

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Cilt/ Volume:17
Sayı/ Number:1
e- ISSN:2547-9598

Yıl
Year **2022**

KSU MEDICAL JOURNAL



<https://dergipark.org.tr/tr/pub/ksutfd/board>

Dergi Sahibi

Prof.Dr. Niyazi CAN

Yayın Kurulu

Baş Editör

Doç.Dr. Orçun ALTUNÖREN
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Editörler

Doç.Dr.Selçuk NAZİK
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Doç.Doç.Dr.Mahmut ARSLAN
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Doç.Dr.Tuba Tülay KOCA
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Doç.Dr.Aslı YAYLALI
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Doç.Dr.Raziye Şule GÜMÜŞTAKIM
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Doç.Dr.Nurhan ATİLLA
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Doç.Dr. Selma URFALIOĞLU
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Dr. Öğretim Üyesi Sezgin TOPUZ
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Dr.Öğretim Üyesi Burcu AKKÖK
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Dr.Öğretim Üyesi Celal KUŞ
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Yabancı Dil Editörü

Doç.Dr. Tuba Tülay KOCA
(KSÜ Tıp Fakültesi)

İstatistik Editörü

Doç.Dr. Adem DOĞANER
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Sekreter

Mustafa TÜRKER

Yazışma Adresi

KSÜ Tıp Fakültesi
Dekanlık Dergi Editörlüğü
46100 Kahramanmaraş

Mail:

orcunaltunoren@hotmail.com

Tel: 0344 300 34 08

Faks: 0344 300 34 09

DERGİ DANIŞMA Kurulu

Bülent KANTARÇEKEN	(Kahramanmaraş)
Perihan ÖZTÜRK	(Kahramanmaraş)
Sena ULU	(İstanbul)
İsmail KOÇYİĞİT	(Kayseri)
Zafer YÜKSEL	(Kahramanmaraş)
Özgür ÖZMEN	(Erzurum)
Behice KURTARAN	(Adana)
Mehmet BOŞNAK	(Kahramanmaraş)
Şeyda ÇANKAYA	(Alanya)
Cengiz DİLBER	(Kahramanmaraş)
Mehmet Muhittin YALÇIN	(Ankara)
Salih TAŞKIN	(Ankara)
Kenan TOPAL	(Adana)
Mehmet BEKERECİOĞLU	(Kahramanmaraş)
Ramazan GÜNEŞAÇAR	(Alanya)
Erhan TATAR	(İzmir)
Deniz Cemgil ARIKAN	(Kahramanmaraş)
Sibel EYİĞÖR	(İzmir)
Fatih TEMİZ	(Kahramanmaraş)
Fatma Özlem ORHAN	(Kahramanmaraş)
Osman CELBİŞ	(Malatya)
Juan Jesus CARRERO	(İsveç)
Jamal MUSAYEV	(Azerbaycan)
Prem CHARLES	(Hindistan)
Anar İBRAHİMOV	(Azerbaycan)
Müşfiq ORUCOV	(Azerbaycan)
Evren KOCABAŞ ARGON	(ABD)
Nazan GURU NAİDU	(İngiltere)
Subramaniam GURU NAİDU	(İngiltere)
Soe Moe AUNG	(Nijerya)
Morsi ABDALLAH	(Danimarka)

AMAÇ

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi bilimsel bir dergi olup, tıbbın çeşitli alanlarında araştırma makaleleri, olgu sunumları ve derlemeleri yayınlar

KAPSAM

Dergi Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (KSÜ) Tıp Fakültesinin yayın organı olup, ulusal ve uluslar arası tüm tıbbi kurum ve personele ulaşmayı hedeflemektedir. Derginin yayın prensipleri, bağımsız, ön yargısız ve çift-kör hakemlik ilkelerine dayanmaktadır. Yayın Kurulu, Uluslararası Tıp Dergisi Editörleri Konseyi (ICMJE) ve Yayın Etik İlkeleri Komisyonu (COPE) ilkeleri çerçevesinde çalışır.

Yayın aşamasında ve kabul sonrasında yazarlardan hiçbir ücret talep edilmemektedir. KSÜ Tıp Fakültesi Dergisi yılda 3 sayı olmak üzere 4 ayda bir (Mart, Temmuz, Kasım) bir çıkar. Derginin yazı dili Türkçe ve İngilizcedir.

AIM

KSU Medical Journal is a scientific journal which aims to publish original articles, case reports and reviews on different fields of medicine.

SCOPE

KSU Medical Journal is the official journal of Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine and aims to reach all national and international medical institutions and staff. It has the highest ethical and scientific standards and has no commercial concerns in publishing manuscript. The publication principles of the journal are based on the principles of independent, peer-review and double-blinded refereeing. Editorial Board of the KSU Medical Journal complies with the criteria of the International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), and Committee on Publication Ethics (COPE).

No fee is requested from the authors at the publishing stage and after acceptance. Journal is published every 4 months (March, July, December), 3 times a year. The publication language of the journal is Turkish and English.

YAYIN KURALLARI

Yayınlanmak için gönderilen makalelerin daha önce başka bir yerde yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Eğer makalede daha önce yayınlanmış; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmek zorundadır. Bilimsel toplantılarda sunulan özetler, makalede belirtilmesi koşulu ile kabul edilir. Dergiye gönderilen makale biçimsel esaslara uygun ise, editör ve en az yurt içi-yurt dışı iki danışmanın incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayınlanır.

BİLİMSEL SORUMLULUK

Tüm yazarların gönderilen makalede akademik-bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır. Yazar olarak belirlenen isimler çalışmayı planlanması, yapılması, yazılması veya revize edilmesi aşamasında görev almalıdırlar. Bütün yazarlar makalenin son halini kabul etmelidirler. Makalelerin bilimsel kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

ETİK SORUMLULUK

Dergi, “İnsan” ögesinin içinde bulunduğu tüm çalışmalarda Helsinki Deklerasyonu Prensipleri’ne uygunluk (Web sayfası erişim adresi: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>) ilkesini kabul eder. Bu tip çalışmaların varlığında yazarlar, makalenin “Gereç Ve Yöntemler” bölümünde bu prensiplere uygun olarak çalışmayı yaptıklarını, kurumlarının etik kurullarından ve çalışmaya katılmış insanlardan “Bilgilendirilmiş olur” (Informed Consent) aldıklarını belirtmek zorundadır.

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

Eğer makalede direkt-indirekt ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ve varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar) bildirmek zorundadır. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

PUBLICATION GUIDELINES

Articles are accepted for publication on the condition that they are original, are not under consideration by another journal, or have not been previously published. Direct quotations, tables, or illustrations that have appeared in copyrighted material must be accompanied by written permission for their use from the copyright owner and authors.

All articles are subject to review by the editors and referees. Acceptance is based on significance, and originality of the material submitted. If the article is accepted for publication, it may be subject to editorial revisions to aid clarity and understanding without changing the data presented.

SCIENTIFIC RESPONSIBILITY

All authors should have contributed to the article directly either academically or scientifically. All persons designated as authors should contribute planning, performing, writing or reviewed of manuscript. All authors should approve the final version. It is the authors’ responsibility to prepare a manuscript that meets scientific criterias.

ETHICAL RESPONSIBILITY

The Journal adheres to the principles set forth in the Helsinki Declaration (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>) and holds that all reported research involving “Human beings” conducted in accordance with such principles. Reports describing data obtained from research conducted in human participants must contain a statement in the Material And Methods section indicating approval by the institutional ethical review board and affirmation that Informed Consent was obtained from each participant.

All papers reporting experiments using animals must include a statement in the Material and Methods section giving assurance that all animals have received humane care in compliance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html) and indicating approval by the institutional ethical review board. If the proposed publication concerns any commercial product, the author must include in the cover letter a statement indicating that the author(s) has (have) no financial or other interest in the product or explaining the nature of any relation (including consultancies) between the author(s) and the manufacturer or distributor of the product. It is the authors’ responsibility to prepare a manuscript that meets ethical criteria.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Tüm retrospektif, prospektif ve deneysel araştırma makaleleri biyoistatistiksel olarak değerlendirilmeli ve uygun plan, analiz ve raporlama ile belirtilmelidir

YAZIM DİLİ YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRME

Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. Makalelerde Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya www.tdk.org/dergi adresi, ayrıca Türk Tıbbi Derneklerinin kendi branşlarına ait terimler sözlüğü esas alınmalıdır. İngilizce makaleler ve İngilizce özetler, dergiye gönderilmeden önce dil uzmanı tarafından değerlendirilmelidir.

MAKALE GÖNDERMEK İÇİN

Tüm yazılar editorial ofise <http://dergipark.gov.tr/ksutfd> URL adresinden online olarak gönderilmelidir. Detaylı bilgi dergi web sitesinden ayrıntılı olarak sağlanabilir. Ayrıca gönderilmiş olan makalelerdeki yazım ve dilbilgisi hataları, makalenin içeriğine dokunmadan, redaksiyon komitemiz tarafından düzeltilmektedir.

YAYIN HAKKI

1976 Copyright Act'e göre, yayınlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiyi yayınlayan kuruma aittir. Yazılardaki düşünce ve öneriler tümüyle yazarların sorumluluğundadır.

STATISTICAL EVALUATION

All retrospective, prospective and experimental research articles must be evaluated in terms of biostatistics and it must be stated together with appropriate plan, analysis and report. p values must be given clearly in the manuscripts

EVALUATION OF THE WRITING LANGUAGE

The official languages of the Journals are Turkish and English. Manuscripts and abstracts in English must be checked for language by an expert. It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets spelling and grammar rules

FOR SUBMITTING AN ARTICLE

All manuscripts and editorial correspondence must be submitted online to the editorial Office <http://dergipark.gov.tr/ksutfd>. Detailed submission information is provided at the online editorial office web site.

COPYRIGHT STATEMENT

In accordance with the Copyright Act of 1976, the publisher owns the copyright of all published articles. Statements and opinions expressed in the published material herein are those of the author(s).

YAZI ÇEŞİTLERİ

Dergiye yayınlanmak üzere gönderilecek yazı çeşitleri şu şekildedir:

Orijinal Araştırma: Kliniklerde yapılan prospektif-retrospektif ve her türlü deneysel çalışmalar yayınlanabilmektedir.

Yapısı:

Özet: Ortalama 200-250 kelimedenden oluşan Türkçe ve İngilizce bölümlü özet olmalıdır [amaç (objective), gereç ve yöntemler (material and methods), bulgular (results) ve sonuç (conclusion)]

Giriş

Gereç ve Yöntemler

Bulgular

Tartışma

Teşekkür

Kaynaklar

Derleme:

Doğrudan veya davet edilen yazarlar tarafından hazırlanır. Tıbbi özellik gösteren her türlü konu için son tıp literatürünü de içine alacak şekilde hazırlanabilir. Yazarın o konu ile ilgili basılmış yayınlarının olması özellikle tercih nedenidir.

Yapısı:

Özet (Ortalama 200-250 kelime, bölümsüz, Türkçe ve İngilizce)

Konu ile ilgili başlıklar

Kaynaklar

Olgu Sunumu: Nadir görülen, tanı ve tedavide farklılık gösteren makalelerdir. Yeterli sayıda fotoğraflarla ve şemalarla desteklenmiş olmalıdır.

Yapısı:

Özet (ortalama 200-250 kelime; bölümsüz; Türkçe ve İngilizce)

Giriş

Olgu Sunumu

Tartışma

Kaynaklar

CATEGORIES OF ARTICLES

The Journal publishes the following types of articles:

Original Research Articles: Original prospective or retrospective studies of basic or clinical investigations in areas relevant to medicine.

Content:

Abstract (200-250 words; the structured abstract contain the following sections: objective, material and methods, results, conclusion; English and Turkish)

Introduction

Material and Methods

Results

Discussion

Acknowledgements

References

Review Articles:

The authors may be invited to write or may submit a review article. Reviews including the latest medical literature may be prepared on all medical topics. Authors who have published materials on the topic are preferred.

Content:

Abstract (200-250 words; without structural divisions; English and Turkish)

Titles on related topics

References

Case Reports: A unique unreported manifestation or treatment of a known disease process, or unique unreported complications of treatment regimens. They should include an adequate number of photos and figures.

Content:

Abstract (average 200-250 words; without structural divisions; English and Turkish)

Introduction

Case report

Discussion

References

YAZIM KURALLARI

Dergiye yayınlanması için gönderilen makalelerde aşağıdaki biçimsel esaslara uyulmalıdır. Makale, PC uyumlu bilgisayarlarda Microsoft Word programı ile yazılmalıdır.

KISALTMALAR

Kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilir ve tüm metin boyunca o kısaltma kullanılır.

Başlıkta kesinlikle kısaltma kullanılmaz. Özetle ise herkes tarafından kabul edilen kısaltmalar kullanılabilir (ör: MR, TSH..)

ŞEKİL, RESİM, TABLO ve GRAFİKLER

Şekil, resim, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlenin sonunda belirtilmelidir.

Şekil, resim, tablo ve grafiklerin açıklamaları makale sonuna eklenmelidir.

Şekil, resim/fotoğraflar ayrı birer .jpg veya .gif dosyası olarak (pixel boyutu yaklaşık 500x400, 8 cm eninde ve 300 çözünürlükte taranarak) gönderilmelidir.

Kullanılan kısaltmalar şekil, resim, tablo ve grafiklerin altındaki açıklamada belirtilmelidir

Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir.

Resimler/fotoğraflar renkli, ayrıntıları görülecek derecede kontrast ve net olmalıdır.

MANUSCRIPT PREPARATION

Authors are encouraged to follow the following principles before submitting their material. The article should be written in computers with Microsoft Word.

ABBREVIATIONS

Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned. Abbreviation must not be used in title. Abbreviation accepted by everyone are used in abstract (MR, TSH..)

FIGURES, PICTURES, TABLES and GRAPHICS

All figures, pictures, tables and graphics should be cited at the end of the relevant sentence.

Explanations about figures, pictures, tables and graphics must be placed at the end of the article.

Figures, pictures/photographs must be added to the system as separate .jpg or .gif files (approximately 500x400 pixels, 8 cm in width and scanned at 300 resolution).

All abbreviations used, must be listed in explanation which will be placed at the bottom of each figure, picture, table and graphic.

For figures, pictures, tables and graphics to be reproduced relevant permissions need to be provided. This permission must be mentioned in the explanation. Pictures/photographs must be in color, clear and with appropriate contrast.

BAŞLIK SAYFASI

Makalenin başlığı (Türkçe ve İngilizce), kısa başlık (Türkçe ve İngilizce) tüm yazarların ad-soyadları, akademik ünvanları, kurumları, iş telefonu-GSM, e-posta ve yazışma adresleri belirtilmelidir. Makale daha önce tebliğ olarak sunulmuş ise tebliğ yeri ve tarihi belirtilmelidir.

ÖZETLER

Yazı Çeşitleri bölümünde belirtilen şekilde hazırlanarak, makale metni içerisine yerleştirilmelidir.

ANAHTAR KELİMELER

- En az 3 adet, Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır.
- İngilizce anahtar kelimeler “Medical Subject Headings (MeSH)”e uygun olarak verilmelidir (Bkz: www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).
- Türkçe anahtar kelimeler MeSH terimlerinin aynen çevirisi olmalıdır. Bu yüzden anahtar kelimelerin, Türkiye Bilim Terimleri arasından seçilmesi gerekmektedir. Yazarlar bilgilendirme açısından “<http://www.bilimterimleri.com/> adresini ziyaret edebilirler.

TEŞEKKÜR

Eğer çıkar çatışması, finansal destek, bağış ve diğer bütün editöryal (istatistiksel analiz, İngilizce/ Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım varsa, metnin sonunda sunulmalıdır.

KAYNAKLAR

Kaynaklar makalede geliş sırasına göre yazılmalı ve metinde cümle sonunda noktalama işaretlerinden hemen önce paragraf içerisinde belirtilmelidir. Makalede bulunan yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 6 isim yazılıp “et al” eklenmelidir. Türkçe kaynaklarda “ve ark.” eklenmelidir. Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus’ta belirtilen şekilde olmalıdır (Bkz: www.icmje.org). Kişisel deneyimler ve basılmamış yayınlar kaynak olarak gösterilemez.

Kaynakların yazımı için örnekler (Noktalama işaretlerine lütfen dikkat ediniz):

Makale için;

Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, makale ismi, dergi ismi, yıl, cilt, sayfa no’su belirtilmelidir.

Örnek: Gungor O, Guzel FB, Sarica MA, Gungor G, Ganidagli B, Yurttutan N et al. Ultrasound Elastography Evaluations in Patient Populations With Various Kidney Diseases. *Ultrasound Q*. 2019;35(2):169-172.

TITLE PAGE

A concise, informative title and short title (English and Turkish), should be provided. All authors should be listed with academic degrees, affiliations, addresses, office and mobile telephone and fax numbers, and e-mail and postal addresses. If the study was presented in a congress, the author(s) should identify the date/place of the congress of the study presented.

ABSTRACT

The abstracts should be prepared in accordance with the instructions in the “Categories of Articles” and placed in the article file.

KEYWORDS

- They should be minimally three, and should be written English.
- The words should be separated by semicolon (;), from each other.
- Key words should be appropriate to “Medical Subject Headings (MESH)” (Look: www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).

ACKNOWLEDGEMENTS:

Conflict of interest, financial support, grants, and all other editorial (statistical analysis, language editing) and/or technical assistance if present, must be presented at the end of the text.

REFERENCES

References in the text should be numbered as superscript numbers and listed serially according to the order of mentioning on a separate page, doublespaced, at the end of the paper in numerical order. All authors should be listed if six or fewer, otherwise list the first six and add the et al. Journal abbreviations should conform to the style used in the Cumulated Index Medicus (please look at: www.icmje.org). Declarations, personal experiments, unpublished papers, thesis cannot be given as reference.

Examples for writing references (please give attention to punctuation):

Format for journal articles; initials of author’s names and surnames, titles of article, journal name, date, volume, number, and inclusive pages, must be indicated.

Example: Gungor O, Guzel FB, Sarica MA, Gungor G, Ganidagli B, Yurttutan N et al. Ultrasound Elastography Evaluations in Patient Populations With Various Kidney Diseases. *Ultrasound Q*. 2019;35(2):169-172.

Kitap için:

Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, bölüm başlığı, editörün(lerin) ismi, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir.

Türkçe kitaplar için:

Tür A. Emergency airway management and endotracheal intubation. Şahinoğlu AH. Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri. 2. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2003. p.9-16.

Yazar ve editörün aynı olduğu kitaplar için; Yazar(lar)ın/editörün soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, bölüm başlığı, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir.

Türkçe kitaplar için:

Eken A. Cosmeceutical ingredients: drugs to cosmetics products. Kozmesötik Etken Maddeler. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2006. p.1-7.

İletişim:

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Editörlüğü,

Avşar Yerleşkesi, KAHRAMANMARAŞ

e posta: tipfak@ksu.edu.tr, ogungor@ksu.edu.tr

Tel: 0 344 300 34 08

Format for books:

Initials of author's names and surnames, chapter title, editor's name, book title, edition, city, publisher, date and pages.

Example;

Underwood LE, Van Wyk JJ. Normal and aberrant growth. In: Wilson JD, Foster DW,eds. Williams' Textbook of Endocrinology. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p.1079-138.

Format for books of which the editor and author are the same person; Initials of author(s)' editor(s)' names and surnames chapter title, book title, edition, city, publisher, date and pages.

Example;

Solcia E, Capella C, Kloppel G. Tumors of the exocrine pancreas. Tumors of the Pancreas. 2nd ed. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1997. p.145-210.

Communication:

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Editörlüğü,

Avşar Yerleşkesi, KAHRAMANMARAŞ

e posta: tipfak@ksu.edu.tr, ogungor@ksu.edu.tr

Tel: 0 344 300 34 08

İÇİNDEKİLER

Contents

Yıl / Year: 2022
Cilt / Volume: 17
Sayı / Number: 1

Araştırma Makaleleri (Research Articles)

- 1.**
Sayfa
- Local and Systemic Reactions due to Subcutaneous Allergen Immunotherapy: Our Single-Center 5-Year Experience**
- Subkutan Allergen İmmunoterapiye Bağlı Lokal ve Sistemik Reaksiyonlar: 5 yıllık Tek Merkez Deneyimimiz*
- Gokhan AYTEKIN, Eray YILDIZ,
Fatih COLKESEN, Sevket ARSLAN,
Ahmet Zafer CALISKANER
- 9.**
Sayfa
- Percutaneous Laser Disc Decompression: In Low Back Pain or in Radicular Pain?**
- Perkütan Lazer Disk Dekompresyonu: Bel Ağrısında mı, Radiküler Ağrıda mı?*
- Kutsal Devrim SECINTI
- 15.**
Sayfa
- Journey From Experiences That Left Trace to Today in Patients Who Underwent Coronary Artery By-pass Graft Surgery**
- Koroner Arter By-pass Greft Ameliyatı Olan Hastalarda İz Bırakan Deneyimlerinden Bugüne Yolculuk*
- Gulden KUÇUKAKCA ÇELİK, Seçil TAYLAN
- 23.**
Sayfa
- Graf Tip 2a Kalçalarda Sonografik Bozulma ile İlişkili Faktörlerin İncelenmesi**
- Examination of Factors Associated With Sonographic Defects in Graf Type 2a Hips*
- Duran TOPAK, Kamil DOĞAN, Mustafa Abdullah ÖZDEMİR, Burak KUŞÇU, Ahmet TEMİZ,
Ökkeş BİLAL
- 29.**
Sayfa
- Evaluation of Prognostic Factors in Invasive Breast Cancer Patients Receiving Adjuvant Radiotherapy**
- Adjuvan Radyoterapi Alan İnvaziv Meme Kanseri Hastalarında Prognostik Faktörlerin Değerlendirilmesi*
- Selahattin MENTES, Feryal KARACA,
Siddik KESKİN
- 36.**
Sayfa
- Kumar Oynama Bozukluğunun Davranışsal İnhibisyon-Aktivasyon Sistemleri ve Sosyodemografik Etkenler ile İlişkisi**
- The Relationship of Gambling Disorder With Behavioral Inhibition-Activation Systems and Sociodemographic Factors*
- Abdullah Burak UYGUR
- 46.**
Sayfa
- The Investigation of the Effects of Agmatine in Pentylene-tetrazole-induced Epilepsy Model in Mice and the Contribution of Nitric Oxide**
- Farelerde PTZ ile İndüklenen Epilepsi Modelinde Agmatinin Etkilerinin ve Nitrik Oksidin Katkısının Araştırılması*
- Sule AYDIN, Cigdem TOPRAK,
Cigdem CENGELI UNEL, Bilgin KAYGISIZ,
Kevser EROL
- 53.**
Sayfa
- Gebe Okuluna Başvuran Gebelerin Sosyodemografik Özellikleri, Doğum Şekilleri ve Emzirme Sürelerinin İncelenmesi**
- Sociodemographic Characteristics, Methods of Delivery and Breastfeeding Duration of Pregnant Women Followed at Pregnant School*
- Özgül Özgan ÇELİKEL
- 59.**
Sayfa
- Serum Uric Acid Levels in Hypertensive Patients Admitted to The Emergency Department**
- Acil Servise Başvuran Hipertansif Hastalarda Serum Ürik Asit Düzeyleri*
- Canan AKMAN, Serkan BAKIRDOGEN

63.

Sayfa

Ani idiyopatik İşitme Kayıplarında Kombine Steroid Tedavisinin Etkinliği Prognostik Faktörlerle İlişkisi

The Effectiveness of Combined Steroid Therapy in Sudden Idiopathic Hearing Loss and Its Relationship with Prognostic Factors

Nagihan BİLAL, Mehmet Ali KARSAVUL, İsrail ORHAN, Saime SAĞIROĞLU, Muhammet Gazi YILDIZ, İrfan KARA, Adem DOĞANER, Emine TEMİZ

68.

Sayfa

Investigating The Effect of Nutritional Status of Primary School Children on Their Physical Development and School Performance

İlköğretim Çocuklarının Beslenme Durumunun Fiziksel Gelişim ve Okul Performansı Üzerine Etkisinin Araştırılması

Ferhan MANTAR, Ali GOZUKUCUK, Busra YILMAZ, Yavuz FURUNCUOĞLU

74.

Sayfa

An Evaluation of Central Corneal Epithelial Thickness and Central Corneal Thickness Determined On Optic Coherence Tomography Before and After Applanation Tonometry

Optik Koherans Tomografi ile Tespit Edilen Santral Korneal Epitelyal Kalınlık ve Santral Korneal Kalınlığın Aplanasyon Tonometrisi Öncesi ve Sonrası Değerlendirilmesi

Fatih Cem GUL, Sabiha Gungor KOBAT

77.

Sayfa

Determination of the Factors Affecting the Frequency and of Chemotherapy-Induced Alopecia and Methods of Coping with Alopecia

Kemoterapiye Bağlı Alopesi Sıklığı ve Hastaların Baş etme Yöntemleri

Nurcan KOLAC, Secil TAYLAN

84.

Sayfa

Kanserden Sağ Kalanlarda Erişkin Yaşam Kalitesi Ölçeğinin Türkçe Geçerlilik ve Güvenirliği

Turkish Validity and Reliability of Adult Life Quality Scale in Cancer Survivors

Seçil TAYLAN, İlknur ÖZKAN, Nermin EROĞLU, Nurcan KOLAÇ

94.

Sayfa

Mikrobiyoloji Laboratuvarında Yalın Üretim Sistemlerinin Uygulanabilirliği

Applicability of Lean Manufacturing Systems in Microbiology Laboratory

Gökhan ARICAN, Burak KÜÇÜK, Hacer ARIKAN, Sümeyra DEVECİ, Murat ARAL

101.

Sayfa

The Impact of Cervical Sagittal Slope on Postural Oscillation and Balance

Servikal Sagittal Eğimin Postüral Sahnım ve Denge Üzerine Etkisi

Hilal AKAY, Adnan DEMIREL, Ejder BERK, Vedat NACITARHAN, Murat BAYKARA

107.

Sayfa

Koroner Arter Hastalığı Yaygınlığı'nın RDW ile İlişkisi

Relationship Between Coronary Artery Disease Prevalance and RDW Levels

Ufuk ÖZGÜL, Hakan GÜNEŞ, Bayram ÖZTÜRK, Ahmet YILMAZ

115.

Sayfa

Early and Late Effects of Percutaneous Nephrolithotomy on Renal Functions According to Basal Renal Function Reserve

Bazal Böbrek Fonksiyon Rezervine Göre Perkütan Nefrolitotominin Böbrek Fonksiyonları Üzerine Erken ve Geç Etkileri

Murat SAHAN, Mehmet Erhan AYDIN, Serkan YARIMOĞLU, Omer KORAS, Salih POLAT, Fatih GOKALP, Serdar CELIK

121.

Sayfa

Immunohistochemical Expression of Estrogen, Progesteron Receptors, C-Erb B-, P53 and BRCA1 in Ovarian Carcinoma and Their Prognostic Value

Over Karsinomlarında Östrojen, Progesteron Reseptörleri, C-Erb B-, P53 ve BRCA1'in İmmünohistokimyasal Ekspresyonu ve Prognostik Önemleri

Didar GURSOY, İclal GURSES, Vedia Bennu GILAN, Bahar TASDELEN, Ali ARICAN, Celalettin Ekrem TOK

130.

Sayfa

Sağlıklı Genç Erkeklerde Farklı Egzersiz Modalitelerinin El Bilek Eklem Hareket Açıklığı ve El Kavrama Gücüne Etkisi

The Effect of Different Exercise Modalities on Hand Wrist Joint Range of Motion and Hand Grip Strength in Healthy Young Men

Nurullah KELEŞ, Tuba Tülay KOCA

136.

Sayfa

The Effect of Initial Visual Analog Scale Score on Results in Cervical Laser Discectomy

Servikal Lazer Diskektomide Başlangıç Görsel Analog Skala Skorunun Sonuçlara Etkisi

Kutsal Devrim SECINTI

145.*Sayfa***Evaluation of Early and Late Period Arthroplasty Results in the Treatment of Incomplex Acetabular Fractures with Coxarthrosis***Koksartrozlu Kalçada Gelişen Kompleks Asetabuler Kırığın Tedavisinde Erken ve Geç Dönem Artroplasti Sonuçlarının Değerlendirilmesi*

Vahit YILDIZ, Ali SISMAN, Caner POYRAZ, Halil YILDIRIM, Kadri YILDIZ, Sevki Oner SAVK

152.*Sayfa***İzole Pons İnfarktlarının Topografik Lokalizasyonu***The Topographical Localization of The Isolated Pontine Infarcts*

Eylem Özaydın GÖKSU, Sennur Delibaş KATI, Alparslan Melik KAYIKÇI, Fatma GENÇ, Fatma KURTULUŞ

156.*Sayfa***Neovasküler Glokomda İntravitreal Bevacizumabın Etkinliği ve Güvenilirliği***The Effectiveness and Reliability of Intravitreal Bevacizumab in Neovascular Glaucoma*

Sebile Üstün ÇOMÇALI, Mehmet ÖNEN, Özlem Evren KEMER, Zeliha YAZAR

163.*Sayfa***Evaluation of Coronavirus Phobia and Depression in Patients With Cardiovascular Disease***Kardiyovasküler Hastalığa Sahip Bireylerde Koronavirüs Fobisi ve Depresyonun Değerlendirilmesi*

Neslihan CANSEL, Yucel KARACA, Fatma Hilal YAGIN

172.*Sayfa***Intestinal Anti-Inflammatory and Anti-Oxidant Activity of The Aqueous Extract From Arum Dioscoridis in Acetic Acid Induced Colitis in Rats***Ülseratif Kolit Oluşturulan Hayvan Modelinde Arum Dioscoridis Bitki Ekstraktı Uygulamasının Antioksidan ve Anti-inflamatuvar Etkisi*

Ahmet Burak AGAOGLU, Kadir GİSİ, Murat İSPIROGLU, Abdulkadir Yasir BAHAR, Fatma Inanc TOLUN, Bulent KANTARCEKEN

182.*Sayfa***Karpal Tünel Sendromundaki Ağrının Elektrofizyolojik Bulgularla Korelasyonu***Correlation of Pain in Carpal Tunnel Syndrome with Electrophysiological Findings*

Ayşe Çağlar SARILAR, Büşra Sümeyye ARICA POLAT

186.*Sayfa***Testosteron Tedavisinin Hipogonad Hastalardaki Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Üzerine Etkisinin Fibroskan ile Değerlendirilmesi***Evaluation of the Effect of Testosterone Treatment on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Hypogonad Patients with Fibroskan*

Murat İSPIROĞLU

Derleme (Review)

193.*Sayfa***COVID-19 Pandemisinde Gebelerin Psikolojik Sağlık Sonuçları: Tanımlayıcı Çalışmaların Sistematik Bir Derlemesi***Psychological Health Outcomes of Pregnant Women in the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review of Descriptive Studies*

Pınar KARA, Evşen NAZİK

202.*Sayfa***The Importance of Oral and Dental Health in Cardiovascular System Diseases***Kardiyovasküler Sistem Hastalıklarında Ağız ve Diş Sağlığının Önemi*

Besime Ahu KAYNAK

Olgu Sunumu (Case Report)

208.*Sayfa***A Rarely Seen Lung Tumor: Inflammatory Myofibroblastic Tumor***Nadir Görülen Bir Akciğer Tümörü: İnflamatuvar Myofibroblastik Tümör*

Fatoş KOZANLI, Abdulkadir Yasir BAHAR

212.*Sayfa***Brachial Plexus Injury After Internal Jugular Vein Catheterization***İnternal Jugüler Ven Kateterizasyonu Sonrası Brakiyal Pleksus Yaralanması*

Ali GUNDOĞDU, Sümeyra KOYUNCU, Cihan UYSAL, Yakup PATAT, İsmail KOCYIGIT, Murat Hayri SIPAHIOĞLU, Bulent TOKGOZ, Oktay OYMAK

216.*Sayfa***Chryseobacterium indologenes'e Bağlı Bir Sepsis Olgusu***A Case of Sepsis due to Chryseobacterium indologenes*

Filiz ORAK, Büşra PEMBE, Kasım Zafer YÜKSEL, İbrahim Seyfettin ÇELİK

Local and Systemic Reactions due to Subcutaneous Allergen Immunotherapy: Our Single-Center 5-Year Experience

Subkutan Allergen İmmünoterapiye Bağlı Lokal ve Sistemik Reaksiyonlar: 5 yıllık Tek Merkez Deneyimimiz

Gokhan AYTEKİN¹, Eray YILDIZ², Fatih COLKESEN², Sevket ARSLAN², Ahmet Zafer CALISKANER²

¹ Konya City Hospital, Department of Allergy and Immunology, Konya, Turkey.

² Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Allergy and Clinical Immunology, Konya, Turkey.

Özet

Amaç: Subkutan alerjen immünoterapisi (SKIT) alerjik rinit/konjonktivit, astım ve venom duyarlılığının tedavisi için hastalık modifiye edici tek terapötik seçenektir. SKIT, deneyimli merkezlerde ve deneyimli hekimlerince uygulandığında oldukça güvenli bir tedavi yöntemi olsa da, enjeksiyonlar sırasında veya sonrasında bazı olumsuz yan etkilere ve lokal veya sistemik reaksiyonlara neden olabilir. Biz bu çalışmada, son 5 yılda, immünoterapi uygulanan yetişkin hastalarımızda gelişen lokal ve sistemik yan etkileri tanımlamayı ve bu yan etkilere neden olan faktörleri ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: 5 yıllık sürede, 119 hastaya (58 kadın, 61 erkek) uygulanan toplam 4413 enjeksiyon analiz edildi.

Bulgular: Yaş ortalaması 33.7±12.0 yıl olan toplam 119 hasta çalışmaya dahil edildi (Kadın:58, %48; Erkek:61, %51.3). 119 hastalık çalışma popülasyonunun, 6'sında (%5.0) lokal reaksiyonlar, 21'inde (%17.7) geniş lokal reaksiyon ve 9'unda (%7.6) sistemik reaksiyon gelişti. Tüm enjeksiyonların %0.14'ü lokal reaksiyon, %0.48'i geniş lokal reaksiyon ve % 0.20'si sistemik reaksiyonla ilişkiliydi. Sistemik reaksiyon gelişen dört hastada (%44.4) epinefrin uygulaması gerekti. Yan etki gelişen veya gelişmeyen hastalar arasında IgE düzeyleri ve eozinofil sayıları açısından anlamlı fark vardı (p=0.001 ve p=0.002). Doz artış döneminde ve idame aşamasında gelişen advers reaksiyon oranları arasında anlamlı bir fark vardı (p=0.025).

Sonuç: Klinisyenlerin, SKIT ile ilişkili lokal, geniş lokal ve sistemik reaksiyonlarla ilgili farkındalığı artırılmalı ve klinisyenler özellikle doz artışı döneminde adverse olaylar açısından daha dikkatli olmalıdır.

Anahtar kelimeler: Advers reaksiyon, Alerjen immünoterapi, Anafilaksi, Venom

Abstract

Objective: Subcutaneous allergen immunotherapy (SCIT) currently represents the only disease-modifying therapeutic option for the treatment of allergic rhinitis/conjunctivitis, asthma, and venom sensitization. Although SCIT represents a fairly safe therapeutic option in the hands of experienced physicians and canters, it may also be associated with certain adverse effects. In this study, we describe the local and systemic adverse effects in our adult patients undergoing immunotherapy over a 5-year period in an effort to define the causative factors.

Material and Methods: A total of 4413 injections administered to 119 patients (58 female, 61 male) were analysed.

Results: A total of 119 patients with a mean age of 33.7±12 years were included (Female: 58, 48%; Male: 61, 51.3%). In the total population of 119 patients, 6 (5%) developed local reactions, 21 (17.7%) developed large local reactions, and 9 (7.6%) had systemic reactions. Of all injections administered throughout the study period, 0.14% were associated with local reactions, 0.48% with large local reactions, and 0.20% with systemic reactions. Four patients with systemic reactions (44.4%) required epinephrine injection. Patients who did or did not develop adverse effects were significantly different with regard to IgE levels and eosinophil counts (p=0.001 and p=0.002). There was a significant difference between the rates of total adverse reactions developing during the build-up or maintenance phase (p=0.025).

Conclusion: Clinicians' awareness regarding the local, large local, and systemic reactions associated with SCIT should be improved, and clinicians should be more careful during the immunotherapy, especially in the build-up phase, for adverse events.

Keywords: Adverse reactions, Allergen immunotherapy, Anaphylaxis, Venom

Yazışma Adresi: Gökhan AYTEKİN, Konya Şehir Hastanesi, Allerji ve İmmünoloji Bölümü, Konya, Türkiye

Telefon: +90 505 533 73 55 Mail: ayteking@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-9089-5914, 0000-0002-9596-1773, 0000-0002-6595-1267, 0000-0002-0343-0159, 0000-0002-9084-8704

Geliş tarihi: 13.12.2020

Kabul tarihi: 23.03.2021

DOI: 10.17517/ksutfd.839958

INTRODUCTION

Subcutaneous allergen immunotherapy (SCIT) currently represents the only disease modifying therapeutic option for the treatment of allergic rhinitis/conjunctivitis, asthma, and venom sensitization. In SCIT, initially very low-doses of specific antigens are administered via subcutaneous route and the doses are gradually increased at pre-determined time intervals. During this process many cells, organs, and systems are both affected by and contribute to the development of immune-tolerance (1). Although SCIT represents a fairly safe therapeutic option in the hands of experienced physicians and centers, it may also be associated with certain adverse effects and local or systemic reactions during or after injections (2). Local reactions include swelling, redness, and itchiness at the site of injection and may be alleviated by certain measures such as antihistamines, montelukast, ice application, or administration of two divided doses (3-5). On the other hand, systemic reactions are characterized by the involvement of organs or systems distant from the site of injection. Life-threatening systemic reactions frequently occur in the first 30 minutes following the injection, due to various causes (6,7). In this study, we describe the local and systemic adverse effects in our adult patients undergoing immunotherapy over a 5-year period in an effort to define the causative factors.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

Patients with asthma, allergic rhinitis/conjunctivitis, or both or subjects with venom allergy undergoing SCIT in our unit between 2014 and 2019 were included in this retrospective cross-sectional study. During this period, a total of 4413 injections administered to 119 patients (58 female, 61 male) were analysed. Demographic data, additional allergic conditions, medication history, type of allergen responsible for the sensitization, content of the immunotherapy, type of reactions, and information regarding the timing of the reaction were collected from patient files or from face-to-face interviews with patients. Diagnosis of asthma, allergic rhinitis/conjunctivitis, or venom allergy were based on international guideline definitions (8,9). Allergen sensitivity was determined using skin prick testing, or by the measurement of specific serum IgE levels. Quantitative determination of serum immunoglobulins IgE was made by means of particle-enhanced immunonephelometry using the Siemens BN II/ BN ProSpec system (Erlangen, Germany). Whole blood count was measured with Sheath reagent using Abbott Cell Dyn 3700 series (Minnesota, USA).

Patients' allergen sensitization was determined by the test panel which contains at least D. pteronyssinus, cat and dog epithelium or hair, A. alternata, Cockroach, D. farinae, grass mix pollens (*F. pratensis*, *L. perenne*, *D. plomerata*) weed mix pollens (*Artemisia vulgaris*, *Chenopodium*, *Pariteria*) and

tree mix pollens (*Betula alba*, *Alnus*, *Corylus*) for patients with symptoms of allergic rhinitis and asthma. These allergens have been shown to be suitable and sufficient as test panels in the adult age group (10). Venom sensitivity was evaluated by measuring allergen-specific IgE in patients with appropriate clinical history. sIgE levels ≥ 0.35 kUA/L were accepted as positive.

Standardized depot extracts used in the study included ALK-Abello (Madrid, Spain), and Allergopharma (Reinbek, Germany) for SCIT. Dose and frequency of injections of immunotherapy were arranged in line with the recommendations of manufacturers and in accordance with international guidelines (11-13). Patients with susceptibility to more than one allergen family were considered to be polysensitized.

No dose reduction was made in the patients during the pollen season. As a standard, patients were not given antihistamines prior to immunotherapy. During the immunotherapy build-up phase subcutaneous injections were administered weekly for the first 24 weeks, bi-weekly for the next 12 weeks, and then every 4 weeks. Patients were kept under observation for 30 minutes after each injection for local and systemic reactions. Immunotherapy was administered by physicians with experience in this field. Immunotherapy was delayed until resolution of symptoms and normalization of FEV1 (The forced expiratory volume in one second) in patients with uncontrolled asthma symptoms or in those with a FEV1 less than 70% of the expected. Spirometric measurements were obtained using a common protocol with nSpire ZAN 100 spirometer (Health Inc., Oberthulba Germany). Three maneuvers were performed although additional tests may be needed if one or more of the curves are unacceptable. FEV1, ratio of FEV1/FVC (forced vital capacity), peak expiratory flow (PEF) and mean expiratory flow 25%-75% of predicted values for similar age, sex, race and height were recorded.

Dose adjustments were performed for each of the newly prepared extracts and newly opened immunotherapy vials. Appropriate treatment was given in the case of systemic or large local reactions.

Patients were provided information on the reactions that may develop outside the clinic and were asked to record such effects. Also, patients' current symptoms and symptoms that occurred after the previous injection were inquired prior to the application of a new dose. Treatments administered for large local or systemic reactions were based on the established therapeutic guidelines (8,9).

All patients received the conventional immunotherapy, with no patients receiving rush or cluster immunotherapy. No dosage or administration errors were noted among patients who developed adverse effects.

All procedures performed in this study were in accordance with the ethical standards of the institutional and/

or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. No animal or human studies were carried out by the authors for this article

The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Necmettin Erbakan University (Number:14567952-928, decision: 2019/1904). Informed consent form was taken from all the patients participating in the study.

Classification of Side Effects

Swelling/redness at the site of injection with a diameter of 2-5 cm or >5 cm was considered local and large local reaction, respectively. A reaction was considered systemic if one or more systems were involved. The type of allergic reactions, antigen content of the injection, time elapsed until the reaction, and the treatment were recorded.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed with IBM SPSS Statistics Version 22 software package (New York, United States). Normally distributed parameters were presented as mean \pm standard deviation and data that is not normally distributed were expressed as median (interquartile range: minimum-maximum). Descriptive data were presented as frequencies and percentages and compared using Chi-square test. Comparisons between baseline characteristics were performed by independent Student t, Mann-Whitney rank-sum, Fisher exact or Chi-square tests where appropriate.

RESULTS

A total of 119 patients with a mean age of 33.7 ± 12 years were included (Female:58, 48%; Male:61, 51.3%). The median IgE was 219 IU/L (min:2.3-max:747), mean eosinophil count was 170 (0-1000)/mm³. Of the 119 patients, 77 (64.7%) received aeroallergen immunotherapy, and 42 (35.3%) received venom immunotherapy. There were 52 patients (53.7%) with allergic rhino conjunctivitis, 16 patients (13.4%) with asthma, and 12 patients (10.1%) with combined asthma and allergic rhino conjunctivitis, while 39 patients (32.8%) had no asthma and/or allergic rhino conjunctivitis (All of these 39 patients were those who received venom immunotherapy. Three of the 42 patients who were treated with venom immunotherapy had asthma). Based on the prick test results 77 patients (60.5%) were sensitized to a single allergen (monosensitized), and 42 (39.5%) were polysensitized (Three patients who received venom immunotherapy were polysensitized with both *apis mellifera* and *vespula* spp. Thirty-nine patients who received aeroallergy immunotherapy were polysensitized with other aeroallergens). Among patients receiving aeroallergen immunotherapy based on the result of the prick test, 19 (24.8%) were allergic to house mite, 5 (6.5%) to animal dander, 17 (22.1%) to tree-mix allergy (*betula*, *alnus*, *corylus*), 55 (71.4%) to grass pollens, and 28 (36.4%) to weed pollen (*artemisia*, *chenopodium*, *pariteria*).

Of the 42 patients receiving venom immunotherapy 24 (57.1%) were allergic to *vespula* spp., and 21 (50%) to *apis mellifera* (Three patients (7.1%) who received venom immunotherapy were polysensitized with both *apis mellifera* and *vespula* spp.). In the total population of 119 patients, 6 (5%) developed local reactions, 21 (17.7%) developed large local reaction, and 9 (7.6%) had systemic reaction. Of all injections administered throughout the study period, 0.14% were associated with local reactions, 0.48% with large local reactions, and 0.20% with systemic reactions. Four patients with systemic reactions (44.4%) required epinephrine injection (Table 1).

During the mean follow-up duration of 22.2 ± 17.3 months, a total of 4413 subcutaneous injections were performed in 119 patients, of whom 36 (30.25%) developed adverse effects. Patients who did or did not develop adverse effects were comparable in terms of age, gender, number of injections, concomitant disorders (asthma, allergic rhino conjunctivitis, or their combination), presence of mono- or poly-sensitization in prick test, and the number of allergens in the immunotherapies administered. However, the two groups were significantly different with regard to IgE levels and eosinophil counts ($p=0.001$ and $p=0.002$, respectively) (Table 2).

Patients with local adverse effects, large local adverse effects, and systemic reactions have no significant differences in terms of age, gender, number of injections, concomitant disorders, eosinophil and serum IgE levels (Table 3).

Adverse effects observed in the study occurred during the build-up phase in 77.8% of the cases, and maintenance phase in 22.2%. There was a significant difference between the rates of total adverse reactions developing during the build-up or maintenance phase ($p=0.025$). Of all local reactions, large local reactions, and systemic reactions 100%, 61.9%, and 100% developed during the build-up phase, respectively. An allergic reaction occurred in 11.1% of the patients with concomitant asthma, in 47.2% of the patients with allergic rhino conjunctivitis, and in 5.6% of those with both asthma and allergic rhino conjunctivitis. Patients with local reactions, large local reactions, or systemic reactions did not differ significantly in terms of the concomitant disorders ($p=0.886$, $p=0.805$, $p=0.374$) (Table 3).

Also, patients with one or multiple antigen sensitivity were not significantly different with respect to the frequency of adverse events ($p=0.338$). Patients who did or did not develop immunotherapy-related adverse effects did not differ significantly in terms of the presence of sensitivity toward one or more antigens, use of single or multiple antigens for immunotherapy, and the type of allergens contained within the immunotherapy. Again, patients with or without local reactions were not significantly different when analysed with regard to the presence of sensitization toward one or more antigens, use of single or multiple antigens for immunotherapy, and allergen types.

Table 1. Demographic, clinic, and laboratory parameters of study participants

Parameters		Findings
Female, n (%)		58 (48.7)
Distribution of diagnosis	Asthma	16 (13.4)
	AR/ rhino conjunctivitis	52 (43.7)
	Asthma+ ¹ AR/ rhino conjunctivitis	12 (10.1)
Eosinophil count, mm ³ , mean (minimum-maximum)		170 (0-1000)
² IgE, IU/L, mean (minimum-maximum)		214 (2.3-747)
Sensitization	Monoallergen	77 (64.7)
	Multiple allergen	42 (35.3)
Sensitization	Aeroallergens	
	Grass pollens	55 (46.2)
	House dust mites	19 (16.0)
	Weed pollens	13 (13.1)
	Tree mix pollens	17 (14.3)
	Animal dander	5 (4.2)
	Venom	
	Apis mellifera	24 (57.1)
Vespula spp.	21 (50)	
Aeroallergen allergy		77
• Only grass mix pollens allergy		21 (27.3)
• Only house dust mites allergy		13 (16.9)
• Grass mix pollens + weed mix pollens allergy		9 (11.7)
• Tree mix + grass mix + weed mix pollens allergy		7 (9.1)
• Tree mix pollens + grass mix pollens allergy		6 (7.8)
• Weed mix pollens + grass mix pollens allergy		4 (5.2)
• Grass mix polens + house dust mites allergy		4 (5.2)
• Only weed mix pollens allergy		3 (3.9)
• Grass mix pollens + weed mix pollens + animal dander		2 (2.6)
• Tree mix pollens + weed mix pollens allergy		2 (2.6)
• Grass mix pollens + animal dander allergy		2 (2.6)
• Tree mix + house dust mites allergy		1 (1.3)
• House dust mites + Cockroach allergy		1 (1.3)
• Only tree mix pollens allergy		1 (1.3)
• Grass mix + animal dander allergy		1 (1.3)
Venom Allergy		42
• Only Apis mellifera allergy		21 (50)
• Only Vespula spp allergy		18 (42.9)
• Apis mellifera + Vespula spp allergy		3 (7.1)
³ SCIT allergens	Monoallergen	100 (84.0)
	Multiple allergen	19 (16.0)
Adverse reactions	Local reaction, %	6/119 (5.0)
	Wide local reaction, %	21/119 (17.7)
	Systemic reaction, %	9/119 (7.6)
Frequency of adverse reactions	Local reactions, %	6/4413 (0.14)
	Wide local reactions, %	21/4413 (0.48)
	Systemic reactions, %	9/4413 (0.20)

¹AR: Allergic rhinitis, ²IgE: Immunoglobuline E, ³SCIT: Subcutaneous Immunotherapy.

Table 2. Comparison of demographic, laboratory, and clinic characteristics between patients who did or did not develop adverse reactions

	Patients without Adverse Reactions (n: 83)	Patients with Adverse Reactions (n: 36)	p value
Gender, female n (%)	40 (48.2)	18 (50.0)	0.856
Age, years	33 (17-65)	32 (21-51)	0.547
¹ IgE, IU/L	208 (22.1-445)	214 (2.3-747)	0.001
Eosinophil count, mm ³	134 (0-310)	170 (0-1000)	0.002
Number of injections	31 (1-106)	39 (4-165)	0.067
Concomitant disorders			
Asthma, n (%)	12 (14.5)	4 (0.11)	0.623
² AR	35 (42.2)	17 (47.2)	0.610
Asthma+AR	10 (12.1)	2 (5.6)	0.280
Sensitization, n (%)			
Monoallergen	56 (67.5)	21 (58.3)	0.338
Polyallergen	27 (32.5)	15 (41.7)	
Content of ³ SCIT, n (%)			
Single allergen	79 (95.2)	32 (88.9)	0.208
Multiple allergen	4 (4.8)	4 (11.1)	
Venom immunotherapy, n (%)	29 (34.9)	13 (36.1)	0.902
Weed pollen immunotherapy, n (%)	9 (10.8)	4 (11.1)	0.966
Tree pollen Immunotherapy, n (%)	3 (3.6)	2 (5.6)	0.628
Dust mite immunotherapy, n (%)	15 (18.1)	4 (11.1)	0.341
Grass pollen immunotherapy, n (%)	39 (47.0)	19 (52.8)	0.562

¹IgE: Immunoglobuline E, ²AR: Allergic rhinitis, ³SCIT: Subcutaneous Immunotherapy.

Table 3. Demographic, laboratory, and clinical characteristics of patients with local, large local, and systemic reaction

	Local reaction (n: 6)	Large local reaction (n: 21)	Systemic reaction (n: 9)	p value
Gender, female, n (%)	3 (50.0)	12 (57.1)	3 (33.3)	0.490
Age, years	32 (22-38)	32 (23-51)	30 (21-43)	0.723
¹ IgE, IU/L	209.5 (0-1000)	208 (208-239)	208 (208-208)	0.631
Eosinophil count, cell/mm ³	100 (2.3-747)	134 (100-162)	134 (80-245)	0.471
Number of injections	36 (4-60)	38 (8-81)	54 (7-165)	0.264
Concomitant disorders, n (%)				
Asthma, n (%)	1 (16.7)	2 (9.5)	1 (11.1)	0.886
² AR, n (%)	2 (33.3)	10 (47.6)	5 (55.6)	0.805
Asthma + AR, n (%)	1 (16.7)	1 (4.18)	0	0.374
Sensitization, n (%)				
Monoallergen	3 (50)	15 (71.4)	3 (33.3)	0.138
Polyallergen	3 (50)	6 (28.6)	6 (66.7)	
Content of ³ SCIT, n (%)				
Single allergen	3 (50)	19 (90.5)	6 (66.7)	0.071
Multiple allergen	3 (50)	2 (9.5)	3 (33.3)	
Venom IT, n (%)	2 (33.3)	8 (38.1)	3 (33.3)	0.958
Weed pollen IT, n (%)	1 (16.7)	2 (9.5)	1 (11.1)	0.886
Tree pollen IT, n (%)	0	0	2 (22.2)	0.420
Dust mite IT, n (%)	1 (16.7)	3 (14.3)	0	0.466
Grass pollen IT, n (%)	4 (66.7)	9 (42.9)	6 (66.7)	0.370
Time of reaction, n (%)				
Build-up	6 (100)	13 (61.9)	9 (100)	0.025
Maintenance	0	8 (38.1)	0	

¹IgE: Immunoglobuline E, ²AR: Allergic rhinitis, ³SCIT: Subcutaneous Immunotherapy.

DISCUSSION

Allergen immunotherapy represents a disease-modifying treatment modality for many common allergic conditions. Among allergen immunotherapy approaches, subcutaneous immunotherapy (SCIT) is the most extensively studied method with considerable clinical experience. Although SCIT is generally quite safe and effective, it may also be associated with treatment related adverse effects, such as local or systemic allergic reactions. In our current study, we found that adverse events due to immunotherapy developed more frequently during the build-up phase than the maintenance phase.

Previous studies generally showed a higher occurrence of immunotherapy related systemic reactions during the build-up phase of the treatment (14-17). Conversely, some others found similar rates of systemic reactions in the build-up and maintenance phases (18), or higher frequency of fatal reactions during the maintenance (19). Sánchez-Borges *et al.* (20) stated that accelerated build up protocols in cluster immunotherapy are risk factors for systemic reactions. In another study, it was reported that local reactions were more frequent in the build-up phase in pediatric patients who underwent grass pollen immunotherapy, and systemic reactions were observed more frequently in the maintenance phase, although not statistically significant (21). In the current study, when large local and systemic reactions are considered separately, no differences could be noted between build-up and maintenance phases, while the total number of adverse events were significantly higher during the build-up phase as compared to the maintenance phase.

In previous studies involving the use of multiple allergens, an elevated occurrence of local and systemic reactions have been reported (22,23). In the study by Nacaroglu *et al.* (16) comparing patients with mono- or multiple-allergen sensitization, no difference in systemic reactions was observed, although side effects and systemic effects were more frequent in those receiving immunotherapy with multiple allergens as compared to those receiving mono allergens. Barth *et al.* (22) reported a systemic reaction incidence of 0.2% and 0.5% in patients receiving mono-allergen or multiple-allergen immunotherapy, respectively. In some previous studies focusing on SCIT, the allergen extracts used for immunotherapy were also proposed to have an association with local or systemic adverse effects (24,25). Sani *et al.* (25) showed a higher rate of systemic reactions in patients treated with dog/cat or dust mite allergens. Similarly, Liss *et al.* (24) higher doses of dust mite extract were associated with an increased frequency of mild systemic reactions. On the other hand, Dursun *et al.* (15) found no difference between allergen extracts used for immunotherapy in terms of local or systemic reactions. Also, in our study we found no difference between patients who did or did not receive dust mite immunotherapy with respect to local or systemic reactions. Similar results also were found for venom, weed pollen, and grass pollen immunotherapy.

Local reactions characterized by redness, swelling, and/or wheals. A redness/wheal diameter between 2-5 cm are consi-

dered local reactions, while those exceeding 5 cm are termed as large local reactions. In a 2008 study by Calabria *et al.* (2) the frequency of local reactions associated with aero-allergens was reported to be associated with allergen concentration, allergen content of the injection, as well as the volume of the allergen, while the glycerin used as an excipient had no effect on reaction frequency. In another study by the same investigators, total local reaction, smaller local reaction, and large local reaction incidence were reported to be 16.3%, 15.9%, and 0.4%, respectively. Kartal *et al.* (26) reported a rate of 0.062% per injection and 5.2% per patient for local reactions. These authors reported that immunotherapy related local reactions were not a risk factor for the future occurrence of local reactions (27). Roy *et al.* (28) showed that increased frequency of immunotherapy-related large local reactions represented a risk factor for systemic reactions, particularly emphasizing the importance of the close follow-up of large local reactions. In our study, the incidence of total local reactions was 22.7%, with local and large local reactions representing 5% and 17.7% of such events. Also, 0.14% of the injections were associated with local, and 0.48% were associated with large local reactions, similar to previous reports.

Systemic reactions associated with SCIT involve organs distant from the site of injection. Most of the severe systemic reactions occur within the first 30 minutes following an injection, hence the recommendation to observe patients for a minimum duration of 30 minutes after the injection. The risk of systemic reaction may vary according to the type of allergen, potency of the injected allergen, preparation and modification methods for the allergen, and protocol used (29). Based on the data provided by the Subcutaneous Immunotherapy Surveillance Study (2013-2017), systemic reactions occurred in approximately 0.1% of the injections, with 1 death per 9.1 million injections and 8.7 systemic reactions for every 10.000 injections (30). In a study by Epstein *et al.* (30), analysing nearly 29.8 million injections administered to 344.480 patients, 1.9% of the patients had systemic reactions, and dose modification during the pollen season in subjects with hypersensitivity was found to lower the risk of systemic reactions. Greenberg *et al.* (31) observed a systemic reaction rate of 7% among 20.588 injections administered to 628 patients. In the study by Sani *et al.* (25) 24.8% of the patients had immunotherapy-related systemic reactions, with a systemic reaction incidence per injection of 0.2%. In another study from Turkey, the incidence of adverse and systemic reactions per injection were 2.6% and 1.3%, respectively (15). In our study, 7.6% of the patients had systemic reactions, with a systemic reaction frequency of 0.20% per injection, similar to reported figures (7,15,17,29).

Although immunotherapy has been shown to reduce asthma symptoms as well as bronchial hyperreactivity, uncontrolled asthma remains a strong risk factor for immunotherapy-related side effects (32). Asthmatic patients were found have a higher risk of near-fatal reactions (NFR) during immunotherapy when compared to non-asthmatic patients (33). In another study, patients with a forced expiratory vo-

lume in one second of less than 70% predicted had an increased incidence of bronchospasm after immunotherapy (34). In a Turkish study, asthma, even when well controlled, was reported to be a risk factor for systemic reactions (15). On the other hand, in the study by Nacaroglu *et al.* (16) asthma did not emerge as a risk factor for systemic reactions, and this finding applied even to uncontrolled asthma. Again, Tinkelman *et al.* (17) reported no increase in the frequency and extent of systemic reactions in asthmatic patients. In our study asthma, allergic rhino conjunctivitis or their co-existence were not associated with an increase in local, large local, or systemic reactions.

Another factor associated with increased risk of SCIT-related side effects relates to the treatment protocols. Accordingly, an increased risk of adverse events was observed in accelerated treatment schemes (29). Since all patients in our study received the conventional immunotherapy scheme, the observed rate of reactions was lower as compared to historical data from accelerated treatment schemes.

In conclusion, SCIT represents an efficacious therapeutic option for the treatment of allergic disorders. Clinicians' awareness regarding the local, large local, and systemic reactions associated with SCIT should be improved, and clinicians should be more careful during the immunotherapy, especially in the build-up phase, for adverse events.

Conflicts of interests: The authors declare that they have no conflicts of interest.

Ethics and Patient Consent: The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Necmettin Erbakan University (Number:14567952-928, decision: 2019/1904). Informed consent form was taken from all the patients participating in the study.

Research Contribution Rate Statement Summary: The authors declare that, they have contributed equally to the manuscript.

REFERENCES

- Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(3):621-631.
- Calabria CW, Coop CA, Tankersley MS. The GILL study: glycerin-induced local reactions in immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(1):222-226.
- Majak P, Rychlik B, Pulaski L, Blauz A, Agnieszka B, Bobrowska-Korzeniowska M *et al.* Montelukast treatment may alter the early efficacy of immunotherapy in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(6):1220-1227.
- Ohashi Y, Nakai Y, Murata K. Effect of pretreatment with fexofenadine on the safety of immunotherapy in patients with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96(4):600-605.
- Wohrl S, Gamper S, Hemmer W, Heinze G, Stingl G, Kinaciyan T. Premedication with montelukast reduces local reactions of allergen immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2007;144(2):137-142.
- Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(3):569-574.
- Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I *et al.* Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(1 Suppl):1-55.
- Bousquet J, Pfaar O, Togias A, Schünemann HJ, Ansotegui I, Papadopoulos NG *et al.* 2019 ARIA Care pathways for allergen immunotherapy. *Allergy.* 2019;74(11):2087-2102.
- Okubo K, Kurono Y, Ichimura K, Enomoto T, Okamoto Y, Kawauchi H, *et al.* Japanese guidelines for allergic rhinitis 2017. *Allergol Int.* 2017;66(2):205-219.
- Sahiner UM, Civelek E, Yavuz ST, Buyuktiryaki AB, Tuncer A, Sekerel BE. Skin prick testing to aeroallergen extracts: what is the optimal panel in children and adolescents in Turkey? *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;157(4):391-398.
- Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, Mosbech H, Bilo MB, Akdis CA *et al.* EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy.* 2018;73(4):744-764.
- Agache I, Lau S, Akdis CA, Smolinska S, Bonini M, Cavkaytar O *et al.* EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Allergy.* 2019;74(5):855-873.
- Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R *et al.* EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy.* 2018;73(4):765-798.
- Arifhodzic N, Behbehani N, Duwaisan AR, Al-Mosawi M, Khan M. Safety of subcutaneous specific immunotherapy with pollen allergen extracts for respiratory allergy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2003;132(3):258-262.
- Dursun AB, Sin BA, Oner F, Misirliligil Z. The safety of allergen immunotherapy (IT) in Turkey. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2006;16(2):123-128.
- Nacaroglu HT, Erdem SB, Sumer O, Karaman S, Unsal Karkiner CS, Asilsoy S *et al.* Local and systemic reactions to subcutaneous allergen immunotherapy: Ten years' experience in a pediatric clinic. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116(4):349-353.
- Tinkelman DG, Cole WQ, Tunno J. Immunotherapy: a one-year prospective study to evaluate risk factors of systemic reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;95(1 Pt 1):8-14.
- Moreno C, Cuesta-Herranz J, Fernandez-Tavora L, Alvarez-Cuesta E, Immunotherapy Committee SEdAeIC. Immunotherapy safety: a prospective multi-centric monitoring study of biologically standardized therapeutic vaccines for allergic diseases. *Clin Exp Allergy.* 2004;34(4):527-531.
- Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM, Immunotherapy Committee AAoAA, Immunology. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(6):1129-1136.
- Sanchez-Borges M, Bernstein DI, Calabria C. Subcutaneous Immunotherapy Safety: Incidence per Surveys and Risk Factors. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2020;40(1):25-39.
- Gur Cetinkaya P, Kahveci M, Esenboga S, Karaatmaca B, Soyer O, Sekerel BE *et al.* Systemic and large local reactions during subcutaneous grass pollen immunotherapy in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(6):643-650.
- Barth C, Anero F, Pfaar O, Klimek L, Hormann K, Stuck BA. Safety aspects of subcutaneous immunotherapy with multiple allergens-a retrospective analysis on polysensitized patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267(12):1873-1879.
- Calderon MA, Cox L, Casale TB, Moingeon P, Demoly P. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(4):929-934.
- Liss GM, Murphy-Berendts K, Epstein T, Bernstein DI. Factors associated with severe versus mild immunotherapy-related systemic reactions: a case-referent study. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(5):1298-1300.

25. Sani S, Gupta R, Fonacier L, Aquino M. Risk stratification of systemic reactions to subcutaneous immunotherapy: A retrospective study. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(5):338-342.
26. Kartal O, Gulec M, Caliskaner Z, Musabak U, Sener O. Safety of subcutaneous immunotherapy with inhalant allergen extracts: a single-center 30-year experience from Turkey. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2015;37(3):280-286.
27. Calabria CW, Coop CA, Tankersley MS. The LOCAL Study: Local reactions do not predict local reactions in allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(4):739-744.
28. Roy SR, Sigmon JR, Olivier J, Moffitt JE, Brown DA, Marshall GD. Increased frequency of large local reactions among systemic reactors during subcutaneous allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;99(1):82-86.
29. Cox L. Accelerated immunotherapy schedules: review of efficacy and safety. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97(2):126-37.
30. Epstein TG, Liss GM, Berendts KM, Bernstein DI. AAAAI/ACAAI Subcutaneous Immunotherapy Surveillance Study (2013-2017): Fatalities, Infections, Delayed Reactions, and Use of Epinephrine Autoinjectors. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(6):1996-2003.
31. Greenberg MA, Kaufman CR, Gonzalez GE, Rosenblatt CD, Smith LJ, Summers RJ. Late and immediate systemic-allergic reactions to inhalant allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 1986;77(6):865-870.
32. Kannan JA, Epstein TG. Immunotherapy safety: what have we learned from surveillance surveys? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13(4):381-388.
33. Amin HS, Liss GM, Bernstein DI. Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(1):169-175.
34. Hejjaoui A, Dhivert H, Michel FB, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. IV. Systemic reactions according to the immunotherapy schedule. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;85(2):473-479.

