 (200/1000)	0,180
YB kalış süresi (Gün)	1 (1/3)	1 (1/3)	1 (1/3)	0,032
Hastanede kalış süresi (Gün)	8 (5/14)	8 (6/13)	8 (5/14)	0,003

Mann Whitney U Test (Monte Carlo) / Pearson Chi Square Test (Exact)

Min.: Minimum, Max.: Maximum, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu YB: Yoğun bakım

Tablo 2. Hastaların tanıları ve uygulanan ameliyatların dağılımı

Tanı	Nonpulsatil (Grup 1)		Pulsatil (Grup 2)		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Tanı						
AD	3	3,2	3	3,8	6	3,4
AD+AY	10	10,6	0	0,0	10	5,7
AY	7	7,4	3	3,8	10	5,7
AY+AD+MY	0	0,0	3	3,8	3	1,7
AY+MY	0	0,0	3	3,8	3	1,7
KAH	43	45,7	55	68,8	98	56,3
KAH+AD	8	8,5	0	0,0	8	4,6
MY	10	10,6	0	0,0	10	5,7
MY+MD	10	10,6	0	0,0	10	5,7
MY+MD+TY	3	3,2	3	3,8	6	3,4
MY+TY	0	0,0	10	12,5	10	5,7
Ameliyat						
AVR	20	21,3	6	7,5	26	14,9
AVR+MVR	0	0,0	6	7,5	6	3,4
CABGX1+AVR	8	8,5	0	0,0	8	4,6
CABGX3	3	3,2	0	0,0	3	1,7
CABGX3+AVR	0	0,0	3	3,8	3	1,7
CABGX4	6	6,4	15	18,8	21	12,1
CABGX5	28	29,8	16	20,0	44	25,3
CABGX6	6	6,4	21	26,3	27	15,5
MVR	20	21,3	0	0,0	20	11
MVR+TP	3	3,2	13	16,3	16	9,2

KAH: Koroner arter hastalığı, AD: Aort darlığı, AY: Aort yetmezliği, MD: Mitral darlık, MY: Mitral yetmezliği, TY: Triküspid yetmezliği, AVR: ortik kapak replasmanı, MVR: Mitral kapak replasmanı, TP: Triküspide De Vega anuloplasti, CABG: Koroner arter bypass greftleme, X1: 1 damar grefti, X2: 2 damar greftleme, X3: 3 damar greftleme, X4: 4 damar greftleme, X5: 5 damar greftleme, X6: 6 damar greftleme

Hastaların preoperatif ve postoperative dönemde ortalama kreatinin değerleri sırası ile 0,82 mg/dL ve 0,83 mg/dL olarak saptandı. Pulsatil gruptaki kreatinin değeri artışının nonpulsatil gruptandaha fazla olduğu ve bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptandı ($p=0,031$) (Tablo 3). Hastaların preoperatif ve postoperatif dönemde bakılan AST ortalama değerleri sırası ile 21 U/L ve 32 U/L olup postoperatif dönemde AST artış ortalaması ise 11 U/L olarak bulundu. Pulsatil grupta AST değeri artışının nonpulsatil gruptan daha fazla olduğu ve bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptandı ($p<0,001$) (Tablo 3).

Hastaların preoperatif ve postoperatif dönemde bakılan kan gazı parametrelerinden ortalama laktat değerlerinin sırası ile 0,7 mmol/L ve 1,2 mmol/L olduğu saptandı. Gruplar

arasında kan gazı laktat değerlerinin pulsatil grupta nonpulsatil gruba oranla anlamlı şekilde daha fazla arttığı gözlemlendi ($p<0,001$) (Tablo 3).

Hastaların preoperatif ve postoperatif dönemde hematolojik bulgularında olan değişimler yukarıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 4). Hastaların preoperatif ve postoperatif dönemde bakılan hemoglobin (Hb) hematokrit (Htc) trombosit (Plt) sedimentasyon (ESR) değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,551$) (Tablo 4).

Tartışma

KPB sırasında pulsatil perfüzyon akımının etkinliğini değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır. Pulsatil perfüzyonun avantajları; SIRS gelişim riskini azaltma, bypass ilişkili

Tablo 3. Hastaların ameliyat öncesi ve sonrası biyokimyasal parametreleri

	Nonpulsatil (Grup 1) (n=94)	Pulsatil (Grup 2) (n=80)	Toplam (n=174)	p değeri (Gruplar arası)
Üre (mg/dL)				
Preoperatif	33 (16/63)	31,25 (16/116)	31,50 (16/116)	
Postoperatif	37,80 (7,20/82)	36 (17,30/72)	36,70 (7,20/82)	
Değişim	4,40 (40/-23,80)	2,20 (28/-53)	4 (40/-53)	0,563
p değeri (Grup içi)	0,005	0,007	<0,001	
Kreatinin (mg/dL)				
Preoperatif	0,84 (0,56/4,28)	0,74 (0,36/1,39)	0,82 (0,36/4,28)	
Postoperatif	0,80 (0,52/4,90)	0,90 (0,57/1,69)	0,83 (0,52/4,90)	
Değişim	0,03 (-2,31/1,52)	0,16 (-0,50/0,24)	0,02 (2,31/-1,52)	0,031
p değeri (Grup içi)	0,405	0,038	0,499	
AST(U/L)				
Preoperatif	21 (10/69)	20,50 (10/71)	21 (10/71)	
Postoperatif	32 (14/116)	32 (16/130)	32 (14/130)	
Değişim	9 (47/30)	13 (103/-6)	11 (103/-30)	0,024
p değeri (Grup içi)	<0,001	<0,001	<0,001	
ALT (U/L)				
Preoperatif	15,50 (8/44)	15 (8/66)	15 (8/66)	
Postoperatif	15 (6/70)	17 (9/87)	17 (6/87)	
Değişim	2 (35/-5)	2 (71/-24)	2 (71/24)	0,307
p değeri (Grup içi)	0,001	0,001	<0,001	
	Medyan (Min./Max.)	Medyan (Min./Max.)	Medyan (Min./Max.)	
pH				
Preoperatif	7,42 (7,38/7,48)	7,42 (7,36/7,49)	7,42 (7,36/7,49)	
Postoperatif	7,42 (7,32/7,52)	7,43 (7,40/7,50)	7,42 (7,32/7,52)	
Değişim	-0,02 (-0,14/0,12)	-0,01 (-0,09/0,07)	-0,02 (-0,14/0,12)	0,647
p değeri (Grup içi)	0,042	0,004	<0,001	
Laktat				
Preoperatif	0,70 (0,40/1,80)	0,65 (0,40/2,10)	0,70 (0,40/2,10)	
Postoperatif	1,20 (0,50/2,20)	1 (0,60/1,80)	1,20 (0,50/2,20)	
Değişim	0,60 (1,40/-0,20)	0,30 (1,40/-0,40)	0,40 (1,40/-0,40)	<0,001
p değeri (Grup içi)	<0,001	<0,001	<0,001	
İdrar (cc)				
Preoperatif	750 (150/1,200)	1,150 (400/2,100)	850 (150/2,100)	
Postoperatif	4.200 (1,900/7,600)	4,525 (2,000/7,200)	4,500 (1,900/7,600)	
Değişim	3,600 (6,500/800)	3,675 (6,400/0)	3,600 (6,500/0)	0,699
p değeri (Grup içi)	<0,001	<0,001	<0,001	

Mann Whitney U Test (Monte Carlo) / Wilcoxon Signed Ranks Test (Monte Carlo)
Min.: Minimum, Max.: Maximum

Tablo 4. Hastaların operasyon öncesi ve sonrasında hematolojik parametreler

	Nonpulsatil (Grup 1) (n=94)	Pulsatil (Grup 2) (n=80)	Toplam (n=174)	p değeri (Gruplar arası)
Hemoglobin (Hb) (g/dL)				
Preoperatif	13,15 (9,90/15,20)	13 (8,70/16,10)	13,05 (8,70/16,10)	
Postoperatif	11 (7,70/14,70)	11,70 (9/14)	11,20 (7,70/14,70)	
Değişim	2,10 (-2/4,80)	1,90 (-3,40/4,60)	1,90 (-3,40/4,80)	0,551
p değeri (Grup içi)	<0,001	<0,001	<0,001	
Hematokrit (Htc) (%)				
Preoperatif	36,80 (29/47)	38,50 (24,90/49,90)	38,30 (24,90/49,90)	
Postoperatif	32,10 (24,30/44)	32,70 (27,50/41,20)	32,40 (24,30/44)	
Değişim	5,20 (-3,30/14,70)	7 (-11,40/14,80)	5,60 (-11,40/14,80)	0,954
p değeri (Grup içi)	<0,001	<0,001	<0,001	
Trombosit (Plt) (x10⁹/L)				
Preoperatif	240 (122/390)	250 (146/369)	241 (122/390)	
Postoperatif	222,50 (98/405)	233,50 (145/391)	224,50 (98/405)	
Değişim	-32 (191/-187)	-9 (109/-224)	-9 (191/-224)	0,737
p değeri (Grup içi)	0,049	0,218	0,023	
Sedimentasyon (mm/saat)				
Preoperatif	22 (4/52)	15 (2/67)	18 (2/67)	
Postoperatif	54 (12/84)	44 (12/72)	45 (12/84)	
Değişim	26 (63/-20)	24 (50/-23)	26 (63/-23)	0,864
p değeri (Grup içi)	<0,001	<0,001	<0,001	

Mann Whitney U Test(Monte Carlo) / Wilcoxon Signed Ranks Test(Monte Carlo)
Min.: Minimum, Max.: Maximum

endokrin cevabın azaltılması ve organların (beyin, kalp ve böbrekler başta olmak üzere) dolaşımının dah iyi korunması, azalmış inotrop tedavi ihtiyacı, daha iyi miyokard fonksiyonu, daha iyi idrar çıkışı ve postoperatif laktat düzeylerinde azalma sayılabilir [3-6]. Dezavantajları arasında ise artmış hemoliz riski ve hava mikroembolisinde nonpulsatil forma göre artış gözlenmesidir [7, 8]. Çalışmamızda beklenenin aksine pulsatil ve nonpulsatil akım uygulanan hasta gruplarında hemolizi düşündürecek bulgu saptanmadı.

Araştırmacılar arasında nonpulsatil perfüzyon şeklinin artmış periferik vasküler dirence neden olduğu, bu direncin pulsatil perfüzyon şeklinde daha düşük olduğu ve fizyolojiye yakın olduğu genel kabul görmektedir. Pulsatil perfüzyonun kullanımı ile artmış periferik vasküler direncin

zararlı sonuçlarının en aza indirilebileceği düşünülmektedir [9, 10]. Ayrıca pulsatil perfüzyonun sol ventrikül ard yükünü azalttığı ve koroner arterlerin dolaşımı için daha uygun olduğu gösterilmiştir [11]. Fakat yeni geliştirilen bu KPB'lerin perioperatif dönemde fizyolojiye optimal şekilde uyarlanması amacı ile yapılan çalışmalar oldukça az sayıdadır.

KPB sırasında kanın yabancı yüzeyle teması, hemodilüsyon, hipotermi ve nonpulsatil kan akımı gibi renal disfonksiyona yol açabilecek birçok patofizyolojik mekanizma bulunmaktadır. Non pulsatil perfüzyon renin sentezini artırması sonucunda sistemik vasküler direnci artırarak renal kanlanmanın bozulmasına ve böbreklerin diğer organlardan göre daha fazla hasar görmesine neden olur [10, 12]. Pulsatil gruptaki hastaların ortalama kros klemp ve KPB süresi

nonpulsatil gruptaki hastalardan anlamlı şekilde yüksek bulundu. Ayrıca pulsatil perfüzyon uygulanan hastaların kreatinin değerlerinde anlamlı artış saptanması kros klemp sürelerinin nonpulsatil gruba göre daha uzun süreli olması ile ilişkili düşünülmüş olup literatür ile uyum içindedir [13, 14].

Bazı çalışmalarda pulsatil akımın organ kan akımı düzenlenmesi açısından nonpulsatil akım formuna göre daha yararlı olmadığı ayrıca hemolize yol açtığı görüşleri mevcuttur [15]. Ancak son zamanlardaki çalışmalarda pulsatil perfüzyon ile kanın şekilli elemanlarının daha iyi korunduğu belirlenmiştir [16]. Bu çalışmada iki grup arasında hemolizi düşündürecek şekilde Hb ve Htc düşüşü izlenmedi.

Non-pulsatil akım ile kıyaslandığı zaman, KPB akım hızları ve arteriyel basınçları benzer olduğunda pulsatil akımın daha yüksek hemodinamik enerji seviyesine ulaştığı ve böylelikle hayati organlarda daha iyi bölgesel ve genel kan akımına yol açabileceği belirtilmiştir [6]. Pulsatil akımın açık kalp cerrahisi uygulamalarında kardiyak, renal ve pulmoner fonksiyonların korunmasını artırarak mortalite ve morbiditeyi azalttığını gösteren yayınlar bulunmaktadır [17].

KPB sırasında klemp ve KPB sürelerindeki uzama genellikle yapılan cerrahi işlemin tipi, zorluğu ve hastanın özellikleri ile ilişkili olup pulsatile farkının bu duruma yol açması beklenmeyen bir durumdur. Bazı yazarlar nonpulsatil perfüzyonun hidrolik (akım) enerjisindeki azalmaların periferik vasküler direnci artırabileceğini belirtmiştir. Bu durum küçük arterioller ve prekapiller sfinkterlerin mikrosirkülasyonunda bozulmaya yol açmaktadır. Bunu sonucunda kapiller düzeyinde iskemi oluşmakta, asidoz ve laktat artışı olmaktadır. Ayrıca kros klempten ayrılan kalbin artmış ard yüke karşı çalışması da bu durumu daha da kötüleştirebilmektedir [18, 19]. Ayrıca yapılan birçok çalışmada KPB sırasında artmış laktat düzeylerinin çocuk ve erişkin hastalardaki mortalite ve morbidite için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir [19, 20]. Yapılan bir çalışmada ise nonpulsatil perfüzyon uygulanan hastalarda doku oksijenlenmesinde azalma ve laktat düzeylerinde anlamlı artış olduğu gösterilmiştir [21]. Çalışmamızda ise kros klemp süresi uzun olan pulsatil grupta perfüzyonun bozulma belirteçleri olan kan gazı laktat ve

AST düzeylerinde nonpulsatil perfüzyon grubuna göre anlamlı şekilde yükselme izlenmiştir. Pulsatil grupta perfüzyonun bozulma belirteçlerindeki bu artışın pulsatile farkından çok uzayan kros klemp ve KPB süresi ile ilişkili olduğu kanısındayız.

Cislaghi ve ark. [22] 5123 hasta takipli büyük çalışmada EF < %30 olan hastalarda 2,2 kat daha fazla ventilasyon süresinin uzadığını saptamışlardır. Argenziano ve ark. [23] ise 2,4 kat daha fazla oranda düşük EF'lu olguların yoğun bakımda kaldıklarını göstermiştir. Önceki çalışmalarda düşük EF'nuna ek olarak kötü kardiyak fonksiyonlara işaret eden intra aortik balon pompası kullanılması, inotrop desteğinin 24 saattten fazla devam etmesi gibi diğer faktörlerde uzamış ventilasyon süresini ve yoğun bakımda kalış süresini tahmin etmede kullanılmıştır. Mounsey ve ark. [24] hem yoğun bakım (24 saat) hemde hastanede kalış süresine (7 gün) göre grupları incelemiş ve iyi LV fonksiyonları olanlarda daha az hastane yatağına ihtiyaç olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızdaki hastaların preoperatif LVEF ortalama değeri %55 saptandı ve pulsatil gruptaki hastaların LVEF değeri nonpulsatil gruptaki hastalardan anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlemlendi. Pulsatil grupta LVEF düzeyinin normal seviyelerde olmasının; artmış kreatinin, AST değerleri, uzamış klemp ve KPB sürelerine rağmen hastanede yatış sürelerinin nonpulsatil gruba benzer sürede olmasına katkıda bulunabileceği düşünülmüştür.

Hastalarımızın daha uzun zaman takip kayıtlarının olmaması bu çalışmanın kısıtlıkları arasında sayılabilir ancak kısa dönem sonuçlar bile gelecek çalışmalar için yol gösterici olabilir.

Özetle, pulsatil akım ile uygulanan KBP'de nonpulsatil uygulamaya göre klemp ve KPB süresinde uzama, artmış doku hipoperfüzyon bulgularında artış saptanırken hastane ve yoğun bakımlarda yatış sürelerinin nonpulsatil grupta biraz daha uzun olduğu görülmüştür. KPB süresinin kısalması ile birlikte pulsatil akım formunun olumlu özelliklerinin ön plana çıkabileceğini düşünmekteyiz. Seçilmiş uygun hastalarda pulsatil perfüzyon sisteminin kullanıldığı geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

- Lindberg H, Svennevig JL, Lilleaasen P, Vatne K. Pulsatile vs. non-pulsatile flow during cardiopulmonary bypass. A comparison of early postoperative changes. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;18:195-201. <https://doi.org/10.3109/14017438409109891>
- Tovedal T, Thelin S, Lennmyr F. Cerebral oxygen saturation during pulsatile and non-pulsatile cardiopulmonary bypass in patients with carotid stenosis. *Perfusion* 2016;31:72-77. <https://doi.org/10.1177/0267659115586280>
- Sezai A, Shiono M, Nakata K, et al. Effects of pulsatile CPB on interleukin-8 and endothelin-1 levels. *Artif Organs*. 2005;29:708-713. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1594.2005.29112.x>
- Murkin JM, Farrar JK, Tweed WA, McKenzie FN, Guiraudon G. Cerebral autoregulation and flow/metabolism coupling during cardiopulmonary bypass: the influence of PaCO₂. *Anesth Analg* 1987;66:825-382.
- Tarcan O, Ozatik MA, Kale A, et al. Comparison of pulsatile and non-pulsatile cardiopulmonary bypass in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Monit* 2004;10:294-299.
- Zhao J, Liu JP, Feng Z, Liu Y, Li S, Long C. Clinical application of pulsatile perfusion during cardiopulmonary bypass in pediatric heart surgery. *ASAIO J* 2009;55:300-303. <https://doi.org/10.1097/MAT.0b013e318197c5bc>
- Schreiner RS, Rider AR, Myers JW, et al. Microemboli detection and classification by innovative ultrasound technology during simulated neonatal cardiopulmonary bypass at different flow rates, perfusion modes, and perfusate temperatures. *ASAIO J* 2008;54:316-324. <https://doi.org/10.1097/MAT.0b013e31816ecfff>
- Nilsson J, Algotsson L, Höglund P, Lührs C, Brandt J. EuroSCORE predicts intensive care unit stay and costs of open heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1528-1534. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.04.06>
- Hattori T, Khan MMH, Colman RW, Edmunds LHJ. Plasma tissue factor plus activated peripheral mononuclear cells activate factors VII and X in cardiac surgical wounds. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:707-713. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.05.040>
- Taylor KM, Brannan JJ, Bain WH, Caves PK, Morton IJ. Role of angiotensin II in the development of peripheral vasoconstriction during cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Res* 1979;13:269-273. <https://doi.org/10.1093/cvr/13.5.269>
- Potger KC, McMillan D, Ambrose M. Air transmission comparison of the affinity fusion oxygenator with an integrated arterial filter to the affinity nt oxygenator with a separate arterial filter. *J Extra Corpor Technol* 2014;46:229-238.
- Karim HMR, Yunus M, Saikia MK, Kalita JP, Mandal M. Incidence and progression of cardiac surgery-associated acute kidney injury and its relationship with bypass and cross clamp time. *Ann Card Anaesth* 2017;20:22-27. <https://doi.org/10.4103/0971-9784.197823>
- Ramakrishna H, Gutsche JT, Evans AS, et al. The year in cardiothoracic and vascular anesthesia: selected highlights from 2015. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016;30:1-9. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2015.09.012>
- Massoudy P, Wagner S, Thielmann M, et al. Coronary artery bypass surgery and acute kidney injury--impact of the off-pump technique. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2853-2860. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn153>
- Goto M, Kudoh K, Minami S, et al. The renin-angiotensin-aldosterone system and hematologic changes during pulsatile and nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *Artif Organs* 1993;17:318-322. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1594.1993.tb00587.x>
- Taylor KM, Bain WH, Maxted KJ, Hutton MM, McNab WY, Caves PK. Comparative studies of pulsatile and nonpulsatile flow during cardiopulmonary bypass. I. Pulsatile system employed and its hematologic effects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;75:569-573.
- Jabbari A, Banihashem N, Alijanpour E, Vafaey HR, Alereza H, Rabiee SM. Serum lactate as a prognostic factor in coronary artery bypass graft operation by on pump method. *Caspian J Intern Med* 2013;4:662-666.
- Macha M, Yamazaki K, Gordon LM, et al. The vaso-regulatory role of endothelium derived nitric oxide during pulsatile cardiopulmonary bypass. *ASAIO J* 1996;42:800-804. <https://doi.org/10.1097/00002480-199609000-00101>
- Munoz R, Laussen PC, Palacio G, Zienko L, Piercey G, Wessel DL. Changes in whole blood lactate levels during cardiopulmonary bypass for surgery for congenital cardiac disease: an early indicator of morbidity and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:155-162. [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(00\)70231-5](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(00)70231-5)
- Alghamdi AA, Latter DA. Pulsatile versus nonpulsatile cardiopulmonary bypass flow: an evidence-based approach. *J Card Surg* 2006;21:347-354. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8191.2006.00269.x>
- Tatsumi E, Miyazaki K, Toda K, et al. Influence of non pulsatile systemic circulation on tissue blood flow and oxygen metabolism. *ASAIO J* 1996;42:757-762. <https://doi.org/10.1097/00002480-199609000-00091>

22. Cislaghi F, Condemi AM, Corona A. Predictors of prolonged mechanical ventilation in a cohort of 5123 cardiac surgical patients. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26:396-403. <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e3283232c69>
23. Argenziano M, Spotnitz HM, Whang W, Bigger JT Jr, Parides M, Rose EA. Risk stratification for coronary bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction: analysis of the coronary artery bypass grafting patch trial database. *Circulation* 1999;100:119-124. https://doi.org/10.1161/01.cir.100.suppl_2.ii-119
24. Mounsey JP, Griffith MJ, Heavside DW, Brown AH, Reid DS. Determinants of the length of stay in intensive care and in hospital after coronary artery surgery. *Br Heart J* 1995;73:92-98. <https://doi.org/10.1136/hrt.73.1.92>

Etik kurul onayı: Çalışma, Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 06.06.2017 tarih ve 60116787-020/12006 sayılı kararı ile onay alınmıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

M.A. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. M.A. ve Ü.A. teoriyi geliştirmiş ve gereç-yöntem bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini M.A., T.D. ve H.T. yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü M.A. tarafından yazılmış, Ü.A. tarafından gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. T.D. Çalışmanın istatistiklerinin yapılması ve sonuçların yorumlanması konusunda görev almıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Spinal disrafizimli çocuklarda üriner sistem bulgularının değerlendirilmesi

Evaluation of urinary system findings in children with spinal dysraphism

Tülay Becerir, İlknur Girişgen, Selçuk Yüksel

Gönderilme tarihi:06.12.2021

Kabul tarihi:13.12.2021

Öz

Amaç: Bu çalışmada Pamukkale Üniversitesi Çocuk Nefroloji Kliniği'nde 'spinal disrafizm' nedeniyle izlenen çocuk hastaların üriner sistem bulgularının retrospektif olarak değerlendirilerek, böbrek hasarı sıklığı ve olası risk faktörlerini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Ocak 2014 ile Ağustos 2021 tarihleri arasında 'spinal disrafizme bağlı nörojen mesane' tanısı ile izlenen çocuk hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, temiz aralıklı katater (TAK) tedavisi alıp almadığı, alıyorsa başlanma zamanı ve son kontroldeki üriner sistem ultrasonografi bulguları (hidronefroz ve mesane duvar kalınlığı), vezikoureteral reflü (VUR) varlığı, Dimerkaptosüksinik asit (DMSA) sintigrafisi bulguları, Shwartz'a göre tahmini glomeruler filtrasyon hızı (eGFR) düzeyleri kayıt edildi.

Bulgular: Çalışmaya 17 erkek, 27 kız olmak üzere toplam 44 hasta dahil edildi. Ortalama yaş $7,2\pm 4,2$ yaş olarak bulundu. Çocukların 20'si (%45,5) 5 yıldan uzun süredir takip edilmekteydi. Olgular arasında meningomyelosele (%88,6) en çok saptanan defekt olarak bulundu. Spinal disrafizme yönelik operasyon geçirmeyen sadece 2 hasta vardı. Olguların yaklaşık %90'ı 1 yaşından önce opere edilmişti. Hastaların yaklaşık %40'ında DMSA sintigrafide böbrekte hasar, %52'sinde hidronefroz, yaklaşık %16'sında ise eGFR'nin düşük olduğunu saptandı. Ürodinami bulgularında 18 (%40,9) hastada yüksek basınçlı mesane (mesane basıncı >40 cmH²O), 11 (%25) hastada arefleks mesane, 13 (%29,5) hastada normal ürodinami bulguları vardı. Onbeş (%34,1) hastada VUR vardı. Operasyon zamanı, TAK başlama yaşı ve gergin kord gelişimi ile böbrekte hasarlanma arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Sonuç: Spinal disrafizm hastalarının ürolojik problemlerinin yönetiminde temel hedef üst üriner sistemin korunmasıdır. Bu hastalarda ürolojik problemlerin erken tanınip tedavilerin başlanması yönünde öneriler olsa da halen bu hastaların yönetimi tartışmalı ve zordur.

Anahtar kelimeler: Spinal disrafizm, nörojen mesane, çocuk, meningomyelosele.

Becerir T, Girişgen İ, Yüksel S. Spinal disrafizimli çocuklarda üriner sistem bulgularının değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2022;15:169-174.

Abstract

Purpose: It was aimed to evaluate the frequency of kidney damage and possible risk factors by retrospectively evaluating the urinary system findings of pediatric patients followed up for 'spinal dysraphism' in Pamukkale University Pediatric Nephrology Clinic.

Materials and methods: The data of pediatric patients who were followed up with the diagnosis of neurogenic bladder due to spinal dysraphism between January 2014 and August 2021 were evaluated retrospectively. Demographic and clinical characteristics of the patients, whether they received clean intermittent catheter (CIC) treatment, if so, when to start and at the last follow-up, urinary system ultrasound findings (hydronephrosis and bladder wall thickness), presence of vesicoureteral reflux (VUR), dimercaptosuccinic acid scintigraphy findings, Glomerular filtration rate (eGFR) levels according to Shwartz were recorded.

Results: A total of 44 patients, 17 male and 27 female, were included in the study. The mean age was 7.2 ± 4.2 years. Twenty (45.5%) of the children were followed for more than 5 years. Among the cases, meningomyelocoele (88.6%) was found to be the most common defect. There were only 2 patients who did not undergo surgery for spinal dysraphism. Approximately 90% of the cases were operated before 1 year of age. Approximately 40% of the patients were found to have kidney damage on DMSA scintigraphy, 52% had hydronephrosis, and approximately 16% had low eGFR. In urodynamic findings, 18 (40.9%) patients had high pressure bladder (bladder pressure >40 cmH²O), 11 (25%) patients had areflex bladder, 13 (29.5%) patients had normal urodynamic findings. Fifteen (34.1%) patients had VUR. There was no significant relationship between operation time, age at onset of CIC, tethered cord development and kidney damage.

Conclusion: The main goal in the management of urological problems in patients with spinal dysraphism is the protection of the upper urinary tract. Although there are suggestions for early diagnosis and treatment of urological problems in these patients, the management of these patients is still controversial and difficult.

Tülay Becerir, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: tulaybecerir@gmail.com (https://orcid.org/0000-0001-6277-1458) (Sorumlu Yazar)

İlknur Girişgen, Doç. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: igirisgen78@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0003-2617-4466)

Selçuk Yüksel, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji ve Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: selcukyuksele.nephrology@gmail.com (https://orcid.org/0000-0001-9415-1640)

Key words: Spinal dysraphism, neurogenic bladder, child, meningomyelocele.

Becerir T, Girişgen İ, Yüksel S. Evaluation of urinary system findings in children with spinal dysraphism. Pam Med J 2022;15:169-174.

Giriş

Spinal disrafizm ektodermal, mezodermal ve nöroektodermal dokuların anormal gelişiminden kaynaklanan konjenital omurga ve omurilik kusurları grubuna verilen genel terimdir. Bu genel terim, spina bifida (SB) occulta, meningosel, meningomyelosele (MMS), lipomyelomeningosel ve sakral agenezisi (SA) içerir. Klinik olarak en önemlisi, embriyonik gelişim sırasında spinal nöral tüpün kapanmadığı meningomyelosedir. Dünya çapında yaklaşık 1000 doğumda 1 oranında görülen MMS, en yaygın konjenital malformasyonlardan biridir [1]. Türkiye'deki görülme sıklığı bölgelere göre binde 3-5,8 arasında değişmektedir [2]. Spinal disrafizimli hastalarda mesane, bağırsak, bilişsel ve nöromüsküloskeletal sistem fonksiyonlarında çeşitli derecelerde bozukluk oluşur ve hastalar bu sistemlerdeki bozukluklara bağlı semptomlar ile karşımıza gelir [1].

Spinal disrafizme bağlı mesanenin depolama ve boşaltma fonksiyonundaki yetersizlik kronik böbrek hastalığı gelişimine neden olur. Bu durum bu hastaların uzun dönem takiplerinde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Bu nedenle spinal disrafizme bağlı nörojen mesanenin yönetiminde temel hedef böbrek fonksiyonlarını korumaktır [3-5]. Bu çalışmada Pamukkale Üniversitesi Çocuk Nefroloji Kliniği'nde 'spinal disrafizm' nedeniyle izlenen çocuk hastaların üriner sistem bulgularının retrospektif olarak değerlendirilerek, böbrek hasarı sıklığı ve olası risk faktörlerini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Pamukkale Üniversitesi Çocuk Nefroloji Kliniği'nde Ocak 2014 ile Ağustos 2021 tarihleri arasında izlenen ve 'spinal disrafizm' tanısı olan hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaşı cinsiyeti, hangi defekte sahip olduğu, defektin seviyesi, spinal disrafizme yönelik opere olup olmadığı, opere oldu ise operasyon zamanı, izlemde gergin kord gelişip gelişmediği, ürodinami bulguları ve temiz aralıklı katater (TAK) tedavisi alıp almadığı, alıyorsa başlanma zamanı, 1 veya daha fazla ateşli idrar yolu enfeksiyonu (İYE)

geçirme öyküsü ve son kontroldeki üriner sistem ultrasonografi (USG) bulguları (hidronefroz ve mesane duvar kalınlığı), vezikoureteral reflü (VUR) varlığı, Dimerkaptosüksinik asit (DMSA) sintigrafi bulguları, Shwartz'a göre tahmini glomeruler filtrasyon hızı (eGFR) (Shwartz formülü; $eGFR (mL/min/1,73m^2) = \text{boy uzunluğu (santimetre)} / \text{Serum kreatinin (mg/dL)} \times 0,413$) düzeyleri kayıt edildi. eGFR <90 mL/min/1,73 m² olması eGFR'de azalma olarak kabul edildi. Veriler SPSS 21.0 programında analiz edildi. Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı.

Bulgular

Çalışmaya 17 erkek, 27 kız olmak üzere toplam 44 hasta dahil edildi. Ortalama yaş 7,2±4,2 yaş olarak bulundu. Çocukların 20'si (%45,5) 5 yıldan uzun süredir takip edilmekteydi. Bir yıldan az takip süresi olan 3 (%6,8) hasta vardı. Olgular arasında meningomyelosele (%88,6) en çok saptanan defekt olarak bulundu. Spinal disrafizme yönelik operasyon geçirmeyen sadece 2 hasta vardı. Olguların yaklaşık %90'ı 1 yaşından önce opere edilmişti. Anne karnında opere edilen hasta yoktu. Altı hastanın spinal disrafizme yönelik spinal görüntüleme tetkik sonuçlarına ulaşamadı. Spinal görüntüleme sonuçlarına göre %55,3 hastada L1-L2 ve üstü seviye yerleşimli, %47,7 hastada L3-L4 ve altı yerleşimli spinal disrafizm defekti vardı. İzlemde 28 hastanın (%68,3) sekonder gergin kord gelişmesi sebebiyle opere olduğu saptandı. Çalışma zaman diliminde 36 hasta TAK yaparken, 8 hasta TAK yapmamaktaydı (Tablo 1).

Hastaların son kontrollerindeki görüntüleme tetkikleri incelendi. USG bulgularında 23'ünde (%52,3) hidronefroz, 15'inde (%34,1) mesanede duvar kalınlığı (boş mesane >5 mm, dolu mesane >3 mm) ve/veya trabekülasyon olduğu saptandı. On hastanın DMSA sintigrafi görüntülemesi, 2 hastanın ürodinami çekimi gerçekleştirilememiştir. DMSA sintigrafisi çekilen 34 hastanın 18'inde DMSA sintigrafide hasar (diferansiye böbrek fonksiyonlarında azalma

(<%45) ve/veya renal kortikal hipoaktivite, böbrekte hacim kaybı, kontraksiyon, kama şeklinde bozukluk ve düzensizlikler) mevcuttu. Ürodinami bulgularında 18 (%40,9) hastada yüksek basınçlı mesane (mesane basıncı >40 cmH²O), 11 (%25) hastada arefleks mesane, 13 (%29,5) hastada normal ürodinami bulguları vardı (Tablo 2). Onbeş (%34,1) hastada VUR, 15 (%34,1) hastada ateşli İYE öyküsü vardı. VUR ve ateşli İYE öyküsü ile DMSA sintigrafisinde hasar varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Hastaların takip süresi, gergin kord gelişimi, spinal disrafizme yönelik operasyon zamanı, ateşli İYE geçirme öyküsü ve TAK başlama yaşı ile üst üriner sistemde etkilenmesi (Hidronefroz ve DMSA sintigrafisinde renal hasar) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 3). Kırkdört hastanın 7'inde (%15,9) eGFR düşüktü. eGFR düşük olan ile normal

olan hastalar arasında takip süresi, gergin kord gelişimi, spinal disrafizme yönelik operasyon zamanı ve TAK başlama yaşı istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Tartışma

Spinal disrafizme bağlı ürolojik bulguların yönetiminde temel amaç üst üriner sistemi korumaktır [5]. Spinal disrafizmi olup ürolojik problemler açısından takipli çocukları değerlendirdiğimiz retrospektif bu çalışmamızda hastaların yaklaşık %40'ında DMSA sintigrafisinde böbrekte hasar, %52'sinde hidronefroz, yaklaşık %16'sında ise eGFR'nin düşük olduğunu saptadık.

MMS'li hastalarda enfeksiyon riskini azaltmak için olabildiğince erken opere etmek tercih edilir [6-8]. Ancak operasyon öncesi gerekli görüntülemelerin yapılması ve teknik

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Demografik veriler	n (%)
Erkek	17 (38,6)
Kız	27 (61,4)
Yaş ortalaması (yıl) ± sd	7,2±4,2
Takip süresi n	
<1 yıl	3 (6,8)
1-3 yıl	13 (29,5)
4-5 yıl	8 (18,2)
5 yıldan fazla	20 (45,5)
Spinal disrafizm tipi	
Meningomiyelosel	39 (88,6)
Diğerleri (meningosel, sipinabifida oculata, sakral agenezi)	5 (11,4)
Spinal disrafizm seviyesi	
Üst (L1, L2 ve üstü)	21 (55,3)
Alt (L3, L4 ve altı)	17 (47,7)
İzlemde gergin kord gelişimi	
Var	28 (63,6)
Yok	16 (36,4)
Spinal disrafizme yönelik operasyon zamanı	
ilk 72 saatte	13 (29,5)
3.gün- 1 ay arasında	12 (27,3)
1 ay-1 yıl arasında	14 (31,8)
1 yıldan sonra	3 (6,8)
operasyon olmayan	2 (4,5)

Tablo 2. Son kontrol ürolojik değerlendirme sonuçları

Görüntüleme yöntemi	n (%)
DMSA sintigrafisi	
Renal hasar var	18 (40,9)
Renal hasar yok	16 (36,4)
DMSA çekilmemiş	10 (22,4)
eGFR	
Normal	37 (84,1)
Düşük	7 (15,9)
Üriner sistem USG	
Hidronefroz var	23 (52,3)
Mesane etkilenme var (mesane duvar kalınlığı artışı veya trabekülasyon)	15 (34,1)
Ürodinami	
Mesane basıncı yüksek	18 (40,9)
Arefleks mesane	11 (25)
Normal ürodinami bulguları	13 (29,5)
Ürodinami yapılmamış	2 (4,5)
VUR	
Var n (%)	15 (34,1)
Yok n (%)	29 (65,9)

DMSA; Dimerkaptosüksinik asit, TAK; Temiz aralıklı kateterizasyon,
VUR; veziköüretal reflü, USG; ultrasonografi, eGFR; tahmini glomerüler filtrasyon hızı

Tablo 3. Üst üriner sistem hasarlanmasına etki eden risk faktörleri

	DMSA			USG		
	Renal hasar + n (%)	Renal hasar - n (%)	p	hidronefroz + n (%)	hidronefroz - n (%)	p
Takip süresi (yıl)						
<1 yıl	1 (5,6)	0		2 (8,7)	1 (4,8)	
1-3 yıl	6 (33,3)	2 (12,5)		4 (17,4)	9 (42,9)	
4-5 yıl	2 (11,1)	4 (25,0)		5 (21,7)	3 (14,3)	
> 5 yıl	9 (47,4)	10 (62,5)		12 (52,2)	8 (38,1)	
Toplam	18 (100)	16 (100)	0,30	23 (100)	21 (100)	0,32
Gergin kord gelişimi						
Var	11 (52,4)	10 (76,9)		13 (59,1)	15 (78,9)	
Yok	7 (38,9)	3 (23,1)		9 (40,9)	4 (21,1)	
Toplam	18 (100)	13 (100)	0,35	22 (100)	19 (100)	0,17
Spinal disrafizme yönelik operasyon zamanı						
ilk 72 saatte	4 (22,2)	4 (24,8)		7 (30,4)	6 (30,0)	
3.gün-1 ay arasında	4 (22,2)	6 (37,7)		7 (30,4)	5 (25,0)	
1 ay-1 yıl arasında	8 (44,4)	5 (31,2)		6 (26,1)	7 (53,8)	
1 yıldan sonra operasyon olmayan	1 (5,6)	1 (6,3)		2 (8,7)	1 (5,0)	
Toplam	18 (100)	16 (100)	0,73	23 (100)	20 (100)	0,96
TAK başlama yaşı						
1 yaş öncesi	2 (11,1)	3 (18,7)		4 (17,4)	5 (23,8)	
1-3 yaş arası	8 (44,5)	6 (37,7)		10 (43,5)	5 (23,8)	
3-5 yaş arası	2 (11,1)	4 (24,8)		2 (8,7)	4 (19,0)	
5 yaş ve sonrası	4 (22,2)	1 (6,3)		3 (13,0)	2 (9,4)	
Tak yapmıyor	2 (11,1)	2 (12,5)		4 (17,4)	4 (19,0)	
Toplam	18 (100)	16 (100)	0,58	23 (100)	21 (100)	0,54

TAK; Temiz aralıklı kateter

problemler nedeniyle pek çok merkezde bu süre çoğunlukla uzamaktadır. Çalışmamıza dahil edilen hastaların sadece %29'u ilk 72 saatten önce opere edilmişlerdi. Güncel çalışmalarda operasyon zamanının postnatal döneme kalmadan intrauterin (İU) dönemde yapılmasının nöromotor gelişim için faydalı olduğu bildirilmektedir [7-9]. Ancak aynı olumlu sonuç nefro-ürolojik gelişim için gösterilememiştir. Parizi ve ark. [7] tarafından yapılan çalışmada İU, postnatal ilk 1 yıl içinde ve 1 yıl sonrasında cerrahi yapılan 3 ayrı grup kıyaslanmış; gruplar arasında ürolojik bulgular açısından anlamlı fark saptamadıklarını bildirmişlerdir. Çalışmamızda İU cerrahi yapılan hasta yoktu. Postnatal cerrahi zamanlaması ile hidronefroz gelişimi, DMSA sintigrafisinde renal hasar varlığı ve eGFR düşüklüğü arasında anlamlı ilişki saptamadık. Literatür verileri ve çalışmamızın sonuçları erken dönemde yapılan cerrahi girişimin nefro-ürolojik seyir açısından fayda sağlamadığını düşündürmektedir.