Percutaneous Laser Disc Decompression: In Low Back Pain or in Radicular Pain?

*Perkütan Lazer Disk Dekompresyonu:
Bel Ağrısında mı, Radiküler Ağrıda mı?*

Kutsal Devrim SECİNTİ

Kahramanmaraş Sutcu Imam University, School of Medicine, Department of Neurosurgery, Kahramanmaraş, Turkey

Amaç: Perkütan lazer disk dekompresyonunun etkinliği, çalışmalar arasındaki tutarsızlıklar nedeniyle hala tartışmalıdır. Oysa bu tutarsızlığın nedeni, başarısının bel ağrısında ve bacak ağrısında birbirinden farklı olması olabilir. Bu çalışmada, her iki ağrı modalitesinin perkütan lazer disk dekompresyonuna yanıtı ayrı ayrı incelenmiştir.

Gereç ve Yöntemler: Yalnızca bel ağrısı nedeniyle perkütan lazer disk dekompresyonu uygulanan 49 hasta ile yalnızca radiküler ağrı nedeniyle perkütan lazer disk dekompresyonu uygulanan 36 hastanın sonuçları geriye dönük olarak incelendi. Perkütan lazer disk dekompresyonunun hangi ağrı tipinde daha etkili olduğu araştırıldı. Ayrıca hastaların manyetik rezonans görüntüleri incelenerek disk herniasyonunun boyutunda değişiklik olup olmadığı belirlendi.

Bulgular: İstatistiksel olarak perkütan lazer disk dekompresyonu her iki ağrı türünde de etkili olmasına rağmen, bu etki bel ağrısı grubunda çok daha belirgindi. İşlemin disk herniasyonunu küçültmediği ancak yine de radiküler ağrıda bir miktar azalma sağladığı belirlendi. Disk herniasyonunu küçültmeden belde çok daha etkili olduğu belirlendi.

Sonuç: Perkütan lazer disk dekompresyonu bel ağrısında daha etkilidir. Ancak disk herniasyonunun boyutunda bir azalma beklenmemelidir.

Anahtar kelimeler: Bel ağrısı, Perkütan lazer disk dekompresyonu, Radiküler ağrı

Abstract

Objective: The efficacy of percutaneous laser disc decompression is still controversial due to inconsistencies between the studies. However, the reason for this discrepancy may be due to having different success levels in low back pain and leg pain. In this study, the response of both pain modalities to percutaneous laser disc decompression was examined separately.

Material and Methods: Results of 49 patients who underwent percutaneous laser disc decompression only for low back pain and 36 patients who underwent percutaneous laser disc decompression only for radicular pain were analyzed retrospectively. It was investigated on which pain type that percutaneous laser disc decompression was more effective. In addition, by examining the magnetic resonance images of the patients, it was determined whether there was a change in the size of the disc herniation.

Results: Although statistically percutaneous laser disc decompression was effective in both types of pain, this effect was much more pronounced in the low back pain group. It was determined that percutaneous laser disc decompression did not reduce the size of the disc herniation, but still provided some reduction in radicular pain. It was determined that it was much more effective in low back without reducing the size of the disc herniation.

Conclusion: Percutaneous laser disc decompression is more effective in low back pain. However, a reduction in the size of the disc herniation should not be expected.

Keywords: Low back pain, Percutaneous laser disc decompression, Radicular pain

Yazışma Adresi: Kutsal Devrim SEÇİNTİ, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin Cerrahi AD, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: +90 5056057692, **Mail:** devrimsecinti@yahoo.com

ORCID No: 0000-0003-4345-0805

Geliş tarihi: 14.12.2020

Kabul tarihi: 20.03.2021

DOI: 10.17517/ksutfd.840860

INTRODUCTION

Whether percutaneous laser disc decompression (PLDD) is an effective procedure is still controversial. While most of the studies claim that PLDD is effective (1-7), there are also studies stating that it is not effective than placebo (8-11). However, the literature generally focusing only radicular pain or only discogenic pain when evaluating such patients (1,2,4,5,8,9). The effect of the same procedure on two different pain modalities has not been studied yet.

In early studies that discussing the mechanism of action of PLDD had been claimed that coagulation of the herniated disc with the thermal effect resulted in a reduction in the size of the herniated disc and therefore the radicular pain was alleviated (5,6). Since this theory could not be able explain the mechanism underlying the reduction of discogenic pain, the theory of "decreased intradiscal pressure" begun to be discussed (3,4). According to the theory, some amount of nucleus pulposus evaporates with the thermal effect, which reduces the pressure on the annulus fibrosus by decreasing the pressure inside the disc. This, finally results in a relief in axial pain. However, it has not been clearly explained how the lowered pressure reduces the radicular pain. The proponents of laser discectomy tried to explain both relief in radicular and axial pain by the combined effect of both mechanisms. While all these debates continue, confidence in PLDD were gradually decreased due to lack of proven mechanism of action.

Lumbar and cervical PLDD has been performed in our clinic for years. During our clinical observations, it was seen that there was a significant decrease in Visual Analog Scale (VAS) scores in most of the patients, but when the relief in low back pain and the radicular pain were interrogated separately, it was seen that axial pain was the predominantly alleviated pain type. In the most of the literature, PLDD patients are being selected among those with having only axial pain or those with having only radicular pain. However, the existence of studies evaluating both patient groups in the same study and aiming to reveal in which the PLDD has more success could be useful also to explain the mechanism of action. Since it was seen that there were no such studies in the literature, it was decided to design a study to reveal which modalities of pain positively affected by PLDD.

In our clinical experience, it was also detected that no reduction in the size of herniated discs was seen in patients who had control MRI after PLDD. Existence of pain relief without shrinkage of disc herniation was found interesting, after this determination, patients who underwent PLDD was called for monthly controls, and control MRI was performed if they were benefited. Examination of the change in disc size was adopted as a routine protocol for those patients. For some of patients, control MRI was performed only to decide whether surgical discectomy will be performed or not. However, in the said follow-up period, the patients were not grouped as "those with only low back pain", "those with only radicular pain" or "those with both low back pain and radicular pain"

(this identification was made due to the design of the study). The presented study was performed by analyzing the informations obtained retrospectively from the patient's data pool provided by above mentioned way. In the presented study, which type of pain was more sensitive to PLDD and whether there was a difference in the Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the patients were examined, possible reasons for the findings were discussed.

MATERIALS AND METHODS

Patient selection and data collection

After the consent obtained from the local ethics committee of our university (2020/17-20), the data of 197 patients who underwent lumbar laser discectomy in our clinic between June 2010 and September 2019 were retrospectively analyzed. It was determined that 82 of the patients were operated only for low back pain, 59 for only radicular pain, and 56 for both low back pain and radicular pain.

The patients' pre-PLDD VAS scores (V0), immediate post-PLDD VAS scores (early VAS: VE) and post operative 1st month VAS scores (V1) were primarily evaluated. Patients found to have missing these scores were excluded. Patients who were found to have missing 3 consecutive follow-ups after the 1st month VAS follow-up, or those VAS score was not recorded despite coming for control were also excluded. Patients who undergone laser discectomy due to both low back pain and radicular pain, and patients with bilateral radicular pain were also excluded from the study in order not to cause confusion during the evaluation of the data. In the data analysis, it was noticed that also transforaminal steroid injection was applied to some of the patients with radicular pain. These patients were also excluded from the study to ensure homogeneity.

Presence of sequestered or migrated disc herniation, previous surgery for the same disc pathology, annulus fibrosus rupture on MRI, lumbar spondylosis, discitis/infection suspicion, pregnancy and suspected pregnancy have been known to be accepted as rejection criteria for PLDD in the literature. Because of the patients have been also selected according to those criteria, the said criteria have not been reused in this study.

The study designed as 2 groups. The first group was consisted of patients who underwent PLDD only for low back pain, and the second group was patients who underwent PLDD only for unilateral radicular pain. After excluding the patients who did not meet the above mentioned criteria, the study continued with 49 patients in the first group and 36 patients in the second group. The anatomical distribution of affected discs (levels of problematic disc) are listed in **Table 1**. The changes in VAS scores during follow-up were statistically analyzed. In order to simplify the data, only the initial VAS score (V0), the post-op early VAS score (VE) and the post-op 1st month, 3rd month, 6th month VAS scores (V1, V3, V6 res-

pectively) were taken into account. Which pain modality was more responsible to PLDD was examined. By comparing the MRIs of the patients those with disc bulging at the time of admission and the MRIs obtained in the post operative period, it was examined whether there was a relationship between the relief in pain and the change in the size of the disc herniation. The perpendicular distance of the apex of the herniation to the inner surface of the lamina was used in T2 weighted axial sections for measurement.

Surgical technique

1 g of cefazolin sodium was administered to the patients on the morning of surgery. Patients were taken to the operating table in prone position. After determining the relevant disc level under fluoroscopy, the surgical site was anesthetized, the disc was reached by an 18 G Chiba needle entering 4-6 cm lateral to the midline. Disc coagulation was performed with the help of laser energy and a 600 µm-in diameter fiber optic cable through the needle. The maximum power of laser device used was 10 Watts and was capable to adjust 0.5 to 10 Watts (Yuancure Laser Corp, Beijing, China). The device calibration was pre-set to 10 Watt, T on: 1000 ms and T off: 500 ms. (T on: represents the laser energy output time interval when the foot switch is pressed continuously, and T off is representing the time interval which the laser energy ceased even the pedal was still pressed) The total applied energy was minimum 250 Joules and maximum 450 Joules. These parameters were purely empirical and based on our previous clinical observations. The application was continued as long as the patient was not uncomfortable due to pain caused by the heated endplate. When the patient felt pain, the procedure was continued by waiting 10-15 seconds for the warmed endplate to cool. In every painful situation, the procedure was paused for 10-15 seconds in the same way, and ultimately the procedure was completed. The procedure

was considered unsuccessful in patients in whom 250 Joules could not be reached and the patients were excluded. Patients whose procedures were completed were discharged by noting the change in VAS scores within the first hour.

Statistical analysis

As the age, V0, VE, V1, V3 and V6 values of the groups (and also the affected disc levels) were not normally distributed in the normality test (Kolmogorov-Smirnov), nonparametric tests were used in the analysis of the data. Wilcoxon paired two sample tests were used for the comparison of dependent groups (comparison of V0, V1, V3, V6 measurements for each group and comparison of affected disc levels). Mann-Whitney-U test was used to compare the age, V0, V1, V3, V6 measurements of the two groups. Pearson Chi-Square test was used to compare the genders. All data were analyzed with SPSS v21 software program and statistical significance value was accepted as $p < 0.05$.

RESULTS

The median age of the patients in the low back pain group (Group-1) was 44 (min:29, max:63), and in the radicular pain group (Group-2) was 41 (min:26, max:60). It was seen that the female/male ratio was 22/27 and 16/20, respectively. The median age and gender distributions of the two groups were similar ($p=0.314$; $p=0.473$, respectively).

The median of the VAS scores at the time of admission of the patients in group 1 and group 2 were 7 (min:5, max:8 and min:4, max:8, respectively) in both groups.

Immediately after the procedure, it was found that there was a significant decrease in the VAS score in both groups. This decrease was much more pronounced in Group-1. The difference between V0 and VE for both groups was statistically significant ($p < 0.001$). Although the first month VAS scores (V1) in both groups were higher than the postope-

Table 1. Anatomical distribution of problematic discs (The disc levels that PLDD procedures were performed).

Group	Affected disc level (number of cases)			
	L3-L4	L4-L5	L5-S1	Total
Group-1	9	19	21	49
Group-2	2	15	19	36

PLDD : percutaneous laser disc decompression

Table 2. Comparison of the demographic data of the groups and VAS median values.

Group	N	Age Median	F/M	V0 Median (min-max)	VE Median (min-max)	V1 Median (min-max)	V3 Median (min-max)	V6 Median (min-max)
Group- 1	49	44	22/27	7 (5-8)	2(0-8)	3(0-8)	3(0-9)	3(0-8)
Gorup-2	36	40.50	16/20	7 (4-8)	5(2-7)	6(5-8)	6(4-8)	6(4-8)
p		0.314 ^a	0.473 ^b	0.269 ^a	<0.001 ^a	<0.001 ^a	<0.001 ^a	<0.001 ^a

^a:Mann-Whitney-U tes was applied. ^b: Pearson Chi-Square test was applied. VAS: Visuel Analog Scale

rative early VAS scores (VE), they were still lower than the initial VAS scores (V0). The difference between VE and V1 was statistically significant for both groups ($p < 0.001$ and $p = 0.004$ respectively). However, when **Table 1** is examined, it will be seen that said difference is the "continuation of the good outcomes" for Group-1, but means "return to the beginning" for Group-2. It was determined that there was no significant difference between the 1st month VAS scores (V1) and the later follow-up VAS scores (V3 and V6) for group 1 ($p = 0.285$ and $p = 0.190$ respectively) and also for group 2 ($p = 0.808$ and $p = 1.000$ respectively). This was interpreted as 1-month follow-up is sufficient to determine the success or failure of PLDD.

In the comparison of two groups with each other, it was determined that there was no statistically significant difference in terms of initial VAS scores ($p = 0.269$), that is, the two groups were similar to each other at the beginning. When the postoperative early VAS scores (VE) of both groups were compared, there was a significant difference in favor of Group-1 ($p < 0.001$). When the 1st month VAS scores (V1) of both groups were compared, the statistical difference in favor of Group-1 was significant ($p < 0.001$).

When V0 and V1 scores were compared, the difference was significant in both groups (Group 1 and Group 2) ($p < 0.001$ and $p = 0.005$ respectively), which was indicating that both pain types relief after PLDD but it was prominent in low back pain. The results of VAS scores comparisons and statistical differences were summarised in **Table 2**, **Figure 1** and **Figure 2**.

In the comparison of affected disc levels, the comparisons were made only within the belonging group. group 1 and group 2 have not been compared with each other. No statistical difference was found between the disc levels, in the manner of the anatomical levels of affected disc and effectiveness of the procedure ($p = 0.784$).

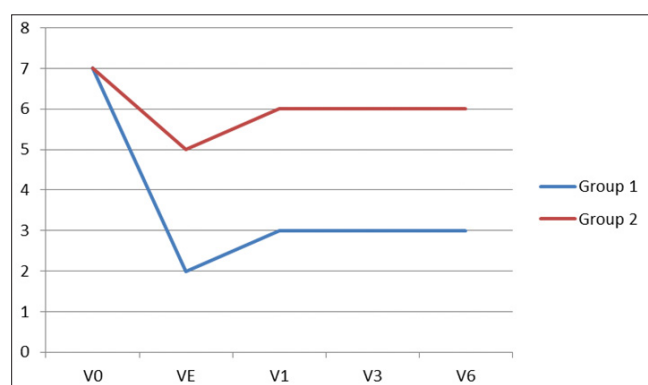


Figure 1. The changes of VAS scores depending on time for both groups are shown. Although PLDD is effective in both pain modalities, it is much more prominent in low back pain (V0: initial VAS score, VE: post operative early VAS score, V1: 1st month VAS score, V3: 3th month VAS score and V6: 6th month VAS score).

It was noticed that a total of 43 patients from both groups had control MRIs. 19 of those were belong to Group-1 and 24 were to Group-2. It was determined that 11 of 19 patients in Group-1 had disc protrusion that did not cause radicular pain. It was thought that the control MRI was obtained in those patients for evaluating the regression in protrusions, but the reason for the remaining 8 patients was not determined and therefore they were not evaluated. All 24 patients in group 2 had disc protrusions. Decreases in the VAS scores (except VE) of patients were not higher than 1 point. The reason for those patients to have a control MRI was not decrease in VAS (although the statistical significance was found), but to decide whether to undergo surgery or not. In the MR comparisons of the patients, no difference was found, that is, it was observed that the PLDD did not change the size of the disc herniation.

DISCUSSION

When the VAS data of both groups were focused, it was seen that post operative early VAS scores (VE) were insufficient to make a decision about the success or failure of the procedure, and the data after the 1st month would not affect the results. It was concluded that comparing the initial VAS score (V0) with the first month VAS score (V1) was adequate to evaluate the effectiveness of the procedure. While lumbar PLDD resulted clinical improvement in axial pain, it could not serve the same success in radicular pain.

The presence of conflict in the literature was attributed to the inadequacy of studies that address the effect of PLDD separately on these two pain modalities.

The relief of radicular pain with PLDD is explained by the shrinkage of the coagulated disc and the reduction of the pressure on the nerve root. In this case, there should be a visible improvement in the control MRI. However, in the presented study, there was no difference between pre-PLDD images and post-PLDD images in the 35 MR images taken into consideration. The study results claiming that PLDD has no efficacy in radicular pain was consistent with the lack of difference between MR images. Perhaps some shrinkage can be seen in soft discs, but such a situation was not found in the presented study.

The alleviation in axial pain was quite evident in the presented study. However, trying to explain this situation only with the theory of "decreased intradiscal pressure" seems to be inadequate. This is of course a possible factor, but it should be taken into account that the pain fibers within the disc are also denervated by the use of thermal energy (4,5). In the first years when intradiscal thermal applications (PLDD, IDET, Nucleoplasty) were first populated, since it was suggested that coagulated part of the intervertebral disc was especially nucleus pulposus which was believed not to have nerve fibers, the theory of "denervation of pain fibers" was quickly ruled out.

However, some recent studies have determined that the degenerated nucleus pulposus, unlike the healthy nucleus

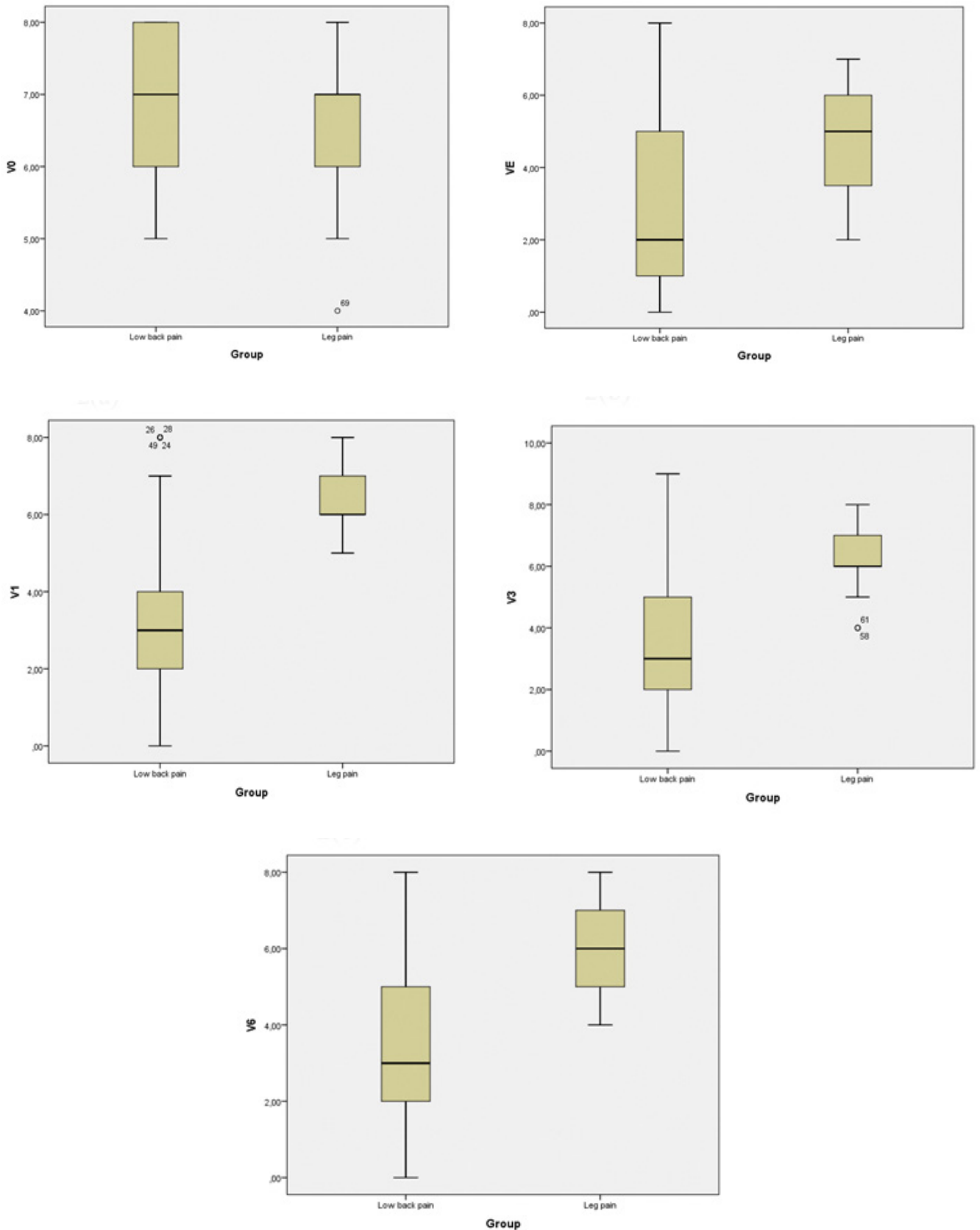


Figure 2. Box plot graphs of the VAS scores of group 1 and group 2 are shown. Perpendicular axis and horizontal axis are representing the VAS scores and the pain modalities respectively. Groups were compared in terms of initial VAS scores (a), post operative early VAS scores (b) and follow-up VAS scores ((c)V1, (d)V3 and (e)V6).

pulposus, has newly sprouted vessels and nerve structures (12,13). As a result, it is now accepted that discogenic pain may arise not only from the annulus fibrosus but also from the degenerated nucleus pulposus, as previously thought. This discovery seems to finish the debate about the effectiveness of PLDD and its mechanism of action.

The data of the presented study has conflicts with some of the known literature information. According to the results of the study; PLDD does not cause shrinkage in disk size, contrary to what is claimed (3-7). Also, its effect on radicular pain is almost nonexistent. It shows its main effect especially in axial pain. It would be a much more concrete and evidence-based approach to explain the success of PLDD in axial pain with the histopathologically proven "denervation of the nerve fibers sprouting towards the degenerated nucleus pulposus" instead of explaining with the unproven "decreased intradiscal pressure theory".

CONCLUSION

PLDD does not cause shrinkage in herniated disc size and is nearly ineffective in radicular pain. It should be kept in mind as an option in patients who do not respond to conservative treatments in low back pain accompanied by disc degeneration.

Acknowledgment: We would like to thank to Dr. İlke Evrim Seçinti for her contribution to the statistical analysis of the study.

Conflict of Interest and Financial Status: Our study has not been financed by an institution and institution. In this study, there is no conflict of interest among the authors on any subject.

Ethical Approval: Consent obtained from the local ethics committee of Kahramanmaraş Sutcu Imam University (2020/17-20).

REFERENCES

1. Ceylan A, Asik I. Percutaneous navigable intradiscal decompression in treatment of lumbar disc herniation: a single-center experience. *Turk J Med Sci.* 2019;49:519-524.
2. Davis TT, Delamarter RB, Sra P, Goldstein TB. The IDET procedure for chronic discogenic low back pain. *Spine* 2004;29:752-756.
3. Hijikata S. Percutaneous nucleotomy: a new concept technique and 12 years' experience. *Clin Orthop Relat Res.* 1989;238:9-23.
4. Saal JA, Saal JS. Intradiscal electrothermal treatment for chronic discogenic low back pain. A prospective outcome study with a minimum 1-year follow-up. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000;25:2622-2627.
5. Saal JS, Saal JA. Management of chronic discogenic low back pain with a thermal intradiscal catheter: a preliminary report. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000;25:382-388.
6. Singh V, Piryani C, Liao K, Nieschulz S. Percutaneous disc decompression using coblation (nucleoplasty) in the treatment of chronic discogenic pain. *Pain Physician.* 2002;5:250-259.
7. Webster BS, Verma S, Pransky GS. Outcomes of workers' compensation claimants with low back pain undergoing intradiscal electrothermal therapy. *Spine (Phila Pa 1976).* 2004;29:435-441.
8. Pauza KJ, Howell S, Dreyfuss P, JH Pelozo, K Dawson. A randomised, placebo-controlled trial of intradiscal electrothermal therapy for the treatment of discogenic low back pain. *Spine J.* 2004;4:27-35.
9. Freeman BJC. IDET: a critical appraisal of the evidence. *Eur Spine J.* 2006;15 (Suppl. 3):448-457.
10. Freedman BA, Cohen SP, Kuklo TR, Lehman RA, Larkin P, Giuliani JR. Intradiscal electrothermal therapy (IDET) for chronic low back pain in active-duty soldiers: 2-year follow-up. *Spine J.* 2003;3:502-509.
11. Cohen SP, Larkin T, Abdi S. Risk factors for failure and complications of intradiscal electrothermal therapy: a pilot study. *Spine (Phila Pa 1976).* 2003;28:1142-1147.
12. Binch ALA, Cole AA, Breakwell LM, Michael ALR, Chiverton N, Creemers LB et al. Nerves are more abundant than blood vessels in the degenerate human intervertebral disc. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:370.
13. Wu B, Yang L, Peng B. Ingrowth of Nociceptive Receptors into Diseased Cervical Intervertebral Disc Is Associated with Discogenic Neck Pain. *Pain Med.* 2019;20(6):1072-1077.

Journey From Experiences That Left Trace to Today in Patients Who Underwent Coronary Artery By-pass Graft Surgery

Koroner Arter By-pass Greft Ameliyatı Olan Hastalarda İz Bırakan Deneyimlerinden Bugüne Yolculuk

Gulden KUCUKAKCA CELIK¹, Secil TAYLAN²

¹ Nevşehir Hacı Bektaş Veli University, Semra Vefa Küçük Faculty of Health Sciences, Department of Nursing, Nevşehir, Turkey

² Akdeniz University, Kumluca Faculty of Health Sciences, Department of Nursing, Antalya, Turkey

Özet

Amaç: Bu çalışmada; koroner arter bypass greft ameliyatı olan hastaların deneyimlerinin görünür kılınması ve daha derinlemesine anlaşılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Bu nitel çalışma, 10 koroner arter bypass greft hastası ile görüşülerek gerçekleştirildi. Çalışmada; Heidegger'in fenomenolojik yaklaşım yöntemi kullanıldı. Araştırmanın verileri Demografik Bilgi Formu ve Yarı Yapılandırılmış Görüşme Formu ile Kasım 2019-Mart 2020 tarihleri arasında toplandı

Bulgular: Katılımcılar 53-79 yaş aralığında, en az bir yıl önce koroner arter by-pass greft cerrahisi geçiren hastalardır. Görüşmelerde iki kategori ortaya çıktı: "İz bırakan perioperatif dönem deneyimleri" olarak bypass cerrahisinin duygu ve deneyimleri, "Şimdi / Hiçbir şey eskisi gibi değil" olarak bugünün duygu ve deneyimleri. Ayrıca dokuz alt tema belirlendi.

Sonuç: Hastalarda iz bırakan deneyimler; kültür ve inancın yansımaları içeriyordu ve hastalar şimdiki değişen yaşamlarına ve sağlıklarına yeni bir bakış açısı bulma eğilimindediler. Sonuçlar; hastaların sosyokültürel değer ve inançlarının bakım sürecine dahil edilmesinin gerekliliğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Hasta, Koroner arter bypass greft, Yaşam deneyimleri

Abstract

Objective: This study aims to make the experiences of patients who underwent coronary artery bypass graft surgery visible and to understand them more deeply.

Material and Methods: This qualitative study was conducted through interviews with 10 coronary artery bypass graft patients. Heidegger's phenomenological approach was used as a method. The data for the study was collected through Demographic Information Form and Semi-Structured Interview Form between November 2019-March 2020.

Results: The ages of the participants varied between 53 and 79 and they underwent coronary artery bypass graft surgery a minimum of a year ago. The interviews yielded two categories: emotions and experiences about the bypass surgery as "Perioperative period experiences that left a trace" and today's emotions and experiences as "Now/Nothing is as it was before". Also, nine subthemes were identified.

Conclusion: The Patients' experiences that leave a trace involved reflections of the culture and faith, and it was obvious that they were inclined to find a new perspective for their changed lives and health. The results show the necessity of incorporating the sociocultural values and beliefs of patients in the care process.

Key Words: Patients, Coronary artery bypass graft, Lived experience

Yazışma Adresi: Gulden KÜÇÜKAKÇA ÇELİK, Semra ve Vefa Küçük Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi, Merkez Kampüs, Nevşehir, Türkiye

Telefon: +90 507 3529235, **Mail:** guldenkucukakca@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-8325-3198, 0000-0002-7243-0734

Geliş tarihi: 21.12.2020

Kabul tarihi: 07.05.2021

DOI: 10.17517/ksutfd.844362

INTRODUCTION

Coronary artery disease (CAD) is one of the most common health problems and one of the major reasons for mortality and morbidity in developed and developing countries (1). CAD spread is expected to continue to increase in Turkey, which is among the developing countries, and 5.4 million people are predicted to have CAD by 2035 (2).

In some cases, the treatment for coronary artery diseases requires surgical methods, and the most common of these methods is Coronary Artery Bypass Graft (CABG) surgery (3). CABG can increase the functional ability, quality of life, and survival rate by relieving the symptoms of coronary artery disease (3,4). Yet, post-operative recovery brings more psychological and physiological challenges than expected (4). Although CABG surgery is a successful intervention technique for the treatment; it is also a life experience that requires a lifestyle change and has a physical, psychological, and social impact (5).

The studies investigating patient experiences following CABG surgery found that for some patients, the surgery was a dramatic lived experience leaving a trace and reminding them of being close to death (6); whereas for others it was an experience involving appreciation of survival (3,5). Leegaard and Fagermoen's (2008) meta-synthesis study revealed that patients, during the rehabilitation period, face negative experiences such as uncertainty of the future, having another heart attack, being a burden for others, the fact that the operation site does not recover fully ever and that their professional lives might have ended (7).

Today, considering the various conceptual, cultural, and scientific improvements of modern society, researchers have turned their attention to the need for incorporating new approaches into their studies which involve social and cultural background (3,6). Using an anthropological approach, Brazilian researchers interpreted the results of their study in which they examined patient experiences regarding CABG surgery, and found that the surgical experience refers to a breakpoint in terms of patient's lifestyle, professional life, and health-disease process. They also highlighted the impact of cultural beliefs on patients (6). A study conducted in Iran, as an Islamic country, emphasized that the cultural values and beliefs shared by the individuals living there bear the traces of Islam; family support and faith in God play a crucial role in maintaining a healthy life after the disease (3). Thus, it is an undeniable fact that in all societies with different cultural backgrounds, the reflections of cultural and religious beliefs can affect the experiences and behaviors of patients regarding their current health. Although there are studies investigating patient experiences after CABG surgery, there are limited studies that attempt to reveal these experiences within an anthropological approach by integrating them with the culture and values of society. Therefore, patient experiences after CABG surgery remain their mystery and constitute the unknown side of the iceberg in cardiac surgery. This study aimed to reveal the experiences had by Turkish CABG patients in a

sociocultural context and to provide a deeper understanding through a qualitative approach.

MATERIALS AND METHODS

Study design

This study aimed to analyze the statements of the patients who underwent coronary artery bypass graft surgery, in order to reveal the experiences, they had in a sociocultural context and to provide a deeper understanding. The study is built upon Heidegger's hermeneutic phenomenological method using a qualitative approach. The phenomenological method provides an in-depth perspective on the experiences of the participants (8). This method provides a framework that involves the interpretation of the first-hand information related to the experiences of the individuals, and their hidden goals of which they are aware or not aware still. This first-hand information, emotions, and experiences, in addition to being intact, reflect both an individual and a general perspective, experience, and viewpoint related to a certain context. (9). Hermeneutic phenomenology is an interpretive process, and the researcher is an active participant in the interpretation process rather than focusing solely on describing the phenomenon. This approach allows researchers to become more aware of the interpretations of the phenomena encountered (8).

Participants

This qualitative study was conducted through interviews with 10 coronary artery bypass graft patients between November 2019-March 2020. The purposive sampling method was utilized for sample selection in the study. The study was conducted with the patients who underwent a bypass surgery a minimum of 1 year and a maximum of 2 years ago and who had no communication problems, at their homes. The reason for choosing these periods is that it is the most appropriate time to talk to patients about their perioperative experiences affecting them and also about their postoperative experiences on how they manage their daily activities after their discharge from the hospital (10). The purposive sampling method was utilized for sample selection in the study. Patients who had undergone surgery in different provinces were selected to ensure the representativeness of the sample and data saturation. The snowball sampling technique was used in the research. This technique focuses on people and critical situations where rich data can be obtained and reaches the universe by following these people and critical situations. In this way, the researcher tries to get new information by asking people who else they can meet with (11).

In qualitative research, it is not necessary to reach a certain sample size. The data is thought to reach saturation when new participants included in the sample repeat the same concepts before different themes emerge (12). As a result, when similar concepts and expressions started to be repeated, it was assumed that data saturation was reached and sampling was stopped. The study was completed with 10 patients.

Data Collection

The data for the study was collected through Demographic Information Form and Semi-Structured Interview Form. The Demographic Information Form was made up of seven questions on age, education, marital status, and the duration after the bypass surgery, as well as personal and familial heart attack history. The Semi-Structured Interview Form included four questions on experiences after the bypass surgery. The guide included the following questions;

- For which complaints did you go to the health center? What was the first emotion you felt when you heard that you would have a bypass surgery?
- Did you experience symptoms after the surgery similar to the ones you experienced before the surgery? How did this experience make you feel?
- What has changed in your life after the surgery? How did it affect your expectations for the future?
- Would you explain if there was anything that affected, worried, or scared you after the surgery? How do you deal with these fears and worries?

All interviews were conducted by the researchers. The interviews were conducted at the patients' homes and recorded on an audio device with the participant's approval. Each participant was interviewed three times. In the first interview, information was given about the purpose and content of the study. In the second session, an individual interview was held with each participant. During the interviews, it was ensured that both the participant and the interviewer were alone and in a quiet environment. Each meeting lasted 20-30 minutes. Participants were asked to explain again the answers that were not understood or were ambiguous. In the third stage, the written interview reports were examined and their accuracy was confirmed.

Data analysis and interpretation

The data collected for this study were analyzed through Colaizzi's text analysis (13). In the first step, the recorded interviews were transcribed word for word on the computer.

Each written transcript was read multiple times by both authors. In the second step, statements about the experiences of bypass patients that were deemed important were determined from the transcripts. The key expressions that emerged were formulated in the third step. In the fourth step, the formulated meanings reflecting the patients' experiences were grouped into clusters of two main themes and nine sub-themes. In the fifth step, the basic structure of the experiences had by the patients was defined as "Perioperative period experiences that left a trace" and "Now/Nothing is as it was before," respectively. In the last stage, the findings were confirmed by contacting the participants again.

Rigour

To ensure reliability, all translated transcripts were reviewed by a bilingual expert in English and Turkish, experienced in qualitative research, and familiar with the subject of the study. After the transcripts were created by the researchers, the participants were contacted by phone, and their approval was obtained for the themes. Original interviews were followed to ensure accuracy, and patients' responses were presented directly. Also, to increase the reliability of the data, its authenticity was adhered to.

Ethical consideration

Ethical approval (dated 15.10.2019/17) was obtained from a University's ethics committee. At the start of the interview, all participants provided written and verbal informed consent. The names of the participants were kept confidential and codes (P1, P2, P3...) were assigned to the patients. Throughout the research, the Helsinki Declaration was adhered to.

RESULTS

This qualitative study was conducted by interviewing 10 bypass surgery patients. The participants were aged between 53 and 79 and had undergone a bypass surgery a minimum of 1 year ago. The interviews yielded two categories: emotions and experiences about bypass surgery as "Perioperative period experiences that left a trace" and today's emotions and experiences as "Now/Nothing is as it was before."

Table 1. Characteristics of the Sample

Participants	Gender	Age	Education	Employment state	Formerly having a heart attack	A family history of heart attack
P1	Female	58	Primary school	Married	Yes	Yes
P2	Male	70	Primary school	Married	No	Yes
P3	Male	79	Primary school	Single	No	No
P4	Male	65	Primary school	Married	No	No
P5	Male	65	High school	Married	No	Yes
P6	Male	53	Primary school	Married	No	No
P7	Male	60	Primary school	Married	No	No
P8	Female	61	Primary school	Married	No	No
P9	Male	70	Primary school	Married	No	No
P10	Male	61	Primary school	Married	No	No

Table 2. Categories and themes of the study

Categories	Themes
Perioperative period experiences that left a trace	Am I having a heart attack?- Suspicion and complicated emotions
	Facing the surgery: Am I going to die?
	Those who do not show sympathy-blind emotions and views
	Positive experiences before discharge: We cheated death
	Adaptation experiences after discharge: It's not easy at all
Now/Nothing is as it was before	Questioning-Regret
	Difficulty to adapt to now
	The balances changed-Good things happen as well
	Coping

Category I: Perioperative period experiences that left a trace This category is made up of five themes including: (1) Am I having a heart attack? Suspicion and complicated emotions; (2) facing the surgery: Am I going to die?, (3) those who do not show sympathy: blind emotions and views, (4) positive experiences before discharge: we cheated death; (5) adaptation experiences after discharge: it's not easy at all.

Theme 1: Am I having a heart attack? Suspicion and complicated emotions

Patients stated that they went to the hospital for complaints such as chest pain, stomachache, backache, exhaustion, shortness of breath, numbness in hands, and sudden fainting. Majority of the patients expressed that they felt unbearable and complicated emotions on their way to the hospital due to the suspicion of having a heart attack, and past negative experiences were the source of these feelings. Some of the participants explained this as follows:

"I had a lot of pain. I was barely breathing because of the pain. We lost my big brother from a heart attack a short time ago. But I was thinking of not the pain but whether I was having a heart attack. As if, the time wasn't passing at all. (P2, Male); "I passed out, and when I became conscious, I had pain in my arm and back. I was feeling very tired. It was as if a truck ran me down. I almost lost my mind when a friend of mine asked if it could be a heart attack" (P5, Male); "I had an angiography before. I said, this time I could die. These were terrifying feelings" (P1, Female).

Theme 2: Facing the surgery: Am I going to die?

All participants reported that although they were aware of having a heart attack, hearing from the doctors that they would have a bypass, they felt fear of surgery and death, wanted to get rid of the pain and took this situation as their fate. Participants said the following regarding this experience:

"At first, I did not consent to the surgery. Operating room was like a slaughterhouse. It was scary even to think about it." (P2, Male); "Either life or afterlife! It's enough for me to get rid of the pain," I said." (P3, Male); "When everyone came to the hospital, I thought I wouldn't be able to make it out of the surgery, I would die." (P7, Male).

A patient said the following regarding the fear she felt for her heart to change its location: "I was terrified that my heart would change its place, that it would move around after the surgery" (P1, Female).

Theme 3: Those who do not show sympathy-blind emotions and views

Some of the patients stated that health professionals did not understand them, considered them as a duty; that not being able to understand conversations scared them and made them feel insecure.

"A nurse there said, "maybe he wouldn't make it out of the surgery" and I got demotivated. My daughter screamed: Don't take my father away to death." (P2, Male); "The doctors looked at the X-ray and said that surgery was compulsory, without even looking at me. They said many things which I didn't understand. Someone says something, the other says different. You don't know if your problem is as big as they tell." (P6, Male); "My torso was like a minefield after the operation. They cut me like sheep to the slaughter. I'm diabetic and got very scared that it will turn into gangrene. I was afraid of falling and hurting myself. I couldn't sleep. No one explains anything. They are always busy" (P8, Female).

A woman whose mother was previously in the intensive care unit expressed her emotions as: "...a fear beyond description. There were many people but nobody paid attention. We were getting uncovered at times; I was feeling really cold, other people were seeing our body. The staff was careless. They didn't show sympathy. I constantly thought of my mom" (P1, Female).

Theme 4: Positive experiences before discharge: We cheated death

Most of the patients reported that they thought the process was over and felt relieved after they left the intensive care unit. They felt the support of their relatives in the clinic and that the attitudes of doctors and nurses changed positively.

The doctor's information comforted me. His facial expression toward me changed as well. We cheated death (P5, Male); Nurses are smiling, making jokes. I understand it

from their behavior. The care in the hospital was really well, I wouldn't receive care to this extent even at my home. The doctor frequently came for a visit. My children's and nurses' approaches during my recovery made me feel psychologically secure" (P4, Male).

Theme 5: Adaptation experiences after discharge: It's not easy at all

All patients said that the information provided by their doctors during discharge comforted them, at first they needed help from other people, feared becoming dependent, their lives and emotions changed, and they felt hindered and understood the necessity to live a controlled life. Participants expressed such experiences as follows:

"Doctor's information comforted me. I cried a lot thinking that I would remain like this. I couldn't even get a glass of water. I couldn't go to the toilet without help. It made me sad that I couldn't do my job. Would I ever be able to go out again? Or else, would I always be this dependent?" (P1, Female); "My spouse was very caring. It is really bad to be dependent on someone else. That time passed slowly as if it was a lifetime's long. My son's and spouse's behaviors toward me changed a lot. They didn't allow me to do anything. They didn't let me eat. It was not easy at all" (P4, Male); "I have to live a controlled life in order to deal with this" (P5, Male).

Category 2: Now/Nothing is as it was before

This category includes 4 themes: (1) questioning-regret, (2) difficulty to adapt to now; (3) the balances have changed - good things happen as well (4) coping.

Theme 1: Questioning-Regret

While some patients expressed regret for not taking care of themselves previously; some others stated that they feel regret for wrong behaviors they engage doing now. Participants said the following on this matter:

"Smoking, alcohol, I didn't care at all...But I have quit now. It is a predestination of God. It's too late of course" (P7, Male); "We are human, we cannot resist. Sometimes you don't follow the diet. You cheat. One craves for salt. Then, comes immediate regret" (P8, Female).

Theme 2: Difficulty to adapt to now

The majority of the patients expressed that they could not work and that they constantly thought of how and where they would die. They stated that they fear having another heart attack, the dark, harms of medications, having any kind of infection, dying:

"I cannot work as much as before. I struggle financially. Where and how I will die, I constantly think about this" (P2, Male); "I am afraid of having another attack. I fear that the medications will damage my kidneys. We have broken other parts while fixing the heart" (P10, Male); "I fear to sleep and be unable to wake up. I fear extremely the dark. I cannot sleep with lights turned off. I cannot work, or move as I could before. It is difficult to get used to the medications, to stay away from sugar and salt, and not to eat bread. I'm afraid of taking additional medication. I avoid seeing many people as

I'm afraid of having an infection but I'm also afraid of loneliness" (P7, Male).

A patient reported a change in her taste due to too much medication: "My taste has changed due to the many medications I take" (P8, Female).

Theme 3: The balances changed-Good things happen as well

Some of the patients said that their relations with their spouses and children are better after the surgery and they think about themselves more now and are more active in the social life: "We are more bonded with my spouse after the surgery. Children spend more time with us now as well"(P1, Female); "I always thought of my children. I saved money. I used to travel within the city. Now, I travel between the cities. It is good to travel and see around. The places where you travel and see remain with you."(P6, Male).

Theme 4: Coping

Patients expressed that they cope with the situation by thinking that everything will be fine, praying, trusting the doctors and their spouses:

"I tried to think that everything will be fine. I motivated myself all the time. I thought it would not remain like this, and I would get better" (P8, Female); "I always prayed. I wanted good things. I trusted in Allah" (P4, Male); "The trust I had in my doctors comforted me a lot" (P5, Male); "I had a lot of trust in my spouse. She motivated and encouraged me" (P9, Male).

DISCUSSION

The main aim of this study is to reveal the experiences reported by the patients as the "unknown side of the iceberg in patients who underwent coronary artery bypass graft surgery". The recovery period after CABG surgery is a dynamic process and patients have experiences that are full of mystery during this period. This mysterious journey forming the unknown side of the iceberg is completed within the framework of these two main categories: "Perioperative period experiences that left a trace" and "Now/Nothing is as it was before."

Perioperative period experiences that left a trace

Diagnosis of the disease along with the decision for a surgical indication requires the consideration of the patient's psychosocial components. Especially, it is a prerequisite of holistic care for the health team to be aware of this during hospital admission, because the heart is acknowledged as the central organ of the body and center of life and emotions in the cultural sense (14). The findings of this study indicate that patients experience various complicated emotions and psychological challenges before the CABG surgery. It was found that the symptoms such as chest pain, stomachache, back pain, exhaustion, shortness of breath, numbness in hand, sudden fainting lead patients to have complicated emotions and trigger the internalized negative feelings by evoking past experiences. This finding can be explained through the cultural models which describe facing with the

disease symptoms. These models state that there are certain reflections of the overlapping of the various lived experiences by means of the evocation of the experiences that patients had in a certain social and cultural context (3). The fact that patients compare the operating room to the slaughterhouse and that being visited in the hospital by all their relatives evokes to them death reflects society's social and cultural characteristics. In Turkish culture, the last visit to a person who is on a deathbed is a tradition to be followed by all family members, relatives, and friends. Comparison of operating rooms to the slaughterhouse is a reflection of the religious practices and their internalized meaning. A study conducted on the experiences of congestive heart patients also reports that patients have emotions that lead them to seek a religious meaning that may help them understand the reasons for the occurrence of the disease and the resulting problems (15). These findings will guide health professionals to go beyond the limits of the professional model focusing solely on the symptoms or the disease within the framework of biomedical understanding.

It is recommended that cultural and professional models be combined into a whole in order to provide holistic care (6). Because perception and acceptance of surgery as the last treatment option for many patients is like a shocking and tragic event affecting all aspects of their lives and emotions (16). Patients consent to surgery as the last cure to get rid of physical problems such as severe heart pain and shortness of breath (17). Hence, the findings of this study show that patients accept even death to get rid of chest pain. Additionally, many patients admitted to the hospital have to cope with terrifying emotions after being faced with the unfamiliar hospital setting, operating room equipment, and Intensive Care Unit (16,18). In order for the results of the surgery to benefit the patient, patient care should be continued in line with professional and cultural models. Unfortunately, the analysis of the patient statements from this study showed that throughout the process starting with the hospital admission before the surgery and lasted until the transfer from the intensive care unit to the clinic, health professionals only provided care for the disease and symptoms. This caused patients to feel complicated emotions and in addition to feelings of unworthiness, fear, insecurity, and loneliness. Similar to the findings of this study, other studies also found that health professionals who are always busy with daily clinic duties, not easily accessible, are cold and distant toward patients' wishes cause insecurity and fear in patients. Patients, on the other hand, may take this attitude as a threat to themselves (16). The findings of this study indicate that while trying to deal with all these negative feelings, health professionals do not show sympathy and are ignorant toward the mixed feelings of the patient.

Most of the time patients can be defenseless and worried after the surgery as they perceive themselves entering into the unknown. Thus, their sense of insecurity may increase if they feel unprepared for the real situation they are in (19).

Social support becomes important at this stage and this support is normally received from a social network and patient's family. However, nurses and professional team can also provide patients with the needed support during the hospital admission process (20). The study findings indicate that the perceived negative social support by the patient during hospital admission and intensive care process transforms into hope, comfort, security, and positive perception upon the transfer to the clinic. The positive behaviors of family and health professionals played a significant role at this stage of emotional change. The findings also suggest that social support can play a crucial role in the management of patients' negative feelings during recovery. Being informed by the health professional after the surgery was found to be the source of escaping death ("cheating death"), feeling better, and the sense of security. Other studies in the field state that social support not only provides physical and emotional comfort but also gives hope, security, and a sense of belonging for the patient (3). Even though the study results show similarities, the patient statements from this study regarding the health professional support they received such as "her facial expression changed; I can understand from their behaviors" attract attention and raise question marks. In this regard, the question awaiting an answer is whether the support provided by the health professional changed according to the patients' wellness status, or it was a reflection of the care dependency thought internalized by the patients on their emotions. The results revealed that the reduced self-care ability and the dependency on others' support following the CABG surgery meant for the patients the change of their lives and emotions. This also caused the patients to feel uncertainty and fear of dependency, as they could not foresee the transition from dependency to independence. A study reported that patients experience fear of not being able to restore their previous lives with their reduced self-care ability and inability to continue their previous lifestyles. Being informed by the doctors played a significant role in helping the patients deal with this process. Studies explained the feeling of being dependent by the fact that patients are not able to fulfill their usual roles and their personal worlds get smaller. Berg et al. (2013) suggested that accessing relevant information about this period and understanding the perioperative course of uncertain events would decrease patients' stress and anxiety (21). It is of utmost importance for health professionals to provide patients with accurate and up-to-date information regarding any potential problems that may occur after discharge and how to handle them effectively (22).

Now/Nothing is as it was before

Thanks to the training provided by the health professionals, patients associated the roots of the disease and recovery with a reason and considered 'health habits that increase the risk of heart disease' as conditioning, regret, or punishment for the health and disease. Similar to other studies, in this study, the guilt and regret linked to 'unhealthy diet'

bear traces of cosmology. Because food has moral features and symbolizes sacredness together with abundance, strength, and weakness (6). The results from this study indicate that patients perceive the disease as a punishment from a supernatural power for smoking and using alcohol, as they are considered unsacred according to Muslim belief, and see themselves as regretful criminals. The feelings of guilt and regret for the wrong eating behaviors after CABG are also reflections of moral values.

Invasive procedures such as CABG are significant life experiences that are scary and have psychosocial effects on patients (23). The terrifying experiences of patients following CABG surgeries are reported in many studies (6,24,25). Patients in this study expressed that they feel fear and anxiety on issues such as death, being unable to recover, having another heart attack, not being able to work and uncertainty toward the future, as reported in the literature as well. However, some of the fear experiences of the patients from this study were different in nature. Rather than the death itself, they were more concerned about where and how they will die. They were afraid of sleeping and not being able to wake up and becoming insomniac as a result, of their other organs being damaged due to medications, difficulty in adapting to the medications, getting an infection, which all resulted in fear of social isolation and loneliness. The results from this study show that the fear experienced by the patients brings another problem or fear along. Although patients accept that their quality of life increased with this surgery, they also see the surgery as a life-threatening situation which also has a major effect on their daily life activities and is a source of stress. Also, it is a process that brings the difficulty of adapting to previous life activities in the postoperative period. The stress they experience can cause fear of death. Patients may see a body that has lost its function as a dead body. Because, in societies, the concept of body is defined as a working tool for professional ability, a physical and mental normality. A patient's loss of working ability combines with concepts indicating dishonor. The financial challenges experienced as a result of their dependence can cause a sense of neediness in patients. One of the most important prayers of a healthy individual in Turkey is "A death without being needy for others". Thus, for patients, the manner of death is more important than the death itself, as the reflection of a cultural belief. Culture can also affect health and patients' adaptation capacities to their treatments (3). The results show that the statements on medication adaptation bear traces of patients' cultural beliefs. Thus, the necessity for individualized patient care comes to light.

Effective social support systems can reduce the patient's stress and anxiety and ease the process of accepting and coping with the disease and adaptation to the treatment (26,27). Likewise, the results of this study indicate that patients' bonds with their spouses and children are strengthened

during the rehabilitation period and the support offered by the family help patients to take a more active part in their social lives. This result reflects the two main characteristics of the Middle Eastern countries, namely devotion and strong family ties (3). Having close relations with family members during sickness and the devotion of family members in providing care give hope and a sense of security to the patients and thus enable them to handle the recovery process in a positive manner. In their study, Mohammadi et al. (2015), also reported that the physical and psychological support by family members after CABG surgery is an encouraging source of motivation and plays an important role in helping patients hold on to life with passion. The results also emphasize the significance of spirituality in coping after the CABG surgery. Patients stated that they always pray, have faith in Allah and feed their spiritual side and keep their hope of recovery alive after the surgery. Individuals with strong religious beliefs are better at adapting to difficult situations. Spirituality was also stated to create hope, comfort, and emotional peace, as well as closeness to God. The belief in God as the supreme power prevents the feeling of helplessness in patients and can help them manage the consequences of the disease and experience good outcomes (15).

In conclusion, on the journey that begins with the first symptoms of heart disease and extends to the surgical process and the present, the patients shared experiences that left traces and required the consideration of biopsychosocial components. In this mysterious journey, the patients were found to ascribe a meaning to concepts like health, disease, body, surgical process within the framework of their socio-cultural and religious values. The experiences that left traces in patients included reflections of the Turkish culture and belief, and it was obvious that the patients were inclined to find a new viewpoint for their changed lives and health within the framework of cultural models. The results show the necessity of incorporating the socio-cultural values and beliefs of patients in the care process. It can also be a starting point for exploring coping strategies after cardiac surgery in different cultures and assisting in the development of socio-cultural and spiritual interventional procedures.

Ethical Approval: Ethical approval (dated 15.10.2019/17) was obtained from a University's ethics committee. At the start of the interview, all participants provided written and verbal informed consent.

Conflicts of interests: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Research Contribution Rate Statement Summary: The authors declare that, they have contributed equally to the manuscript

REFERENCES

1. Ralapanawa U, Sivakanesan R. Epidemiology and the magnitude of coronary artery disease and acute coronary syndrome: A narrative review. *J Epidemiol Glob Health*. 2021;11(2):169-177.
2. Balbay Y, Gagnon-Arpin I, Malhan S, Öksüz ME, Sutherland G, Dobrescu A et al. Modeling the burden of cardiovascular disease in Turkey. *Anatol J Cardiol*. 2018;20:235-240.
3. Mohammadi N, Abbasi M, Nasrabadi AN, Salehiomran A, Davaran S, Norouzadeh R. Passion for life: lived experiences of patients after coronary artery bypass graft. *J Tehran Heart Cent*. 2015;10:129-133.
4. Perrotti A, Ecartot F, Monaco F, Dorigo E, Monteleone P, Besch G, et al. Quality of life 10 years after cardiac surgery in adults: a long-term follow-up study. *Health and quality of life outcomes*. 2019;17(1):1-9.
5. Abbasi M, Mohammadi N, Nasrabadi AN, Fuh SB, Sadeghi T. Re-birth after coronary bypass graft surgery: A hermeneutic-phenomenological study. *Glob J Health Sci*. 2014;6(3):235-240.
6. Vila VDSC, Rossi LA, Costa MCS. Heart disease experience of adults undergoing coronary artery bypass grafting surgery. *Rev Saude Publica*. 2008;42(4):750-756.
7. Leegaard M, Fagermoen MS. Patients' key experiences after coronary artery bypass grafting: a synthesis of qualitative studies. *Scand J Caring Sci*. 2008;22(4):616-628.
8. Heidegger M. *Being and Time: A Revised Edition of the Stambaugh Translation*. New York: State University of New York Press; 2010.
9. Lindseth A, Norberg A. A phenomenological hermeneutical method for researching lived experience. *Scand J Caring Sci*. 2004;18(2):145-153.
10. Bäckström S, Wynn R, Sorlie T. Coronary bypass surgery patients' experiences with treatment and perioperative care—a qualitative interview-based study. *J Nurs Manag*. 2006;14(2):140-147.
11. Baltacı A. A Conceptual Review of Sampling Methods and Sample Size Problems in Qualitative Research. *BEÜ SBE Derg*. 2018;7(1):231-274.
12. Kyngäs H. Qualitative Research and Content Analysis. In: Kyngäs H, Mikkonen K, Kääriäinen M, eds. *The Application of Content Analysis in Nursing Science Research*. Springer, Cham; 2020. P.3-11.
13. Colaizzi PF. Psychological research as the phenomenologist views it. In: Valle R, King M, eds. *Existential phenomenological alterations for psychology*. New York: Oxford University Press; 1978:48-71.
14. Mendonça KMB, Andrade TMD. Patient's perception about coronary artery bypass grafting. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2015;30(5):544-551.
15. Shahrabaki PM, Nouhi E, Kazemi M, Ahmadi F. Spirituality: A panacea for patients coping with heart failure. *International journal of community based nursing and midwifery*. 2017;5(1):38-48.
16. Shafi V, Mohammadi E, Ahmadi F. Experiences of openheart surgery patients from admission to discharge: a qualitative study. *Iranian J Crit Care Nurs*. 2013;6(1):1-10.
17. Lisboa Gois, CF, Aguillar M, dos Santos V, Llapa Rodríguez EO. Stress factors for patients undergoing cardiac surgery. *Investigación y educación en Enfermería*. 2012;30(3):312-319.
18. Karlsson V, Bergbom I, Forsberg A. The lived experiences of adult intensive care patients who were conscious during mechanical ventilation: a phenomenological-hermeneutic study. *Intensive Crit Care Nurs*. 2012;28(1):6-15.
19. Doering LV, McGuire AW, Rourke D. Recovering from cardiac surgery: what patients want you to know. *Am J Crit Care*. 2002;11(4):333-343.
20. Koivula M, Hautamäki-Lamminen K, Åstedt-Kurki P. Predictors of fear and anxiety nine years after coronary artery bypass grafting. *J Adv Nurs*. 2010;66(3):595-606.
21. Berg K, Kaspersen R, Unby C, Frisman GH. The interaction between the patient and nurse anesthetist immediately before elective coronary artery bypass surgery. *J PeriAnesth Nurs*. 2013;28(5):283-290.
22. Aydin A, Gursoy A. The care needs and care dependency of coronary artery bypass graft (CABG) patients after hospital discharge. *Journal of Education and Research in Nursing*. 2019;16(1):8-15.
23. Shahmansouri N, Janghorbani M, Salehi Omran A, Karimi AA, Noorbala AA, Arjmandi A, et al. Effects of a psychoeducation intervention on fear and anxiety about surgery: randomized trial in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Psychology, Health & Medicine*. 2014;19(4):375-383.
24. Mousavi S, Sabzevar S, Abbaszade A, Hosseinnakhaie F. The effect of preparatory face to face education to reduce depression and anxiety in open heart surgery adult patient in Shafa hospital in Kerman, 2008. *IJNR*. 2011;6(21):29-38.
25. Amorim TV, Salimena AM, Souza ÍE. Women's temporality after cardiac surgery: contributions to nursing care. *Rev Bras Enferm*. 2015; 68(6):1056-62.
26. Ghimire S. Barriers to diet and exercise among Nepalese type 2 diabetic patients. *International Scholarly Research Notices*. 2017;14:1273084.
27. Ball K, Swallow V. Patient experiences of cardiac surgery and nursing care: a narrative review. *British Journal of Cardiac Nursing*. 2016;11(7):348-358.

Graf Tip 2a Kalçalarda Sonografik Bozulma ile İlişkili Faktörlerin İncelenmesi

Examination of Factors Associated With Sonographic Defects in Graf Type 2a Hips

Duran TOPAK¹, Kamil DOĞAN², Mustafa Abdullah ÖZDEMİR¹, Burak KUŞÇU¹, Ahmet TEMİZ¹, Ökkeş BİLAL¹

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji AD, Kahramanmaraş, Türkiye

² Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji AD, Kahramanmaraş, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı; gelişimsel kalça displazisi (GKD) nedeniyle sonografik tarama sırasında Tip2a kalça tespit edilen 4-8 haftalık çocuklarda, kalçanın sonografik bozulması ile ilişkili risk faktörlerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2018-Aralık 2020 arasında, tek bir merkezde GKD taraması nedeniyle başvuran 4-8 haftalık 1746 çocuğun, 3492 kalçası retrospektif olarak incelendi. Hastanemize başvuran ve sonografik incelemesinde Tip2a GKD tespit edilen ve 4 hafta sonraki kontrolüne gelerek sonografik inceleme yapılan 195'i (%70) kadın, 84'ü (%30) erkek toplam 279 çocuğun 360 kalçası çalışmaya alındı.

Bulgular: Olguların 91'i (%32.6) sağ, 107'si (%38.3) sol, 81'i (%29) bilateral olmak üzere incelenen 360 kalçanın sonraki sonografik incelemelerinde, %85'inin (n=306) kendiliğinden düzeldiği ve %15'inin (n=54) sonografik olarak kötüleştiği görülmüştür. Makat geliş ve nörolojik hastalık (p=0.000) ile sonografik bozulma arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla; p=0.002, p=0.000). Sonografik bozulma riski makat gelişi olanlarda olmayanlara göre 5,3 kat, nörolojik hastalığı olanlarda olmayanlara göre 9,6 kat daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç: GKD nedeniyle yapılan sonografik tarama sırasında Graf Tip2a kalça tespit edilen çocuklarda, nörolojik hastalık ve makat geliş varlığı sonografik kötüleşme için bağımsız risk faktörüdür. Bu çocukların takiplerinde dikkatli olunması ve ailelerin bilgilendirilmesi önemlidir.

Anahtar kelimeler: Gelişimsel kalça displazisi (GKD), Graf Tip 2a, Sonografik tarama

Abstract

Objective: The aim of this study is to determine the risk factors associated with sonographic deterioration of the hip in children aged 4-8 weeks with Type 2a hip detected during sonographic screen due to developmental dysplasia of the hip (DDH).

Material-Methods: 3492 hips of 1746 children aged 4-8 weeks who applied for DDH screening in a single center between January 2018 and December 2020 were retrospectively examined. A total of 360 hips of 279 children, of which 195 (70%) were women and of which 84 were men (30%), who applied to our hospital and diagnosed with Type 2a in the sonographic examination and were followed up 4 weeks later and underwent sonographic examinations, were included in this study.

Results: In the subsequent sonographic examinations of 360 hips, of which 91 (32.6%) were right, of which 107 (38.3%) were left, of which 81 (29%) were bilateral hips of cases, 85% of the hips (n=306) recovered spontaneously and 15% (n=54) deteriorated sonographically. On the other hand, it was seen that there was a statistically significant correlation between breech presentation and neurological disease (p=0.000) and sonographic deterioration (p=0.002, p=0.000, respectively). The risk of sonographic deterioration was found to be 5.3 times higher in those with breech presentation than in those without, and 9.6 times higher in those with neurological disease than in those without.

Conclusion: Neurologic disease and breech presentation are independent factor for sonographic deterioration in children with Graf Type 2a hip detected during sonographic screening for DDH. It is important to be careful in the follow-up of these children and to inform the families.

Keywords: Developmental dysplasia of the hip (DD), Sonographic screening Graf Type 2a

Yazışma Adresi: Duran TOPAK, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji A.D, Onikişubat, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: +90 536 7424864, **Mail:** drdtopak@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-1442-3392, 0000-0002-8558-6295, 0000-0002-8281-3528, 0000-0001-7837-6997, 0000-0003-1818-527X, 0000-0002-7949-5434

Geliş tarihi: 24.09.2021

Kabul tarihi: 08.11.2021

DOI: 10.17517/ksutfd.1000330

GİRİŞ

Gelişimsel kalça displazisi (GKD), kalça ekleminin displaziden, subluksasyona ve çıkığa kadar değişen bir dizi anormalliklerini tanımlamak için kullanılır. Kalça displazisi, femur başı, asetabulum veya her ikisinin yapısındaki anormal gelişimi tanımlar. Coğrafi bölge veya etnik kökene bağlı olarak farklılık göstermekle birlikte Türkiye’de görülme sıklığı %2.5 olarak gösterilmiştir (1).

GKD, uygun zamanda ve doğru şekilde tedavi edilmediğinde kişisel ve toplumsal bir sağlık sorunudur. Çocukluk ve adölesan dönemdeki önlenilebilir engellilik nedenlerinden biridir. Total kalça protezi gerektiren, erken başlangıçlı artrit önemi nedenlerinden biridir (2). Erken teşhis kolay ve başarılı bir tedavi imkanı sağlarken, komplikasyon riskini azaltır (3). Kalça sonografisi, ilk kez Graf tarafından 1980’lerde tanımlanmasına karşın, geçen zaman içinde 6 aydan küçük çocukların kalça gelişiminin değerlendirilmesinde altın standart olmuştur (4). Dünyanın çoğu gelişmiş ülkesinde yenidoğanların kalça taramasında yaygın olarak kullanılmaktadır.

Graf yöntemine göre; alfa açısının 60° ve üzerinde olduğu kalçalar Tip 1 (normal) olarak değerlendirilir. Çocuk 3 aydan küçük ve alfa açısı 50° ile 59° arasında ise, Graf bu kalçaları Tip 2a (fizyolojik olarak olgunlaşmamış), aynı açılara sahip ve 3 aydan büyük çocuklarda Tip 2b (kemikleşmede gecikme), zamandan bağımsız olarak alfa açısı 43° ile 50° arasında ise Tip 2c olarak adlandırılmaktadır. 43° ve altında olan kalçalar Tip 3 (sublukse) ve açının ölçülemediği kalçalar Tip 4 (disloke) olarak adlandırılır (4, 5).