Spinal disrafizmde ürolojik bozuklukların tedavisinde TAK uygulamasının önemli bir yeri vardır. Ancak TAK uygulamasından hangi hastanın fayda göreceği ve TAK'a başlanma zamanı tartışmalıdır [10-15]. Bazı yazarlara göre klinik bulguların ve üst üriner sistem USG bulgularının periyodik olarak yakın takip edilmesi klinik bozulma veya hidronefroz gelişmesi durumunda ürodinami yapılması ve TAK uygulamasına başlanması önerilmektedir. Klose ve ark. [11] 25 hastada VUR ve hidronefroz gelişikten sonra TAK başladığında %92 oranında hidronefroz ve VUR'da düzelme olduğunu bildirmişlerdir. Bazı yazarlara göre ise ürodinamide mesane basıncı yüksek olan hastaların üst üriner sistemde etkilenme açısından daha riskli olduğu, bu nedenle erken ve düzenli ürodinami yapılarak riskli gruptaki hastalara erken dönemde TAK başlanmalıdır [12]. DMSA sintigrafide skar gelişimini değerlendiren 3 ayrı çalışmada ise TAK başlama zamanını ile skar gelişimi arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı bildirilmiştir [13, 15-17]. Çalışmamızda TAK başlama yaşı ile hidronefroz ve DMSA sintigrafisinde renal hasar gelişimi açısından anlamlı ilişki saptamadık.

Spinal disrafizmde yönelik yapılan cerrahi sonrası hastalarda sekonder gergin kord gelişimi olabilmektedir [18]. Gergin kord gelişimi genellikle ürolojik ve nöro-ortopedik bulgularda bozulmaya yol açar. Tarcan ve ark. [19] 401 MMS

operasyonu yapılmış hastayı değerlendirdikleri çalışmada hastaların %14'ünde gergin kord geliştiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada gergin korda yönelik operasyon sonrası ürolojik bulgularda düzelme olduğu bildirilmiştir. Gergin kord operasyonunun özellikle cerrahi öncesi bozulan ürolojik semptomları olan hastalarda iyileşme sağlarken, ürolojik bulguları stabil olan hastaların bulgularında cerrahi sonrası değişiklik ya da iyileşme sağlamadığını bildiren yayınlarda mevcuttur [20, 21]. Çalışmamızda 28 (%63,6) hastada gergin kord geliştiği ve bu nedenle tekrar opere edildiği saptandı. Çalışmamız retrospektif olduğu için gergin kord operasyonu öncesi ve sonrası ürolojik bulguların kıyaslamasını yapamadık. Gergin kord gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında DMSA sintigrafisinde renal hasar gelişimi ve hidronefroz gelişimi açısından anlamlı fark olmadığını saptadık.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılıkları, retrospektif ve vaka sayısının az olmasıdır. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaklaşık %30'unun takip süresinin 3 yılın altında olması bu çalışmanın diğer bir kısıtlılığıdır.

Sonuç olarak, spinal disrafizmde ürolojik problemlerin erken tanınip tedavilerin başlanması yönünde öneriler olsa da bu hasta grubunun yönetimi tartışmalıdır. Ürolojik problemlerin yönetimi ve bu hastaların yaşam kalitesinin artırılması için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Copp AJ, Adzick NS, Chitty LS, Fletcher JM, Holmbeck GN, Shaw GM. Spina bifida. Nat Rev Dis Primers 2015;1:15007. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.7>
2. Tunçbilek E. Türkiye'deki yüksek nöral tüp defekti sıklığı ve önlemek için yapılabilecekler. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2004;47:79-84.
3. Le HK, Cardona Grau D, Chiang G. Evaluation and long-term management of neurogenic bladder in spinal dysraphism. Neoreviews 2019;20:711-724. <https://doi.org/10.1542/neo.20-12-e711>
4. Proesmans W. The neurogenic bladder: introducing four contributions. Pediatr Nephrol 2008;23:537-540. <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0768-3>
5. Cardona Grau D, Chiang G. Evaluation and lifetime management of the urinary tract in patients with myelomeningocele. Urol Clin North Am 2017;44:391-401. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2017.04.006>

6. Moldenhauer JS, Adzick NS. Fetal surgery for myelomeningocele: after the Management of Myelomeningocele Study (MOMS). *Semin Fetal Neonatal Med* 2017;22:360-366. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.08.004>
7. Parizi JLG, Leal da Cruz M, Andrade MC, et al. A comparative analysis of bladder pattern of patients who underwent in utero versus postnatal myelomeningocele repair. *J Urol* 2020;203:194-199. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000521>
8. Taşkapılıoğlu MÖ, Türedi B, Altunyuva O, Utanğaç MM, Balkan ME, Kılıç N. Retrospective analysis of early- and late-operated meningomyelocele patients. *Childs Nerv Syst* 2021;37:539-543. <https://doi.org/10.1007/s00381-020-04860-8>
9. Clayton DB, Tanaka ST, Trusler L, et al. Long-term urological impact of fetal myelomeningocele closure. *J Urol* 2011;186:1581-1585. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.04.005>
10. Snow Lisy DC, Yerkes EB, Cheng EY. Update on urological management of spina bifida from prenatal diagnosis to adulthood. *J Urol* 2015;194:288-296. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.03.107>
11. Klose AG, Sackett CK, Mesrobian HG. Management of children with myelodysplasia: urological alternatives. *J Urol* 1990;144:1446-1449. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)39763-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)39763-x)
12. Park JM, Bauer SB, Freeman MR, Peters CA. Oxybutynin chloride inhibits proliferation and suppresses gene expression in bladder smooth muscle cells. *J Urol* 1999;162:1110-1114. <https://doi.org/10.1097/00005392-199909000-00048>
13. Teichman JM, Scherz HC, Kim KD, Cho DH, Packer MG, Kaplan GW. An alternative approach to myelodysplasia management: aggressive observation and prompt intervention. *J Urol* 1994;152:807-811. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)32716-7](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)32716-7)
14. Girişgen İ, Yüksel S, Akbulut EE, Karcılı Yalçın K, Şenol H. Temiz aralıklı kateterizasyon yapan nörojen mesaneli hastalar ile normal mesaneli ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olan çocukların idrar kültürlerindeki mikroorganizma türleri ve antibiyotik direnç farkları. *Pam Tıp Derg* 2019;12:133-140. <https://doi.org/10.31362/patd.472717>
15. Hopps CV, Kropp KA. Preservation of renal function in children with myelomeningocele managed with basic newborn evaluation and close followup. *J Urol* 2003;169:305-308. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000040590.35948.bc>
16. Woo J, Palazzi K, Dwek J, Kaplan G, Chiang G. Early clean intermittent catheterization may not prevent dimercaptosuccinic acid renal scan abnormalities in children with spinal dysraphism. *J Pediatr Urol* 2014;10:274-277. <https://doi.org/10.1016/j.jpurol.2013.09.001>
17. Ab E, Dik P, Klijn AJ, van Gool JD, de Jong TPVM. Detrusor overactivity in spina bifida: how long does it need to be treated? *NeuroUrol Urodyn* 2004;23:685-688. <https://doi.org/10.1002/nau.20044>
18. Mehta VA, Bettegowda C, Ahmadi SA et al. Spinal cord tethering following myelomeningocele repair. *J Neurosurg Pediatr* 2010;6:498-505. <https://doi.org/10.3171/2010.8.PEDS09491>
19. Tarcan T, Onol FF, Ilker Y, Simsek F, Ozek M. Does surgical release of secondary spinal cord tethering improve the prognosis of neurogenic bladder in children with myelomeningocele? *J Urol* 2006;176:1601-1606. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.06.036>
20. Khoury A. Does surgery improve outcomes for secondary tethering of the spinal cord after myelomeningocele repair? *Nat Clin Pract Urol* 2007;4:418-419. <https://doi.org/10.1038/ncpuro0853>
21. Abrahamsson K, Olsson I, Sillén U. Urodynamic findings in children with myelomeningocele after untethering of the spinal cord. *J Urol* 2007;177:331-334. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.08.146>

Etik kurul onayı: Çalışma için, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 23.09.2021 tarih ve E.106852 sayılı karar ile onay alındı.

Yazarların makaleye olan katkıları

T.B. ve İ.G. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. T.B. teoriyi geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemiştir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini T.B. ve İ.G. yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü T. B. tarafından yazılmış, S.Y. gözden geçirmek için düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin kuruluş tarihçesi ve ilk 10 yıllık gelişimi

The establishment history of Pamukkale University Faculty of Medicine and its first 10 years development

Mehmet Demirci, Sibel Öner Yalçın

Gönderilme tarihi:27.10.2021

Kabul tarihi:20.12.2021

Öz

Amaç: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin kuruluş dönemini tarih anlatımına kazandırmak.

Gereç ve yöntem: Verileri toplamak için Pamukkale Üniversitesi Rektörlük, Tıp Fakültesi Dekanlık, yerel basın ve Milli Kütüphane arşivlerinden faydalanılmıştır. Ayrıca tıp fakültesi kuruluş yıllarında çalışan akademik ve idari personel ile röportajlar yapılmıştır.

Bulgular: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi 1987 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi'ne bağlı Denizli Tıp Fakültesi adıyla kurulmuş, 1992 yılında Pamukkale Üniversitesi'ne bağlanmıştır. Fakülte binası ve eğitim araştırma hastaneleri olarak başlangıçta kiralama yöntemiyle şehir merkezinde bulunan bazı binalar kullanmıştır. Tıp fakültesi bugünkü Kınıklı kampüsündeki binalara 2002 yılından itibaren taşınmaya başlamıştır.

Sonuç: Kurulduğu dönemde kendine ait fakülte binası ve eğitim araştırma hastanesi bulunmayan Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde zorluklar yaşanmıştır. Ancak 2002 yılında kendi kampüsündeki binalara kavuşmuştur. Kuruluş yıllarında karşılaşılan zorluklar akademik ve idari personelin özverili çabalarıyla aşılmış ve fakülte günümüze kadar gelmiştir.

Anahtar kelimeler: Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, tarihçe.

Demirci M, Öner Yalçın S. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin kuruluş tarihçesi ve ilk 10 yıllık gelişimi. Pam Tıp Derg 2022;15:175-185.

Abstract

Purpose: To bring the establishment period of Pamukkale University Faculty of Medicine into the narrative of history.

Materials and methods: Pamukkale University Rectorate, Faculty of Medicine Dean's Office, local press and National Library archives were used to collect the data. In addition, interviews were conducted with academic and administrative personnel working during the establishment years of the medical school.

Results: Pamukkale University Faculty of Medicine was established in 1987 under the name of Denizli Faculty of Medicine, affiliated to Dokuz Eylül University, and was affiliated to Pamukkale University in 1992. In the beginning, buildings in the city center were used as faculty buildings and training and research hospitals. Since 2002, the Faculty of Medicine has started to move to the buildings on the present Kınıklı campus.

Conclusion: Pamukkale University Faculty of Medicine, which did not have its own faculty building and training and research hospital at the time of its establishment, experienced some difficulties. However, in 2002 it gained the buildings on its own campus. The difficulties encountered in the foundation years were overcome with the devoted efforts of the academic and administrative staff and the faculty has survived to the present day.

Key words: Pamukkale University, Faculty of Medicine, history.

Demirci M, Oner Yalcin S. The establishment history of Pamukkale University Faculty of Medicine and its first 10 years development. Pam Med J 2022;15:175-185.

Giriş

Ülkemizde, çağdaş tıp eğitiminin 14 Mart 1827'de Tıphane-i Amire ve Cerrahane'nin kuruluşuyla başladığı kabul edilmektedir [1-3]. Bu tıp okulu özellikle, Osmanlı ordusunun sağlık ihtiyaçlarını karşılamak ve nitelikli sağlık personeli yetiştirmek amacıyla kurulmuş, 1933 "üniversite reformu" ile "İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi" adını almıştır [1, 2]. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin kuruluşunu 1945'de Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ve 1955'de Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin kuruluşu takip etmiştir. Anadolu'nun farklı illerinde, 1970'li yıllardan itibaren, kurulan fakültelerle, artan hekim ihtiyacı karşılanmaya çalışılmıştır [4]. Ama ülkemizde tıp fakültelerinin sayısındaki asıl artış 2000'li yıllardan sonra olmuştur. Günümüzde devlet ve vakıf üniversiteleri olmak üzere 130'un üzerinde tıp fakültesi bulunmaktadır [5].

Bir kurumun tarihini incelemek, kurumun gelişim süreçleri ile birlikte ülkenin gelişim süreçlerini de incelemektir [6]. Kurumların tarihi hayatın geneline ilişkin tecrübelerle doludur ve okurun geçmişe dikkatini çekmektedir [7]. Kurum tarihi çalışmaları, ilgili dönemde, ülkenin ve toplumun tarihini, farklı bir açıdan değerlendirmemizi sağlayarak, günün koşullarını daha iyi anlamamıza katkı sağlamaktadır. Ayrıca kurumun geçirdiği evrelerin bilinmesi öğrenciler ve çalışanların ortak değerleri ve kurumu benimsenmesi açısından da önemlidir [6, 7].

Bizim araştırma konumuz olan Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1987 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi'ne bağlı Denizli Tıp Fakültesi adıyla kurulmuş [8], 1992 yılında Pamukkale Üniversitesi'ne bağlanmıştır [9]. Günümüzde Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Denizli ili, Kınıklı yerleşkesinde 1467 öğrenci, 112 profesör, 55 doçent, 98 doktor öğretim üyesi, 3 öğretim görevlisi, yaklaşık 500 araştırma görevlisi ve 31 idari personel ile eğitim vermeye devam etmektedir [10]. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi Programları Değerlendirme ve Akreditasyon Derneği (TEPDAD) tarafından onaylanan mezuniyet öncesi tıp eğitimi akreditasyon koşullarını 2011 yılında karşılayan ilk sekiz fakülteden biridir [11].

Biz bu çalışmada Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin kuruluş dönemine ait

bilgileri genel bir çerçeve çizerek tıp tarihine kazandırmayı amaçladık. Bu tür çalışmalar tıp tarihinin kapsamını arttırmakta ve tarih anlatımına ilişkin eksik kalan parçaları tamamlamaktadır. Şüphesiz bu fakültenin kuruluşu birçok hikâyeyi de içermektedir. Ancak biz bu çalışmada resmi tarihçeyi akademik yazına kazandırmayı ve gelecek çalışmalar için bir zemin oluşturmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem

Bu araştırmanın yapılması için Pamukkale Üniversitesi Rektörlüğü ve Tıp Fakültesi Dekanlığı'ndan kurum arşivlerinin kullanımı için izinler ve Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (05.10.2021/18) onay alınmıştır. Fakültenin kuruluş dönemine ilişkin verilere ulaşabilmek amacıyla rektörlük ve dekanlık arşivleri incelenmiştir. Üniversitenin kendi yayınları olan "Önce Sağlık" dergisinin 2006-2015 yılları, Tıp Fakültesi Bülteni dergisinin 2000-2003 yılları ve "Pamukkale Üniversitesi Bülteni" dergisinin 1999-2016 yılları arasında yayınlanan sayıları incelenmiştir. Aynı amaçla yerel basın ve Milli Kütüphane arşivlerinden de faydalanılmıştır. Bu çalışmada özellikle Tıp Fakültesi'nin kuruluşunun ilk 10 yıllık ele alınmıştır. Ayrıca tıp fakültesi kuruluş dönemlerinde görev yapan bazı idari ve akademik personel ve eğitim gören tıp fakültesi öğrencileri ile röportajlar yapılmıştır.

Bulgular

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1987 yılında 3389 sayılı kanun ile Dokuz Eylül Üniversitesi'ne bağlı olarak "Denizli Tıp Fakültesi" adıyla kurulmuştur. Denizli Tıp Fakültesi, 1988-1989 eğitim öğretim yılından itibaren öğrenci almaya başlamış ancak, Denizli'de eğitim için yeterli şartlar henüz oluşmadığı için öğrencileri Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde eğitim görmüştür [12, 13]. Denizli Tıp Fakültesi'nin Pamukkale Üniversitesi'ne bağlanması 1992 yılında 3837 sayılı kanunla gerçekleşmiştir [9]. Tıp Fakültesi, Pamukkale Üniversitesi'ne bağlandıktan sonra da eğitim ve sağlık hizmeti verecek koşulları sağlayana kadar birkaç yıllık bir süreye ihtiyaç duymuştur. Pamukkale Üniversitesi yönetimi, henüz Tıp Fakültesi'ne ait bir bina olmamasına rağmen, 1993 yılı ortalarından itibaren, hemşire, tıbbi sekreter, laboratuvar teknisyeni, radyoloji

teknisyeni, tıbbi dökümantasyon memuru gibi tıp fakültesi kadrolarına alımlar yapmaya başlamıştır [14, 15]. Hatta bu dönemde Tıpta Uzmanlık Sınavı ile 31 asistan hekim de alınmıştır [12, 15].

Kadroya alınan tıp fakültesi personeline, Dokuz Eylül Üniversitesi'nden Pamukkale Üniversitesi'ne geçen, İnşaat Mühendisliği Fakültesi'ne ait binada birkaç oda tahsis edilmiş, görevleri sırasında faydalı olabilecek başta bilgisayar kursu olmak üzere çeşitli hizmet içi eğitimler verilmiştir. TUS ile gelen 31 asistan hekim ise uzmanlık eğitimlerini alabilecekleri başka üniversitelere gönderilmiştir [15]. Bu durum, 1993 yılının sonlarına, fakültenin ilk binası olan "Güneş Binası"nın faaliyete geçtiği döneme kadar böyle sürmüştür [12-17]. Ulaşılan belgelere göre üniversite ve fakülte yönetimi kurulduğu ilk yıllarda bina kiralama yöntemini sıklıkla tercih etmiştir [12-18].

Güneş Binası

Tıp Fakültesi'nin ilk binası günümüzde Kınıklı Kampüsü'ne çok yakın bir yerde beş katlı olan, "Güneş Öğrenci Yurdu" dur. Bu bina 1 Eylül 1993 tarihinde imzalanan bir sözleşme [17] ile üniversite yönetimi tarafından kiralanmış, yıl sonuna doğru tıp fakültesi buraya taşınmıştır [13-15,19]. Günümüzde hala "Güneş Binası" (Resim 1) [20] olarak bilinen ve öğrenci yurdu olarak kullanılan yapı, kiralandığı dönemde idari ve akademik birimlere ev sahipliği yapmıştır [13, 15, 17-19, 21, 22]. Bu dönemde idari personelin bir kısmı, kısa süreliğine, köklü üniversitelerin ilgili birimlerine gönderilmiş, hastane ve fakültenin işleyişi ile ilgili bilgi toplamaları ve deneyim edinmeleri istenmiştir [14, 15]. Güneş Binası, Tıp Fakültesi'nin ilk dekanlık binası olarak kullanılmıştır. Bunun yanı sıra eğitim ve araştırma hastanesi açılana kadar geçen sürede hastane ve poliklinik hizmetlerinin planlanması, hastane personelinin eğitilmesi, hasta dosyaları ve arşivlerinin oluşturulması burada gerçekleşmiştir [14, 15]. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne ait Eğitim ve Araştırma Hastanesi açılana kadar Güneş Binası'nda, kısa bir süre de olsa, ayaktan hastalar için poliklinik hizmeti verilmiştir [18, 23]. Güneş Binası'nda akademik ve idari birimlere ek olarak, laboratuvarlar, kütüphane, çamaşırhane, sterilizasyon birimleri, aktif eğitimin verildiği Probleme Dayalı Öğrenim odaları (Resim 2) [20], ve "Mediko-Sosyal Birimi" yer almıştır.

Temel bilimlere ait anabilim dallarının yanı sıra Adli Tıp, Halk Sağlığı gibi klinik bilimlere ait anabilim dalları da bu binada yer almıştır [18, 19, 21, 22].



Resim 1. Güneş Binası, 1998 [20]



Resim 2. Aktif Eğitimde ders ortamı (PDÖ), Güneş Binası, 17.04.2000 [20]

Tıp Fakültesi ancak 2000 yılının sonlarından itibaren, yavaş yavaş, bugün de kullanılan Tıp Fakültesi'nin morfoloji binasının tamamlanan kısımlarına taşınmaya başlamıştır [22] (Resim 3) [24]. Morfoloji binasının 2002 yılında hizmete açılmasıyla, Güneş Binası'ndaki birimler büyük oranda taşınmış ancak birkaç anabilim dalı, çamaşırhane ve sterilizasyon ünitesi tarafından kullanılmaya devam etmiştir [21, 22]. Rektörlük arşivlerinden elde edilen belgelere göre ilk olarak 5 yıllığına kiralanın bu binanın sözleşmesi, her sene yenilenerek [17], 2010 yılının sonuna kadar uzatılmış ve yaklaşık 17 yıl boyunca tıp fakültesi tarafından kullanılmıştır [25].