Kalça gelişimi dinamik bir olaydır, doğum sonrası iyiye veya kötüye gidebilir (6). Tip 2a kalçalar klinik olarak redükte ve stabildir (4). Bir çalışmada Tip 2a kalçaların yaygınlığının %25 olduğu gösterilmiştir (7). Tip 2a kalçaların büyük çoğunluğu kendiliğinden normale dönerken, bazı serilerde %35’e varan oranlarda asetabular displazinin devam ettiği veya kötüleştiği bildirilmiştir (8). Sonografik olarak displazi tespit edilen hangi olguların tedavi edilmesi gerektiği ile ilgili tam bir fikir birliği olmamakla birlikte, yaygın görüş Tip 2a kalçaların takibi, Tip 2b, Tip 2c, Tip 3 ve Tip 4 kalçaların ise tedavi edilmesi yönündedir (9).

Bu çalışmanın amacı; GKD nedeniyle sonografik tarama sırasında Tip2a kalça tespit edilen 4-8 haftalık çocuklarda, kalçanın sonografik bozulması ile ilişkili risk faktörlerini belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak 2018-Aralık 2020 arasında, tek bir merkezde GKD taraması nedeniyle başvuran 4-8 haftalık 1746 (911 kadın, 835 erkek) çocuğun, 3492 kalçası yerel etik kurul onayı alındıktan sonra retrospektif olarak incelendi (Tarih: 10.08.2021, Oturum No: 2021\25, Karar No: 02).

İskelet displazisi, metabolik kemik hastalığı veya femur proksimalini ilgilendiren (konjenital koksa vara, proksimal femoral yetmezlik, konjenital kısa femur) iskelet anomalisi olan olgular çalışmaya alınmadı. Tüm sonografik incelemeler en az 5 yıllık radyoloji deneyimi olan 3 radyolog tarafından ve Graf tekniğine göre yapıldı (4). Olguların sonografik tanımlamaya göre dağılımı **Tablo 1**’de gösterilmiştir.

Hasta dosyalarından standart demografik veriler toplandı. Dışlanma kriterleri: 1- Normal (Tip 1) kalçalar, 2- Bir tarafta Tip 2a kalça olmasına karşın diğer tarafta Tip 2c, Tip D, Tip 3, Tip 4 kalça nedeniyle tedavi edilenler, 3- Tip 2a kalçaya sahip olmasına rağmen 4 hafta sonraki sonografik inceleme için kontrole gelmeyenler 4- Tip D, Tip 3, Tip 4 kalçaya sahip olanlar çalışmaya alınmadı.

GKD taraması için hastanemize başvuran ve sonografik incelemesinde Tip 2a tespit edilen ve 4 hafta sonraki kontrole gelerek sonografik inceleme yapılan 4-8 haftalık, 195’i (%70) kadın, 84’ü (%30) erkek toplam 279 çocuğun 360 kalçası çalışmaya alındı. Hasta dosyalarından cinsiyet, yön, aile öyküsü, doğum şekli, erken doğum, pili asimetrisi, makat geliş, nörolojik hastalık, oligohidramnioz, kaçınıcı çocuk olduğu gibi tanımlayıcı bilgiler hasta dosyalarında incelendi.

İlk değerlendirmede Tip 2a kalça tespit edilen ve 4 hafta sonraki değerlendirmede bozulma olan olguların hangi risk faktörleriyle ilişkili olduğu incelendi.

İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 25.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel değerleri sayı ve yüzde (n, %) olarak ifade edilmiştir. Bağımsız değişkenlerin bağımlı değişken üzerinde etkisini araştırmak için çok değişkenli lojistik regresyon ve Ki-kare analizi yapılmış ve p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 1. Olguların Graf sınıflamasına göre dağılımı

Tipler	Sayı (n=3492)	Yüzde (%)
Tip 1	3106	%88.9
Tip 2a	360	%10.3
Tip 2c	14	%0.04
Tip D	4	%0.011
Tip 3	6	%0.017
Tip 4	2	%0.005

BULGULAR

Olguların 91'i (%32.6) sağ, 107'si (%38.3) sol, 81'i (%29) bilateral olmak üzere incelenen 360 kalçanın sonraki sonografik incelemelerinde, %85'inin (n=306) kendiliğinden düzeldiği ve %15'inin (n=54) sonografik olarak kötüleştiği görülmüştür. Olguların demografik dağılımı **Tablo 2**'de gösterilmiştir. Sonografik kötüleşme görülen olguların %75.9'u (n=41) Tip 2b, %22.2'si (n=12) Tip 2c ve %2.2'si (n=1) Tip 3 olarak değerlendirildi.

Olguların risk faktörleri incelendiğinde; %28.1'inin ilk çocuk olduğu, %3.3'ünde aile öyküsü, %16.9'unun erken doğum, %6.1'inin nörolojik hastalık, %3.9'unun makat geliş gibi risk faktörlerine sahip olduğu görüldü.

Araştırmada kullanılan değişkenler ile takipteki sonografik bozulma değişkeni arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; cinsiyet, yön, iki taraflı olma durumu, aile öyküsü, ilk çocuk, sol kalça, doğum şekli, erken doğum, oligohidroamnioz ve pili asimetrisi ile sonografik bozulma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür ($p>0.05$). Makat geliş ($p=0.002$) ve nörolojik hastalık ($p=0.000$) ile sonografik bozulma arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bağımsız değişkenler ile sonografik bozulma arasındaki ilişki **Tablo 3**'te gösterilmiştir.

Çok değişkenli lojistik regresyon analizinin final model sonuçlarına göre, sonografik bozulma üzerinde, cinsiyet, yön, iki taraflı olma durumu, aile öyküsü, ilk çocuk, doğum şekli, erken doğum, oligohidroamnioz ve pili asimetrisi değişkenlerinin etkisinin önemsiz olduğu tespit edilmiştir ($p>0.05$). Makat geliş (Wald=7.665; $p=0.009$) ve nörolojik hastalık (Wald=22.626; $p=0.000$) değişkenlerinin katkısının önemli olduğu bulunmuştur. Sonografik bozulma riski makat geliş olanlarda olmayanlara göre 5.3 kat, nörolojik hastalığı olanlarda olmayanlara göre 9.6 kat daha yüksek bulunmuştur.

TARTIŞMA

GKD önlenabilir engelliliğin önemli nedenlerinden biridir ve erken teşhisin sonucu iyileştirdiğine dair genel fikir birliği vardır. Geç teşhis karmaşık tedavi ve yüksek tedavi maliyeti ile birlikte. Bu nedenle yenidoğanların erken dönemde taranması önerilmektedir. Taramanın amacı; daha karmaşık tedavilere ihtiyaç duyulduğundan, uzun dönemde daha kötü kalça fonksiyonu ile sonuçlanan geç teşhis insidansını azaltmaktır (10).

Tarama programları; risk faktörlerinin tespiti, yenidoğanın kalça muayenesi ve sonografik incelemeyi içerir. Tüm yenidoğanların sonografik olarak incelendiği evrensel ultrason taraması ve riskli grupların incelendiği seçici ultrason taraması şeklinde yapılabilir. Bulduğumuz bölgede evrensel ultrason taraması uygulanmaktadır.

Çalışmamızda rutin GKD tarama muayenesi nedeniyle hastanemize başvuran 4-8 haftalık 1746 bebeğin Graf yöntemine göre yapılan kalça sonografik çalışmaları değerlendirildiğinde, 360 (%10.3) Graf Tip 2a kalçanın takipte %85'inin kendiliğinden düzeldiği ve %15'inde ise sonografik bozulma olduğu tespit edilmiştir. Nörolojik hastalık ve makat gelişin sonografik bozulma ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Graf'ın kendi tanımına göre Tip 2a kalça, fizyolojik olarak geri kalmış ve maturasyon eksikliği olarak iki alt gruba ayrılmıştır. GKD dinamik bir süreçtir ve doğumdan sonra iyiye veya kötüye gidebilir. Yapılan çalışmalarda Tip 2a kalçaların %5-35'inin kötüleştiği ve geri kalan büyük çoğunluğun kendiliğinden iyileştiği yönündedir (8,11-13). Çalışmamızdaki sonografik bozulma oranı literatürle uyumlu bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda makat gelişin GKD için risk faktörü olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, Graf Tip 2a kalçalarda sonografik bozulma üzerine etkisi gösterilememiştir (14,15). Çalışmamızda makat gelişin sonografik bozulmaya etki eden bağımsız değişken olduğu ve makat geliş olan çocuklarda, olmayan çocuklara göre 5.3 kat risk artışı olduğu tespit edilmiştir.

Nörolojik hastalık (meningomyelose, hidrosefali, nöral tüp defekti) varlığı GKD için risk faktörüdür (14-16). Koşar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, merkezi sinir sistemi anomalilerinin Tip 2a kalçalardaki sonografik bozulmanın öngörücüsü olduğunu ortaya koymuştur (11). Çalışmamızda nörolojik hastalık varlığı ile, tip 2a kalçalarının sonografik bozulması arasında anlamlı ilişki olduğu ve nörolojik hastalığı olanlarda olmayanlara göre sonografik bozulma riskinin 9.6 kat arttığı ortaya konulmuştur.

GKD gelişimi multifaktöriyeldir ve çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır. Kadınlarda GKD görülme riski erkeklerle göre daha fazladır. GKD hastalarını %75.5'i kadındır (17, 18). İlk doğan çocuklar sonraki çocuklarla karşılaştırıldığında GKD'den daha çok etkilenir (18). Çalışmamızda Tip 2a kalçalardaki sonografik bozulma ile ilk çocuk ve kız çocuk arasında anlamlı ilişki olmadığı görülmüştür.

Erken doğum ile GKD arasındaki ilişkiyi değerlendiren

Tablo 2. Olguların demografik dağılımı

Cinsiyet (n=279)	Kadın	195 (% 69.9)
	Erkek	84 (% 30.1)
Yön (n=279)	Sağ	91 (% 32.6)
	Sol	107 (% 38.3)
	Bilateral	81 (%29.1)
Sonografik Takip (n=360)	Düzelme	306 (% 85)
	Kötüleşme	54 (% 15.0)

Tablo 3. Bağımsız değişkenler ile sonografik bozulma arasındaki ilişki

		Sonografik Düzeltme		Sonografik Bozulma			Toplam	Ki-Kare
		n	%	n	%	n	%	p
Cinsiyet	Kadın	212	83.1	43	16.9	255	100.0	$X^2=2.379$
	Erkek	94	89.5	11	10.5	105	100.0	p=0.145
	Toplam	306	85.0	54	15.0	360	100.0	
Yön	Sağ	141	82.0	31	18.0	172	100.0	$X^2=2.361$
	Sol	165	87.8	23	12.2	188	100.0	p=0.141
	Toplam	306	85.0	54	15.0	360	100.0	
İki taraflı	Yok	166	83.8	32	16.2	198	100.0	$X^2=0.466$
	Var	140	86.4	22	13.6	162	100.0	p=0.554
	Toplam	306	85.0	54	15.0	360	100.0	
Aile öyküsü	Yok	295	84.8	53	15.2	348	100.0	$X^2=0.433$
	Var	11	91.7	1	8.3	12	100.0	p=0.702
	Toplam	306	85.0	54	15.0	360	100.0	
İlk çocuk	Yok	224	86.5	35	13.5	259	100.0	$X^2=1.600$
	Var	82	81.2	19	18.8	101	100.0	p=0.250
	Toplam	306	85.0	54	15.0	360	100.0	
Sol kalça	Yok	141	82.5	30	17.5	171	100.0	$X^2=1.653$
	Var	165	87.3	24	12.7	189	100.0	p=0.237
	Toplam	306	85.0	54	15.0	360	100.0	
Doğum şekli	Normal	126	84.6	23	15.4	149	100.0	$X^2=0.038$
	Sezeryan	180	85.3	31	14.7	211	100.0	p=0.881
	Toplam	306	85.0	54	15.0	360	100.0	
Erken doğum	Yok	259	86.6	40	13.4	299	100.0	$X^2=3.641$
	Var	47	77.0	14	23.0	61	100.0	p=0.075
	Toplam	306	85.0	54	15.0	360	100.0	
Oligohidroamnioz	Yok	270	84.6	49	15.4	319	100.0	$X^2=0.286$
	Var	36	87.8	5	12.2	41	100.0	p=0.654
	Toplam	306	85.0	54	15.0	360	100.0	
Makat geliş	Yok	299	86.4	47	13.6	346	100.0	$X^2=13.995$
	Var	7	50.0	7	50.0	14	100.0	p=0.002
	Toplam	306	85.0	54	15.0	360	100.0	
Pili asimetrisi	Yok	272	84.7	49	15.3	321	100.0	$X^2=0.163$
	Var	34	87.2	5	12.8	39	100.0	p=0.815
	Toplam	306	85.0	54	15.0	360	100.0	
Nörolojik hastalık	Yok	297	87.9	41	12.1	338	100.0	$X^2=35.727$
	Var	9	40.9	13	59.1	22	100.0	p=0.000
	Toplam	306	85.0	54	15.0	360	100.0	

Çok değişkenli lojistik regresyon analizi

çalışmalarda, azalmış risk ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (19,20). Çalışmamızda erken doğumun tip 2a kalçalarda sonografik bozulma ile ilişkisi ortaya konulamamıştır. Ayrıca bu çalışmada pili asimetrisi ile sonografik kötüleşme arasında ilişki bulunmamıştır. Bu durum örnek sayısının azlığından kaynaklanıyor olabilir.

Pozitif aile öyküsü GKD için güçlü bir risk faktörüdür ve birinci derece akrabasında GKD görülenlerde, görülme-yenlere göre 12 kat daha fazla risk artışı vardır (21). Birçok çalışmada aile öyküsünün GKD için önemli bir risk faktörü olduğuna vurgu yapılmaktadır (16-20). Çalışmamızda Tip 2a kalçalardaki sonografik kötüleşme ile aile öyküsü arasında ilişki gösterilememiştir.

GKD gelişimi ile anne yaşı ve doğum şeklini (normal doğum, sezeryan) araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar ortaya konulmuştur (16,17,22). Çalışmamızda doğum şekli ile sonografik bozulma arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. Anne yaşı ise çalışmamızda değerlendirilmemiştir. Oligohid-roamnioz GKD için bir risk faktörü olmasına karşın, sonografik bozulma için risk oluşturmadığı görülmektedir.

Sol kalça GKD için risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (16-20). Koşar ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada, bilateral Tip 2a kalça varlığının sonografik bozulma için bağımsız risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (11). Çalışmamızda farklı olarak sol kalça ve iki taraflı Tip 2a kalça varlığının sonografik bozulmayı etkileyen bağımsız değişkenler olmadığı gösterilmiştir. Bu farklılık çalışılan evrenle ilgili olabilir.

SONUÇLAR

GKD nedeniyle yapılan rutin tarama sırasında Graf Tip2a kalça tespit edilen çocukların %85'i kendiliğinden düzelirken, %15'inde sonografik bozulma görülebilir. Nörolojik hastalık ve makat geliş varlığı sonografik kötüleşme için bağımsız risk faktörü olduğu görülmüştür. Bu çocukların takiplerinde dikkatli olunması ve ailelerin bilgilendirilmesi önemlidir.

Bilimsel Sorumluluk Beyanı

Yazarlar, çalışma tasarımı, veri toplama, analiz ve yorumlama, yazma, ana metin içeriğinin bir kısmının veya tamamının hazırlanması ve bilimsel olarak gözden geçirilmesi veya nihai versiyonunun onaylanması dahil olmak üzere makalenin bilimsel içeriğinden sorumlu olduklarını beyan eder.

İnsan ve Hayvan Hakları Beyannamesi: Bu çalışmada gerçekleştirilen tüm prosedürler, kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına ve 1964 Helsinki Deklarasyonu ve sonraki değişiklikleri veya karşılaştırılabilir etik standartlarına uygundur.

Çıkar çatışması: Yazarlar, aralarında çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Finansal açıklama: Maddi kaynak kullanılmamıştır.

Etik onay: Bu çalışma Sütçü İmam Üniversitesi Giri-

şimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Oturum: 2021/25, Tarih: 10.08.2021, Karar No: 02)

Yazar katkı oranı: Yazarlar çalışmaya eşit katkı sunduklarını beyan ederler

KAYNAKLAR

- Omeroğlu H. Use of ultrasonography in developmental dysplasia of the hip. *J Child Orthop.* 2014;8(2):105-113.
- Harris WH. Etiology of osteoarthritis of the hip. *Clin Orthop Relat Res.* 1986;(213):20-33.
- Copuroglu C, Ozcan M, Aykac B, Tuncer B, Saridogan K. Reliability of ultrasonographic measurements in suspected patients of developmental dysplasia of the hip and correlation with the acetabular index. *Indian J Orthop.* 2011;45(6):553-557.
- Graf R. New possibilities for the diagnosis of congenital hip joint dislocation by ultrasonography. *J Pediatr Orthop.* 1983;3(3):354-359.
- Graf R. (2006) Hip sonography. Diagnosis and management of infant hip dysplasia. Springer, Berlin.
- Kliscic PJ. Congenital dislocation of the hip-a misleading term: brief report. *J Bone Joint Surg Br.* 1989;71(1):136.
- Dorn U, Neumann D. Ultrasound for screening developmental dysplasia of the hip: a European perspective. *Curr Opin Pediatr.* 2005;17(1):30-33.
- Tomà P, Valle M, Rossi U, Brunenghi GM. Paediatric hip-ultrasound screening for developmental dysplasia of the hip: a review. *Eur J Ultrasound.* 2001;14(1):45-55.
- Delaney LR, Karmazyn B. Developmental dysplasia of the hip: background and the utility of ultrasound. *Semin Ultrasound CT MR.* 2011;32(2):151-156.
- Sewell MD, Eastwood DM. Screening and treatment in developmental dysplasia of the hip-where do we go from here? *Int Orthop.* 2011;35(9):1359-1367.
- Kosar P, Ergun E, Gökharman FD, Turgut AT, Kosar U. Follow-up sonographic results for Graf type 2A hips: association with risk factors for developmental dysplasia of the hip and instability. *J Ultrasound Med.* 2011;30(5):677-83.
- Gemici AA, Arslan G., Yırgın İK. Graf metoduna göre Tip2a kalçalarda takip bulgularımız ve ultrasonografik ilerleme gösteren olgularda risk faktörleri. *Bozok Tıp Dergisi.* 2013;3(3):11-18.
- Bilgili F, Sağlam Y, Göksan SB, Hürmeşyan ÖM, Birişik F, Demirel M. Treatment of Graf Type IIa Hip Dysplasia: A Cut-off Value for Decision Making. *Balkan Med J.* 2018;15;35(6):427-430.
- Holen KJ, Tegnander A, Terjesen T, Johansen OJ, Eik-Nes SH. Ultrasonographic evaluation of breech presentation as a risk factor for hip dysplasia. *Acta Paediatr* 1996;85:225-229.
- Imrie M, Scott V, Stearns P, Bastrom T, Mubarak SJ. Is ultrasound screening for DDH in babies born breech sufficient? *J Child Orthop.* 2010;4(1):3-8
- Chan A, McCaul KA, Cundy PJ, Haan EA, ByronScott R. Perinatal risk factors for developmental dysplasia of the hip. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;76(2):94-100.

17. Loder RT, Skopelja EN. The epidemiology and demographics of hip dysplasia. *ISRN Orthop*. 2011;10;2011:238607.
18. Swarup I, Penny CL, Dodwell ER. Developmental dysplasia of the hip: an update on diagnosis and management from birth to 6 months. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30(1):84-92.
19. Lange AE, Lange J, Ittermann T, Napp M, Krueger PC, Bahlmann H, Kasch R, Heckmann M. Population-based study of the incidence of congenital hip dysplasia in preterm infants from the Survey of Neonates in Pomerania (SNiP). *BMC Pediatr*. 2017;16;17(1):78.
20. Orak MM, Onay T, Gümüştaş SA, Gürsoy T, Muratlı HH. Is prematurity a risk factor for developmental dysplasia of the hip?: a prospective study. *Bone Joint J*. 2015;97-B(5):716-720.
21. Stevenson DA, Mineau G, Kerber RA, Viskochil DH, Schaefer C, Roach JW. Familial predisposition to developmental dysplasia of the hip. *J Pediatr Orthop*. 2009;29(5):463-466.
22. Woodacre T, Ball T, Cox P. Epidemiology of developmental dysplasia of the hip within the UK: refining the risk factors. *J Child Orthop*. 2016;10(6):633-642.

Evaluation of Prognostic Factors in Invasive Breast Cancer Patients Receiving Adjuvant Radiotherapy

Adjuvan Radyoterapi Alan İnvaziv Meme Kanseri Hastalarında Prognostik Faktörlerin Değerlendirilmesi

Selahattin MENTES¹, Feryal KARACA¹, Siddik KESKİN²

¹ Adana City Training and Research Hospital, Department of Radiation Oncology, Adana, Turkey

² Van Yuzuncu Yil University Medical Faculty, Department of Biostatistics, Van, Turkey

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, invaziv meme kanserli hastalara uygulanan adjuvan radyoterapinin sağkalıma etkisini araştırmak ve hastaların prognostik faktörleri ile sağkalım arasındaki ilişkiyi belirlemektir.

Giriş: Yaşları 35-55 yaş arası olan kadınlarda meme kanseri en sık ölüm nedenidir. Meme kanserlerinde cerrahi, kemoradyoterapi, radyoterapi, hormon tedavisi ve immünoterapi uygulanan tedavi yöntemleridir.

Gereç ve Yöntemler: Mayıs 2016-Mart 2019 tarihleri arasında Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi polikliniğine başvuran ve invaziv meme kanseri nedeniyle adjuvan radyoterapi alan, yaşları 39-68 arasında olan 120 hasta, retrospektif olarak çalışmamıza dahil edildi.

Bulgular: Lenfovasküler invazyon, insan epidermal büyüme faktörü reseptör 2 pozitifliği, tümör ve lenf nodu durumu ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bulgular elde edildi. Fakat menapoz durumu, uygulanan cerrahi yöntem, histopatolojik tümör tipi, ekstrakapsüler invazyon varlığı, östrojen ve progesteron hormon reseptörleri ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bulguya ulaşılamadı. Östrojen ve progesteron reseptörlerinin pozitif olması prognoz açısından olumlu bulunurken, Her2 pozitif olması prognoz açısından olumsuz bulunmuştur.

Tartışma: Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının yetersiz olmasından dolayı, istatistiki olarak anlamsız sonuçlar elde ettiğimizi düşünmemize rağmen bu sonuçların genel sağkalım üzerindeki etkilerini gösterdik. Modern görüntüleme yöntemleriyle erken teşhis, meme kanserinde genel sağkalımı artırır da, uygun hastalar için uygun tedavilerin seçimi çok önemlidir.

Sonuç: İstatistiksel olarak yeterince belirleyemsek de, literatürdeki önceki çalışmalar ve bu çalışmada ki gözlemlerimiz ışığında adjuvan radyoterapinin sağkalımı olumlu etkilediği sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler: İnvazif meme kanseri, Radyoterapi, Prognostik faktörler

Abstract

Objective: The aim of this study is to investigate the effect of adjuvant radiotherapy applied on patients with invasive breast cancer on survival and to determine the relationship between prognostic factors and survival in patients.

Introduction: Breast cancer is the most common cause of death in women between the ages of 35-55. Surgery, chemoradiotherapy, radiotherapy, hormone therapy and immunotherapy are treatment modalities applied in breast cancers.

Materials and Methods: Our retrospective study included 120 patients ranging between 39 and 68 years who were admitted to Adana City Education and Research Hospital Radiation Oncology outpatient clinic between May 2016 and March 2019 and who received adjuvant radiotherapy due to invasive breast cancer.

Results: Statistically significant findings were obtained between lymphovascular invasion, human epidermal growth factor receptor 2 positivity, tumor and lymph node status and overall survival. But, no statistically significant findings could be attained between menopause status, surgical method applied, histopathological type of tumor, presence of extracapsular invasion, estrogen and progesterone hormone receptors and overall survival. While estrogen and progesterone receptors were found to be positive in terms of prognosis, Her2 positive was found to be negative in terms of prognosis.

Discussion: Statistically insignificant results are thought to arise from insufficient number of patients incorporated in the study, however, their effect on overall survival was exhibited. Although early diagnosis with modern imaging methods increases overall survival in breast cancer, the selection of appropriate treatments for suitable patients is crucial.

Conclusion: Even though we could not specify enough statistically, we concluded that adjuvant radiotherapy positively affected survival in the light of previous studies in the literature and our observations during present study.

Key Words: Invasive breast cancer, Radiotherapy, Prognostic factors

Yazışma Adresi: Feryal KARACA, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi AD, Adana, Türkiye

Telefon: + 90 5054071993, **Mail:** feryalkaraca@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-1371-7356, 0000-0002-1474-1382, 0000-0001-9355-6558

Geliş Tarihi: 20.11.2020

Kabul Tarihi: 27.01.2021

DOI: 10.17517/ksutdf.82876

INTRODUCTION

Breast cancer (BC), is the most common cause of death in women between the ages of 35-55. Although it is the most common neoplasm in women, it is seen infrequent in men. The overall survival (OS) rate varies according to the stage of BC and five-year OS for all BC patients is approximately 65%. Various prognostic factors have been identified, such as tumor type, size and histology, axillary lymph node involvement, vascular invasion and hormone receptor status (1,2). Lymph node status is the most significant of all these prognostic factors. In the United States, the 5-year OS was 92% in patients without lymph node involvement, 81% in patients with one to three axillary lymph nodes involvement and 57% in those with more than four involved nodes (3).

Previous studies indicated that adjuvant radiotherapy (aRT) for BC is effective on locoregional control but it doesn't contribute on OS. Entity of undiagnosed micrometastases of BCs is thought as a reason of inefficacy of aRT. Acknowledged studies demonstrates concealed micrometastases of BCs are associated with locoregional control as well as the prognosis (4,5). Therefore, evaluation of micrometastases of BCs is substantial for estimating the prognosis of the disease.

In recent past, aRT was the essential treatment method for the high risk premenopausal women by itself (6), however, it has been abandoned due to its inefficacy on OS (7). Subsequent clinical trials exhibited that adjuvant chemotherapy (aCT) and hormonal therapies increased the OS, therefore, one or both of these methods were started to be applied on BC patients (8,9). Moreover, many studies about the early stage of BC specified that RT following breast conserving surgery (BCS) has the same efficacy with modified radical mastectomy (MRM) on OS (10,11). As a consequence CT, RT and hormonal therapy are utilized after BCS. Despite BCS is adopted by surgeons generally, MRM still remains a surgical option for locally diffuse BCs. Although in recent past clinical trials demonstrated aRT contributes on local control on BC but ineffective on OS (12), following studies indicated both use of aCT and aRT reduced mortality in premenopausal BC patients with positive lymph node owing to their effect of locoregional and systemic relapse (13).

On the other hand, another study denoted aRT following MRM was significantly effective on increasing OS in patients with high risk BC (14). Thanks to advancing technology, aRT has gained widespread use in the world. The aim of this study is to investigate the effect of adjuvant RT applied on patients with invasive BC on survival and to determine the relationship between prognostic factors and survival in patients.

MATERIALS AND METHODS

The study included 120 patients ranging between 39 and 68 years who were admitted to Adana City Education and Research Hospital Radiation Oncology outpatient clinic between May 2016 and March 2019 and who received aRT due to invasive BC. The study was conducted retrospectively after obtaining the ethics committee approval from the

Cukurova University Faculty of Medicine Ethics Committee (Date: 05.04.2019, Session No: 87, Decision No: 68).

Radiotherapy management

Patients undergoing BCS were given 50 Gy to all breast and 10 Gy to the tumor bed with a total dose of 60 Gy external RT by Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) method. Depending on the involvement of the lymph nodes, 50 Gy external curative RT was applied to the relevant lymph nodes by IMRT method.

Patients with MRM were given 50 Gy external curative RT to the surgical site. Depending on the involvement of the lymph nodes, 50 Gy external curative RT was given to the suitable lymph nodes regions by IMRT method.

Statistical analysis

Descriptive statistics for the continuous variables were presented as Mean, Standard deviation; minimum and maximum values while count and percentages for categorical variables. Chi-square analysis was performed to determine risk factors for Survival status (Exitus or live). In addition Odds ratio of the risk factors was computed for the survival status. Statistical significance level was considered as 5% and SPSS (ver: 20) statistical program was used for all statistical computations.

RESULTS

Three of the patients were male (2.5%) and 117 (97.5%) were female. According to histopathological type, 98 (81.6%) of the patients were invasive ductal carcinoma, 20 (16.6%) were invasive lobular carcinoma, 2 (1.6%) were mixed carcinoma (**Table 1**). All male patients had invasive Ductal carcinoma pathology. External RT was given to the patients curatively. When the axillary lymph node dissection of the patients was examined, it was found to be 13.99 (3.27). Positive lymph node number was 3.83 (0.12). Disease-free survival was found as 25.53 (18-30) months.

In control examinations, 8 patients (6.7%) had only bone metastasis, another 8 patients (6.7%) had bone and brain metastases simultaneously and 104 (86.7%) patients were followed without metastases. 24 (20%) of the patients were performed BCS and 96 (80%) of MRM. In addition, 43 (36.7%) of the female patients were diagnosed in premenopausal period, 74 (63.3%) in the postmenopausal period.

In the staging, "American Joint Committee on Cancer" (AJCC) 7th edition tumor, nodes metastasis (TNM) system was used (15).

51 (42.5%) grade-1, 56 (46.7%) grade-2, 13 (10.8%) grade-3 patients were included in the study and the relationship between histopathological grade and survival was not statistically significant in the table showing the risk prediction according to histopathological grade ($p=0.487$) (**Table 2**).

A statistically significant result was achieved between the increase of T ($p=0.004$) and N ($p=0.001$) and the mortality of the patients. While the stage at the time of diagnosis increases in breast cancer, its survival decreases ($p=0.001$) (**Table 3**).

Table 1. Table showing the pathological characteristics and prognostic factors of the patients

T _p size	N (%)	Pathological type	N (%)
T1	27 (22.5)	Ductal	98 (81.6)
T2	69 (57.5)	Lobular	20 (16.7)
T3	24 (20.0)	Mix	2 (1.6)
N _p		Herceptin receptor	
N0	30 (25.0)	Positive	62 (51.7)
N1	36 (30.0)	Negative	58 (48.3)
N2	43 (35.8)	Triple negative (Basal like)	15 (12.5)
N3	11 (9.2)	Her2neu+=ER/PR – Her2neu +	6 (5)
E		Extracapsular invasion	
1A	11 (9.2)	Positive	22 (18.3)
1B	7 (5.8)	Negative	98 (81.7)
2A	14 (11.7)	Grade	
2B	35 (29.2)	1	51 (42.5)
3A	43 (35.8)	2	56 (46.7)
3C	10 (8.3)	3	13 (10.8)
Estrogen receptor		Progesterone receptor	
Positive	90 (75.0)	Positive	93 (77.5)
Negative	30 (25.0)	Negative	27 (22.5)
Lymphovascular invasion		Patients status	
Positive	38 (31.7)	Exitus	8 (6.7)
Negative	82 (68.3)	Alive	112(93.3)

Table 2. Histological grade related distribution of alive and exitus patients

Grade	Total	Exitus	Alive	P
	N (%)	N (%)	N (%)	
1	51 (42.5)	3 (37.5)	48 (42.9)	0.487
2	56 (46.7)	5 (67.5)	51 (45.5)	
3	13 (10.8)	0 (0)	13 (11.6)	

Table 3. T and N, stage related distribution of alive and exitus patients

	Exitus	Alive	P
	N (%)	N (%)	
T			
1	0 (0)	27 (100)	0.004
2	3 (4.3)	66 (95.7)	
3	5 (21.7)	18 (78.3)	
N			
0	1 (3.4)	29 (96.6)	0.001
1	1 (2.8)	35 (97.2)	
2	2 (4.7)	41(95.3)	
3	4 (36.4)	7 (63.6)	
Stage			
1A	0(0)	11(100)	0.001
1B	0(0)	7(100)	
2A	0(0)	14(100)	
2B	2(5.7)	33(94.3)	
3A	2(4.7)	41(95.3)	
3C	4(40)	6(60)	

The results of the analysis to determine the relationships between certain risk factors and survival are summarized in **Table 4**. Accordingly, despite no statistically significant relationship was found between the menopausal status and survival of patients, it was observed that the risk of exitus in the premenopausal period tended to be approximately 3 times higher (OR=3.333) than in the postmenopausal period. Similarly, although there was no statistically significant relationship between MRM or BCS practice and survival, the risk of exitus in MRM treated patients tended to be approximately 2 (OR=2.119) times higher than those treated with BCS. In addition, there was no statistically significant relationship between survival and extracapsular invasion (ECI) status, however, the risk of exitus in patients with ECI increased by approximately 3 (1/0.344=2.91) times compared to patients without ECI. There was no expressive relationship between estrogen (ER) and progesterone (PgR) receptor status and survival, however, it was observed that if both hormone receptors were negative, risk of exitus increased approximately 2 times. Moreover, the relationship between invasive ductal or invasive lobular histopathological type and survival was not statistically significant. However, it has been perceived that invasive lobular carcinomas tend to be approximately 3 times more likely to be exitus than invasive ductal carcinomas (**Table 4**).