Güneş binasının dışında şehir merkezinde bazı yapılar tıp eğitimi ve sağlık hizmeti sunmak amacıyla Üniversite tarafından kiralanmıştır. Bu yapılar "Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi" (1994-2012), "Köseoğlu Teşhis ve Tedavi Merkezi" (1996-2004) ve "Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Merkezi" (2002-2006) dir.



Resim 3. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası, 2007 [24]

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Üniversite yönetimi, fakültenin kurulduğu ilk günlerden itibaren eğitim ve sağlık hizmeti verebilecek bir eğitim araştırma hastanesi arayışına girmiştir. Ancak dönemin şahitlerinin ifadelerine göre, o günün Denizli'sinde eğitim araştırma hastanesi olabilecek özelliklere sahip bir yapı bulmak çok zordu [15,16, 26]. Bir hastanenin temelden yapılması ise yıllar alabilirdi. Bu dönemde bir eğitim ve araştırma hastanesinin olmaması, eğitim ve sağlık hizmetlerinin başlamasının önündeki en büyük engeldi [13, 15, 16].

Aynı dönemde Denizli şehir merkezinde, Hastane Caddesi'nde özel bir hastane olarak açılan, sahiplerinin soy isminden dolayı halk arasında "Çiftçiler" hastanesi olarak da bilinen "Özel Hayat Hastanesi" bulunmaktaydı [13, 15, 16]. Başarılı bir hastane olarak bilinen [27, 28, 29] Özel Hayat Hastanesi, dönemine göre çok iyi fiziki koşullara sahipti, hatta hastane binasının üst kısmında acil durumlar için kullanılabilir bir helikopter pisti bile bulunmaktaydı [16, 17].

Ulaşılan kaynaklara göre Çiftçiler Özel Hayat Hastanesi'nin yöneticileri, hastaneyi kurabilmek için leasing yöntemiyle dolar üzerinden borçlanmıştı [30]. Ülkedeki ekonomik koşulların kötüleşmesi ve 1994 yılında yaşanan devalüasyon sonrası dolar kurunun çok yüksek seviyelere gelmesi yüzünden hastane yönetimi borçlarını ödemekte zorlanmaya başlamıştı [30]. Ekonomik koşullar nedeniyle birçok kurum gibi üniversite de olumsuz etkilenmiştir. Tıp fakültesinin faaliyete geçmesi için gerekli miktardaki paranın ödenek olarak çıkmadığı, ödenek olarak çıkan az miktardaki paranın ise üniversite yönetimine ulaşmasında gecikmeler

yaşandığı dönemin yerel gazetelerine bile yansımıştı [31]. Bu dönemde Pamukkale Üniversitesi kurucu rektörü Prof. Dr. Mehmet Arif Akşit zaman zaman Denizli halkının desteğini de istemiştir. Akşit, 7 Ocak 1994 tarihli yerel gazetede "Üniversitemize sahip çıkalım" başlığıyla yayınlanan söyleşisinde şunları söylemiştir: (Resim 4) [26].



Resim 4. Kurucu Rektör Prof. Dr. Mehmet Arif Akşit'in yerel basına yansıyan bir söyleşi, 1994 [26]

"İhtiyaçların giderilmesi gerekiyor. Hep birlikte çalışarak eksiklikleri giderebiliriz. Bunun için Denizlililere büyük görevler düşüyor. Bizim için en önemli sorun Tıp Fakültesi Hastanesi'dir. Öncelikle bunun halledilmesi gerekir." Aynı söyleşide Akşit, büyük şehirlerdeki hastanelere giden Denizlililerin büyük zorluklara ve masraflara katlandıklarını anlatmış ve şöyle devam etmiştir: "Oysa Denizli'ye Tıp Fakültesi Hastanesi yapılırsa, hastalar İzmir, Ankara gibi yerlerdeki Tıp Fakültesi Hastaneleri'ne gitmekten kurtulacaklar. Bütçeleri sarsılmayacak. Tanımadıkları büyük şehirlerde çeşitli güçlüklerle karşılaşmayacaklar. Bunun yanında bilimsel çalışmalar artacaktır. Konunun uzmanı profesörler kentimize gelecek. Denizli adeta bilim ve kültür merkezi haline gelecek. Ekonomimize katkı sağlayacak. Denizlili sanayi ve iş adamları ve burada yaşayan herkesin bilmesinde yarar vardır. Tıp Fakültesi Hastanesi'nin yapılması için herkesten maddi ve manevi destek bekliyoruz." [26].

Ekonomik açıdan zorlanan iki kurum arasında yapılan görüşmeler sonucunda, Çifçiler Özel Hayat Hastanesi, üniversite adına kurulan bir vakıf aracılığıyla, içindeki bütün malzemelerle ve mevcut personeli çalışmaya devam edecek şekilde kiralanmış ve "Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi" olarak kullanılmaya başlamıştır (Resim 5) [24] [15,16]. Kırk bir yatak kapasitesi [24] ile hizmete açılan bu hastanede 1 Temmuz 1994'te Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi adına hasta bakılmaya başlamıştır [13, 15]. Bu tarihten itibaren her geçen yıl hastanenin hizmet kapasitesi, yatak sayısı, poliklinik sayısı, yatan hasta sayısı ve ameliyat sayısının arttığı Tablo 1'de açıkça görülmektedir [32].



Resim 5. Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2011 [24]

Eğitim araştırma hastanesinin ilk başhekiminin ifadesine göre bu hastanenin

kiralanması Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi için çok önemli bir dönüm noktasıdır. Çünkü bu bina kiralanana kadar öğretim üyelerinin uzun bir süre hasta bakamadıklarını, ameliyat yapamadıklarını ifade etmiştir. Bu şartlardaki tıp fakültesinde öğretim üyelerine aylarca döner sermaye ödemesi yapılamamıştır. Binanın kiralanmasıyla hem öğretim kadrosu korunmuş hem de gerçek bir üniversite hastanesi olma yolunda önemli bir adım atılmıştır [16].

Yapılan görüşmelerde bu dönemle ilgili ortak bir anlatıya göre eğitim ve araştırma hastanesinin hizmet vermeye başlamasından kısa bir süre sonra, hastanenin eski sahiplerinin, geçmişten kalan borçları nedeniyle zor zamanlar yaşamıştır. Alacaklılar tarafından bu hastanedeki tıbbi cihazlara haciz geldiği hatta hastane asansörlerinin bile haciz nedeniyle kullanılmadığı ifade edilmiştir. Bunun gibi üzücü olaylardan dolayı Tıp Fakültesi çalışanlarının ve hastaların olumsuz etkilendiği ve hastanenin işleyişinin zaman zaman aksadığı görüşmeciler tarafından sıkça vurgulanmıştır [12-15, 30].

Pamukkale Üniversitesi yönetimi 15.05.1995 tarihli 14/1 sayılı kararla eğitim araştırma hastanesinin mülkiyetinin üniversiteye ait olması gerektiğine dair bir karar almıştır [25]. Bu kararda etkili olan hususlar; Özel Hayat Hastanesi'nin geçmişinden kaynaklanan sorunlar [13,15,16], Dokuz Eylül Üniversitesi'nde eğitim gören öğrencilerin Denizli'ye gelmesinin gerekliliği, TUS sınavı ile gelen araştırma görevlilerinin eğitimini Denizli'de alması ve bu öğrencileri eğitecek yeterli öğretim üyesi sayısına ulaşılmış olması şeklinde sıralanabilir. Böylelikle Özel Hayat Hastanesi, Pamukkale Üniversitesi tarafından satın alınarak kamulaştırılmıştır [33].

Döneme yakından şahitlik eden Eğitim Araştırma Hastanesi ilk başhekimisi, hastane personeli olarak bütün olumsuzluklara rağmen, mesai kavramı olmaksızın fedakârca ve ekip ruhuyla çalıştıklarını dile getirmiştir [14].

Tablo 1. Yıllara göre hastane verileri [32]

	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Yatak Sayısı	41	41	75	86	97	113	116	120	155	237
Poliklinik Sayısı	7145	23836	34882	41684	49552	74188	91013	111591	116616	138667
Yatan Hasta Sayısı	411	1392	2036	2668	3041	4137	4960	6251	6706	7850
Ameliyat Sayısı	334	834	1135	1594	1888	2585	2786	3193	4083	4609

Özellikle ilk yıllarda, ülkedeki ekonomik krizin etkilerini derinden yaşadıklarını, enjektör gibi basit tıbbi malzemelerin temininde bile zorlandıklarını anlatmıştır. Hastane personeli olarak hastanenin bazı sarf malzeme ihtiyaçlarını kendi imkanlarıyla karşıladıklarını iletmiştir. İlk başhemşire o günlerde çalışanların tıp fakültesi hastanesine bakışını, “Üniversite hastanesini ilerde kendi çocuklarımızı, annemizi, babamızı getireceğimiz, gelişmiş bir hastane olarak hayal ediyorduk ve şehrimize iyi bir üniversite hastanesi kazandırmanın hayaliyle çabalıyorduk.” sözleriyle ifade etmiştir [14]. Bu zor günlerde Denizli’li iş adamlarının da hastaneye önemli yardımları olduğu bazı görüşmeciler tarafından dile getirilmiştir [14, 16].

Eğitim araştırma hastanesi binasındaki birimler 2002 yılından itibaren Kınıklı Kampüs’ünde yapımı tamamlanan yeni binalara taşınmıştır. Bu süreç 2002 yılında Kalp Merkezi’nin (Resim 6) [24] faaliyete geçmesiyle başlamış 2012 yılında Plaza Binası’nın hizmete açılmasıyla tamamlanmıştır [34]. Eğitim araştırma Hastanesi’ne ait birimler tamamen Kınıklı’ya taşındıktan sonra bu eski bina, yeni açılan Pamukkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi’ne de bir yıl kadar ev sahipliği yapmıştır [35]. Birkaç yıl boş kaldıktan sonra, eski olması ve yeni yönetmeliklere göre sağlam kabul edilmemesi nedeniyle 2019 yılı ortalarında kontrollü bir şekilde yıkılmıştır [35-37]. Böylelikle önce Özel Hayat Hastanesi, sonra “Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi” olan bu yapı ömrünü tamamlamıştır. Yıkılan hastanenin arsası günümüzde ücretli otopark olarak kullanılmaktadır.



Resim 6. Kalp Merkezi ve Hastane Binası, 2007 [24]

Köseoğlu Teşhis ve Tedavi Merkezi

Şehir merkezinde Gazi Mustafa Kemal Bulvarı üzerindeki Eğitim Araştırma Hastanesi’ne yakın bir mevkide bulunan, yedi katlı “Köseoğlu İş Merkezi” (Resim 7) [38] 15 Ocak 1996 tarihinde üniversite tarafından bazı idari ve akademik birimlerin yerleşimi için kiralanmış ve “Köseoğlu Teşhis ve Tedavi Merkezi” adıyla kullanıma açılmıştır [17]. Köseoğlu Teşhis ve Tedavi Merkezi, döner sermaye birimi ve Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu gibi idari ve akademik birimlerin yanı sıra endokrinoloji, romatoloji, kadın-doğum, genel cerrahi, göz, odyoloji poliklinikleri ve mikrobiyoloji, patoloji, genetik, biyokimya gibi bazı laboratuvarlara da ev sahipliği yapmıştır. Ayrıca hastanenin tıbbi malzeme deposu da Köseoğlu Teşhis ve Tedavi Merkezi’nde bulunmaktaydı [39, 40]. Kısa bir süreliğine bu binada bulunan bir fizik tedavi ve rehabilitasyon ünitesi de, Eğitim ve Araştırma Hastanesi’ne çok yakın bir mevkide bulunan, Musoğlu İşhanı’na taşınmış ve 1997 yılının sonlarına kadar burada hizmet vermiştir [41]. Rektörlük arşivlerinde Köseoğlu Teşhis ve Tedavi Merkezi’nin son kira sözleşme tarihinin 30.05.2003 olduğu ve bir yıllığına imzalandığı dolayısıyla 2004 yılı ortalarına kadar tıp fakültesi adına kullanıldığı anlaşılmaktadır [17, 39].



Resim 7. Köseoğlu İş Merkezi, 2021 [38]

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz

Merkezi

Tıp fakültesinin kiralama yoluyla hizmete açtığı bir başka bina da yine şehir merkezindeki “Samanlıoğlu İş Hanı”dır. Bu iş hanı Bayram Yeri mevkiinde Enverpaşa Caddesi’nde bulunan 4 katlı bir yapıdır. Köseoğlu Teşhis Tedavi Merkezi’nde bulunan Göz Anabilim Dalı, artan hasta yoğunluğunu karşılayabilmek ve daha iyi hizmet verebilmek için 2002-2006 yılları arasında Samanlıoğlu İş Hanı’na taşınmıştır. Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, 2006 yılında günümüzdeki yerine taşınmıştır [16, 42, 43]. Bu işhanı günümüzde yıkılmış ve yerine başka binalar yapılmıştır.

Kınıklı Kampüsü’nde bulunan hastane binaları

Şehir merkezinde bulunan hastane binaları eğitim ve sağlık hizmeti vermeye devam ederken, Kınıklı Kampüsü’nde yeni hastanelerin temelleri atılmaya başlamıştır. İlk olarak 1994 yılında “Kalp Merkezi” olarak bilinen Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisi Hastane binası ve hemen yanında bulunan iki hastane binasının (Resim 6) [24] temelleri atılmıştır [44, 45]. Kalp Merkezi’nin 2002 [46] diğer binaların ise 2003 [47] yılında faaliyete geçmesiyle şehir merkezinde kiralanan binalarda bulunan birimler zamanla Kınıklı Kampüsü’ne taşınmaya başlamıştır [15, 16, 18]. Üniversiteye ait birimlerin taşınma süreci, 2003 yılında, kampüs arazisi içinde bulunan, önceleri özel bir öğrenci yurdu olarak kullanılan binanın, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Merkezi’ne dönüştürülmesi ile devam etmiştir [15]. Günümüzde bu bina Diş Hekimliği Fakültesi olarak kullanılmaktadır. Kınıklı Kampüsü’nde yapımı tamamlanan binalardan bir başkası da 2011 yılında hizmete açılan “Fahri Gökşin Onkoloji Merkezi” olmuştur [48]. Haziran 2012’de ise fakültenin en büyük hastane binası olan “Plaza Binası” hizmete açılmıştır [49] (Resim 8) [50]. Psikiyatri Hastanesi 2014 Kasım ayında hizmete başlamıştır [51]. Bu hastane binalarının yanı sıra 2002 yılında tamamlanan morfoloji binası ve 2011 yılında tamamlanan dekanlık binası (Resim 9) [52] tıp fakültesi öğrencilerinin eğitimi için günümüzde de aktif olarak kullanılmaktadır.



Resim 8. Pamukkale Üniversitesi Hastaneleri, Plaza Binası-2012 [50]



Resim 9. Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, 2021 [52]

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde Eğitim ve Akademik Kadro

Denizli Tıp Fakültesi adıyla 1987 yılında kurulan fakülte [8], ilk öğrencilerini 1988-1989 eğitim ve öğretim yılında kabul etmiştir. Fakat o tarihte Denizli’de yeterli imkânlar olmadığı için fakülteyi kazanan 25 öğrenci [53], Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesinde eğitim görmüştür [12, 53]. Bu durum 1992 yılında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi adıyla Pamukkale Üniversitesi’ne bağlandıktan sonra da bir süre böyle devam etmiştir. Araştırma kapsamında dekanlık arşivlerinde Pamukkale Üniversitesi ile Dokuz Eylül Üniversitesi arasında 15.02.1993 tarihinde imzalanan bir protokole ulaşılmıştır [54]. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin Dokuz Eylül Üniversitesi’ndeki eğitim ve hukuki durumlarına ilişkin konuları içeren bu protokole, “öğrenim”, “idari ve hukuki işlemler”, “sağlık sosyal ve kültürel hizmetler”, “cari giderler”, “kontenjan”

için hızlı bir olgunlaşma dönemine girmiştir. Dekanlık arşivlerinden edinilen belgelere göre gerek binaların tahsisi gerekse öğretim kadrosunu geliştirme konularında büyük çabalar gösterilmiş ve kısa sayılabilecek bir zamanda kayda değer bir yol alınmıştır [12]. Ulaşılan fakülte denetim raporlarına göre 1993 yılı sonunda fakültede iki doçent, bir yardımcı doçent ve 31 araştırma görevlisi bulunurken; 1994 yılı sonlarında bir profesör, üç doçent ve 25 yardımcı doçent olmak üzere 29 öğretim üyesi bulunmaktadır. Bu sayılar 1995 yılı ortalarına gelindiğinde üç profesör, beş doçent, 41 yardımcı doçent olmak üzere 49'a ulaşmıştır. Ayrıca bu tarihte, öğretim üyeleri dışında, 11 öğretim görevlisi ve 67 araştırma görevlisi de görev yapmaktadır [12]. İlk 10 yılın sonlarına geldiğimizde, yani 2002 yılının sonunda, tıp fakültesi kadrosunda 15 profesör, 42 doçent, 63 yardımcı doçent, 20 öğretim görevlisi ve 170 araştırma görevlisi bulunmaktadır [12]. Bu 10 yıllık dönemde, bazı araştırma görevlileri, devlet burslarıyla, yüksek lisans ve doktora eğitimi almak üzere, yurtdışındaki önemli eğitim kurumlarına gitmiştir. Genç akademisyenler, döndüklerinde, uluslararası deneyimleriyle fakülteye katkı sağlamıştır [12, 25]. Ayrıca fakülte, 1995 yılından itibaren "Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi" adında bir dergi yayınlamıştır. Bu dergi günümüzde "Pamukkale Tıp Dergisi" adıyla hala yayınlanmaktadır [59].

Üniversitenin kurulduğu döneme yakından şahitlik eden bir süre dekan yardımcılığı da yapan bir öğretim üyesi [18] fakültenin kuruluş dönemini anlatırken "genç, dinamik, idealist" bir akademik kadroyla yola çıktıklarını belirtmiştir. Birçoğu büyük üniversitelerden mezun ve geldikleri üniversitelerin vizyonunu yeni doğmuş bu fakülteye yansıtmaya çalışan bir akademik kadroya sahip olduklarının altını çizmiştir. O dönemde üniversitenin sınırlı imkanları olmasına rağmen samimi bir ortam oluştuğunu ve herkesin elinden gelenin en iyisini yapmaya çalıştığını, bütün öğretim üyelerinin fakülte ve üniversitenin devlet tarafından kendilerine emanet edildiğini düşünerek görevlerini titizlikle yaptıklarını ifade etmiştir [18].

Sonuç olarak; alanyazında ülkemizdeki birçok üniversite, enstitü ve fakültenin kuruluş tarihine ilişkin yayınlara rastlanmaktadır [2, 60, 61]. Birçok eğitim kurumunda olduğu gibi Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi çalışanları da kuruluş yıllarında birçok zorluk

ve imkansızlıklarla karşı karşıya kalmıştır. Akademik ve idari personelin bu zorlukları aşmak için maddi ve manevi fedakarlıkları, çoğu zaman gönüllü bir şekilde yaptığı, görüşmeciler tarafından sıklıkla vurgulanmıştır. Öğrenci veya çalışan fark etmeksizin, fakülteye sonradan dahil olan herkesin, fakültenin geçirdiği gelişim evrelerini, her bir evrede yaşanan zorlukları ve bu zorluklar karşısında yapılan fedakarlıkları bilmesinin, kuruma olan bağlılığı arttıracaklarını söylemek yanlış olmaz. Kurum tarihi hakkında bilgi sahibi olmanın, insanlara, benzer zorluklar karşısında nasıl tutum geliştireceğine ilişkin rehber olmasını umuyoruz.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Demirhan Erdemir A. Tıp Tarihi, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2014;123
2. Terzioğlu A. İstanbul Tıp Fakültesi tarihçesi. Journal of Istanbul Faculty of Medicine 2000;63:2.
3. Aydın E. Dünya ve Türk Tıp Tarihi. Ankara: Güneş Kitapevi. 2006:179.
4. Yoloğlu S, Şarlak AY, Şarlak Ö. Türkiye'deki Tıp Fakülteleri. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1998;5:47-51.
5. Yüksek Öğretim Bilgi Yönetim Sistemi. Birim istatistikleri genel bilgiler. Erişim adresi: <https://istatistik.yok.gov.tr/>. Erişim tarihi 30 Eylül 2021
6. Tekin G. Kurum tarihi yazımıyla ilgili sorunlar. Ankara Üniversitesi Türk İnkılâp Tarihi Enstitüsü Atatürk Yolu Dergisi 2008;42:331-340
7. Stubbs W. Constitutional History of England In Its Origin And Development, Sixth Edition. London: Oxford at The Clarendon Press, 1873:3-4.
8. Resmî Gazete. 27.06.1987 tarihli 19500 sayılı resmî gazete. Kanun No: 3389, Kanun kabul tarihi: 18.06.1987. Erişim adresi: <https://www.resmigazete.gov.tr/arsiv/19500.pdf>. Erişim tarihi 30 Eylül 2021
9. Resmî Gazete. 11.07.1992 tarihli 21281 sayılı resmî gazete. Kanun no: 3837, Kanun kabul tarihi: 3.7.1992. Erişim adresi: <https://www.resmigazete.gov.tr/arsiv/21281.pdf>. Erişim tarihi 30 Eylül 2021
10. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekanlık Personel İşleri. 22.10.2021.
11. Akredite eğitim programlarının güncel listesi. Erişim adresi: <http://tepdad.org.tr/akredite-egitim-programlarinin-guncel-listesi>. Erişim tarihi 01.12.2021
12. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Arşivi. Denetim raporları. 1994-2003.
13. Araştırmacının İsmail Oytun ile görüşmesi, 2021. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi ilk Öğrenci İşleri sorumlusu.

14. Araştırmacının Züleyha Öztürk ile görüşmesi, 2021. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi ilk Başhemşiresi, emekli.
15. Araştırmacının Hüdaferdi Akbeyik ile görüşmesi, 2021. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi ilk Başmüdürü, emekli.
16. Araştırmacının Volkan Yaylalı ile görüşmesi, 2021. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Emekli Öğretim Üyesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi ilk Başhekim.
17. Pamukkale Üniversitesi Rektörlük Arşivleri, İdari ve Mali İşler Daire Başkanlığı Arşivi.
18. Araştırmacının Ergün Erdem ile görüşmesi, 2021. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyesi.
19. Araştırmacının Yusuf Yürektürk ile görüşmesi, 2021. Pamukkale Üniversitesi memur.
20. Pamukkale Üniversitesi Rektörlük Arşivleri, Basın ve Halkla İlişkiler Müdürlüğü Arşivi.
21. Araştırmacının Gülten Yılmaz ile görüşmesi, 2021. Pamukkale Üniversitesi memur.
22. Araştırmacının Esat Adıgüzel ile görüşmesi, 2021. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyesi.
23. Araştırmacının Abdullah Akhan ile görüşmesi, 2021. Pamukkale Üniversitesi memur.
24. Tıp Fakültesi Dekanlık Sekreterliği Fotoğraf Arşivi. 2021.
25. Araştırmacının Ahmet Ergin ile görüşmesi, 2021. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyesi.
26. Üniversitemize Sahip Çıkalım. Denizli Şehir Gazetesi. 7 Ocak 1994. Milli Kütüphane, Yerel yer numarası: 1992 SÇ 74.
27. Denizli'nin gurur abidesi: Özel Hayat Hastanesi. Denizli Şehir Gazetesi, 10 Ağustos 1993. Milli Kütüphane, Yerel yer numarası: 1992 SÇ 74.
28. Laserli prostat ameliyatı Çiftçiler Özel Hayat Hastanesi'nde yapıldı. Denizli Şehir Gazetesi, 30 Ağustos 1993. Milli Kütüphane, Yerel yer numarası: 1992 SÇ 74.
29. Hollandalı Aysel Acar: "Özel Hayat, Avrupadaki Hastaneleri Aratmıyor". Denizli Hizmet Gazetesi, 23 Eylül 1993. Milli Kütüphane, Yerel yer numarası: 1976 SÇ 86.
30. Düşe kalka kurtuluyor. Denizli Şehir Gazetesi, 23 Temmuz 1994. Milli Kütüphane, Yerel yer numarası: 1992 SÇ 74.
31. Tıp fakültesi için yeterli finans sağlanamadı. Denizli Şehir Gazetesi, 2 Haziran 1994. Milli Kütüphane, Yerel yer numarası: 1992 SÇ 74.
32. 1994, 1998, 2006 ve geldik bugüne. Önce Sağlık Dergisi 2006:1:6.
33. Pamukkale Üniversitesi Rektörlük Arşivleri, Yazı İşleri Müdürlüğü Arşivi.
34. Yeni Hizmetler. Önce Sağlık 2012;19:18-21.
35. Araştırmacının Murat Yılmaz ile görüşmesi, 2021. Pamukkale Üniversitesi memur.
36. PAÜ Rektörü Bağ yıkılan hastane binasını denetledi. Erişim adresi: <https://www.denizlihaber.com/denizli/merkezefendi/pau-rektoru-bag-yikilan-hastane-binasini-denetledi/>. Erişim tarihi 12 Ekim 2021
37. Pamukkale Üniversitesi Rektörlük Arşivleri, Yapı İşleri ve Teknik Daire Başkanlığı Arşivi.
38. Araştırmacı tarafından 7 Ekim 2021 tarihinde çekilen fotoğraf.
39. Araştırmacının Mehmet Çitak ile görüşmesi, 2021. Pamukkale Üniversitesi memur.
40. Araştırmacının Kazım Taşkıran ile görüşmesi, 2021. Pamukkale Üniversitesi memur.
41. Araştırmacının Ali Kitiş ile görüşmesi, 2021. Pamukkale Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu öğretim üyesi.
42. Göz Merkezi Hizmete Girdi. Pamukkale Üniversitesi Bülteni, 2002;8:8-9.
43. Göz Merkezi Yeni Yerinde. Önce Sağlık Dergisi 2006;4:4.
44. Tepe İnşaat Yurt İçi Projeler, Tamamlanan Projeler, Üst Yapı, Pamukkale Üniversitesi Kan Merkezi ve İlk Yardım Hastanesi. Erişim adresi: <https://tepe.com.tr/tr/taahhut/tamamlanan-projeler/ust-yapi/pamukkale-universitesi-kan-merkezi-ve-ilk-yardim-hastanesi-7-12-2017-17-41-01>. Erişim tarihi 15 Kasım 2021
45. Üniversite hastanesi bir yılda tamamlanacak. Denizli Şehir Gazetesi, 25 Ağustos 1995. Milli Kütüphane, Yerel yer numarası: 1992 SÇ 74.
46. Denizli'ye 400 yataklı hastane müjdesi. Pamukkale Üniversitesi Bülteni, 2002;7:8.
47. PAÜ Hastanesi'nden 2003'e merhaba partisi. Pamukkale Üniversitesi Bülteni, 2002;8:48.
48. Pamukkale Üniversitesi Onkoloji Anabilim Dalı. Önce Sağlık Dergisi 2012;19:24-25.
49. Pamukkale Üniversitesi Hastaneleri, tarihçe. Erişim adresi: <https://hastane.pau.edu.tr/tarihce>. Erişim tarihi 30 Eylül 2021
50. Önce Sağlık Dergisi, Kapak resmi. 2012;19:1.
51. Pamukkale Üniversitesi Habip Kızıldağ Psikiyatri Hastanesi. Önce Sağlık Dergisi 2015;26:48-51.
52. Araştırmacı tarafından 26.10.2021 tarihinde çekilen fotoğraf.
53. Pamukkale Üniversitesi'ne bağlı fakülte ve yüksekokullar, Fakülteler, Tıp Fakültesi. Pamukkale Üniversitesi tanıtım kitapçığı. 1993/1994:7
54. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Arşivi. (1993) Dokuz Eylül Üniversitesi ile Pamukkale Üniversitesi arasında imzalanan protokol belgesi.

55. Pamukkale Üniversitesi Rektörlük Arşivleri. Rektörlük Öğrenci İşleri Daire Başkanlığı Arşivi.
56. Araştırmacının Halil Tanrıverdi ile görüşmesi. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin ilk öğrencilerinden ve Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyesi.
57. Araştırmacının Ahmet Moralı ile yapılan telefon görüşmesi. Ahmet Moralı Babam Otel binasının sahiplerinden.
58. Tıp Fakültesi Denizli'de. Pamukkale Üniversitesi Bülteni, 2000;2:6.
59. Pamukkale Üniversitesi Dergisi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Bülteni, 2001;1:10.
60. Günergün F, Kadioğlu S. İstanbul Üniversitesi'nin yerleşim tarihçesi üzerine notlar. Osmanlı Bilimi Araştırmaları, 2006;8:135-163.
61. Öner, G. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Biokimya (Kürsüsü) Anabilim Dalı tarihçesi. Journal of Istanbul Faculty of Medicine, 2010;73:61-66.

Etik kurul onayı: Bu çalışma için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 05.10.2021 tarih ve 18 sayılı karar ile onay sayılmıştır.

Yazarların makaleye katkıları

M.D., S.Ö.Y. çalışmanın dizaynı, M.D. dosya tarama ve verilerin toplanması, M.D., S.Ö.Y makalenin yazılması; M.D., S.Ö.Y makalenin kontrolü alanlarında çalışmaya katkı sunmuşlardır.

Teşekkür: Araştırmamız için rektörlük arşivlerinde çalışmamıza izin veren Rektör hocamız Prof. Dr. Ahmet Kutluhan'a ve bize yardım edip yol gösteren; İdari ve Mali İşler Daire Başkanlığı, Kütüphane ve Dokümantasyon Daire Başkanlığı, Öğrenci İşleri Daire Başkanlığı, Yapı İşleri ve Teknik Daire Başkanlığı, Yazı İşleri Müdürlüğü, Basın ve Halkla İlişkiler Müdürlüğü ve dekanlık çalışanlarına çok teşekkür ederiz. Ayrıca araştırmamıza dönemi aydınlatarak katkıda bulunan bütün görüşmecilere teşekkürü bir borç biliriz.

***Moellerella wisconsensis* as a cause of peritonitis in a continuous ambulatory peritoneal dialysis patient**

Sürekli ayaktan periton diyalizi hastasında peritonit nedeni olarak Moellerella wisconsensis

Neslihan Yılmaz, Ahmet Çalışkan, Tülay Becerir, Selçuk Yüksel

Gönderilme tarihi:31.01.2021

Kabul tarihi:03.03.2021

Abstract

In this article, a 16-year-old girl who developed peritonitis due to *Moellerella wisconsensis* while being treated by continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) as renal replacement therapy is presented. *Moellerella wisconsensis* is a gram-negative, facultative anaerobic bacillus and a member of the Enterobacteriaceae family. Its natural habitat is not well known. However, it has been isolated from patients with diarrhea, cholecystitis and bacteremia. In recent years, unexpected bacteria have been observing as the cause of peritonitis in CAPD patients, and this is the first case of peritonitis due to *Moellerella wisconsensis* in a child with CAPD in the English medical literature.

Key words: Peritonitis, children, peritoneal dialysis, enterobacteriaceae.

Yılmaz N, Çalışkan A, Becerir T, Yüksel S. *Moellerella wisconsensis* as a cause of peritonitis in a continuous ambulatory peritoneal dialysis patient. Pam Med J 2022;15:187-189.

Öz

Bu yazıda, böbrek replasman tedavisi olarak sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) ile tedavi edilirken *Moellerella wisconsensis*'e bağlı peritonit gelişen 16 yaşında bir kız çocuğu sunulmuştur. *Moellerella wisconsensis*, gram negatif, fakültatif anaerobik bir basildir ve Enterobacteriaceae ailesinin bir üyesidir. Doğal yaşam alanı çok iyi bilinmemektedir. Ancak ishal, kolesistit ve bakteriyemili hastalardan izole edilmiştir. Son yıllarda SAPD hastalarında peritonit nedeni olarak beklenmedik bakteriler gözlemlenmektedir ve bu, İngiliz tıp literatüründe CAPD'li bir çocukta *Moellerella wisconsensis*'e bağlı ilk peritonit olgusudur.

Anahtar kelimeler: Peritonit, çocuklar, periton diyalizi, enterobacteriaceae.

Yılmaz N, Çalışkan A, Becerir T, Yüksel S. Sürekli ayaktan periton diyalizi hastasında peritonit nedeni olarak *Moellerella wisconsensis*. Pam Tıp Derg 2022;15:187-189.

Introduction

Bacterial peritonitis is one of the major complications in patients undergoing peritoneal dialysis. Notably, unexpected bacteria have observed as peritonitis agents among such patients in recent years. We present a case of a girl with continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) who developed peritonitis due to *Moellerella wisconsensis*.

Case report

A 16-year-old girl with CAPD who had been followed up in another pediatric nephrology division for 5 years was admitted to our

pediatric nephrology department for the first time with complaints of abdominal pain and cloudy dialysate. Her medical history revealed that 6 years prior, she had undergone kidney transplantation with her mother as a donor at the same center, but rejection developed 1 year after the transplant due to non-compliance with the immunosuppressive medication. Her medical epicrisis revealed that she suffered from 5 peritonitis attacks due to *Acinetobacter lwoffii*, *Enterobacter cloacae*, and *Klebsiella oxytoca* (two times, two times, and one time, respectively). A catheter had been re-implanted due to a technical failure during this period.

Neslihan Yılmaz, M. D. Pamukkale University School of Medicine, Department of Pediatric Nephrology, Denizli, Turkey, e-mail: nefrolojineslihan@gmail.com (https://orcid.org/0000-0001-8518-538X) (Corresponding Author)

Ahmet Çalışkan, M. D. Pamukkale University School of Medicine, Department of Microbiology, Denizli, Turkey, e-mail: acaliskan@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0002-1156-3787)

Tülay Becerir, M. D. Pamukkale University School of Medicine, Department of Pediatric Nephrology, Denizli, Turkey, e-mail: tlyince@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0001-6277-1458)

Selçuk Yüksel, Prof. Dr. Pamukkale University School of Medicine, Department of Pediatric Rheumatology and Pediatric Nephrology, Denizli, Turkey, e-mail: selcukyuksele.nephrology@gmail.com (https://orcid.org/0000-0001-9415-1640)

Physical examination revealed normal body temperature (36°C), abdominal tenderness, and a normal catheter exit site. Microscopic examination showed increased leukocyte count in the dialysate (6459/mm³, 90% neutrophil dominance), but no microorganisms were observed in Gram staining. Cefepime (500 mg/L loading and 125 mg/L maintenance) was started empirically. Leukocytes disappeared in the peritoneal fluid, and the symptoms improved within 3 days after treatment. *M. wisconsensis* was isolated from the patient's peritoneal fluid (Table 1), but the antibiotic regimen was not changed because of clinical and laboratory improvement. On the 14th day, the patient had completely normal clinical and laboratory findings. The catheter was not removed. During the 1-year follow-up of the patient, there was no peritonitis attack.

Discussion

According to the English medical literature (PubMed/MEDLINE, Google Scholar, Scopus), this is the first report of a case of peritonitis due to *M. wisconsensis* in a child with CAPD. In Turkish medical literature, however, there is a case report of peritonitis due to *M. wisconsensis* associated with peritoneal dialysis in a 33-year-old adult with CAPD. Intravenous meropenem and intraperitoneal 8" gentamicin were given to that patient, who recovered without the need for catheter replacement [1]. Intraperitoneal antibiotic treatment was administered for 14 days in this case. Similarly, we treated our patient with intraperitoneal antibiotics for 2 weeks, which is the recommended duration of treatment for single Gram-negative organisms except for *Pseudomonas/Stenotrophomonas* species, for which therapy should be 3 weeks [2].

Table 1. In vitro susceptibility profile of *Moellerella wisconsensis* isolate

Antibiotic	Susceptibility	MIC Values (mg/L)
Amikacin	Susceptible	≤8
Amoxicillin clavulanate	Susceptible	≤1
Ampicillin/sulbactam	Susceptible	≤0.125
Ampicillin	Resistant	>16
Ceftazidime	Susceptible	≤2
Gentamicin	Susceptible	≤2
Ceftriaxone	Susceptible	≤1
Imipenem	Susceptible	≤0.25
Meropenem	Susceptible	≤0.125
Piperacillin/tazobactam	Susceptible	≤1
Trimethoprim/sulfamethoxazole	Susceptible	≤0.052

M. wisconsensis is a Gram-negative, facultative, anaerobic bacillus in the family Enterobacteriaceae. Although its pathogenicity is not fully known, it has attracted attention since Hickman Brenner et al. [3] isolated it for the first time from the stool of a patient with diarrhea. Its natural habitat is not well known, but it has been isolated from un-chlorinated water and food. Generally, *M. wisconsensis* has been isolated from patients with diarrhea, cholecystitis, and bacteremia [4].

M. wisconsensis has the general characteristics of the Enterobacteriaceae family, but some of its biochemical properties and antibiotic sensitivities distinguish it from other Enterobacteriaceae species. *M. wisconsensis*

colonies can be distinguished from *E. coli* by a positive citrate-test result, as well as negative and immobile results in indole and lysine decarboxylase tests. However, complete identification cannot be achieved in routine practice. API 20E (BioMe'rieux, Marcy l'Etoile, France) and Micronaut-E (Merlin-Diagnostika, Bornheim, Germany) are frequently used automated identification systems that can accurately identify the bacteria at the species level [5].

In our microbiology laboratory, the patient's peritoneal fluid was inoculated in agar medium with 5% sheep blood, eosin methylene blue medium, and chocolate medium. After 18-24 hours of incubation at 37°C, the tests performed

comprised microorganism colony morphology, staining characteristics, oxidase and catalase, Gram-negative identification, citrate, indole, urea, triple sugar iron agar, and motility tests. The exact identification of the bacteria was achieved with a Phoenix 100 (Becton Dickinson, Maryland, USA) automated culture and antibiotic susceptibility system [6]. Antibiotic sensitivities were evaluated according to the EUCAS T recommendations with the same automated system (Table 1).

M. wisconsensis is sensitive to many antibiotics that are effective against Gram-negative bacteria. It is sensitive to doxycycline, aminoglycosides, oxacillin, β -lactam antibiotics, fluoroquinolones, chloramphenicol, and nitrofurantoin, but rarely, it is resistant to tetracycline and trimethoprim/sulfamethoxazole [5]. In our case, it was found to be sensitive to all antibiotics except ampicillin (Table 1).

This microorganism is mostly isolated from the gastrointestinal system as a cause of disease in humans, and its virulence is not exactly known. A low prevalence of 0.75% is reported in the stools of adults with diarrhea [7]. However, it is appropriate to consider that in easily contaminated patients such as those with peritoneal dialysis, it can be easily treated, even if catheter removal is not required.

The patient is a textile worker and lives in a family of 8 people. She does not have a room of her own. There was no hemodialysis center close to the patient's residence. She had chosen CAPD as renal replacement therapy and has been performing CAPD on her own. She has not been denying that she has problems in terms of compliance with hygiene rules while applying CAPD. Therefore, we concluded that her peritoneal fluid might have been contaminated as a result of not paying attention to hand hygiene. Patients and families should be given detailed information about the sources and transmission routes of this type of microorganism, which is rarely seen as a cause of peritonitis.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Çerçioğlu D, Karaköse S, Bal AZ, Kaya Kılıç E. *Moellerella wisconsensis*'e bağlı olarak gelişen periton diyalizi ile ilişkili peritonit olgusu. *Ortadoğu Tıp Derg* 2019;1:85-87. <https://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.363862>
2. Chadha V, Schaefer F, Warady BA. Peritonitis and exit-site infections. In: Warady BA, Schaefer FS, Alexander SR. (eds.) *Pediatric Dialysis*. Springer, Boston, MA. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0721-8_14
3. Hickman Brenner FW, Huntley Carter GP, Saitoh Y, Steigerwalt AG, Farmer JJ III, Brenner DJ. *Moellerella wisconsensis*, a new Genus and species of Enterobacteriaceae found in human stool specimens. *J Clin Microbiol* 1984;19:460-463. <https://doi.org/10.1128/JCM.19.4.460-463.1984>
4. Cardentey Reyes A, Jacobs F, Struelens MJ, Rodriguez Villalobos H. First case of bacteremia caused by *Moellerella wisconsensis*: case report and a review of the literature. *Infection* 2009;37:544-546. <https://doi.org/10.1007/s15010-009-8446-3>
5. Stock I, Falsen E, Wiedemann B. *Moellerella wisconsensis*: identification, natural antibiotic susceptibility and its dependency on the medium applied. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;45:1-11. [https://doi.org/10.1016/s0732-8893\(02\)00483-2](https://doi.org/10.1016/s0732-8893(02)00483-2)
6. Laboratory procedure. Available at: https://legacy.bd.com/ds/technicalCenter/clsi/clsi-Phoenix_GramNegative_V5.15_V4.31.pdf. Accessed August 31, 2020
7. Marshall AR, Al Jumaili IJ, Bint AJ. The isolation of *Moellerella wisconsensis* from stool samples in the UK. *J Infect* 1986;12:31-33. [https://doi.org/10.1016/s0163-4453\(86\)94804-8](https://doi.org/10.1016/s0163-4453(86)94804-8)

Informed consent: Written informed consent was obtained from the patient.