In contrast, we obtained statistically significant results between both human epidermal growth factor receptor 2 (Her2) and lymphovascular invasion (LVI) entities and survival (p<0.05). In this case, the risk of mortality was observed approximately 8 (8.235) times more in Her2 positive patients

Table 4. Pathological characteristics and survival table according to surgery in patients with breast cancer

	Exitus N (%)	Alive N (%)	P-Chi Square	Odds Ratio
Menopausal Status				
Premenopausal	5 (11.9)	38 (88.1)	0.095	3.333
Postmenopausal	7 (3.9)	71 (96.1)		
Type of surgery				
MRM	8 (8.4)	87 (91.6)	0.141	2.119
BCS	1 (4.2)	23 (95.8)		
ECl				
Negative	5 (5.2)	92 (94.8)	0.151	0.344
Positive	3 (13.6)	19 (86.4)		
ER				
Negative	3 (10)	27 (90)	0.407	1.867
Positive	5 (5.6)	84(94.4)		
PgR				
Negative	3 (11.1)	24 (88.9)	0.300	2.175
Positive	5(6.9)	87(94.6)		
Triple negative	3(20)	12(80)	0.027	0.200
Her2				
Negative	1(12.5)	7 (87.5)	0.023	8.373
Positive	61 (54.5)	51 (45.5)		
LVI				
Negative	2 (2.5)	79 (97.5)	0.007	0.135
Positive	6 (15.8)	23 (84.2)		
Pathology				
Invasive ductal	5 (5.1)	93 (94.9)	0.109	0.305
Invasive lobular	3 (15)	17 (85)		

MRM: Modified radical mastectomy, BCS: Breast conserving surgery, ER: Estrogen receptor, LVI: Lymphovascular invasion, PgR: Progesterone receptor, ECl: Extracapsular invasion

than in Her2 negative ones. Similarly, the risk of mortality was found to be approximately 7 (1/0.153=7.41) times higher in patients with LVI than in those without (**Table 4**).

DISCUSSION

In many western countries, the rate of mortality from BC is lower due to the increased availability of early detection methods and treatment options for BC. However, among European women, BC still ranks second among cancer-related deaths (16-18). Mammography screening performed every two years resulted in a significant reduction in the mortality of BC in women aged 50-69 years (19).

Age, pathological T and N status, tumor grade and histopathologic features at the time of diagnosis, LVI, receptor status (ER, PgR, Her2) and applied treatment modalities (sur-

gery, CT, RT, hormone therapy, immunotherapy) are considered as prognostic factors in BC. Ozturk et al., uttered that young age, LVI, negativity of ER, and asset of local or systemic metastasis adversely affected BC patients (20). The stage of the disease at the time of diagnosis, the status of regional lymph nodes and the dimension of the primary tumor are the most important factors for prognosis (21,22). In parallel with these data, descriptive statistics about the prognostic factors are shown in **Table 1**.

It is found that there is a strong correlation between histological grade and prognosis and survival in BC in the literature. In the studies performed by Patey, Bloom, and Hopton et al., significant correlation was detected between the histological grade and the prognosis of the disease (23,24,25). These studies delivered that patients with grade 1 tumors had

better survival than patients with grade 2 and grade 3 tumors. However, incompatible with these results, Metzger-Filho O et al. stated that histological grade was an independent prognostic factor in their study (26). In the present study, no statistically significant results were found between histological grade and survival ($p=0.487$) (**Table 2**).

As the T status of the patients increased, OS decreased in the present study and this was statistically significant ($p=0.004$). Similarly, OS decreases and this was also statistically significant ($p=0.001$) (**Table 3**). Increased T and N status of BC patients is an important prognostic factor (27).

In the study by Ruth et al., it was found that the risk of mortality was increased threefold in patients with late BC diagnosis than the patients with early BC diagnosis. In the same study, tumor size >2.5 cm, positive surgical margin and negative PgR increase the risk of mortality in the first two years (28). In other studies, T and N status of patients is important in clinical prognostic factors (29).

Up to 45% of premenopausal patients were included in the study conducted by Ozmen V. with BC patients, and 58% of patients had locally advanced BC. It was concluded that the diagnosis of BC is delayed due to the more intense breast in premenopausal patients and this leads to locally advanced BC, causing poor prognosis (30). In our study, the effect of menopausal status on survival was not statistically significant, but the mortality rate of patients in the premenopausal period was approximately 3 times higher than in postmenopausal patients (**Table 4**).

Tasci et al. stated besides MRM, BCS is also a correct surgical approach in properly selected patients (31). They explicated that RT after MRM increases OS in patients with high risk BC, while RT after BCS has a similar effect (32-34). In our study, no statistically significant relationship was found between MRM or BCS practice and survival, but the risk of exitus was increased in patients who received MRM compared to those who received BCS (**Table 4**).

ECI in BC patients is a well-known poor prognostic factor (27,29,34). In our study, although there was no statistically eloquent result between the presence of ECI and survival, the rate of exitus in patients with ECI was 3 times higher than those without (**Table 4**).

According to the study by Kentosborne et al., positive ER and PgR receptors are good prognostic factors for patients. (29,35). Hormone therapy, such as Tamoxifen is applied on the BC patients with positive hormone receptors (27,36). In our study, there was no statistically significant relationship between these receptors and survival, however, in patients with both hormone receptors negative, the mortality was 2 times higher (**Table 4**).

Although the presence of Her2 was considered a poor prognostic factor in patients with BC in the past, these patients are currently treated with trastuzumab (Herceptin) (27,36). BC with negative ER, PgR and Her2 receptors are

known as triple negative and display quite poor prognostic features. Patients who are triple negative frequently present with grade-3 tumors. In our study, we obtained a statistically significant result between Her2 and survival, and the mortality risk of Her 2 positive patients was 8 times higher than those of negative ones (**Table 4**). The presence of LVI is also considered to be a poor prognostic factor (27). In our study, the risk of mortality was found to be approximately 7 times higher in patients with LVI than without (**Table 4**).

In a study of Uncel et al. on BC; due to the heterogeneity of BCs, it has been emphasized that prognostic factors vary according to the molecular subtypes and the individual in these tumors and tailored treatments should be performed (37). In our study, invasive ductal or invasive lobular histopathological types were not statistically significant in relation to survival, but in patients with invasive lobular carcinoma it was found that the risk of mortality was approximately 3 times higher than in patients with invasive ductal carcinoma (**Table 4**).

Owing to the rarity of male BCs, there are few retrospective studies on its etiology, course and treatment. Male BCs exhibit similar clinical features with female BCs encountered in postmenopausal period (38,39). In a retrospective study conducted by Ugurluer et al., all 6 male BC patients undergoing surgery were diagnosed as infiltrative ductal carcinoma histopathologically. Postoperatively, 5 patients received aCT, 3 patients received hormonal therapy and 3 patients received aRT. Metastasis was determined in the follow-up of the patient who did not receive adjuvant therapy (40). Yao et al., compared BC patients receiving and non-receiving adjuvant RT in their study and determined that the group receiving aRT was superior in terms of survival (41). In our study, no recurrence and metastases were found in 3 male BC patients diagnosed with invasive ductal carcinoma and underwent aRT.

In our retrospective study with 120 invasive BC patients, statistically significant findings were obtained between LVI, Her2 positivity, T and N status and OS. In addition, no statistically significant findings could be attained between menopause status, surgical method applied, histopathological type of tumor, presence of ECI, ER and PgR hormone receptors and OS yet their effect on OS was exhibited. Statistically insignificant results are thought to arise from insufficient number of patients incorporated in the study. Early diagnosis with modern imaging methods increases OS in BC, however, the selection of appropriate treatments for suitable patients is crucial.

According to the literature, the prognoses of patients with MRM and BCS are close to each other. However, we could not obtain statistically significant results in our study due to the insufficient number of patients in both groups. In future

studies, it is recommended to keep the number of patients more. Our study is a single center study showing current data.

CONCLUSION

Age, T and N status, applied treatment methods (surgery, CT, RT, hormone therapy, immunotherapy), tumor histopathology and receptor status (ER, PgR, Her2) are considered as prognostic factors in BC. Prognostic factors should be evaluated for each patient before planning treatment in invasive BCs. As a consequence, even though we could not specify enough statistically, we concluded that adjuvant RT positively affected survival in the light of previous studies in the literature and our observations during present study.

Conflict of Interest: In this study, there is no conflict of interest among the authors on any subject.

Ethical Approval: Ethics committee approval taken from the Cukurova University Faculty of Medicine Ethics Committee (Date: 05.04.2019, Session No: 87, Decision No: 68)

Research Contribution Rate Statement Summary: The authors declare that, they have contributed equally to the manuscript.

REFERENCES

- Wang Q, Sun L, Yan J, Wang S, Zhang J, Zheng X. Expression of vascular endothelial growth factor and caspase-3 in mucinous breast carcinoma and infiltrating ductal carcinoma-not otherwise specified, and the correlation with disease-free survival. *Oncol Lett.* 2017 Oct;14(4):4890-4896.
- Rusak A, Jablonska K, Piotrowska A, Grzegorzolka J, Nowak A, Wojnar A et al. The role of CHI3L1 expression in angiogenesis in invasive ductal breast carcinoma. *Anticancer Research.* 2018;38:3357-3366.
- Rusak A, Jablonska K, Piotrowska A, Grzegorzolka J, Wojnar A, Dziegiel P. Correlation of Expression of CHI3L1 and Nogo-A and their Role in Angiogenesis in Invasive Ductal Breast Carcinoma. *Anticancer Research.* 2019;39(5):2341-2350.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: an overview of the randomized trials. *N Engl J Med.* 1995;333:1444-1455. [Erratum, *N Engl J Med* 1996;334:1003.]
- Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, Houghton C, Edwards R, Redmond C, et al. Cause-specific mortality in longterm survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncology.* 1994;12:447-453.
- Nissen-Meyer R, Kjellgren K, Malmio K, Mansson B, Norin T. Surgical adjuvant chemotherapy: results with one short course with cyclophosphamide after mastectomy for breast cancer. *Cancer.* 1978;41:2088-2098.
- Durand RE. Chemosensitivity testing in V79 spheroids: drug delivery and cellular microenvironment. *J Natl Cancer Inst.* 1986;77:247-252.
- Dombernowsky P, Brincker H, Hansen M, Mouridsen H.T, Overgaard M, Panduro J, et al. Adjuvant therapy of premenopausal and menopausal high-risk breast cancer patients: present status of the Danish Breast Cancer Cooperative Group Trials 77-B and 82-B. *Acta Oncol.* 1988;27:691-697.
- Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med.* 1995;332:901-906.
- Cuzick J, Stewart H, Peto R, Fisher B, Kaae S, Johansen H et al. Overview of randomized trials comparing radical mastectomy without radiotherapy against simple mastectomy with radiotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rep.* 1987;71:7-14.
- Harris JR. Breast-conserving therapy as a model for creating new knowledge in clinical oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;35:641-648.
- Rutqvist LE, Lax I, Fornander T, Johansson H. Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992; 22:88796.
- Overgaard M, Hansen S, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative Radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *The New England Journal of Medicine.* 1997;337:14.
- Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Wilson KS, et al. Adjuvant Radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med.* 1997;337(14):956-962.
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL. *AJCC Cancer Staging AJCC Cancer Staging Manual, 7th. Edition.* New York: Springer; 2010.
- Autier P, Boniol M, La Vecchia C, Vatten L, Gavin A, Hery C. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality-database. *BMJ.* 2010;341:c3620.
- Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (Concord-2). *Lancet.* 2015;385:977–1010.
- Global Cancer Incidence. Available online: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/worldwidecancer-data> (accessed on 27 November 2018).
- Association of European Cancer Leagues. European Union Council Recommendation on Cancer Screening. <http://www.europeancancerleagues.org/cancer-in-europe/resources-on-cancer-in-europe/82-eu-council-recommendation-non-cancer-screening.html> (30 July 2015, date last accessed).
- Öztürk A, Bozdoğan A, Selamoğlu D, Müslümanoğlu M, İğci A, Özmen V. Lokal ileri meme kanserli olgularda neoadjuvan kemoterapi sonrası hastaliksız ve genel sağkalımı etkileyen faktörler uzun dönem sonuçlarımız. *Meme Sağlığı Dergisi.* 2012;8(3):138-145.
- Mendonça GAS, Silva AM, Caula WM. Tumor characteristics and five-year survival in breast cancer patients at the National Cancer Institute, Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saude Publica.* 2004;20(5):1232-1239.
- Martins DM, Vidal FC, Souza RD, Brusaca SA, Brito LM. Determination of CYP2D6 *3, *4, and *10 frequency in women with breast cancer in São Luís, Brazil, and its association with prognostic factors and disease-free survival. *Braz J Med Biol Res.* 2014;47(11):1008-1015.
- Patey DH, Scarff RW. The position of histology in the prognosis of carcinoma of the breast. *Lancet.* 1928;i:801-804.
- Bloom HJG, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer. *Br. I. Cancer.* 1957;11:359-377.
- Hopton DS, Thorogood J, Clayden AD, Mackinnon D. Histological grading of breast cancer: significance of grade on recurrence and mortality. *Eur. J. Surgical Oncol.* 1989; 15:25-31.
- Metzger-Filho O, Ferreira AR, Jeselsohn R, Barry WT, Dillon

- DA, Brock JE, et al. Mixed Invasive Ductal and Lobular Carcinoma of the Breast: Prognosis and the Importance of Histologic Grade *Oncologist*. 2019;24(7):e441-e449.
27. Gunderson LL, Tepper JE. *Clinical Radiation Oncology*. Fourth Edition. 1600 John F. Kennedy Blvd. Ste 1800 Philadelphia, PA 19103-2899.
 28. Fujimoto RHP, Koifman RJ, Silva IFd. Survival rates of breast cancer and predictive factors: a hospital-based study from western Amazon area in Brazil. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2019;24(1):261-273.
 29. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E et al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015;26(5):8-30.
 30. Ozmen V. Breast Cancer in the world and Turkey. *The Journal of Breast Health*. 2008;4:7-12.
 31. Taşcı Hİ, Aksoy F, Çakır M, Küçükkartallar T, Gündeş E, Karabrahim A. Meme kanserlerinde meme koruyucu cerrahi deneyimimiz. *Dicle Tıp Dergisi*. 2014;41(4):651-655.
 32. Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE, et al. Adjuvant Radiotherapy and Chemotherapy in node positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med*. 1997;337(14):952-962.
 33. Christensen BO, Overgaard, Kettner LO, Damsgaard TE. Long-term evaluation of postmastectomy breast reconstruction. *Acta Oncol*. 2011;50(7):1053-1061.
 34. Moller S, Jensen MB, Ejlersen B, Bjerre KD, Larsen M, Hansen HB et al. The clinical database and the treatment guidelines of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG); its 30-years' experience and future promise. *Acta Oncologica*. 2008; 47:506-524.
 35. Kentosborne C, Yochmowitz MG, Knight WA, William L, McGuire WL. The Value of Estrogen and Progesterone Receptors in the Treatment of Breast Cancer. *Cancer*. 1980; 46:2884-2888.
 36. Dent R, Trudeau M, Pritchard K, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence. *ClinCancerRes*. 2007;13(15):4429-4434.
 37. Ünçel M, Aköz G, Yıldırım Z, Pişki G, Değirmenci M, Kahraman DS, Ayaz D, Akbulut G, Diniz G. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi. 2015;25(3):151-156.
 38. Stranzl H, Mayer R, Quehenberger F, Prettenhofer U, Willfurth P, Stöger H et al. Adjuvant radiotherapy in male breast cancer. *Radiother Oncol*. 1999;53:29-35.
 39. İren S, Yirmibeşoğlu E, Bora H, Akmansu M, Yücel Pak. Erkek meme kanserinde postoperatif adjuvan radyoterapi: retrospektif değerlendirme. *Meme Sağlığı Dergisi*. 2010;6(1):22-25.
 40. Uğurluer G, İlhan M, Edirne T, Şahin HA, Turan N. Erkek Meme Kanseri. *Van Tıp Dergisi*. 2009;16(1):1-5.
 41. Yao Y, Chu Y, Xu B, Hu Q, Song Q. Radiotherapy after surgery has significant survival benefits for patients with triple-negative breast cancer. *Cancer Medicine*. 2019;8:554-563.

Kumar Oynama Bozukluğunun Davranışsal İnhibisyon-Aktivasyon Sistemleri ve Sosyodemografik Etkenler ile İlişkisi

The Relationship of Gambling Disorder With Behavioral Inhibition-Activation Systems and Sociodemographic Factors

Abdullah Burak UYGUR

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Antalya, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada amacımız kumar oynama bozukluğunun, davranışsal inhibisyon-aktivasyon sistemleri ve sosyodemografik etkenler ile ilişkisini ortaya koymak ve Gray'in biyopsikolojik kişilik modelini kumar oynama bozukluğu gösterenlerde, ülkemizde ilk kez test ederek, kültürümüze özgü farklılıkları ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntemler: İnternet ortamında gerçekleştirilen çalışmada, araştırmaya katılmayı kabul eden katılımcılardan Sosyodemografik Veri Formu, South Oaks Kumar Tarama Testi (SOKTT) ve Davranışsal İnhibisyon Sistemi/Davranışsal Aktivasyon Sistemi (DİS/DAS Ölçeği) ölçeklerini doldurmaları istenmiştir. Çalışmaya katılan 415 katılımcının 401'i (%96.6) çalışma hakkındaki bilgilendirmeyi okuyup, çalışmaya katılmayı kabul ederken 14'ü (%3.4) çalışmaya katılmayı reddetmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul eden 401 katılımcının 24'ü (%5.98) uygun olmayan veri nedeniyle çalışma dışı bırakılmış ve 377 katılımcı ile çalışma gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya katılan 377 katılımcı arasında şiddetli kumar oynama bozukluğu (kumar bağımlılığı) (SOKTT puanı: 8 ve üzeri) oranı %2.9 ve hafif kumar oynama bozukluğu (problemlili kumar oynama) (SOKTT puanı: 3-7) oranı %8.2 olarak bulunmuştur. Hafif ve şiddetli kumar oynama bozukluğu birlikte değerlendirildiğinde katılımcıların %11.1'inde kumar oynama bozukluğu belirlenmiştir. Sosyodemografik etkenlerden erkek olmak, sigara-alkol kullanmak ve intihar düşüncesinin varlığı kumar oynama bozukluğu için risk etkenleri olarak saptanmıştır. Kumar oynama bozukluğu gösteren katılımcıların "davranışsal inhibisyon" alt ölçeği ortalamaları, kumar oynama bozukluğu göstermeyen katılımcılardan 1.001 puan, daha düşük bulunmuştur ($p=0.048$).

Sonuç: Kumar oynama bozukluğunun, yakın bir gelecekte ülkemiz açısından ciddi bir soruna dönüşme potansiyeli taşıdığı görülmektedir. Bulgularımız, kumar oynama bozukluğu gösteren bireylerin tedavi ve takip süreçlerinde, özellikle davranışsal inhibisyona yönelik kognitif süreçlere dikkat edilmesi gerektiğini ve davranışsal inhibisyon odaklı başa çıkma yaklaşımının, kumar oynama bozukluğuna karşı koruyucu olabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Bağımlılık, Davranışsal inhibisyon, Davranışsal aktivasyon, Gray'in pekiştirmeye duyarlılık teorisi, Kumar oynama bozukluğu, Sosyodemografik etkenler

Abstract

Objective: Our aim in this study is to reveal the relationship between gambling disorder with behavioral inhibition-activation systems and sociodemographic factors and to bring to light the differences specific to our culture by testing Gray's biopsychological personality model for the first time in our country on those with gambling disorders.

Material and Methods: In the study conducted on the internet, the participants who accepted to participate in the study were asked to fill in the Sociodemographic Data Form, the South Oaks Gambling Screening Test (SOGS) and the Behavioral Inhibition System/Behavioral Activation System (BIS/BAS Scale). Of the 415 participants who participated in the study, 401 (96.6%) read the information about the study and agreed to participate in the study, while 14 (3.4%) refused to participate in the study. 24 (5.98%) of 401 participants who accepted to participate in the study were excluded due to inappropriate data and the study was conducted with 377 participants.

Results: Among the 377 participants who participated in the study, the rate of severe gambling disorder (gambling addiction) (SOGST score: 8 and above) was 2.9% and the rate of mild gambling disorder (problem gambling) (SOGST score: 3-7) was 8.2%. When mild and severe gambling disorder were evaluated together, 11.1% of the participants were having a gambling disorder. Among sociodemographic factors; being a male, smoking, alcohol use, and the presence of suicidal ideation were determined as risk factors for gambling disorder. The "behavioral inhibition" subscale mean of the participants with gambling disorder was found to be 1.001 points lower than the participants who did not show gambling disorder ($p=0.048$).

Conclusion: It is seen that gambling disorder has the potential to turn into a serious problem for our country in the near future. Our findings suggest that attention should be paid to cognitive processes, especially for behavioral inhibition, in the treatment and follow-up processes of individuals with gambling disorders and behavioral inhibition focused coping approach may be protective against gambling disorder.

Keywords: Addiction, Behavioral inhibition, Behavioral activation, Gambling disorder, Gray's reinforcement sensitivity theory, Sociodemographic factors

Yazışma Adresi: Abdullah Burak UYGUR, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fidanlık Cad. Oba Mah. Alanya/Antalya, Türkiye.

Telefon : 05446482594, **Mail:** burak.uygur@alanya.edu.tr

Orcid No: 0000-0001-7056-7553

Geliş Tarihi: 17.01.2021

Kabul Tarihi: 08.03.2021

DOI: 10.17517/ksutfd.862992

GİRİŞ

Kumar oynamak oldukça yaygın bir etkinliktir. Araştırmalar yetişkinlerin %70 ile %90'ının ara sıra kumar oynadığını göstermektedir (1). Bununla birlikte sadece küçük bir kısım için, kumar oynamak ciddi sorunlar yaratmaktadır. Meta analitik veriler yetişkinlerde kumar oynama bozukluğu yaygınlığının, %0.1-2.7 arasında olduğunu bildirmektedir (2). Çoğu kişi yaşamları boyunca kumar oynamakta ancak yalnızca sınırlı bir grupta kumar oynama bozukluğu gelişmektedir. Tedavi müdahalelerini iyileştirebilmek için, problemlili kumar oynama davranışını ortaya çıkaran ve sürdüren mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına ihtiyaç vardır.

Kumar oynamak, çoğu kişi için yasal ve eğlenceli bir aktivite olsa da, bazı bireylerde sosyal bir etkinlikten kumar oynama bozukluğuna doğru ilerleyebilmektedir (3). Kumar oynama bozukluğu, kişinin mesleki ve toplumsal işlevselliğini bozacak şekilde, kumar oynama davranışının kontrol edilememesi ile karakterize, kalıcı ve tekrarlayan kumar oynama davranışları olarak tanımlanır (4). Kumar oynama bozukluğu gösteren kişiler, olumsuz sonuçların ortaya çıkmasına rağmen kumar oynamaya devam ederler (4). Kumar bağımlıları tıpkı alkol ve madde bağımlıları gibi, kendi üzerlerindeki olumsuz sonuçlarını görmelerine rağmen, kumar oynama davranışını engelleyememektedir. Davranışı durduramadaki (baskılayamama) bu yetersizlik, kumar oynama bozukluğunun DSM-V(The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) (4) ile birlikte, başka yerde sınıflandırılmamış dürtü kontrol bozukluğu kategorisinden çıkarılarak, madde ile ilişkili ve bağımlılık bozuklukları ana kategorisinin madde ile ilişkili olmayan bozukluk başlığı altına dahil edilmesindeki en önemli etkenlerden biri olmuştur. Bağımlılığın temelinde yer alan kişinin kendi davranışlarını denetleyememesi, kumar oynama bozukluğunda da yer almaktadır.

Gerçekleştirilen çalışmalarda erkek cinsiyet, genç yaş, yaşanılan bölge, düşük sosyoekonomik durum, erken yaşta kumar aktivitelerinin başlaması, psikiyatrik eşanı olması, olumsuz çocukluk yaşantıları, kumar ve madde aile öyküsü, kumar oynama bozukluğu için risk faktörleri olarak belirlenmiştir (5-8). Kumar oynama bozukluğu gösteren bireylerde intihar riski de artmıştır (9). Gerçekleştirilen bir çalışmada kumar oynama bozukluğu gösteren bireylerin %32'sinin intihar düşüncesi yaşadığı ve %17'sinin de en az bir intihar girişimi olduğu bildirilmiştir (10).

Gray'in Pekiştirmeye Duyarlılık Teorisi (PDT) (11), kumar oynama sorunlarının gelişimini anlamaya yönelik olarak, oldukça faydalı bir teorik çerçeve sağlamaktadır. PDT, Davranışsal İnhibisyon Sistemi (DİS) ve Davranışsal Aktivasyon Sistemi (DAS) olarak, ceza ve ödül sinyallerine duyarlı iki temel motivasyonel sistemi içermektedir (11). Birbirine paralel olan bu iki sistem, çevresel uyarana karşılaştığında, kişinin kaçınma ya da yaklaşma davranışında bulunmasını açıklamaktadır (12). DİS ve DAS sistemleri davranışsal tepkinin belirlenmesine aracılık etmektedir.

Nöro-anatomik olarak septo-hipokampal yollarla ilişkili olan Davranışsal İnhibisyon Sistemi ceza sinyalleri ile yeni ve kesin olmayan uyarılara karşı duyarlıdır. Bir ceza olasılığında kaçınma davranışlarını düzenlemekte, olumsuz veya acı verici sonuçlara sebep olabilecek davranışları engellemektedir (11). Bireylerin eylemlerini durduran davranışsal inhibisyon sistemi, problemlili kumar oynama davranışı için koruyucu bir faktör olarak da düşünülebilir. Gerçekleştirilen çalışmalarda kumar oynama bozukluğu gösteren bireylerde ceza sistemi olarak da adlandırılan davranışsal inhibisyon sisteminin, düşük aktivasyonu belirlenmiştir (13).

Mezo-limbik dopaminerjik yollarla ilişkili olan davranışsal aktivasyon sistemi ödül sinyallerine duyarlıdır. Bir ödül olasılığında, çevresel uyarana karşı yaklaşma davranışının oluşmasında rol almakta, bu yüzden de ödül sistemi olarak da adlandırılmaktadır. Kişilerin amaca yönelik davranışlarını yapmak üzere çaba sarf etmeleri ve olası ödül ipuçları ile karşılaştıklarında, olumlu duyguların oluşmasından sorumludur (11). Gerçekleştirilen çalışmalarda kumar oynama bozukluğu gösteren bireylerde, bu sistemin yüksek aktivasyonu belirlenmiştir (14). Yüksek DAS değerine sahip bireylerin, kaybetme olasılığının yüksek olduğu durumlarda bile, daha büyük miktarlar ile kumar oynamaya devam ettikleri bulunmuştur (15). Literatürde yer alan bu bulgular, DAS ve kumar oynama davranışı arasında önemli bir ilişki olduğunu göstererek, yüksek "Ödül Duyarlılığının" problemlili kumar oynama için bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir (16,17).

Carver ve White, davranışsal aktivasyonun üç bileşeni belirleyerek: "Ödül beklentisi, eğlence arayışı ve dürtü"; Gray'in Pekiştirmeye Duyarlılık Teorisi'ni geliştirmişlerdir. Bu bileşenlerin belirli olaylara verilen tepkiyi değil, bir ödül veya ceza "beklentisine" verilen tepkiyi değerlendirdiğini, bu nedenle de deneyimsel olmaktan çok öngörücü olduklarını vurgulayıp, PDT'nin değerlendirilebilmesini sağlayan DİS/DAS ölçeğini geliştirmişlerdir (18).

Kumar oynama bozukluğunda belki de yanıtlanması gereken en önemli soru, kayıplarına rağmen kumar oynama bozukluğu gösteren bireylerin bu davranışı neden sürdürdükleridir. Literatürdeki çalışmalar bu soruyu beyin yürütücü işlevlerindeki bozulma ile açıklamaktadır (19,20). Karar verme sürecinde yapılan hatalı seçimler, dürtüsellik artışı ve davranışı baskılamadaki yetersizlik, kumar bağımlılığında bozulma gösteren başlıca yürütücü işlevlerdir. Gray'in Pekiştirmeye Duyarlılık Teorisi ve DİS/DAS ölçeği, bu işlevlerin değerlendirilebilmesine olanak sağlamaktadır. Bu çalışmada amacımız kumar oynama bozukluğunun sosyodemografik etkenler, davranışsal inhibisyon ve aktivasyon sistemleri ile ilişkisini ortaya koymak ve Gray'in biyopsikolojik kişilik modelini kumar oynama bozukluğu gösterenlerde, ülkemizde ilk kez test ederek, kültürümüze özgü farklılıkları ortaya koymaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

İnternet ortamında gerçekleştirilen çalışmada, araştırmaya katılmayı kabul eden katılımcılardan Sosyodemografik veri formu, South Oaks Kumar Tarama Testi (SOKTT) ve Davranışsal İnhibisyon Sistemi / Davranışsal Aktivasyon Sistemi Ölçeği (DİS/DAS Ölçeği) ölçeklerini doldurmaları istenmiştir. Ölçeklerin yer aldığı link, sosyal medya aracılığı ile paylaşılarak, olabildiğince çok sayıda katılımcının çalışmada yer alması sağlanmaya çalışılmıştır. Katılımcılara herhangi bir ücret ödenmemiş ve çalışmaya katılım gönüllülük esasına göre gerçekleştirilmiştir.

Çalışma için Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 18.06.2020 tarih ve 20-25 karar numarası ile izin alınmış ve Helsinki Bildirgesine uyulmuştur.

Çalışmaya katılan 415 katılımcının 401'i (%96.6) çalışma hakkındaki bilgilendirmeyi okuyup, çalışmaya katılmayı kabul ederken 14'ü (%3.4) çalışmaya katılmayı reddetmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul eden 401 katılımcının 24'ü (%5.98) tutarlı olmayan veri nedeniyle çalışma dışı bırakılmış ve nihai olarak 377 katılımcı ile çalışma örneklemini elde edilmiştir.

Veri Toplama Araçları

Sosyodemografik Veri Formu: Katılımcıların yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, intihar düşüncesi ve girişi, sigara ve alkol kullanımı, psikiyatrik tedavi öyküsü gibi bilgilerin sorgulandığı, araştırmacılar tarafından oluşturulan form.

South Oaks Kumar Tarama Testi (SOKTT): Kumar oynama şiddetini ölçmeye yönelik olarak geliştirilen bir ölçektir (21). Ölçeğin özgün formunda 20 üzerinden beş ve üstünde puan alanlar patolojik düzeyde kumar oynayanlar olarak sınıflandırılmıştır. Türkçe geçerlilik, güvenilirlik çalışmasında, ölçekte kültürel farklılıklara bağlı olarak çalışmadığı düşünülen üç maddenin yerine iki madde eklenmiş, toplam 19 üzerinden sekiz ve üstünde puan alanların patolojik düzeyde kumar oynayanlar olarak sınıflandırılmasının uygun olacağı bildirilmiştir. Türkçe formun iç ve test-tekrar test tutarlılıkları sırasıyla 0.88 ve 0.95 olarak hesaplanmıştır (22).

Davranışsal İnhibisyon Sistemi / Davranışsal Aktivasyon Sistemi Ölçeği (DİS/DAS Ölçeği) (Behavioral Inhibition System / Behavioral Activation System Scales): Gray'in Pekıştirmeye Duyarlılık Teorisi Carver ve White tarafından geliştirilen (1994) DİS/DAS ölçeği ile değerlendirilmektedir (18). Ölçek, "davranışsal inhibisyon" alt ölçeği ile "davranışsal aktivasyon" başlığı altında yer alan "eğlence arayışı, ödüle duyarlılık, dürtü" alt ölçekleri olmak üzere, toplam 4 alt ölçek ve 24 maddeden oluşmaktadır. Ölçekte yer alan 24 maddenin dördü doldurma maddesi olduğundan, değerlendirme 20 madde üzerinden yapılmaktadır. Katılımcılar, her bir maddede 4'lü likert tipi bir ölçek ile (1=Tamamen katılıyorum,

2=Biraz katılıyorum, 3=Biraz katılmıyorum, 4=Hiç katılmıyorum) kendilerini değerlendirmektedirler.

Davranışsal inhibisyon alt ölçeği, olumsuz olayların meydana gelme olasılığı ile ilgili endişeleri ve meydana geldiklerinde bu tür olaylara duyarlılığı değerlendiren yedi maddeden oluşmakta ("Başıma kötü bir şey olacak olsa bile, nadiren korku veya gerginlik yaşarım"), 7 ile 28 arasında puanlanmaktadır. Davranışsal aktivasyon sistemi eğlence arayışı alt ölçeği, hem yeni ödüllere duyulan arzuyu hem de potansiyel olarak ödüllendirici bir olaya o anın teşvikiyle yaklaşma isteğini yansıtan dört maddeden oluşmakta ("Eğlenceli olacağını düşünüyorsam her zaman yeni bir şey denemeye hazırım"), 4 ile 16 arasında puanlanmaktadır. Davranışsal aktivasyon sistemi ödüle duyarlılık alt ölçeği, ödülün oluşması veya beklentisine yönelik olumlu tepkilere odaklanan beş maddeden oluşmakta ("Bir şeyi iyi yaptığım zaman, ona devam etmeyi severim"), 5 ile 20 arasında puanlanmaktadır. Davranışsal aktivasyon sistemi dürtü alt ölçeği, istenen hedeflerin ısrarla takip edilmesiyle ilgili dört maddeden oluşmakta ("İstediğim şeyleri elde etmek için her yolu denerim"), 4 ile 16 arasında puanlanmaktadır.

Ölçek bireysel olarak veya grup halinde uygulanabilir. Uygulaması oldukça kısa sürdüğü için herhangi bir süre kısıtlaması yoktur ancak değerlendirme yapılabilmesi için her bir maddenin eksiksiz şekilde cevaplanmış olması gerekmektedir. Puanlamada 2. ve 22. maddeler dışındaki tüm maddeler ters çevrilerek hesaplanır. Ölçek puanları, ölçek maddelerinin toplamı olarak hesaplanmakta, daha yüksek puan, ilgili bileşenin daha fazla varlığını göstermektedir. Ölçek 113 üniversite öğrencisine 8 hafta arayla verilmiş ve test-tekrar test güvenilirliği davranışsal inhibisyon alt ölçeği için 0.66, eğlence arayışı alt ölçeği için 0.69, ödüle duyarlılık alt ölçeği için 0.59 ve dürtü alt ölçeği için 0.66 olarak saptanmıştır (18). Ölçeğin, Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Şişman tarafından gerçekleştirilmiştir (23).

İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (sıklık dağılımları, ortalama, standart sapma) yanı sıra, bağımsız iki grup oluşturan tanımlayıcı değişkenlerin karşılaştırılması için, grupların dağılımları ve varyansları uygun koşulları sağlıyorsa bağımsız gruplar için t testi, sağlamaması durumunda testin non-parametrik karşılığı Mann Whitney U testi uygulanmıştır. İki den fazla sayıda bağımsız grup oluşturabilen tanımlayıcı veya sıralayıcı değişkenlerin karşılaştırılması için, grupların dağılımları ve varyansları uygun koşulları sağlıyorsa, tek yönlü ANOVA (varyans analizi), sağlamaması durumunda testin non-parametrik karşılığı Kruskal Wallis testi uygulanmıştır.

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, değişkenlerin birbirleriyle ilişkilerini belirlemede Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Veriler SPSS 22.0 istatistik programı ile değerlendirilmiş ve istatistiksel anlamlılık için $p \leq 0.05$ düzeyi kabul edilmiştir (24).

BULGULAR

377 katılımcının South Oaks Kumar Tarama Testi ortalaması 0.77 ± 1.98 puan olarak belirlenmiştir. Katılımcılar arasında şiddetli kumar oynama bozukluğu (kumar bağımlılığı) (SOKTT'de 8 ve üzeri puan), %2.92 (N=11), hafif kumar oynama bozukluğu (problemlili kumar oynama) (SOKTT'de 3-7 puan) %8.22 (N=31) olarak bulunmuştur. Hafif ve şiddetli kumar oynama bozukluğu birlikte değerlendirildiğinde, çalışmamıza katılan katılımcıların %11.14 (N=42)'ünde kumar oynama bozukluğu belirlenmiştir. **Tablo 1**'de çalışmaya katılan katılımcıların sosyodemografik ve klinik özellikleri gösterilmektedir.

Yaş ortalaması 32.55 ± 12.91 olan katılımcıların %56.2'sini (N=212) kadınlar, %43.8'ini (N=165) erkekler oluşturmaktadır. %46.9'u (N=177) evli iken, % 50.1'i (N=189) bekar. Eğitim düzeyine göre en büyük grubu %80.9 (N=305) ile üniversite mezunları oluşturmaktadır. %71.6'sı (N=270) sigara kullanmazken, %28.4'ü (N=107) çeşitli düzeylerde sigara kullanmaktadır. %66'sı (N=249) alkol kullanmazken, %34'ü (N=128) çeşitli düzeylerde alkol kullanmaktadır. %78.8'inde (N=297) intihar düşüncesi yokken, %21.1'inin (N=80) intihar düşüncesi vardır. %81.4'ünün (N=307) psikiyatrik tedavi öyküsü yokken, %18.6'sının (N=70) psikiyatrik tedavi öyküsü vardır.

Katılımcıların Davranışsal İnhibisyon Sistemi/Davranışsal Aktivasyon Sistemi ölçeği puan ortalamaları: Davranışsal inhibisyon alt ölçeği için 21.10 ± 3.08 , davranışsal aktivasyon alt ölçeği toplam puanı içinse 41.63 ± 5.14 olarak belirlenmiştir. Davranışsal aktivasyon alt ölçek puan ortalamaları: "ödül beklentisi" için 18.08 ± 1.93 , "eğlence arayışı" için 12.14 ± 2.33 ve "dürtü" için 11.40 ± 2.43 olarak belirlenmiştir.

Tablo 2'de kumar oynama bozukluğu gösteren ve göstermeyen katılımcıların, sosyodemografik değişkenler açısından karşılaştırılmaları ve odds oranları gösterilmektedir. Cinsiyet, kumar oynama bozukluğu ile ilişkili bulunmuş ($p < 0.001$) ve kumar oynama bozukluğu ortaya çıkma ihtimali, erkek katılımcılarda, kadın katılımcılara kıyasla 21.53 kat ($6.52-71.23$) daha fazla belirlenmiştir.

Alkol kullanımı, kumar oynama bozukluğu ile ilişkili bulunmuş ($p < 0.001$) ve kumar oynama bozukluğu ortaya çıkma ihtimali, alkol kullanan katılımcılarda, alkol kullanmayan katılımcılara kıyasla 4.17 kat ($2.12-8.17$) daha fazla belirlenmiştir.

Sigara kullanımı, kumar oynama bozukluğu ile ilişkili bulunmuş ($p < 0.001$) ve kumar oynama bozukluğu ortaya çıkma ihtimali, sigara kullanan katılımcılarda, sigara kullanmayan katılımcılara kıyasla 3.23 kat ($1.68-6.22$) daha fazla belirlenmiştir.

İntihar düşüncesi, kumar oynama bozukluğu ile ilişkili bulunmuş ($p = 0.005$) ve kumar oynama bozukluğu ortaya çıkma ihtimali, intihar düşüncesi olan katılımcılarda, intihar düşüncesi olmayan katılımcılara kıyasla 2.60 kat ($1.32-5.14$) daha fazla belirlenmiştir.

Yaş ($p = 0.810$), medeni durum ($p = 0.282$), eğitim düzeyi (0.473), psikiyatrik tedavi öyküsü ($p = 0.178$), ve intihar gi-

Tablo 1. Katılımcıların sosyodemografik ve klinik özellikleri

	N/Orta.	%/SD
Yaş	32.55	12.912
18-29	190	50.4
30-39	73	19.4
40-49	67	17.8
50 ve üzeri	47	12.5
Cinsiyet		
Kadın	212	56.2
Erkek	165	43.8
Medeni Durum		
Evli	177	46.9
Bekar	189	50.1
Boşanmış	9	2.4
Eşi vefat etmiş	2	0.5
Eğitim Düzeyi		
İlkokul ve altı	11	2.9
Ortaokul	15	4.0
Lise	46	12.2
Üniversite	305	80.9
Sigara Kullanımı (Adet/Gün)		
0	270	71.6
1-10	53	14.1
11-20	41	10.9
21 ve üzeri	13	3.4
Alkol Kullanımı		
0	249	66.0
Ayda 1	51	13.5
Ayda 2-3	40	10.6
Haftada 1	15	4.0
Haftada 2-3	17	4.5
Haftada 4 ve üzeri	5	1.3
İntihar Düşüncesi		
Hayır	297	78.8
Evet	80	21.2
İntihar Girişimi		
Hayır	354	93.9
Evet	23	6.1
Psikiyatrik Tedavi Öyküsü		
Hayır	307	81.4
Evet	70	18.6
South Oaks Kumar Tarama Testi (SOKTT) Puanı	0.77	1.988
0-2 puan (Kumar sorunu yok)	335	88.9
3-7 puan (Problemlili Kumar Oynama)	31	8.2
8 puan ve üzeri (Kumar Bağımlılığı)	11	2.9
Davranışsal İnhibisyon Sistemi / Davranışsal Aktivasyon Sistemi Ölçeği		
Davranışsal İnhibisyon Alt Ölçek Puanı	21.10	3.089
Davranışsal Aktivasyon Alt Ölçek Toplam Puanı	41.63	5.141
Davranışsal Aktivasyon-Ödül Beklentisi Alt Ölçek Puanı	18.08	1.932
Davranışsal Aktivasyon-Eğlence Arayışı Alt Ölçek Puanı	12.14	2.338
Davranışsal Aktivasyon-Dürtü Alt Ölçek Puanı	11.40	2.430

N: Örneklem Sayısı (N = 377), Orta: Ortalama, SD: Standart Sapma

Tablo 2. Kumar Oynama Bozukluğu gösteren ve göstermeyen katılımcıların, sosyodemografik değişkenler açısından karşılaştırılması

	Kumar Oynama Bozukluğu Yok (N=335)	Kumar Oynama Bozukluğu Var (N=42)	Pearson Ki-Kare Değeri	p	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı
Cinsiyet						
Kadın	209	3	46.281	<0.001	21.563	6.528-71.231
Erkek	126	39				
Medeni Durum						
Evli	154	23	1.158	0.282	0.703	0.369-1.339
Evli Olmayan	181	19				
Alkol Kullanımı						
Hayır	234	15	19.394	<0.001	4.170	2.128-8.174
Evet	101	27				
Sigara Kullanımı						
Hayır	250	20	13.393	<0.001	3.235	1.683-6.220
Evet	85	22				
İntihar Düşüncesi						
Hayır	271	26	8.051	0.005	2.606	1.320-5.142
Evet	64	16				
İntihar Girişimi						
Hayır	316	38	0.967	0.325	1.751	0.566-5.417
Evet	19	4				
Psikiyatrik Tedavi Öyküsü						
Hayır	276	31	1.816	0.178	1.660	0.790-3.490
Evet	59	11				
Yaş İki Grup						
18-29	170	20	0.146	0.702	1.133	0.596-2.154
30 ve üzeri	165	22				
Eğitim Düzeyi İki Grup						
Lise ve altı	65	7	0.181	0.671	1.204	0.512-2.832
Üniversite	270	35				
Yaş						
18-29	170	20	0.962	0.810	*	
30-39	66	7				
40-49	59	8				
50 ve üzeri	40	7				
Eğitim Düzeyi						
Ortaokul ve altı	22	4	1.499	0.473	*	
Lise	43	3				
Üniversite	270	35				

N: Örneklem Sayısı, Psk: Psikiyatrik, p: İstatistiksel anlamlılık, $p \leq 0.05$ * 2*2'den büyük, yaş ve eğitim düzeyi tablolarında odds oranı hesaplanamamıştır.

Tablo 3. Kumar Oynama Bozukluğu gösteren ve göstermeyen katılımcıların, Davranışsal İnhibisyon Sistemi/ Davranışsal Aktivasyon Sistemi ölçeği puanları açısından karşılaştırılması

		Orta.	SD	Orta. Farkı	P	%95 Güven Aralığı
Davranışsal İnhibisyon Alt Ölçek Puanı	Kumar Oynama Bozukluğu Yok	21.21	3.013	1.001	0.048	0.010-1.991
	Kumar Oynama Bozukluğu Var	20.21	3.551			
DAS-Ödül Beklentisi Alt Ölçek Puanı	Kumar Oynama Bozukluğu Yok	18.11	1.896	0.203	0.522	-0.420-0.825
	Kumar Oynama Bozukluğu Var	17.90	2.218			
DAS-Eğlence Arayışı Alt Ölçek Puanı	Kumar Oynama Bozukluğu Yok	12.10	2.367	-0.324	0.398	-1.077-0.429
	Kumar Oynama Bozukluğu Var	12.43	2.097			
DAS-Dürtü Alt Ölçek Puanı	Kumar Oynama Bozukluğu Yok	11.34	2.455	-0.591	0.137	-1.372-0.190
	Kumar Oynama Bozukluğu Var	11.93	2.180			
Davranışsal Aktivasyon Alt Ölçek Toplam Puanı	Kumar Oynama Bozukluğu Yok	41.55	5.198	-0.713	0.398	-2.368-0.943
	Kumar Oynama Bozukluğu Var	42.26	4.675			

Orta: Ortalama, SD: Standart Sapma, DAS: Davranışsal Aktivasyon Sistemi, p: İstatistiksel anlamlılık, p≤0.05

Tablo 4. Kadın ve Erkek katılımcıların, Davranışsal İnhibisyon Sistemi/Davranışsal Aktivasyon Sistemi ölçeği puanları açısından karşılaştırılması

		Orta.	SD	Orta. Farkı	p	%95 Güven Aralığı
Davranışsal İnhibisyon Alt Ölçek Puanı	Kadın	21.77	3.033	1.531	<0.001	0.919-2.143
	Erkek	20.14	2.951			
DAS-Ödül Beklentisi Alt Ölçek Puanı	Kadın	18.30	1.846	0.496	0.013	0.104-0.887
	Erkek	17.81	2.009			
DAS-Eğlence Arayışı Alt Ölçek Puanı	Kadın	12.16	2.367	0.034	0.887	-0.443-0.512
	Erkek	12.12	2.097			
DAS-Dürtü Alt Ölçek Puanı	Kadın	11.52	2.415	0.275	0.276	-1.372-0.190
	Erkek	11.25	2.448			
Davranışsal Aktivasyon Alt Ölçek Toplam Puanı	Kadın	41.98	5.081	0.805	0.131	-0.242-1.853
	Erkek	41.18	5.197			

Orta: Ortalama, SD: Standart Sapma, DAS: Davranışsal Aktivasyon Sistemi, p: İstatistiksel anlamlılık, p ≤ 0.05

rişimi ($p=0.325$) ile kumar oynama bozukluğu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir. **Tablo 3**'te kumar oynama bozukluğu gösteren ve göstermeyen katılımcıların, Davranışsal İnhibisyon Sistemi/Davranışsal Aktivasyon Sistemi ölçeği puanları açısından karşılaştırılmaları gösterilmektedir.

Kumar oynama bozukluğu gösteren katılımcıların "davranışsal inhibisyon" alt ölçek puan ortalamaları, kumar oynama bozukluğu göstermeyen katılımcılardan 1.001 puan daha düşüktür. Bu fark, istatistiksel açıdan anlamlılık göstermektedir ($p=0.048$).

Kumar oynama bozukluğu gösteren ve göstermeyen katılımcıların davranışsal aktivasyon alt ölçeği toplam puanı ($p=0.398$) ve ödül beklentisi ($p=0.522$), eğlence arayışı ($p=0.398$), dürtü ($p=0.137$) alt ölçekleri, puan ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark belirlenmemiştir. **Tablo 4**'te kadın ve erkek katılımcıların, Davranışsal İnhibisyon Sistemi/Davranışsal Aktivasyon Sistemi ölçeği puanları açısından karşılaştırılmaları gösterilmektedir.

Kadın katılımcıların "davranışsal inhibisyon" alt ölçeği puan ortalamaları, erkek katılımcılardan 1.531 puan daha fazla bulunmuştur. Bu fark, istatistiksel açıdan anlamlılık göstermektedir ($p<0.001$).

Kadın ve erkek katılımcıların davranışsal aktivasyon alt ölçeği toplam puanı ($p=0.131$) ve "eğlence arayışı" ($p=0.887$), "dürtü" ($p=0.276$) alt ölçekleri, puan ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark belirlenmemiştir. Bununla birlikte kadın katılımcıların "ödül beklentisi" alt ölçek puan ortalamaları, erkek katılımcılardan 0.496 puan daha fazla bulunmuştur. Bu fark, istatistiksel açıdan anlamlılık göstermektedir ($p=0.013$).

TARTIŞMA

Çalışmamızda yer alan katılımcıların %11.14'ünde çeşitli düzeylerde kumar oynama bozukluğu belirlenmiştir. Psikiyatri polikliniklerine kumar oynama bozukluğu için neredeyse hiç başvuru yapılmadığı düşünülürse, bu oldukça yüksek bir orandır. Sosyodemografik etkenlerden erkek olmak, sigara-alkol kullanmak ve intihar düşüncesine sahip olmak kumar oynama bozukluğu için risk etkenleri olarak belirlenmiştir. Çalışmamızın ana amacı olan Gray'in Pekıştirmeye duyarlılık teorisi ile kumar oynama bozukluğunun ilişkisinin değerlendirilmesi için, kumar oynama bozukluğu gösteren ve göstermeyen bireyler karşılaştırılmıştır. Davranışsal aktivasyon sistemi ve ödül beklentisi, eğlence arayışı, dürtü alt ölçek puanları açısından bir fark belirlenmezken kumar oynama bozukluğu gösteren bireylerde, davranışsal inhibisyon sistemi puanları daha düşük belirlenmiştir. Çalışmamız, Gray'in Pekıştirmeye Duyarlılık Teorisinde yer alan iki ana motivasyonel sistemden, "Davranışsal İnhibisyonun" gerçekleştirilememesinin; ödül beklentisi, eğlence arayışı ve dürtü gibi davranışsal aktivasyon sistemine ilişkin etkenlere kıyasla, kumar oynama bozukluğu için daha önemli bir etken olabileceğini göstermektedir. Bulgularımız, kumar oynama bozukluğu gösteren kişilerin tedavi ve takip süreçlerinde özellikle davranışsal inhibisyona yönelik kognitif süreçlere

dikkat edilmesi gerektiğini vurgulamakta ve davranışsal inhibisyon odaklı başa çıkma yaklaşımının, kumar oynama bozukluğuna karşı koruyucu olabileceğini göstermektedir.

Pekıştirmeye Duyarlılık Teorisi, cezalara ve ödüllere duyarlılık üzerindeki nörobiyolojik düzeylerdeki farklılıkların bir bireyin duygulanımını ve davranışını etkileyebileceğini ortaya koymaktadır (11). Kumar oynama bozukluğunda, ceza duyarlılığı ile ilgili bulgularda tutarsızlık söz konusudur. Bazı araştırmalar, yüksek düzeyde ceza duyarlılığının, bireyin kumar oynamayı bir tür kaçış ve ruhsal sorunlarından kaçınma motivasyonu olarak kullanmasına yol açabileceğini öne sürmekteyken (25), bazı araştırmalarsa ceza duyarlılığının koruyucu bir etkiye sahip olabileceğini ve sorunlu kumar oynama davranışlarını azalttığını bulmuşlardır (26). Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular, ceza duyarlılığının koruyucu olduğunu görüşünü desteklemektedir. Ceza sistemi olarak da adlandırılan davranışsal inhibisyon sistemi puanları, kumar oynama bozukluğu gösteren bireylerde daha düşük olarak belirlenmiştir. Bağımlılık kavramında dürtü ve bu dürtünün yarattığı davranış baskılamak (inhibitör mekanizma) çok önemli bir rol oynamaktadır. İnhibitör kontrol mekanizma, hızlı koşullanmış yanıtları geçici olarak baskılamakta ve daha yavaş kognitif mekanizmaların devreye girmesi için zaman kazandırmaktadır. Böylelikle davranışın yönlendirilmesi sağlanabilmektedir (27). Sonuçlarımız, kumar oynama bozukluğu gösteren bireylerde, inhibitör mekanizmaların yetersizliğini göstermektedir. Davranış baskılamadaki bu yetersizlik, bireylerin kayıplarına rağmen neden kumar oynama davranışını sürdürdüklerinin bir işareti olabilir.

Yüksek ödül duyarlılığı olan bireyler, özellikle bahis sırasında ekonomik veya sosyal sonuçlarının ne olacağına bakmaksızın, hatalı bir ödül beklentisi içine girebilmektedir. Gerçekleştirilen çalışmalarda ödül duyarlılığı, genellikle kumar oynama bozukluğu ile ilişkili bulunurken (28,29), literatürde ilişki belirlenmeyen çalışmalar da yer almaktadır (30). Çalışmamızda da ödül sistemi olarak da adlandırılan davranışsal aktivasyon sistemi açısından, kumar oynama bozukluğu gösteren ve göstermeyen bireyler arasında bir fark belirlenmemiştir. Daha spesifik olabilecek, "ödül beklentisi" alt ölçek puanları açısından da iki grup arasında bir fark belirlenmemiştir. Bulgularımız kumar oynama bozukluğunda, ceza duyarlılığının, ödül duyarlılığından daha önemli olabileceğini düşündürmektedir.

Dürtüsellik davranışsal bir tepki olarak değerlendirilmekte (31), cezalandırılan ya da ödüllendirilmeyen tepkinin sürdürülmesi olarak tanımlanmaktadır (32). Dürtüsellik küçük ama anında gelen ödülün, büyük ama ertelenen ödüle tercih edilmesidir. Kumar oynama bozukluğu gösteren bireyler ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı çalışmalarda; kumar oynama bozukluğu gösteren bireylerde dürtüsellikte daha çok bozulma saptanmıştır (17). Çalışmamızda dürtü alt ölçek puanları, kumar oynama bozukluğu gösteren bireylerde daha yüksek belirlenmekle birlikte, bu fark istatistiksel açıdan anlamlılık göstermemiştir. Çalışmamızın internet üzerinden gerçekleştirilmiş olması ve öz-bildirim niteliğinde olması, spesifik bir dürtüsellik ölçeğinin kullanılmaması ol-

ması, kumar oynama bozukluğu olan bireylerde dürtüsellik alt ölçeğinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek çık-mamasındaki etkenler olabilir.

Kumar oynama bozukluğunda dürtüsellikte de artış ol-makla birlikte, gerçekleştirilen çalışmalarda kumar oynama bozukluğunda daha çok yetersiz davranışsal inhibisyonun ana etken olduğu üzerinde durulmaktadır (33,34). Çalışmamızda da bu hipotezi destekler şekilde kumar oynama bozukluğu gösteren bireyleri, ayırt ettiren en önemli bulgu olarak davranışsal inhibisyonadaki yetersizlik belirlenmiştir.

Çalışmamızda sosyodemografik etkenlerden erkek ol-mak, sigara-alkol kullanmak ve intihar düşüncesine sahip olmak kumar oynama bozukluğu için risk etkenleri olarak belirlenirken; yaş, medeni durum, eğitim düzeyi, psikiyatrik tedavi öyküsü ve intihar girişimi ile kumar oynama bozuklu-ğu ilişkili bulunmamıştır.

Gerçekleştirilen çalışmalarda erkeklerde kumar oynama bozukluğu daha sık belirlenmektedir (35). Çalışmamıza göre de, erkeklerde kumar oynama bozukluğu gelişme ihtimali kadınlara kıyasla yaklaşık 21 kat daha fazla bulunmuştur. Kadın olmak, kumar oynama bozukluğunda koruyucu bir etken gibi görünmektedir. Gray'in Pekiştirmeye Duyarlılık Teorisinin (PDT) buradaki rolünü daha iyi anlayabilmek için, davranışsal inhibisyon ve aktivasyon sistemlerini cin-siyet değişkeni açısından karşılaştırdığımızda, davranışsal aktivasyon sistemi puanları açısından fark belirlenmezken; kadınların davranışsal inhibisyon sistemi puanları, erkeklere kıyasla ortalama 1.5 puan daha yüksek belirlenmiştir. Davra-nışsal aktivasyon sisteminden daha çok, muhtemelen davra-nışsal inhibisyon sistemleri daha iyi çalıştığı için, kadınlarda kumar oynama bozukluğu çok daha az görülmektedir. Elde ettiğimiz bulgulara benzer olarak, literatürde yer alan çalış-malarda kadınlarda davranışsal inhibisyon sisteminin daha iyi çalıştığını göstermektedir (23,36). Çocukluktan yetişkin-liğe kadar, davranışsal inhibisyon ve aktivasyon sistemleri-nin, cinsiyet ile ilişkisini araştıran bir çalışmada; çocukluk çağında cinsiyetler arasında bir fark gözlenmezken, ergen ve yetişkin kadınlarda daha yüksek davranışsal inhibisyon siste-mi puanları belirlenmiştir (37). Araştırmacılar bu durumu özellikle kadınların, ergenlik döneminden itibaren psikopa-tolojiyi içselleştirmelerindeki artışla açıklamıştır. Anksiyete ve depresyon prevalansındaki cinsiyet farklılıklarının da, ergenlik döneminden itibaren ortaya çıkmaya başladığı göz önünde bulundurulursa; davranışsal inhibisyon ve aktivas-yon sistemlerine ilişkin gerçekleştirilecek gelişimsel çalışma-lar, psikopatolojiyi daha iyi anlamamızı sağlayacaktır.

Kumar oynama bozukluğu gerçekleştirilen çalışmalarda, ekonomik sıkıntı ve artan intihar eğilimi gibi ciddi olumsuz sonuçlarla bağlantılı bulunmuştur (38). Çalışmamızda ku-mar oynama bozukluğu gösteren bireylerde, kumar oynama bozukluğu göstermeyen bireylere kıyasla, intihar girişimi açısından fark olmamakla birlikte intihar düşüncesinin var-lığı daha sık belirlenmiştir. Literatürde yer alan çalışmalarda kumar oynama bozukluğu gösteren bireylerde, intihar girişimini de yüksek bulan çalışmalar yer almaktadır (39). Kumar oynama bozukluğu gösteren bireylerde, kumar oyna-

manın sonuçlarına ilişkin suçluluk duygularına sıklıkla rast-lanmaktadır (40). Kumar oynama bozukluğunun tedavi ve izlem süreçlerinde, muhtemelen bu suçluluk duygularından kaynaklanan intihar düşünce ve girişimlerine karşı dikkatli olunmalıdır. Kumar oynama bozukluğu gösteren birey tara-fından dile getirilmese bile, ruhsal durum muayenelerinde ölüm, intihar düşüncelerinin özellikle sorgulanması, intihar-ların önlenmesinde katkı sağlayacaktır.

Sigara, alkol kullanımı kavramsal olarak madde temelli bir davranışı temsil ederken, kumar oynamak madde temelli olmayan bir davranışı temsil etmektedir. Madde kullanımına bağlı bağımlılıklar ve (madde dışı) davranışsal bağımlı-lıklar benzer ödül mekanizmaları, aşırma ve geri çekilme gibi ortak özellikler sergilemektedir (41). DSM-5'te kumar oynama bozukluğuna, bağımlılıklar kategorisinde yer ver-miştir (4). Çalışmamızda da bu görüşü destekler bulgular be-lirlenmiş ve kumar oynama bozukluğu; alkol kullananlarda, kullananlara göre yaklaşık 4 kat ve sigara kullananlarda, kullananlara göre yaklaşık 3 kat daha sık bulunmuştur. Gerçekleştirilen diğer çalışmalarda da alkol madde kullanı-mı, kumar oynama bozukluğu ile ilişkili bulunmuştur (42). Shaffer Sendromu Bağımlılığı Modeli, sorunlu davranışların yaygın bir sendromun tezahürleri olabileceğini öne sürmek-tedir. Bu modele göre, madde kullanımına bağlı olsun ya da olmasın, bağımlılık yapan sorunlu davranışlar genellikle bir arada meydana gelmekte ya da kişi sorunlu bir davranıştan bir diğerine geçiş yapabilmektedir (43). Kumar oynama so-runu nedeniyle, tedavi arayışında olanların azlığı göz önün-de bulundurulduğunda, gerek sigara ve alkol bağımlılığı için gerekse de internet, akıllı telefon, bilgisayar oyunu, alışveriş gibi diğer davranışsal bağımlılıklar için psikiyatrik tedavi arayışında olan bireylerin, kumar oynama bozukluğu açısın-dan da değerlendirilmesi, erken tanı ve tedaviye ciddi katkı sağlayacaktır.

Yaş ile kumar oynama bozukluğunun ilişkisini araştıran çalışmalarda tutarsız sonuçlar bulunmuştur. Yaşlı bireyler ile ilişkili bulan çalışmalar olduğu gibi (44), genç bireyler ile ilişkili bulan çalışmalar da (45), literatürde yer almaktadır. Johnson ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada 29 ya-şından küçük olmak, kumar oynama bozukluğu için bir risk faktörü olarak belirlenmiştir (46). Çalışmamızda her yaş dönemi için, hemen hemen eşit sayıda kumar oynama bo-zukluğu gösteren birey belirlenerek, yaş ile kumar oynama bozukluğu arasında bir ilişki belirlenmemiştir. Bu durum, çalışma örneklemimizin görece genç bir yaş ortalamasına (32.55±12.91), sahip olmasından da kaynaklanıyor olabilir. Kumar oynamaya başlangıç yaşı ve kumar oynama geçmiş-i de burada bir etken olabilir. Daha erken yaşta kumar oyna-maya başlayan bir birey, çok yaşlı olmasa da, daha uzun sü-redir kumar aktiviteleri ile ilgili olduğu için, kumar oynama bozukluğu gelişme ihtimali de, daha yüksek olabilmektedir (16). Genç yaşlarda dürtüsellikten kaynaklanan bir risk söz konusuysen; ileri yaşlarda daha çok sevdiği birini kaybetme ya da emeklilik gibi yaşa özgü stres faktörlerinin getirdiği olumsuz duygulardan kaçınmak için kumar oynama davra-nışına yönelinmektedir (47).

Çalışmamızda dikkate alınması gereken bazı sınırlılıklar vardır. İlk olarak çalışmamız kesitsel bir çalışmadır ve bu nedenle değişkenler arasında bir nedensellik ilişkisi kurulamaz. Çalışmamıza katılan 377 katılımcı arasındaki kadın erkek dağılımı birbirine yakın olmakla birlikte, kumar oynama bozukluğu belirlediğimiz 42 kişinin sadece üçü kadındır. Bu nedenle kumar oynama bozukluğu grubundaki kadın katılımcı sayısı erkek katılımcı sayısına oranla oldukça düşüktür. Bununla birlikte kumar oynama bozukluğu için gerçekleştirilen diğer çalışmalarda da, benzer bir dağılım olduğu göze çarpmaktadır (48). Çalışmamızdaki sınırlılıklardan biri de, çalışma örnekleminin internet tabanlı olarak oluşturulmasıdır. Katılımcılar ile yüz yüze görüşülmemiştir. Bununla birlikte veri kalitesini ve sonuçları etkileyebilecek bu durumu minimuma indirmek için, gelişigüzel bir şekilde ölçekleri doldurduğu belirlenen katılımcıların (Hep aynı seçeneği işaretlemek gibi) verileri çalışmadan çıkarılmıştır. DİS/DAS ölçeğinin hem ters hem de düz puanlanan maddeleri içermesi verilerin tutarlılığını anlamada yardımcı olmuş ve çalışmaya katılmayı onaylayan 401 katılımcının 24'ü (%5.98) bu nedenle çalışma dışı bırakılmıştır. Bu çalışmada kullanılan tüm veriler, gönüllü olarak katılan bireylerden toplanmıştır. Bu nedenle, sonuçlarımızın topluma genellenebilirliği gelecekteki çalışmalarda test edilmelidir.