Contributions of the authors to the article

N.Y., A.Ç, T.B. and S.Y. contributed to the design and implementation of the research, to the analysis of the results and to the writing of the manuscript. In addition, all authors discussed the entire study and approved its final version.

Deri döküntüsü ile başvuran iki olgu: COVID-19 olabilir mi?

The two cases presenting with skin rash: could it be COVID-19?

Suna Seçil Öztürk Deniz, Sevgi Özcan, Firuze Soyak, Şule Subaşı Gökşin, Murat Kutlu

Gönderilme tarihi:16.03.2021

Kabul tarihi:22.03.2021

Öz

Coronavirus hastalığı-19'un (COVID-19) en yaygın klinik bulguları ateş, öksürük ve solunum güçlüğü olmakla birlikte diğer sistem ve organ tutulumlarına ait bulgular da mevcuttur. Dermatolojik bulgularla ilgili giderek artan bildirimler olmaktadır. COVID-19 olgularında deri belirtilerinin zamanlaması değişkenlik göstermektedir. Sık görülen dermatolojik belirtilerden olan makülopapüler döküntüler COVID-19 ile ilişkili olabileceği gibi, ilaç reaksiyonları gibi farklı klinik durumlarda da görülebilmektedir. Bu durum, bulguların zamanlamasındaki değişkenliklerle birlikte değerlendirildiğinde ayırıcı tanıda zorluklara neden olmaktadır. Bu yazıda COVID-19 tanısıyla takip edilen ve klinik iyileşme dönemini takiben vücutta yaygın maklopapler döküntü bulguları ile başvuran iki olgu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: COVID-19, deri belirtileri, maklopapler döküntü.

Öztürk Deniz SS, Özcan S, Soyak F, Subaşı Gökşin Ş, Kutlu M. Deri döküntüsü ile başvuran iki olgu: COVID-19 olabilir mi? Pam Tıp Derg 2022;15:191-196.

Abstract

Although the most common clinical findings of Coronavirus disease-19 (COVID-19) are fever, cough and difficulty in breathing, there are also findings related to other systems and organ involvement. There are increasing reports of dermatological symptoms. The timing of skin symptoms varies in COVID-19 cases. Maculopapular rash, which is one of the common dermatological symptoms, may be associated with COVID-19 or may be seen in different clinical conditions such as drug reactions. This situation when evaluated together with the variations in the timing of findings, causes difficulties in differential diagnosis. In this report, two cases who were followed up with the diagnosis of COVID-19 and applied with symptoms of widespread maculopapular rash following the clinical recovery period are presented.

Key words: COVID-19, cutaneous manifestations, maculopapular rash.

Ozturk Deniz SS, Ozan S, Soyak F, Subasi Goksin S, Kutlu M. The two cases presenting with skin rash: could it be COVID-19? Pam Med J 2022;15:191-196.

Giriş

Aralık 2019'un sonunda, Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan ve yeni bir betakoronavirüs olarak tanımlanan SARS-CoV-2 hızla tüm dünyaya yayıldı. Bu yeni tip koronavirüsün neden olduğu Coronavirus hastalığı-19'un (COVID-19) en yaygın klinik özellikleri ateş, öksürük, dispne ve miyaljidir. Hastalarda, bu solunum sistemi enfeksiyonu belirti ve bulgularının yanı sıra başta gastrointestinal sistem olmak üzere diğer sistem ve organ tutulumlarına ait belirti ve bulgular da mevcuttur [1, 2].

Dermatolojik belirtiler ilk olarak Çin'den bildirilmiştir ve bu konuda giderek artan bildirimler olmuştur. Deri belirtilerinin sıklığı %0,2-20,4 arasında değişmektedir. Gözlenen dermatolojik belirti ve bulgulardan bazıları COVID-19 ile ilişkilendirilebilmekle birlikte, diğer viral enfeksiyonlarda da görülebilen bulgular olduğu için, ayırıcı tanıda zorluklar yaşanabilmektedir [2-4].

Bu sunumda COVID-19 nedeniyle takip edilen ve iyileşme dönemi sonrasında vücutta yaygın maklopapler döküntü gelişen iki olgu sunulmuştur.

Suna Seçil Öztürk Deniz, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: susede20@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0002-5440-5383) (Sorumlu Yazar)

Sevgi Özcan, Arş. Gör. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: svgi.ozn@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0003-1351-9808)

Firuze Soyak, Arş. Gör. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: firuzesoyak@gmail.com (https://orcid.org/0000-0001-8995-0165)

Şule Subaşı Gökşin, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: sule.goksin@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0001-8647-4298)

Murat Kutlu, Doç. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: muratkutlu72@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0003-0640-1019)

Olgu 1

Vücutta yaygın döküntü şikayeti ile dermatoloji bölümüne başvuran ve lenfopenisi nedeniyle viral etyolojiler açısından değerlendirilmek üzere polikliniğimize yönlendirilen 38 yaşındaki kadın hasta değerlendirildi. Hasta dört gün öncesinde boğaz ağrısı, yaygın vücut ağrısı şikayetleri ile başvurduğu Kulak Burun Boğaz polikliniğinde değerlendirilmiş ve kriptik tonsillit tanısıyla makrolit tedavisi önerilmişti. Tedaviye başladıktan dört gün sonra dudağında küçük veziküler lezyonlar, takiben yüzde şişlik-ödem oluşmuştu. Bulgular aynı gün içerisinde hızla ilerlemiş, ağız çevresinden başlayıp yüze, gövdeye, sırtta, kollara ve bacaklara yayılan kaşıntılı makülopapüler lezyonlar gelişmişti. Hastanın ateş yüksekliği ve boğaz ağrısı şikayetleri başlamadan 15 gün öncesinde, COVID-19 tanısı konulan kuzeniyle teması olduğu öğrenildi. Bu temastan birkaç gün sonrasında bir gün süren ateş yüksekliği, baş ağrısı, yaygın vücut ağrısı şikayetleri olması üzerine yapılan nazofarengeal sürüntü örneğinde SARS-COV-2 PCR testi pozitif olarak sonuçlanmış ve beş gün süreyle hidrosiklorokin sülfat ve C vitamini tedavisi almıştı. İlk PCR pozitifliğinden 10 gün sonra tekrarlanan PCR sonucu negatif olarak tespit edilmiş ve bu süreçte COVID-19 klinik bulguları düzelmişti. Ayrıca hastanın sigara kullanımı, tonsillit atakları nedeniyle sık penisilin grubu antibiyotik kullanımı ve tek seferde, antibiyotik sonrasında yanak cildinde gelişen eritematöz döküntü öyküsü mevcuttu.

Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğinde bilinci açık koopere olarak değerlendirilen hastanın, vital bulguları normaldi. Tonsilleri hiperemikti. Subokspital ağrılı lenfadenopatileri, ağız mukozasında enantemleri, yüz ve tüm vücutta eritematöz zeminde basmakla solan ve birleşme eğilimi gösteren yaygın makülopapüler lezyonları mevcuttu. Kardiyolojik muayenede ve göz dibi değerlendirilmesinde patolojik bulgu saptanmadı. Diğer sistem muayeneleri normaldi.

Hastanın laboratuvar incelemesinde beyaz küre sayısı 20,040 K/uL (PNL %81, lenfosit %12, eozinofil %0,8) hemoglobin 13 g/dl, trombosit sayısı 318,000 K/ μ L, glukoz 78 mg/dL, üre 24 mg/dL, kreatinin 0,79 mg/dL, aspartat aminotransaminaz (AST) 11 IU/L, alanin aminotransferaz (ALT) 14 IU/L, gama glutamil

transferaz (GGT) 50 U/L, Laktat dehidrogenaz (LDH) 207 U/L, total bilirubin 0,2 mg/dL, direkt bilirubin 0,08 mg/dL, CRP 13 mg/L, sedimentasyon 28 mm/saat olarak bulundu. HSV, EBV, CMV, rubella, kızamık, varisella serolojileri akut infeksiyonla uyumlu bulunmadı ve boğaz kültürü normal boğaz florası olarak sonuçlandı. Ekokardiyografisinde patolojik bulgu saptanmadı.

Döküntüleri yüzden başlayarak hızla gövde ve kol-bacaklara yayılan hastaya dermatoloji uzman hekimlerince cilt biyopsisi yapılarak antihistaminik tedavi başlandı (Resim 1a ve 1b). Takibinde inflamatuvar parametreleri yükseldi, C-Reaktif Protein (CRP) değeri 90 mg/dL, sedimentasyon 40 mm/saat ve beyaz küre sayısı 37,560 K/uL (PNL %91, lenfosit %4,8, eozinofil %0,0), değerlerine ulaştı. Antihistaminik tedaviye rağmen lezyonların ilerleyerek eritematöz zeminde birleşme eğiliminde olması üzerine dermatoloji uzman hekimlerince 40 mg/gün dozda parenteral metilprednizolon ve lokal steroid tedavileri başlandı (Resim 2a ve 2b). Cilt biyopsisi patoloji sonucu eritema multiforme ile uyumlu olarak değerlendirildi. Steroid tedavisi başlandıktan üç-dört gün sonra döküntüler solmaya başladı. Bacaklardaki döküntüler targetoid hal almakla birlikte yeni eritemli plakların da oluştuğu tespit edildi (Resim 3). Sonrasında steroid tedavisi kademeli olarak azaltıldı. Tedavinin birinci haftasında yüzündeki döküntüler büyük ölçüde kayboldu, gövde ve ekstremitelerdeki döküntülerin solmasıyla deskuamasyon ortaya çıktı (Resim 4). Döküntülerin tamamıyla iyileşmesi dört hafta sürdü.



Resim 1a. Yüzde makülopapüler döküntü (2. günde)



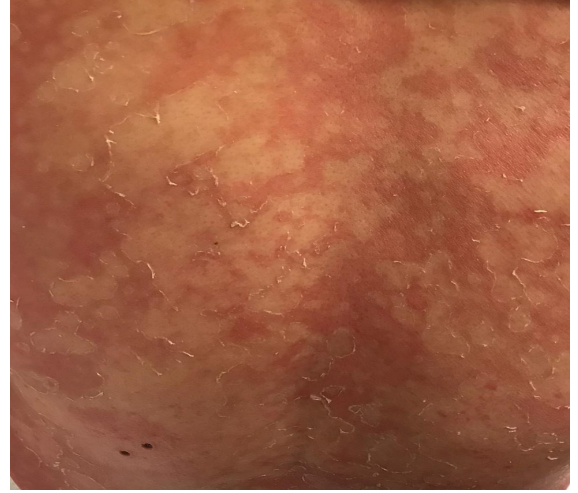
Resim 1b. Gövdede makülopapüler döküntü (2. günde)



Resim 3. Bacaklarda targetoid makülopapüler döküntüler (10. günde)



Resim 2a. Yüzde eritematöz zeminde birleşme eğiliminde yaygın döküntü (6. günde)



Resim 4. Gövdede deskuamasyonla solma eğiliminde döküntüler (12. günde)



Resim 2b. Gövdede birleşme eğiliminde yaygın makülopapüler döküntü (6. günde)

Bu iyileşme sürecinden yaklaşık 15-20 gün, ilk PCR pozitifliğinden 10 hafta sonra hastanın baş ağrısı, omuzlarda ağrı, vücutta yaygın karıncalanma hissi olması üzerine yapılan SARS-COV-2 PCR testi tekrar pozitif olarak sonuçlandı. Hastanın mevcut şikayetleri 10-15 gün süreyle devam etti.

Olgu 2

Yetmiş iki yaşında kadın hasta vücutta yaygın döküntü şikayeti ile başvurdu. Başvuru sırasında semptomlarının üçüncü gününde olan hastada, lezyonların tüm gövdede, kol ve bacaklarda, yüzde, göz ve oral mukozada eş zamanlı olarak ortaya çıktığı öğrenildi.

Hasta öncesinde, üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularının eşlik ettiği COVID-19 pnömonisi tanısıyla iki hafta süreyle hastanede

yatarak izlendikten sonra taburcu edilmişti. Hastaneye ilk kabulünde yapılan nazofarengeal sürüntü SARS-COV-2 PCR testi pozitif, yatışının 10. gününde kontrol amaçlı yapılan testi negatif olarak sonuçlanmıştı. Taburculuktan 10 gün sonra döküntüleri başlamıştı. Hastaya yatışı sürecinde sekonder bakteriyel enfeksiyonlara yönelik piperasilin-tazobaktam, meropenem, teikoplanin antibiyoterapileri ve COVID-19 için favipiravir ve metilprednizolon tedavileri uygulanmıştı.

Fizik muayenesinde gövde ön ve arka yüzde, üst ekstremitelerin fleksör yüzlerinde, uyluk üst bölgesinde, yüzde, oral mukozada ve göz mukozasında eritematöz zeminde, birleşme eğilimi gösteren, basmakla solan, ısı artışının eşlik ettiği, ağrılı maklopapler döküntüleri mevcuttu (Resim 5). Solunum sistem muayenesinde her iki akciğerde ralleri mevcut olup, diğer sistem muayeneleri ve vital bulguları olağandı. Laboratuvar incelemesinde beyaz küre sayısı 16,570 K/uL (PNL %81, lenfosit %23, eozinofil %0,2), hemoglobin düzeyi 13,6 g/dL, trombosit sayısı 86000 K/uL, üre 45 mg/dL, kreatin değeri 0,65 mg/dL, AST 7 IU/L, ALT 19 IU/L, CRP 71 mg/L, sedimentasyon 42 mm/saat, prokalsitonin 0,17 ng/mL, idi.



Resim 5. Gövdede eritematöz zeminde birleşme eğilimi gösteren makülopapüler döküntü (4. günde)

Hastanın viral erüpsiyon, ilaç erüpsiyonu, COVID-19 deri tutulumu ön tanıları ile yatışı yapılarak intravenöz metilprednizolon tedavisi 40 mg/gün dozda başlandı. Tedavinin üçüncü gününden itibaren deri lezyonlarında gerileme

başladı, trombosit sayısı 103000 K/uL değerine yükseldi. Deri biyopsisi patoloji sonucunda dermoepidermal bileşkede lenfosit egzositozu ve üst epidermiste az sayıda eozinofil içeren mononükleer yangı izlendiği, viral inklüzyon ve vaskülit lehine bulgu izlenmediği bildirildi.

Döküntü yapabilecek diğer viral ajanlar (Hepatit B, C, HIV, Ebstein-Barr Virüs, Sitomegalavirüs, Toksoplazma) ve sifiliz açısından serolojik test sonuçları negatif saptandı.

Tedavinin beşinci gününde döküntüleri büyük oranda iyileşen hastanın steroid tedavi dozu tedricen azaltılarak taburcu edildi.

Tartışma

Bu sunuda yaygın makülopapüler döküntü tarzında deri bulguları gelişen iki olgu sunulmuştur. COVID-19 tanısıyla takip edilen bu olgularda deri bulguları sırasıyla tanı aldıktan 17 ve 24 gün sonra ve klinik iyileşmeyi takiben gelişmişti.

Literatürde deri bulgularının eşlik ettiği COVID-19 vakalarının sayısı artmakla birlikte, deri tutulumunun fizyopatolojik mekanizmaları henüz yeterince aydınlatılamamıştır. Bu olgularda deri bulguları çeşitli nedenlerle meydana gelebilir. SARS-COV-2 yanısıra, tedavi amaçlı kullanılan ilaçlar ve araya giren diğer enfeksiyonlar benzer deri döküntülerine yol açarak, ayırıcı tanıda güçlükler neden olabilir [2, 3, 5].

Sunulan olgularda klinik ve laboratuvar değerlendirmelerle deri bulguları dışında diğer sistem ve organ tutulumuna ait eş zamanlı bulgular saptanmadı. Ayrıca olgularda deri bulgularının patolojik incelemesi yapıldı. Olgularda ortaya çıkan deri bulgularının COVID-19 ile ilişkili olabileceği düşünülmekle birlikte, döküntülerin maklopapler tarzda olması ve ilaç kullanım öyküleri ilaç erüpsiyonlarını da akla getirmiştir. Ayrıca Olgu 1'de, ilk bakışta COVID-19'dan bağımsız geliştiği düşünülen bir üst solunum yolu enfeksiyonunun araya girmesi ve bu durumun da eritema multiforme ile uyumlu deri döküntülerine yol açabilme olasılığı, hastanın özgeçmiş özellikleri ile değerlendirildiğinde kesin tanı koymayı daha da zorlaştırmıştır. Yanısıra Olgu 1'de üç aylık süreçte 10 hafta aralıkla iki kez SARS-COV-2 PCR pozitifliklerinin saptanması, her iki olguda

linik düzelmeyi ve PCR negatifliklerini takiben sırasıyla 7 ve 14 gün gibi kısa sürelerden sonra deri bulgularının başlaması "Uzun Covid" olasılığını da akla getirmektedir.

COVID-19 hastalığı kutanöz lezyonlar, akral lezyonlar, ürtiker ve livedo retiklaris gibi çok çeşitli deri bulgularıyla seyredabilmektedir. Amerikan Dermatoloji Akademisi (AAD) tarafından kaydedilen laboratuvar onaylı 171 COVID-19 hastasının değerlendirilmesinde; morbiliform döküntü; %22, pernio benzeri akral lezyonlar; %18, ürtiker %16, maküler eritem; %13, veziküler erüpsiyon; %11, papüloskuamöz döküntü; %9,9 ve retiform purpura %6,4 oranlarında belirlenmiştir [5, 6].

Fizyopatolojik mekanizmalar gibi deri belirtilerinin hastalığın ciddiyeti ile ilişkisi de kesin olarak aydınlatılamamıştır. Morbiliform döküntüler, trombositopeniyle birlikte peteşiyal döküntüler, eritematöz-mor papler lezyonlar, yaygın ürtikeryal lezyonlar ve su çiçeği benzeri veziküler lezyonlar COVID-19 ile ilişkili viral deri bulguları olarak tanımlanmış, periferik siyanozla birlikte büllöz lezyonlar ve kuru kangrene lezyonlar, tek taraflı geçici livedo retiklaris, parmaklarda kırmızı nodüler lezyonlar ise vaskülopati ile ilişkili bulgular olarak belirlenmiştir [3, 7].

Maklopapler döküntüler sıklıkla ateşin de eşlik ettiği kızamık, kızamıkçık, kızıl, enfeksiyöz mononükleoz, eritema infeksiyozum, adenoviral enfeksiyonlar gibi viral enfeksiyonlarla ilişkili olabileceği gibi, birçok farklı durumda da görülebilmektedir. Virolojik bir hastalık olan COVID-19 vakalarında da maklopapler döküntüler en yaygın lezyonlar olarak tespit edilmiştir [2, 3, 5].

COVID-19 vakalarında semptomlar ve süreleri değişkenlik göstermektedir. PCR pozitifliğinden 60 gün sonra bir veya daha fazla semptom gösteren hastalar belirlenmiştir. Semptomları uzun süre devam eden bu hastalar "Uzun Covid" olarak isimlendirilmiştir. Benzer şekilde deri belirtilerinin zamanlaması da değişiklik gösterebilmektedir. Tanıdan üç gün önce ve 13 gün sonra görülen belirtiler olabileceği gibi, hastalığın iyileşmesini takip eden uzun süreli belirtiler de gözlenmiştir. Laboratuvar ile doğrulanmış veya klinik olarak tanımlanmış tüm vakalarda deri bulgularının ortalama 13 gün, laboratuvar ile doğrulanmış

vakalarda ise morbiliform döküntülerin ve ürtikeryal erüpsiyonların sırasıyla 7 ve 4 gün süreyle devam ettiği ve 28 güne kadar uzayan vakalar olduğu bildirilmiştir [8, 9].

Sonuç olarak, COVID-19 olgularında görülen deri bulgularının detaylı değerlendirilmesi ve bu olguların uzun süreli takiplerinin yapılması, günümüzün çok bilinmeyenli bulmacası COVID-19'a ilişkin kuvvetli kanıtların toplanmasına katkı sağlayacaktır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Mackenzie JS, Smith DW. COVID-19: a novel zoonotic disease caused by a coronavirus from China: what we know and what we don't. *Microbiology Australia* 2020;41:45-50. <https://doi.org/10.1071/MA20013>
2. Koska MC, Süslü H. Cutaneous findings of COVID-19: a review of the literature. *J Turk Acad Dermatol* 2020;14:30-43. <https://doi.org/10.4274/jtad.galenos.2020.36855>
3. Genovesea G, Moltrasio C, Berti E, Marzano, AV. Skin manifestations associated with COVID-19: current knowledge and future perspectives. *Dermatology* 2021;237:1-12. <https://doi.org/10.1159/000512932>
4. Feldman SR, Freeman EE, Duffin KC, Corona R. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): cutaneous manifestations and issues related to dermatologic care. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirusdisease-2019-covid-19-cutaneousmanifestations-and-issues-related-todermatologic-care>. Accessed March 02, 2021
5. Öner Ü, Akdeniz N. COVID-19 ile ilişkili kutanöz bulgular. *Anadolu Klin* 2020;25:294-299. <https://doi.org/10.21673/anadoluklin.734567>
6. Freeman EE, McMahon D, Lipoff JB, et al. The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: an international registry of 716 patients from 31 countries. *J Am Acad Dermatol* 2020;83:1118-1129. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.1016>
7. Suchonwanit P, Leerunyakul K, Kositkuljorn C. Cutaneous manifestations in COVID-19: lessons learned from current evidence. *J Am Acad Dermatol* 2020;83:57-60. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.094>
8. McMahon DE, Gallman AE, Hruza GJ, et al. Long COVID in the skin: a registry analysis of COVID-19 dermatological duration. *Lancet* 2021;21:312-314. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30986-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30986-5)
9. Ng SM. Prolonged dermatological manifestation 4 weeks following recovery of COVID-19 in a child. *BMJ Case Rep* 2020;13:e237056. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-237056>

Hasta onamı açıklaması: Hastalardan yayın için aydınlatılmış yazılı ve sözlü onam alınmıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

S.S.O.D.: Olgunun yazımı, klinik takibi

S.Ö.: Hasta anamnez kayıtlarının ve görsellerin temini, klinik takibi

F.S.: Literatür taraması, olgu sunumunun bölümlerinin derginin istediği formata göre düzenlenmesi

Ş.G.: Tartışma bölümünde düzeltmelerin yapılması, klinik takibi

M.K.: Çalışmanın tamamının gözden geçirilmesi, gerekli düzeltmelerin yapılması

Tedaviye dirençli Anti-LGI1 ilişkili otoimmün ensefalit olgusu

A case with treatment resistant Anti-LGI1 related autoimmune encephalitis

Selin Betaş, Göksemin Demir

Gönderilme tarihi:08.03.2021

Kabul tarihi:29.03.2021

Öz

Anti-LGI1 ilişkili otoimmün ensefalit hafıza kusuru, çeşitli nöropsikiyatrik semptomlar, davranış bozuklukları ve nöbetler gibi limbik sistemin tutulumuna işaret eden klinik belirtilerle karakterizedir. Nöbetler genel olarak antiepileptik ilaçlara dirençlidir. Ancak immün tedavi ile oldukça dramatik bir nöbet kontrolü sağlanabilir. Burada sunulan 67 yaşındaki erkek hasta dirençli sol fasiobrakial distonik nöbetler nedeniyle ile başvurmuştur. LGI1 otoantikor pozitif olan ve kognitif defisit tespit edilen hasta, kısa süreli immün tedavilerden fayda görmüşse de 3 ay içinde başlayan nöbet nüksü ve kognitif kötüleşme ancak uzun süreli immünsupresyon ile kontrol altına alınabilmiştir. Bu olgu bazında anti-LGI1 ilişkili otoimmün ensefalitin prezentasyonu, tanısı ve bazı dirençli vakalarda uzun süreli immünsupresif tedavinin nöbet kontrolüne ve kognitif düzelmeye katkısının vurgulanmıştır.

Anahtar kelimeler: Otoimmünensefalit, epilepsi, nöbet, steroid.

Betaş S, Demir G. Tedaviye dirençli Anti-LGI1 ilişkili otoimmün ensefalit olgusu. Pam Tıp Derg 2022;15:197-200.

Abstract

Anti-LGI1 associated autoimmune encephalitis is characterized by cognitive deficits, various neuro-psychiatric symptoms, behavioral disorders and seizures that point to involvement of the limbic system. Seizures are frequently resistant to antiepileptic medications, however they can be dramatically controlled by immunological treatment modalities. In our case, a 67-year-old male patient presented with refractory epilepsy. His left fasciobrachial dystonic seizures recurring several times a day were pathognomonic for anti-LGI1 associated encephalitis. Besides frequent seizures, he also had significant cognitive deficit. Short term immune therapies improved cognition and he remained seizure free for 3 months. Unfortunately, after 3 months his seizure frequency and cognitive problems increased gradually. In this case report, we discussed the presenting features and diagnosis of antibody-LGI1 autoimmune encephalitis and emphasized the contribution of long term immunosuppressive therapy to seizure control and cognitive improvement.

Key words: Autoimmuneencephalitis, epilepsy, seizure, steroid.

Betas S, Demir G. A case with treatment resistant Anti-LGI1 related autoimmune encephalitis. Pam Med J 2022;15:197-200.

Giriş

Otoimmün ensefalitler subakut başlangıçlı bellek bozukluğu, konfüzyon ve sık nöbetlerle karakterize paraneoplastik ya da immünolojik etyolojiye sahip bir grup sendromdur. Epilepsiden hareket bozukluklarına, psikoza kadar değişen klinik spektrumda giderek artan sayıda otoimmün ensefalit formları tanımlanmaktadır. Lösin açısından zengin glioma-inaktive 1(LGI1) antikor ensefaliti, voltaj kapılı potasyum kanal kompleksi (VGKC) antikorlarına eşlik eden bir otoimmün ensefalittir. Spesifik olarak bir antinöronal yüzey antijeni veya antisinaptik protein ile ilişkilidir. Bilişsel bozukluk, nöbetler ve psikiyatrik bozukluklar gibi otoimmün

ensefalitin yaygın semptomlarına ek olarak, bu hastalık aynı zamanda fasiyobrakial distonik nöbet (FBDN) ve refrakter hiponatremi tablosu ile karşımıza çıkabilmektedir. LGI-1 ensefaliti genellikle immün tedaviye çok iyi yanıt veren bir tip olmakla birlikte nadiren tedaviye dirençli nöbetler görülebilmektedir. Bu olgu sunumunun amacı, nadir görülen bu otoimmün ensefalitte antiepileptiklere dirençli nöbetlerin kontrolünde sürekli immünsupresif tedavinin nöbet kontrolüne ve kognitif düzelmeye katkısını vurgulamaktır.

Olgu sunumu

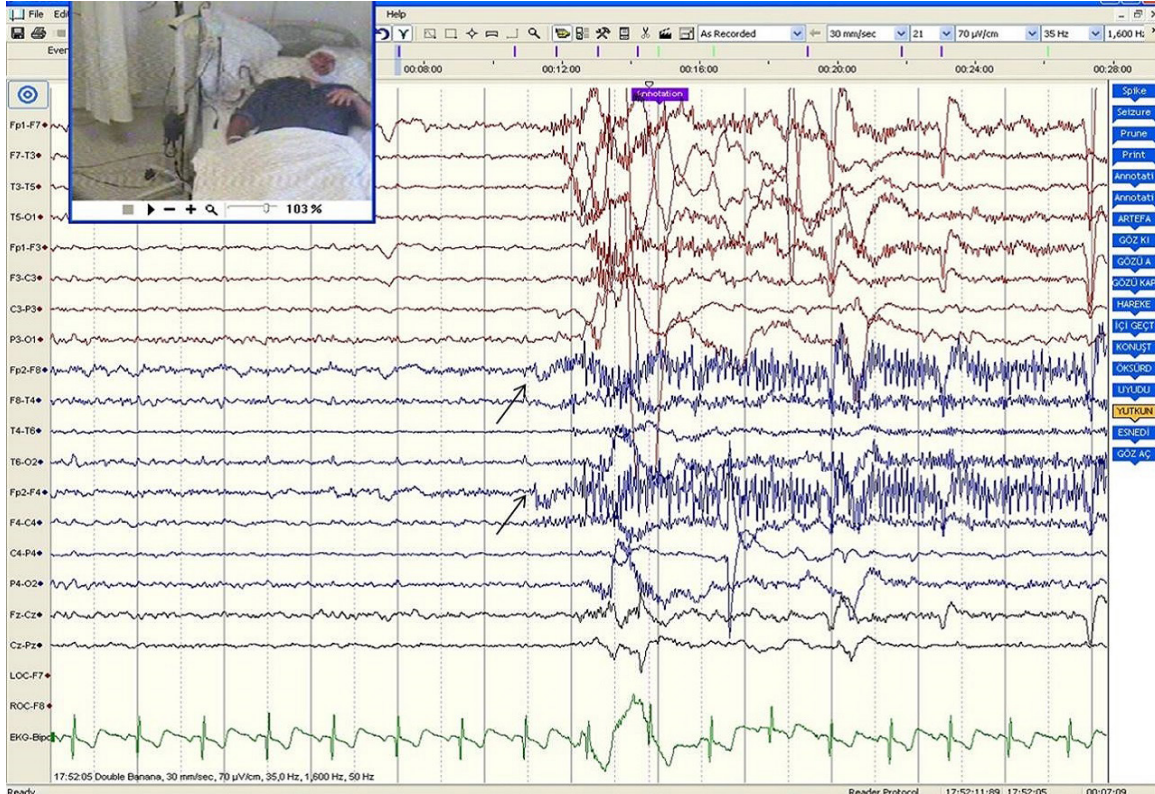
67 yaşında erkek hastanın 1 hafta önce başlayan sol kolda istemsiz kasılma ve o esnada sol yüz yarısında da kasılma şikayeti

Selin Betaş, Arş. Gör. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: selin__betas@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0002-7372-2907) (Sorumlu Yazar)

Göksemin Demir, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: goksemind@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0001-8068-9060)

nedeniyle çekilen kraniyal MRG'si normal ve EEG'si epileptiform aktivite ile uyumlu saptanması üzerine fokal başlangıçlı nöbet tedavisi başlanmıştır. Kademeli olarak titre edilen levetirasetam tedavisi daha sonra lakozamid ve zonisamid ile kombine edilmesine rağmen nöbet kontrolü sağlanamayan hastanın sol kolundaki istemsiz kasılmaya bilinç kaybının da eklenmesi üzerine tetkik amaçlı tarafımıza yönlendirilmiş. Yapılan nörolojik muayenesi ve rutin laboratuvar incelemeleri normal olan hastanın özgeçmişinde bilinen ek bir hastalığı yoktu. Yatarak takibi sırasında bilinç kaybının eşlik etmediği fasiobrakial bölgede birkaç saniye sürüp geçen distonik kasılmalar gözlemlendi. Eş zamanlı skalp video EEG'sinde distonik hareketten birkaç milisaniye önce ortaya çıkan sağ frontal lob kaynaklı epileptik aktivite kaydedildi (Şekil 1). Hastanın tanımlanan nöbetleri ile zamansal olarak ilişkili kognitif yakınmalarının da olması nedeniyle yapılan nöropsikolojik testlerinde (NPT) özellikle sözel ve görsel bellekte, kayıt, depolama ve geri çağırma orta/ileri derecede, dikkatte ise belirgin bozulma tespit edildi. Viral ve paraneoplastik etyolojinin ayırımı ve olası epileptik odağın tespiti amacıyla yapılan beyin PET-BT görüntülemesinde sol posterior singulat

kortekste, sağ anterior singulat kortekste, sağda belirgin olmak üzere bilateral inferior frontal giruslarda multipl odaklar halinde fokal hipometabolizma alanları saptandı. Lomber ponksiyon yapılan hastanın BOS bulguları total protein yüksekliği dışında olağandı. Çoklu antiepileptik tedaviye rağmen dirençli nöbetleri olan hastanın paraneoplastik ve malignite taraması negatifti ancak otoimmün ensefalit taramasında anti LGI-1 otoantikoru pozitif saptandı (Titre 1:320). Otoimmün ensefalite yönelik önce 5 gün boyunca intravenöz immünglobulin (İVİG) tedavisi verildi. Kısmen nöbet kontrolü olsa da tam remisyona ulaşmak amacıyla 3 hafta sonra 10 gün 1gr/gün i.v. metilprednizolon tedavisi uygulandı. İVİG ve i.v. metilprednizolon tedavisinden sonra nöbet kontrolü yaklaşık 3 ay sağlandı. Daha sonra giderek sıklaşan fokal nöbetler ve 1 kez jeneralize tonik klonik nöbet geçirmesi, başlangıçta azalan ancak daha sonra tekrar artış gösteren kognitif yakınmaları nüks olarak değerlendirildi. Yapılan kontrol NPT' sinde öncesine göre bellek fonksiyonlarında kötüleşme olması üzerine tekrar 10 gün 1gr iv metilprednizolon tedavisi uygulandı. Nöbet kontrolü sağlandıktan sonra 80 mg oral prednizolon idamesi ile taburcu



Şekil 1. Hastanın çekiminde sık sık sol kolunda tonik kasılma izlenmiştir

Bu kasılmalarda yaklaşık 1/2 sn. önce sağ F8-T4 elektrotlarında tonik deşarjlar izlenmiştir

Sonuç olarak, Sağ frontal bölge kaynaklı epileptik anormallikle uyumludur (Siyah ok ile gösterilmiştir)

edildi. Takip süresince hastanın tekrar nöbeti olmadığı için prednizolon tedavisi kademeli olarak azaltılarak 16mg/gün'e kadar düşüldü. En son yapılan NPT'sinde öncekine göre kayıt ve depolamanın düzeldiği ancak diğer bulgularda belirgin fark olmadığı tespit edildi.

Tartışma

Otoimmün ensefalitler subakut başlangıçlı bellek bozukluğu, konfüzyon ve sık nöbetlerle karakterize paraneoplastik ya da immünolojik etyolojili bir grup sendromdur [1]. LGI1, ligand işlevi görerek AMPA reseptör aracılı sinaptik sinyal iletimi kontrolünde görevli bir proteindir. Çoğunlukla hipokampal bölge ve temporal kortekste bulunmaktadır [2]. Anti LGI-1 otoimmün ensefalitli hastalarda nöbet yaygın bir bulgudur ve FBDN'ler, mezial temporal lob epilepsisine benzeyen nöbetler hem fokal hem de sekonder jeneralize tonik klonik nöbetler şeklinde görülebilir. FBDN hastaların yaklaşık yarısında görülebilmekte ve Anti LGI-1 ensefaliti için çok spesifik olduğu düşünülmektedir [3]. Bu nöbetler çok kısa (<3 sn), tek taraflı kol ve ipsilateral yüz yarısında distonik postür olacak şekilde istemsiz kasılmalardır ve günde 100 defaya kadar tekrar edebilir [3, 4]. Ayrıca hastalarda kognitif fonksiyonlar da etkilenmekte olup nöropsikolojik testlerde özellikle sözel ve görsel-uzamsal epizodik bellek performansında kötüleşme, sözel akıcılık ve depolamada bozulma, gecikmiş serbest hatırlama ve geri çağırma zorlanma bulguları gösterilmiştir. Önemli hafıza güçlükleri genellikle hipokampusun yapısal bütünlüğündeki değişikliklerle ilişkilendirilmiş ve hastalığın kronik evrelerinde ortaya çıktığı bildirilmiştir [5]. Bunun yanında apati, ajitasyon, depresyon, halüsinasyon gibi birçok psikiyatrik bozukluk eşlik edebilmektedir [6]. Anti -LGI1 ensefalitli olgularda beyin PET-BT görüntülemeleri incelenmiş ve limbik ensefalit evresindeki hastaların %70-75'inde bazal ganglionlarda ve %63-70'inde mediotemporal bölgelerde (daha sık hipermetabolizma olmak üzere) hiper/hipometabolizma alanları saptanmıştır [5]. Olgumuzda nüks sonrası kognisyonda kötüleşme olup literatür ile karşılaştırdığımızda nöropsikolojik test bulguları literatürü destekleyicidir ancak beyin PET-BT'de farklı tutulum alanları saptandığı göze çarpmaktadır. Bu ensefalit tablosunda immüsupresif tedavi intravenöz veya oral kortikosteroidler, İVİG

veya her ikisinin kombinasyonu şeklinde uygulanır. Genellikle immünoterapi ile klinikte önemli iyileşme görülebilmekte ve kognisyonda bozulma önlenmektedir [7, 8]. Fakat olgumuzda da olduğu gibi immünoterapiye dirençli vakalar mevcuttur. Shen ve ark.'nın [9] çalışmasında anti-NMDAR, anti-LGI1 ve anti-GABA_BR ensefaliti olan toplam 119 hastada, hastaların 83'ünün (%69,7) yeni başlangıçlı nöbetler geliştirdiği, takipler sonunda 80 hastanın 17'sinde (%21,3) nöbet remisyonundan sonra nöbet nüksleri olduğu veya epilepsiye dönüştüğü bulunmuştur. Anti -NMDAR, anti -LGI1 ve anti -GABA_BR ensefaliti olan hastalarda immünoterapinin gecikmesi ve interiktal epileptik deşarjların epilepsi gelişimi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Tüm bu etkenler göz önüne alındığında dirençli epilepsilerde ayırıcı tanıda özellikle otoimmün ensefalitlerin akılda tutulması gerekir. Hızlı tanı ve tedavi nöbetlerin epilepsiye dönüşmesini engellemede kritik öneme sahiptir. Her ne kadar çoğu vaka kısa süreli immün tedavilerle remisyona girse de anti LGI-1 otoimmün ensefalitli bazı olgularda nöbet tekrarının olması ve kognitif kötüleşme durumunda uzun süreli immünoterapiye geçmek gerekli olabilir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Goodfellow JA, Mackay GA. Autoimmune encephalitis. J R Coll Physicians Edinb 2019;49:287-294. <https://doi.org/10.4997/JRCPE.2019.407>
2. Li Z, Cui T, Shi W, Wang Q. Clinical analysis of leucine-rich glioma inactivated-1 protein antibody associated with limbic encephalitis onset with seizures. Medicine (Baltimore) 2016;95:e4244. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004244>
3. Andrade DM, Tai P, Dalmau J, Wennberg R. Tonic seizures: a diagnostic clue of anti-LGI1 encephalitis? Neurology 2011;76:1355-1357. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182152808>
4. Irani SR, Michell AW, Lang B, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede LGI1 antibody limbic encephalitis. Ann Neurol 2011;69:892-900. <https://doi.org/10.1002/ana.22307>
5. Griffith SP, Malpas CB, Alpitis R, O'Brien TJ, Monif M. The neuropsychological spectrum of anti-LGI1 antibody mediated autoimmune encephalitis. J Neuroimmunol 2020;345:577271. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577271>

6. Li X, Yuan J, Liu L, Hu W. Antibody-LGI 1 autoimmune encephalitis manifesting as rapidly progressive dementia and hyponatremia: a case report and literature review. *BMC Neurol* 2019;19:19. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1251-4>
7. Irani SR, Gelfand JM, Bettcher BM, Singhal NS, Geschwind MD. Effect of rituximab in patients with leucine-rich, glioma-inactivated 1 antibody-associated encephalopathy. *JAMA Neurol* 2014;71:896-900. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.463>
8. Shin YW, Lee ST, Shin JW, et al. VGKC-complex/LGI1-antibody encephalitis: clinical manifestations and response to immunotherapy. *J Neuroimmunol* 2013;265:75-81. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2013.005>
9. Shen CH, Fang GL, Yang F, et al. Seizures and risk of epilepsy in anti-NMDAR, anti-LGI1, and anti-GABA_B R encephalitis. *Ann Clin Transl Neurol* 2020;7:1392-1399. <https://doi.org/10.1002/acn3.51137>

Hasta onamı: Yazılı hasta onamı hastadan alınmıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

G.D. ve S.B. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. Makalenin tartışma bölümü S.B. tarafından yazılmış, G.D. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Şizensefali

Schizencephaly

Büşra Şirin, Fatma Nur Kesiktaş, Sedef Ersoy

Gönderilme tarihi:27.03.2021

Kabul tarihi:22.06.2021

Öz

Şizensefali, pial membrandan lateral ventrikül ependimal yüzeyine uzanan yarıklarla karakterize bir nöronal migrasyon anomalisidir. Hastalar genellikle mental retardasyon, hemiparezi, gelişimsel defisitler ve epileptik nöbetlerle prezente olmaktadır. Şizensefalinin en yaygın sebepleri prenatal infeksiyonlar, maternal travma, hipoksemi ve EMX2 mutasyonlarıdır. Şizensefali tanısında tercih edilen yöntem manyetik rezonans görüntülemidir. Bu olgu sunumunda şizensefali saptanan 11 aylık erkek bebek sunulacaktır.

Anahtar kelimeler: Şizensefali, rehabilitasyon, kortikal displazi.

Şirin B, Kesikbaş FN, Ersoy S. Şizensefali. Pam Tıp Derg 2022;15:201-204.

Abstract

Schizencephaly, a neuronal migration abnormality, is characterized with clefts that extend from the pial membrane to the ependymal surface of the lateral ventricle. Patients usually present with mental retardation, hemiparesis, developmental deficits and epileptic seizures. The most common causes of schizencephaly are prenatal infections, maternal trauma, hypoxemia and EMX2 mutations. The method of choice in diagnosis of schizencephaly is magnetic resonance imaging. In this case report, an 11-month-old male infant with schizencephaly will be presented.

Key words: Schizencephaly, rehabilitation, cortical dysplasia.

Sirin B, Kesikbas FN, Ersoy S. Schizencephaly. Pam Med J 2022;15:201-204.

Giriş

Şizensefali, serebral hemisferlerde pia yüzeyinden ependimal yüzeye uzanan, gri cevher ile kaplı yarıklarla karakterize nadir bir konjenital hastalıktır. İlk olarak 1946'da Yakovlev ve Wadsworth tarafından kadavra çalışmaları sırasında tanımlanmış ve isimlendirilmiştir [1]. İnsidansı 1.000.000 canlı doğumda 1,5 olarak belirtilmiştir [2]. Pediatrik hasta serilerinde kortikal gelişim bozukluğu saptananlar arasında şizensefali %5'lik bir orana sahiptir [3]. Vakaların büyük kısmında etyoloji kesin olarak belirlenememiştir. Ön planda iskemik kortikal hasar ya da anormal nöronal migrasyon sorumlu tutulmaktadır. Bununla birlikte sitomegalovirüs (CMV) gibi prenatal infeksiyonlar, toksik nedenler ve EMX2 mutasyonu gibi genetik faktörler de sebep olabilmektedir. Bu gen mutasyonunun periventriküler germinal matriksi hasara uğratarak gebeliğin 6-8. haftalarında

gerçekleşen hücresel migrasyona zarar verdiği bilinmektedir [4]. Şizensefali; mikrocefali, hidrosefali, septooptik displazi, korpus kollozum ve septum pellucidum agenezisi gibi diğer malformasyonlarla birlikte görülebilmektedir [5, 6]. Şizensefali klinik olarak değişen şiddetlerde mental retardasyon, motor gerilik, epileptik nöbetler, mikrocefali ve optik anormalliklerle karşımıza çıkmaktadır [7-9]. Şizensefalide en uygun tanısal yöntem manyetik rezonans görüntüleme (MRG) olup, kortikal displazilerin %50-70'inin tanınmasını sağlamaktadır [10]. Patognomonik bulgular gözlenmemekle birlikte EEG de tanıya yardımcıdır [11].

Olgu

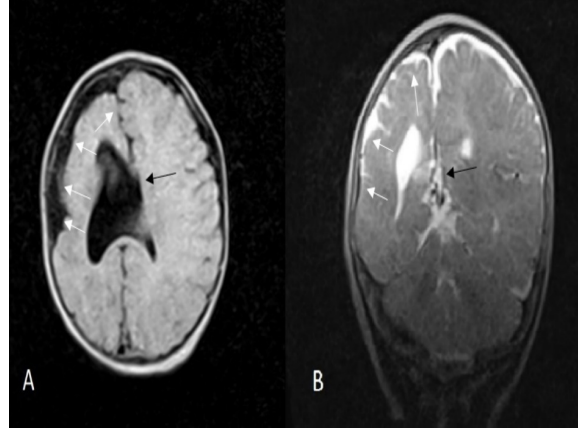
11 aylık erkek bebek, sol kol ve bacakta güçsüzlük şikayetiyle tarafımıza yönlendirildi. Hastanın ailesinden alınan öyküden, gebeliğin 40. haftasında sezaryen ile doğumun gerçekleştiği, bebeğin doğar doğmaz açladığı,

Büşra Şirin, Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye, e-posta: bsrn080@gmail.com, (https://orcid.org/0000-0001-8519-1747) (Sorumlu Yazar)

Fatma Nur Kesiktaş, Prof. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye, e-posta: nur.kesikbas@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-3937-9973)

Sedef Ersoy, Uzm. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye, e-posta: sedef_ersoy@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0001-9018-7937)

küvez öyküsünün olmadığı öğrenildi. Doğum kilosu 4,270 kg, boyu ise 53 cm olup baş çevresi bilinmiyordu. Hasta, ailenin ilk ve tek çocuğu olup, anne ve baba arasında akrabalık mevcut değildi. Anne, gebeliğin yaklaşık 6. ayında ateşli bir hastalık geçirdiğini ancak hastaneye başvurmadığını ifade etti. Bebeğin sol kol ve bacağı nadiren kullandığı ve ışığa tepki vermediğinin farkedilmesi üzerine, 4. ayda yapılan pediatrik muayenesinde nöromotor gelişim basamaklarını karşılayamadığı gözlenmişti. 4. ayda baş çevresi 38 cm, boy 63 cm olarak ölçülmüştü. İndirekt oftalmoskopik muayenede optik diskler hafif soluk ve küçük olarak değerlendirilmiş, alternan ekzotropya ve nistagmus saptanmış, lökokori gözlenmemişti. İşitme muayenesinde ise patoloji saptanmamıştı. Pediatrik nörolojiye yönlendirilen hastanın çekilen kranial manyetik rezonans görüntülemesinde (Resim 1) mikrosefali saptanmış olup septum pellusidum agenetik, korpus kallozum hipogenetik, sağ frontal bölgede sağ lateral ventrikül frontal horn komşuluğunda şizensefaliye ait görünüm mevcudiyeti şeklinde raporlanmıştı. Hastanın tarafımızca yapılan muayenesinde tonusu normal olarak değerlendirildi. Bilateral alt ve üst ekstremitelerde derin tendon refleksleri hiperaktifti. Bilateral Achille klonusu mevcuttu. Atetoik hareketler gözlemlendi. Patolojik refleks saptanmadı. Sırt üstü yatırıldığında dört ekstremitelerde hareket mevcuttu ancak sol kol ve bacağı daha az hareket ettirme eğilimindeydi. Göz teması yoktu. Sese tepki veriyordu. Annesi, sesini duyduğunda kendisini tanıdığını ve gülümseyerek tepki verdiğini ancak kelime kullanımı olmadığını ifade etti. Baş kontrolü vardı. Yatakta dönme hareketleri yapabiliyordu. Destekle oturabiliyor, yatarken oturur pozisyona geçemiyordu. Emekleyemiyor ancak dönerek hareket edebiliyordu. Ayakta durma ve adımlaması yoktu. Nesnelere uzanıp eline alabiliyordu ancak sol el kullanımı sağa göre daha nadir olarak gözlemlendi. Yapılan biyokimya ve tam kan sayımı tetkiklerinde patoloji saptanmadı. Geçmiş tetkik sonuçları incelendiğinde 5. ayda karaciğer enzimlerinde yükseklik saptandığı (Alanin aminotransferaz: 106, Aspartat aminotransferaz: 76), kontrol tetkiklerinde düşüş sağlandığı görüldü. Aile etyoloji hakkında bilgi sahibi değildi.



Resim 1. T2 aksiyel (A) ve koronal (B) manyetik rezonans görüntülerinde korpus kallozum hipogenetik, septum pellusidum agenetik olup (siyah oklar) sağ frontal bölgede sağ lateral ventrikül frontal horn komşuluğunda şizensefali gözlenmektedir. (beyaz oklar)

Tartışma

Şizensefali, serebral hemisferler boyunca devam eden, bilateral, pial membrandan lateral ventriküllerin ependimal yüzeyine uzanan yarıklar olarak tanımlanmıştır [1]. Bu yarıklar simetrik ya da asimetrik olarak görülebilir. Beynin her bölgesinde görülebilmektedir ancak sıklıkla Sylvian fissür etrafında lokalizedir. Şizensefali, %50-90 olguda septum pellusidum veya korpus kallozum agenezisi, polimikrogri, septooptik displazi, pakigri, optik sinir hipoplazisi gibi çeşitli konjenital anomalilerle birlikte göstermektedir [12]. Bizim olgumuzda da şizensefaliye septum pellusidum agenezisi, korpus kallozum hipogenezi, mikrosefali ve optik disk patolojisi eşlik etmektedir. Serebral dokunun etkilenme derecesine göre değişiklik göstermekle birlikte, en sık görülen klinik prezentasyon şekilleri hemiparezi, farklı şiddetlerde mental retardasyon, epileptik nöbetler, ağır hipotoni, gelişimsel gerilik ve optik anormalliklerdir [4]. Tek taraflı şizensefali vakalarında hemipareziden spastik parapareziye kadar değişen motor bulgulara rastlanmaktadır. Epileptik nöbetler hastaların birçoğunda mevcuttur, geç çocukluk döneminde başlar, sıklıkla fokal karakterdedir ve tedaviye direnç gösterebilmektedir [10]. Sağ frontal bölgede şizensefali saptanan olgumuzda sol hemiparezi ve optik anormalliklerin yanı sıra nörolojik ve motor gelişiminin geri olduğu göze çarpmaktadır. Hipotoni gözlenmemekte ve aileden alınan anamneze göre hastanın epileptik nöbet öyküsü bulunmamaktadır.

Etyoloji, vakaların çoğunda kesin olmamakla birlikte iskemik kortikal hasar, genetik faktörler ve prenatal sorunlar temel etkenler olarak düşünülmektedir. Plasental kanama sonucunda gelişen fetal hipotansiyon, otoimmün trombositopeni, CMV gibi annenin prenatal dönemde geçirdiği enfeksiyonlar, vasküler sorunlar şizensefaliye yol açabilmektedir [10]. 10q2.6 kromozom yerleşimli Homeobox EMX2 gen mutasyonları ağır şizensefali olguları ile karşımıza çıkabilmektedir [13, 14]. Olgumuza yapılan genetik incelemede bir gen mutasyonuna rastlanmamıştır.

Sitomegalovirüs, tüm dünyada konjenital ve perinatal enfeksiyonların en yaygın sebebidir [15]. Özellikle 27. gebelik haftasından önce annenin primer enfeksiyon geçirdiği vakalarda klinik bulgular mevcuttur ve ağır sekellerle karşılaşılabilir [16]. Konjenital CMV enfeksiyonunun en karakteristik bulguları mikrosefali, nöromotor gelişme geriliği, korioretinit, sensörinöral işitme kaybı ve intrakranial kalsifikasyonlardır. Atılgan Güzeş ve ark. [17] tarafından yapılan çalışmaya, konjenital CMV enfeksiyonu tanılı, ortalama yaşları 11,2±12,8 ay olan 9 hasta dahil edilmişti. 5 olguda nöbet, 3 olguda nöromotor gelişim geriliği, 1 olguda göz teması yokluğu, 8 olguda mikrosefali, 7 olguda hiperaktif derin tendon refleksleri, 1 olguda aktif hepatit mevcuttu. Bizim olgumuzda mevcut olan mikrosefali, hiperaktif derin tendon refleksleri, göz teması kurulamaması, gelişme geriliği ve optik disk patolojileri, annenin prenatal dönemde geçirdiği ateşli hastalık öyküsü ile birleştiğinde, konjenital CMV enfeksiyonunu akla getirmektedir. Ayrıca, hastanın 5 aylıkken yapılan kan tetkiklerinde görülen karaciğer enzim yüksekliği, CMV enfeksiyonu ile uyumlu görülmektedir. Atılgan Güzeş ve ark.'nın [17] çalışmasında IgG antikorları tüm olgularda pozitif olup, IgM ise yalnızca 3 olguda pozitif olarak saptanmıştır. Olgumuza ve annesine yapılan antikor incelemesinde her ikisinde de IgM negatif, IgG pozitif olarak bulunmuştur. Annenin gebeliği sırasında takipli olmaması nedeniyle CMV serolojik tetkikleri yapılmamış olup, bebekte bulgular oluştuğundan sonra da seroloji incelenmediğinden CMV IgM pozitifliği gösterilme şansı kalmamıştır.

Ülkemizde CMV enfeksiyonunun prevalansı diğer ülkelerle karşılaştırıldığında yüksektir. Kaleli ve ark. [18] tarafından yapılan çalışmada

CMV antikorlarının gebelerde dağılımı incelenmiş ve anti-CMV IgG %95, anti-CMV IgM %0,6 olarak bildirilmiştir. Annede IgG pozitifliğinin tek başına sınırlı bir anlamı olmakla birlikte, CMV IgG'nin hem anne hem de bebekte pozitif olması, geçirilmiş CMV enfeksiyonunu destekler niteliktedir. Şizensefalinin tedavisi, klinik prezentasyon şekillerine ve semptom şiddetine göre değişiklik göstermektedir. Epileptik nöbetlerin eşlik ettiği vakalarda, fokal seyrettiği durumlarda antiepileptik ajanlarla medikal tedavi uygulanabilmekte, ancak gerekli durumlarda cerrahi seçeneği değerlendirilmektedir [3]. Ayrıca bu tip kortikal gelişim anomalilerine sahip hastalara uygulanan rehabilitasyon teknikleri, tedavi sürecinin önemli bir parçasıdır. Hastamızın nörolojik ve motor gelişim düzeyi değerlendirilerek hedefe yönelik bir rehabilitasyon programı düzenlendi. Bu program, fizyoterapist tarafından uygulanırken, annenin de rehabilitasyon sürecine aktif katılımı sağlandı. Uygulanan egzersizler anneye öğretilerek sürece uygun bir ev programı düzenlendi. Haftada en az 3 gün 45 dakikalık seanslar şeklinde devam edecek ev programı, rehabilitasyonun başarılı bir şekilde yürütülmesi için önem arz etmektedir. Bununla birlikte aile, pozisyonlama ve tutuş teknikleri konusunda da eğitildi. Postür egzersizleri uygulandı. Gelişimin ileri aşamalarında postür bozukluğu ve tonus yetersizliğine bağlı kas ve iskelet sistemi problemleri gelişmesini önlemek amaçlandı. Desteksiz oturma dengesini kazanabilmesi hedefiyle gövde kontrolü egzersizlerle artırılmaya çalışıldı. Bebeğe uygulanan dokunsal uyaranlar yardımıyla yerçekimine karşı ekstremite hareketleri artırılmaya çalışıldı. Bu şekilde bebeğin aktif hareketi desteklendi. Ayrıca, vücudunun sol yarımını daha az kullanma eğiliminde olan olgumuza, zorunlu kullanım hareket terapisi uygulandı. Bu uygulama, nörolojik disfonksiyonu olan hemiparezili hastalarda üst ekstremite fonksiyonunu geliştirmeye odaklı bir rehabilitasyon yaklaşımı olup aktif ekstremite kullanımını kısıtlama ve bu şekilde paretik ekstremiteyi kullanmaya zorlama prensibine dayanmaktadır [19].

Sonuç olarak, kortikal gelişimsel malformasyonların mümkün olan en erken dönemde tanınarak rehabilitasyona başlanması, nöroplastisite yardımıyla daha anlamlı sonuçlar elde edilmesini sağlamaktadır. Bu süreçte iyi bir nörolojik ve motor değerlendirme sonucu hedefe uygun bir rehabilitasyon programı

oluşturulması, bu doğrultuda fizyoterapist tarafından uygulanan egzersizlerin ev programı ile desteklenmesi büyük önem taşımaktadır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Yakovlev PI, Wadsworth RC. Schizencephalies; a study of the congenital clefts in the cerebral mantle; clefts with hydrocephalus and lips separated. *J Neuropathol Exp Neurol* 1946;5:116-130. <https://doi.org/10.1097/00005072-194604000-00003>
2. Brant WE, Helms CA. Fundamentals of diagnostic radiology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007;226-227.
3. Battaglia G, Granata T. Schizencephaly. In: Barth PG, ed. Disorders of neuronal migration. 1st ed. London: Mac Keith Press, 2003;127-134.
4. Tietjen I, Erdogan F, Currier S, et al. EMX2-independent familial schizencephaly: clinical and genetic analyses. *Am J Med Genet A* 2005;135:166-170. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30734>
5. Barkovich AJ, Norman D. MR imaging of schizencephaly. *AJR Am J Roentgenol* 1988;150:1391-1396. <https://doi.org/10.2214/ajr.150.6.1391>
6. Denis D, Chateil JF, Brun M, et al. Schizencephaly: clinical and imaging features in 30 infantile cases. *Brain Dev* 2000;22:475-483. [https://doi.org/10.1016/s0387-7604\(00\)00173-x](https://doi.org/10.1016/s0387-7604(00)00173-x)
7. Bradtkorb E, Nilsen G, Smevik O, Rinck PA. Epilepsy and anomalies of neuronal migration: MRI and clinical aspects. *Acta Neurol Scand* 1992;86:24-32. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1992.tb08049.x>
8. Osborn RE, Byrd SE, Naidich TP, Bohan TP, Friedman H. MR imaging of neuronal migrational disorders. *Am J Neuroradiol* 1988;9:1101-1106. Available at: <http://www.ajnr.org/content/ajnr/9/6/1101.full.pdf>. Accessed October 15, 2020
9. Miller GM, Stears JC, Guggenheim MA, Wilkening GN. Schizencephaly: a clinical and CT study. *Neurology* 1984;34:997-1001. <https://doi.org/10.1212/wnl.34.8.997>
10. Güngör S, Yalınzoğlu D, Topçu M. Kortikal gelişimsel malformasyonlar. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2007;50:210-225. Erişim adresi: <http://www.cshd.org.tr/pdf.php?id=266>. Erişim tarihi 15 Ekim 2020
11. Arıca V, Karakuş A, Şilfeler İ, et al. Closed lip schizencephaly: a case report. *Journal of Dr. Behcet Uz Children's Hospital* 2012;2:118-121. <https://doi.org/10.5222/BUCHD.2012.118>
12. Sarnat HB, Curatolo P. Malformations of the nervous system. 1st ed. Edinburgh: Elsevier Publishers, Science Health Division, 2007;235.
13. Brunelli S, Faiella A, Capra V, et al. Germline mutations in the homebox gene EMX2 in patients with severe schizencephaly. *Nat Genet* 1996;12:94-96. <https://doi.org/10.1038/ng0196-94>
14. Granata T, Farina L, Faiella A, et al. Familial schizencephaly associated with EMX2 mutation. *Neurology* 1997;48:1403-1406. <https://doi.org/10.1212/wnl.48.5.1403>
15. Alford CA, Stagno S, Pass RF, Britt WJ. Congenital and perinatal cytomegalovirus infections. *Rev Infect Dis* 1990;12:745-753. https://doi.org/10.1093/clinids/12.supplement_7.s745
16. Stagno S, Pass RF, Cloud G, et al. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy: incidence, transmission to fetus and clinical outcome. *JAMA* 1986;256:1904-1908. <https://doi.org/10.1001/jama.1986.03380140074025>
17. Atılğan Güzeş E, Ünal E, Kaya Ü, Yorulmaz A, Aydın K. Neurological manifestations and findings associated with congenital cytomegalovirus infections: retrospective study of 9 cases. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2006;15:187-190. Available at: <https://www.turkiyeklinikleri.com/pdf/?pdf=4c4de0965806d7c6ec78e47d24d5cf7f>. Accessed October 12, 2020
18. Kaleli B, Kaleli İ, Aktan E, Yurdakul B, Akşit F. Gebelerde rubella ve sitomegalovirus enfeksiyonu. *İnfeksiyon Dergisi* 1997;11:325-327. Erişim adresi: <https://app.trdizin.gov.tr/makale/TkRJME56VTE/gebelerde-rubella-ve-sitomegalovirus-enfeksiyonu?pld=TkRJME56VTE>. Erişim tarihi 09 Ekim 2020
19. Deluca SC, Echols K, Law CR, Ramey SL. Intensive pediatric constraint induced therapy for children with cerebral palsy: randomized, controlled, crossover trial. *J Child Neurol* 2006;21:931-938. <https://doi.org/10.1177/08830738060210110401>

Hasta onamı açıklaması: Hastanın vasisi tarafından gönüllü onam formu imzalanmıştır.

Yazarların makaleye katkıları

Olgu sunumu B.Ş. ve F.N.K. tarafından belirlenmiş, B.Ş. tarafından yazılmış, F.N.K. ve S.E. tarafından gözden geçirilip gerekli düzeltmeler yapılmış ve onaylanmıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.