İnternet tabanlı kumar aktivitelerinin giderek yaygınlaştığı düşünülürse, kumar oynama bozukluğunun yakın bir gelecekte ülkemiz açısından ciddi bir halk sağlığı sorununa dönüşme potansiyeli taşıdığı görülmektedir. Sosyodemografik faktörlerden, erkek olmak, sigara-alkol kullanmak ve intihar düşüncesine sahip olmak kumar oynama bozukluğu için risk etkenleri olarak belirlenmiştir. Çalışmamız, Gray'in Pekiştirmeye Duyarlılık Teorisinde yer alan iki ana motivasyonel sistemden, "Davranışsal İnhibisyonun" gerçekleştirilememesinin; ödül beklentisi, eğlence arayışı ve dürtü gibi davranışsal aktivasyon sistemine ilişkin etkenlere kıyasla, kumar oynama bozukluğu için daha önemli bir etken olabileceğini göstermektedir. Bulgularımız, kumar oynama bozukluğu gösteren bireylerin tedavi ve takip süreçlerinde, özellikle davranışsal inhibisyona yönelik kognitif süreçlere dikkat edilmesi gerektiğini ve davranışsal inhibisyon odaklı başa çıkma yaklaşımının, kumar oynama bozukluğuna karşı koruyucu olabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda kullanılan DİS/DAS Ölçeği kumar oynama bozukluğunun motivasyonel arka planını daha iyi anlamak ve ilgili psikopatolojik ve psikososyal faktörleri çözmek için yararlı bir araç olma potansiyeline sahip görünmektedir. Gelecekteki araştırmalarda, kumar oynama bozukluğunun erken tespiti ve farklı kumar oynama bozukluğu gruplarını ayırt etmek için de uygulanıp uygulanamayacağı incelenmelidir. Böylelikle önleyici müdahalelerin güçlendirilmesine ve tedavi müdahalelerinin kişiselleştirilmesine de katkı sağlanabilecektir.

Çıkar çatışması ve finans durumu:

Çalışmamız bir kurum ve kuruluşça finanse edilmemiştir. Bu çalışmada yazarlar arasında herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Etik Onam: Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 18.06.2020 tarih ve 20-25 karar numarası ile izin alınmıştır.

Teşekkürler:

Çalışmada kullanılan klinik ölçeklerin, internet ortamına aktarılmasındaki teknik yardımları için, biyolog Ezgi İdil'e teşekkürlerimi sunarım.

KAYNAKLAR

1. Blinn-Pike L, Worthy SL, Jonkman JN. Adolescent gambling: A review of an emerging field of research. *The Journal of Adolescent Health*. 2010;47(3):223-236.
2. Lorains FK, Cowlishaw S, Thomas SA. Prevalence of comorbid disorders in problem and pathological gambling: systematic review and meta-analysis of population surveys. *Addiction*. 2011;106(3):490-498.
3. Lesieur HR, Custer RL. Pathological gambling: roots, phases, and treatment. *The Annals of the American Academy of Political and Social Science*. 1984;474(1):146-156.
4. American Psychiatric Association, Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). Washington DC. American Psychiatric Publishing. 2013.
5. Çakmak S, Tamam L. Kumar Oynama Bozukluğu: Genel Bir Bakış. *Journal of Dependence* 2018;19(3):78-97.
6. Martins SS, Storr CL, Lee GP, Lalongo NS. Environmental influences associated with gambling in young adulthood. *Journal of urban health: Bulletin of the New York Academy of Medicine*. 2013;90(1):130-140.
7. Okuda M, Liu W, Cisewski JA, Segura L, Storr CL, Martins SS et al. Gambling Disorder and Minority Populations: Prevalence and Risk Factors. *Current Addiction Reports*. 2016;3(3):280-292.
8. Blanco C, Myers J, Kendler KS. Gambling, disordered gambling and their association with major depression and substance use: a web-based cohort and twin-sibling study. *Psychological medicine*. 2012;42(3):497-508.
9. Moghaddam JF, Yoon G, Dickerson DL, Kim SW, Westermeyer J. Suicidal ideation and suicide attempts in five groups with different severities of gambling: Findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Am J Addict*. 2015;24(4):292-298.
10. Petry NM, Kiluk BD. Suicidal ideation and suicide attempts in treatment-seeking pathological gamblers. *The Journal of nervous and mental disease*. 2002;190(7):462-469.
11. Gray JA. The neuropsychology of temperament. In Strelau J, Angleitner A, eds. *Explorations in temperament: International perspectives on theory and measurement. Perspectives on individual differences*. New York. Plenum Press. 1991;105-128.
12. Corr PJ, Perkins AM. The role of theory in the psychophysiology of personality: from Ivan Pavlov to Jeffrey Gray. *Int J Psychophysiol*. 2006;62(3):367-376.
13. Odlaug BL, Chamberlain SA. Neurocognitive comparison of cognitive flexibility and response inhibition in gamblers with varying degrees of clinical Severity. *Psychol Med*. 2011;41(10):2111-2119.
14. O'Connor R, Stewart, S, Watt M. Distinguishing BAS risk for university students' drinking, smoking, and gambling behaviors. *Personality and Individual Differences*. 2009;46(4):514-519.
15. Kim DY, Lee JH. Effects of the BAS and BIS on decision-making in a gambling task. *Personality and Individual Differences*. 2011;50:1131-1135.

16. Jiménez-Murcia S, Granero R, Tárrega S, Angulo A, Fernández-Aranda F, Arcelus J et al. Mediation role of age of onset in gambling disorder, a path modeling analysis. *J. Gambl. Stud.* 2016;32(1):327-340.
17. Wardell JD, Quilty LC, Hendershot CS, Bagby RM. Motivational pathways from reward sensitivity and punishment sensitivity to gambling frequency and gambling-related problems. *Psychology of Addictive Behaviors.* 2015;29(4):1022-1030.
18. Carver CS, White TL. Behavioral inhibition, behavioral activation, and affective responses to impending reward and punishment: The BIS/BAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology.* 1994;67:319-333.
19. Van Holst RJ, Van Holstein M, Van den Brink W, Veltman DJ, Goudriaan AE. Response inhibition during cue reactivity in problem gamblers: an fMRI study. *PLoS One.* 2012;7(3):e30909.
20. Boog M, Höppener P, vd. Wetering BJM, Goudriaan AE, Boog MC, Franken IHA et al. Cognitive inflexibility in Gamblers is Primarily Present in Reward-Related Decision Making. *Front Hum Neurosci.* 2014;8:569.
21. Lesieur HR, Blume SB. The South Oaks Gambling Screen (SOGS): a new instrument for the identification of pathological gamblers. *Am. J. Psychiatry.* 1987;144:1184-1188.
22. Duvarcı İ, Varan A. South Oaks Kumar Tarama Testi Türkçe formu güvenilirlik ve geçerlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi.* 2001;12(1):34-45.
23. Şişman S. Davranışsal İnhibisyon Sistemi/Davranışsal Aktivasyon Sistemi Ölçeği'nin Türkçeye uyarlanması: Geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Psikoloji Çalışmaları Dergisi.* 2012;32(2):1-22.
24. Corp I. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp. 2013.
25. MacLaren V, Ellery M, Knoll T. Personality, gambling motives and cognitive distortions in electronic gambling machine players. *Personality and Individual Differences.* 2015;73:24-28.
26. Jonker FA, Jonker C, Scheltens P, Scherder EJ. The role of the orbitofrontal cortex in cognition and behavior. *Rev. Neurosci.* 2015;26(1):1-11.
27. Güz G, Güz HO. Patolojik kumar bağımlılığında davranışsal inhibisyon. *Current Addiction Research.* 2017;1(2):65-71.
28. Balodis IM, Potenza MN. Anticipatory reward processing in addicted populations: A focus on the monetary incentive delay task. *Biological Psychiatry.* 2015;77(5):434-444.
29. Gaher RM, Hahn AM, Shishido H, Simons JS, Gaster S. Associations between sensitivity to punishment, sensitivity to reward, and gambling. *Addictive Behaviors.* 2015;42:180-184.
30. Madden GJ, Petry NM, Johnson PS. Pathological gamblers discount probabilistic rewards less steeply than matched controls. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2009;17(5):283-90.
31. Gullo MJ, Potenza MN. Impulsivity: mechanisms, moderators and implications for addictive behaviors. *Addictive Behaviors.* 2014;39(11):1543-1546.
32. Moeller FG, Barratt ES, Dougherty DM, Schmitz JM, Swann AC. Psychiatric aspects of impulsivity. *Am J Psychiatry.* 2001;158(11):1783-1793.
33. Potenza MN. The neural bases of cognitive processes in gambling disorder. *Cogn Sci.* 2014;18(8):429-38.
34. Yang Y, Zhong X. Positive association between trait impulsivity and high gambling-related cognitive biases among college students. *Psychiatry Res.* 2016;243:71-74.
35. Potenza MN, Balodis IM, Derevensky J, Grant JE, Petry NM, Verdejo-Garcia A et al. Gambling disorder. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):51.
36. Atkinson, J, Sharp C, Schmitz, J. Behavioral activation and inhibition, negative affect, and gambling severity in a sample of young adult college students. *J Gambl Stud.* 2012;28:437-449.
37. Pagliaccio D, Luking KR, Anokhin AP, Gotlib IH, Hayden EP, Olino TM et al. Revising the BIS/BAS Scale to study development: Measurement invariance and normative effects of age and sex from childhood through adulthood. *Psychol Assess.* 2016;28(4):429-442.
38. Petry NM. *Pathological Gambling: Etiology, Comorbidity, and Treatment.* Washington DC. American Psychological Association. 2005.
39. Maccallum F, Blaszczynski A. Pathological gambling and suicidality: an analysis of severity and lethality. *Suicide Life Threat Behav.* 2003;33(1):88-98.
40. Pallanti S, Rossi NB, Hollander E. *Impulse Control Disorders Clinical Handbook.* (Dürtü Kontrol Bozuklukları Klinik El Kitabı) In Hollander E, Stein DJ eds. İstanbul. Sigma Publishing. 2007;251-289.
41. Alavi SS, Ferdosi M, Jannatifard F, Eslami M, Alaghemandan H, Setare M et al. Behavioral addiction versus substance addiction: Correspondence of psychiatric and psychological views. *International Journal of Preventive Medicine.* 2012;3(4):290-294.
42. Atkinson J. Commonalities in the association of behavioral activation and behavioral inhibition with problem gambling and alcohol use in young adult college students. *Journal of Gambling Studies.* 2019;35(1):125-141.
43. Shaffer HJ, LaPlante DA, LaBrie RA, Kidman RC, Donato AN, Stanton MV et al. Toward a syndrome model of addiction: Multiple expressions, common etiology. *Harvard Review of Psychiatry.* 2004;12(6):367-374.
44. Ariyabuddhiphongs V. Lottery gambling: A review. *Journal of Gambling Studies.* 2011;27(1):15-33.
45. Granero R, Penelo E, Stinchfield R, Fernandez-Aranda F, Savvidou LL, Fröberg F et al. Is pathological gambling moderated by age? *J Gambl Stud.* 2014;30(2):475-492.
46. Johnson TE, Dixon MR. Altering response chains in pathological gamblers using a response-cost procedure. *Journal of Applied Behavior Analysis.* 2009;42(3):735-740.
47. Clarke D. Older adults' gambling motivation and problem gambling: A Comparative Study. *J Gamb Stud.* 2008;24(2):175-192.
48. Çakıcı M, Çakıcı E, Karaaziz M, Babayiğit A. A review of problem and pathological gambling in North Cyprus. *Cyprus Turkish Journal of Psychiatry & Psychology.* 2019;1(2):123-128.

The Investigation of the Effects of Agmatine in Pentylentetrazole-induced Epilepsy Model in Mice and the Contribution of Nitric Oxide

Farelerde Pentilenetetrazol ile İndüklenen Epilepsi Modelinde Agmatinin Etkilerinin ve Nitrik Oksitin Katkısının Araştırılması

Sule AYDIN¹, Cigdem TOPRAK², Cigdem CENGELLI UNEL¹, Bilgin KAYGISIZ¹, Kevser EROL³

¹ Eskisehir Osmangazi University, Medical School, Department of Pharmacology, Eskisehir, Turkey

² Bursa Uludağ University Vocational School Health Services, Bursa, Turkey

³ Bahçeşehir University, Medical School, Department of Pharmacology, Istanbul, Turkey

Özet

Amaç: Agmatin, endojen katyonik bir amindir ve α 2-adrenoseptörler, imidazolin bağlanma yerleri, NMDA reseptörleri ve nitrik oksit (NO) sentaz inhibisyonu aracılığıyla çeşitli nöroterapötik etkileri bildirilmiştir. NO'nun merkezi sinir sisteminde nöromodülatör ve nörotransmitter olarak görev yaptığı, konvülsiyon modellerinde prokonvülsan/antikönvülsan aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, akut agmatin uygulamasının deneysel epilepsi modelindeki etkisi, etkisinin referans anti epileptiklerle karşılaştırılması ve nitrik oksit aracı mekanizmaların katkısının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntemler: Epilepsi nöbetleri, Swiss-albino farelerde tek doz pentilentetrazol (PTZ) (60mg/kg) enjeksiyonu ile indüklendi. Agmatin(10mg/kg), sodyum valproat (150mg/kg), gabapentin (20mg/kg) ve fenitoin (20mg/kg) tek başına veya nitrik oksit prekürsörü N(G)-Nitro-L-arginin-metil-ester (L-NAME,5mg/kg) ve spesifik olmayan NO sentaz inhibitörü L-arginin (L-Arg,60mg/kg) ile kombine edilerek intraperitoneal olarak PTZ'den önce tek doz enjekte edildi. Jeneralize tonik-klonik nöbetler (generalized tonic clonic seizures) (GTCS) ve miyoklonik sıçramalar (myoclonic jerks) (MJ), koruma yüzdesi ve ölüm oranları kaydedildi.

Bulgular: Agmatin, kontrole göre GTCS ve MJ yüzdesini azaltırken koruma yüzdesini anlamlı ölçüde arttırdı. Sodyum valproat sadece GTCS yüzdesini kontrole göre anlamlı ölçüde azaltırken, MJ ve koruma yüzdesini değiştirmedi. Fenitoin ve gabapentin GTCS, MJ ve koruma yüzdesini kontrole göre değiştirmedi. L-Arg, agmatinin MJ ve koruma yüzdesi üzerindeki etkisini anlamlı ölçüde tersine çevirdi. Hem L-Arg hem de L-NAME, sodyum valproat ve fenitoinin GTCS, MJ ve koruma yüzdesi üzerindeki etkisini değiştirmedi. L-Arg, gabapentinin GTCS, MJ ve koruma yüzdesi üzerindeki etkisini değiştirmedi. L-NAME, gabapentinin MJ yüzdesi üzerine olan etkisini anlamlı ölçüde iyileştirdi. Ölüm oranları açısından tüm gruplar arasında kontrole göre anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Sonuç: Bu çalışma, agmatinin antikönvülzan etkili olabileceğini ve NO aracılı mekanizmaların agmatin ve gabapentinin etkilerinde rolünün olabileceğini ileri sürmektedir.

Anahtar kelimeler: Agmatin, Fenitoin, Gabapentin, Nitrik oksit, Sodyum valproat

Abstract

Objective: Agmatine is an endogenous cationic amine and has been reported to have several neurotherapeutic effects through α 2-adrenoceptors, imidazoline binding sites, inhibition of NMDA receptors and nitric oxide (NO) synthase. NO was reported to act as a neuromodulator and neurotransmitter in central nervous system and has proconvulsant/anticonvulsant activities in convulsion models. We aimed to investigate the effect of agmatine on experimental epilepsy model, compare its effect with reference antiepileptics and the contribution of NO mediated mechanisms.

Material and Methods: Epilepsy seizures were induced by single dose injection of pentylentetrazole (PTZ) (60mg/kg) in Swiss-albino mice. Single doses of agmatine (10mg/kg), sodium valproate (150mg/kg), gabapentin (20mg/kg) and phenytoin(20mg/kg) were injected intraperitoneally alone or in combination with the precursor of NO, N(G)-Nitro-L-arginine-methyl-ester (L-NAME,5mg/kg) and the non-specific NO synthase inhibitor, L-arginine (L-Arg,60mg/kg) before PTZ injection. Generalized tonic-clonic seizures (GTCS), myoclonic jerks (MJ), protection%, mortality rates were recorded.

Results: Agmatine significantly reduced GTCS%, MJ%, increased protection% compared to control. Sodium valproate reduced GTCS% compared to control but didn't alter MJ% and protection%. Phenytoin and gabapentin didn't alter GTCS%, MJ%, protection% compared to control. L-Arg, significantly reversed the effects of agmatine on MJ% and protection%. Both L-Arg and L-NAME didn't alter the effects of sodium valproate and phenytoin on GTCS%, MJ%, protection%. L-Arg didn't alter the effects of gabapentin on GTCS%, MJ%, protection%. L-NAME significantly enhanced the effects of gabapentin on MJ%. There was no significant difference in mortality rates between control and all groups.

Conclusion: We suggest that agmatine may have anticonvulsant effect and NO mediated mechanisms may contribute to the effects of agmatine and gabapentin.

Keywords: Agmatine, Gabapentin, Nitric oxide, Phenytoin, Sodium valproate

Yazışma Adresi: Şule AYDIN, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji AD, Meşelik Kampüsü, Eskişehir, Türkiye

Telefon: +90 505 536 97 63, **Mail:** ssuleaydin@gmail.com

ORCID NO (Sırasıyla): 0000-0003-2498-8378, 0000-0003-3718-5195, 0000-0001-7680-0141, 0000-0001-5910-9914, 0000-0002-8808-6616

Geliş Tarihi: 26.11.2020

Kabul Tarihi: 23.02.2021

DOI: 10.17517/ksutfd.831948

INTRODUCTION

Epilepsy is a common neurological disorder with complex pathophysiology in the world. The underlying mechanisms of this disorder are still unclear and studies continue to find effective treatment strategies against epilepsy (1). Approximately 70% of epileptic patients use a single antiepileptic drug (AED) and the remaining 30% have refractory or drug-resistant seizure attacks (2) and use combined therapies. These patients need the combinations of AED or alternative treatments (3). Sodium valproate and phenytoin are two of the conventional drugs for the treatment of epileptic seizures. Sodium valproate has been commonly used for over 30 years and phenytoin has also been used for over 50 years as monotherapy for all types including partial, tonic-clonic, generalized tonic-clonic (4). It is considered that sodium valproate is more effective than phenytoin in generalized onset seizures (absence and myoclonus) while phenytoin is more effective in partial onset seizures (simple partial, complex partial, and secondary generalised tonic-clonic seizures) (5) However, there is no randomised controlled trials to support this information (6). Both drugs are reported to have critical side effects, such as teratogenic effect, megaloblastic anemia, fetal hydantoin syndrome and congenital abnormalities (7).

However these agents are still used as conventional drugs in underdeveloped countries (2). Gabapentin is a second generation AED which is used as monotherapy. In general, second generation AEDs were reported to have fewer adverse events such as teratogenic effects and have less drug interactions compared to conventional AEDs (8-10).

Agmatine is a biogenic amine and acts as a neurotransmitter/neuromodulator in the mammalian brain. Agmatine is produced from the decarboxylation of L-Arginine (L-Arg) by arginine decarboxylase and has many biological properties including neuroprotective, cognitive, anxiolytic, anticonvulsant, antinociceptive and antidepressant effects (11). Agmatine was reported to bind and activate imidazoline-1 receptors and α 2-adrenoceptors, block N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptors and other ligand-gated cationic channels, inhibit nitric oxide synthase (NOS) and decrease central noradrenergic activity (12).

Nitric oxide (NO) is known to modulate seizure sensitivity of neurons in the brain (13). In previous studies, NO was reported to have neuromodulator and neurotransmitter functions in central nervous system and to be able to act as proconvulsant (14,15) or anticonvulsant (16) based on the experimental convulsion model. On the other hand, agmatine was shown to be associated with the modulation of the nitric oxide pathway (1). There are some reports suggesting that L-Arg, the precursor of NO, reversed the anticonvulsant effect of agmatine while non-specific nitric oxide synthase inhibitor, N(G)-Nitro-L-arginine-methyl-ester (L-NAME) potentiated this effect in PTZ-induced seizures in mice (11,17).

In this study, we aimed to investigate the effects of acute agmatine administration on pentilentetrazol (PTZ)-induced

seizures in mice. We also compared the effects of agmatine with the reference AEDs, sodium valproate, phenytoin and gabapentin. In addition, the contribution of NO in the effects of agmatine and the reference AEDs were also examined.

MATERIALS AND METHODS

Animals

The experimental procedures were performed after approval by the Local Ethical Committee of Eskisehir Osmangazi University for Animal Experimentation (393,17/04/2014). All experiments were performed by using female Swiss-albino mice weighing 30-35 g. The animals were obtained from Medical and Surgical Experimental Research Center of Eskisehir Osmangazi University. Mice were housed under standard laboratory conditions with natural light and dark cycle with free access to food and water ad libitum. Mice were kept under these conditions for 1 week to habituate. The experiments were conducted between 09:00 and 16:00 every day.

Drugs

PTZ, L-Arg, L-NAME were purchased from Sigma-Aldrich (St. Louis, USA). Agmatine sulfate was purchased from Fluka (Buchs, Switzerland). Parenteral preparations of sodium valproate and phenytoin and capsule form of gabapentin were purchased commercially. All the drugs were dissolved in normal saline and injected intraperitoneally (i.p.). The drug solutions were freshly prepared before use.

Experimental design

Total of 105 mice were divided into 15 groups as below:

- Group 1: Control (injected with saline)
- Group 2: Treated with agmatine 10 mg/kg
- Group 3: Treated with sodium valproate 150 mg/kg
- Group 4: Treated with phenytoin 20 mg/kg
- Group 5: Treated with gabapentin 20 mg/kg
- Group 6: Treated with L-Arg 60 mg/kg
- Group 7: Treated with L-NAME 5 mg/kg
- Group 8: Treated with L-Arg 60 mg/kg+agmatine 10 mg/kg
- Group 9: Treated with L-NAME 5 mg/kg+agmatine 10 mg/kg
- Group 10: Treated with L-Arg 60 mg/kg+sodium valproate 150 mg/kg
- Group 11: Treated with L-NAME 5 mg/kg+ sodium valproate 150 mg/kg
- Group 12: Treated with L-Arg 60 mg/kg+phenytoin 20 mg/kg
- Group 13: Treated with L-NAME 5 mg/kg+phenytoin 20 mg/kg
- Group 14: Treated with L-Arg 60 mg/kg+gabapentin 20 mg/kg
- Group 15: Treated with L-NAME 5 mg/kg+gabapentin 20 mg/kg

The doses of agmatine (16,17), sodium valproate (2), phenytoin (2), gabapentin (18), L-Arg (15-17), L-NAME (15,16) and PTZ (19) were determined according to the relevant literatures.

Single doses of agmatine (20,21), sodium valproate (22), gabapentin (2,18), L-Arg (17,21), L-NAME (17,21) were administered 30 minutes before (18,20) the injection of single dose of PTZ 60 mg/kg, while single dose of phenytoin was administered 60 minutes (2) before the injection of single dose of PTZ 60 mg/kg. Control group was treated with normal saline 30 minutes before the single dose injection of PTZ 60 mg/kg. In the combination groups, the drugs were administered with single injections of L-Arg or L-NAME. L-Arg and L-NAME were administered 15 min before the drug injections (16). In all groups, immediately after the injection of PTZ, the convulsive activity was monitored for 30 minutes. Assets of generalized tonic-clonic seizures (GTCS), myoclonic jerks (MJ), mortality of the mice were recorded for each animal (2,18). In addition, protection% was also measured. It was accepted as 'protection against seizures' when the animal had neither GTCS nor MJ. If the animal had one of GTCS or MJ, it was accepted as 'unprotected'. According to these assets; GTCS%, MJ%, protection% and mortality-rate were measured.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed by using Pearson Chi-Square test with Monte Carlo significant and Two Proportion Z test with Fisher's exact test. SPSS software package 21.0 and Minitab 16.2.0 were used for statistical analysis and $p < 0.05$ was considered as statistically significant.

RESULTS

The effects of agmatine alone or in combination with L-Arg and L-NAME on GTCS%, MJ%, protection% and mortality rate

Agmatine alone significantly reduced GTCS% and MJ% compared to control ($p < 0.05$) (Table 1). L-Arg alone also significantly reduced GTCS% and MJ% compared to control ($p < 0.05$) (Table 1). L-NAME alone only reduced GTCS% compared to control ($p < 0.05$) (Table 1). On the other hand,

when agmatine administered with L-Arg, both GTCS% and MJ% were increased compared to agmatine alone administration. This increase was statistically significant on MJ% ($p < 0.05$) (Table 1). When agmatine administered with L-NAME, there was no significant alteration on GTCS% and MJ% compared to agmatine alone administration ($p > 0.05$) (Table 1).

Agmatine significantly increased protection% compared to control ($p < 0.01$) (Table 1). L-Arg alone also significantly increased protection% compared to control ($p < 0.01$) while L-NAME alone did not significantly alter protection% compared to control ($p > 0.05$) (Table 1). When agmatine was administered with L-Arg, the protection% was significantly reduced compared to agmatine alone or L-Arg alone administrations ($p < 0.05$) (Table 1). There was no significant alteration on protection% when agmatine was given in combination with L-NAME compared to agmatine alone administration ($p > 0.05$) (Table 1).

There was no significant difference on mortality rate between agmatine alone administration and its combined administrations with L-Arg or L-NAME ($p > 0.05$) (Table 1).

The effects of sodium valproate alone or in combination with L-Arg and L-NAME on GTCS%, MJ%, protection% and mortality rate

Sodium valproate alone significantly reduced GTCS% compared to control ($p < 0.05$) while did not alter MJ% compared to control ($p > 0.05$) (Table 2). When sodium valproate administered with L-Arg or L-NAME, there was no significant alteration on GTCS% and MJ% compared to sodium valproate alone administration ($p > 0.05$) (Table 2).

Sodium valproate alone did not significantly change protection% compared to control ($p > 0.05$) (Table 2). There was an increase in protection% when sodium valproate was combined with L-Arg or L-NAME compared to sodium valproate alone administration, however this was not statistically significant ($p > 0.05$) (Table 2). On the other hand, the protection% was significantly increased in sodium valproate and L-NAME combination compared to control ($p < 0.01$) (Table 2). There was no significant difference on mortality

Table 1. The effects of agmatine alone or in combination with L-Arg and L-NAME on GTCS%, MJ%, protection % and mortality rate

	GTCS %	MJ %	Protection %	Mortality rate %
Control	85.7	85.7	0	28.6
L-Arg	14.3*	14.3*†	85.7**†	0
L-NAME	14.3*	57.1	42.9	0
Agmatine	14.3*	14.3*†	85.7**†	14.3
L-Arg + Agmatine	42.9	85.7	14.3	0
L-NAME + Agmatine	14.3*	57.1	42.9	0

GTCS: generalized tonic-clonic seizures, MJ: myoclonic jerks, L-Arg: L-Arginine, L-NAME: N(G)-Nitro-L-arginine-methyl-ester.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$: compared to control. † $p < 0.05$: compared to L-Arg+Agmatine.

Table 2. The effects of sodium valproate alone or in combination with L-Arg and L-NAME on GTCS%, MJ%, protection % and mortality rate

	GTCS%	MJ%	Protection%	Mortality rate %
Control	85.7	85.7	0	28.6
L-Arg	14.3*	14.3*	85.7**	0
L-NAME	14.3*	57.1	42.9	0
Sodium Valproate	14.3*	57.1	42.9	0
L-Arg + Sodium Valproate	28.6	42.9	57.1	14.3
L-NAME + Sodium Valproate	0**	14.3*	85.7**	0

GTCS: generalized tonic-clonic seizures, MJ: myoclonic jerks, L-Arg: L-Arginine, L-NAME: N(G)-Nitro-L-arginine-methyl-ester.*p<0.05, **p<0.01: compared to control.

Table 3. The effects of phenytoin alone or in combination with L-Arg and L-NAME on GTCS%, MJ%, protection % and mortality rate

	GTCS%	MJ%	Protection%	Mortality rate%
Control	85.7	85.7	0	28.6
L-Arg	14.3*	14.3*	85.7**	0
L-NAME	14.3*	57.1	42.9	0
Phenytoin	57.1	71.4	28.6	28.6
L-Arg + Phenytoin	42.9	85.7+	14.3+	14.3
L-NAME + Phenytoin	57.1	71.4	28.6	0

GTCS: generalized tonic-clonic seizures, MJ: myoclonic jerks, L-Arg: L-Arginine, L-NAME: N(G)-Nitro-L-arginine-methyl-ester.*p<0.05, **p<0.01: compared to control. +p<0.05: compared to L-Arg.

Table 4. The effects of gabapentin alone or in combination with L-Arg and L-NAME on GTCS%, MJ%, protection % and mortality rate

	GTCS%	MJ%	Protection%	Mortality rate%
Control	85.7	85.7	0	28.6
L-Arg	14.3*	14.3*	85.7**	0
L-NAME	14.3*	57.1	42.9	0
Gabapentin	57.1	71.4	28.6	0
L-Arg + Gabapentin	71.4	71.4	28.6	0
L-NAME + Gabapentin	0**†‡	0**†‡	100***	0

GTCS: generalized tonic-clonic seizures, MJ: myoclonic jerks, L-Arg: L-Arginine, L-NAME: N(G)-Nitro-L-arginine-methyl-ester.*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001: compared to control. †p<0.05: compared to L-Arg+Gabapentin. ‡p<0.05: compared to Gabapentin.

rate between sodium valproate alone administration and its combined administrations with L-Arg or L-NAME (p>0.05) (Table 2).

The effects of phenytoin alone or in combination with L-Arg and L-NAME on GTCS%, MJ%, protection% and mortality rate

Phenytoin alone did not significantly change GTCS%, MJ%, protection% and mortality rate compared to control (p>0.05) (Table 3). There was no significant alteration on GTCS%, MJ%, protection% and mortality rate when phenytoin was given in combination with L-Arg or L-NAME compared to phenytoin alone administration (p>0.05) (Table 3).

The effects of gabapentin alone or in combination with L-Arg and L-NAME on GTCS%, MJ%, protection% and mortality rate.

Gabapentin alone did not significantly change GTCS%, MJ%, protection% and mortality rate compared to control (p>0.05) (Table 4).

When gabapentin administered with L-Arg, there was no significant alteration on GTCS%, MJ%, protection% and mortality rate compared to sodium valproate alone administration (p>0.05) (Table 4). On the other hand, when gabapentin administered with L-NAME, GTCS% and MJ% reduced compared to gabapentin alone administration and this redu-

ction was statistically significant on MJ% ($p < 0.05$) (Table 4). Protection% was also increased in gabapentin and L-NAME combination compared to gabapentin alone administration, however this was not statistically significant ($p > 0.05$) (Table 4). On the other hand, Protection% was significantly increased in gabapentin and L-NAME combination compared to control ($p > 0.001$) (Table 4). There was no significant difference on mortality rate between gabapentin alone administration and its combined administrations with L-Arg or L-NAME ($p > 0.05$) (Table 4).

DISCUSSION

In this study, we examined the acute effects of agmatine, as well as the reference AEDs sodium valproate, phenytoin, gabapentin on PTZ-induced seizures in mice and the contribution of NO. We observed that agmatine significantly prevented but reference AEDs did not prevent the PTZ-induced seizures. In addition, L-Arg reversed the preventive effect of agmatine. L-Arg or L-NAME did not alter the effects of sodium valproate and phenytoin. L-NAME increased the preventive activity of gabapentin on seizures.

PTZ can induce acute seizures with a single dose of administration (23). PTZ can affect the functions of certain neurotransmitters, such as GABA, adenosine and glutamate (24,25). PTZ blocks the GABA-mediated inhibition by binding to the GABA receptor complex on the picrotoxin site and therefore it leads to disinhibition. The activation of NMDA receptors (26), the inhibition of GABA and/or adenosine seem to be responsible for the initiation and generalization of PTZ-induced seizures. Studies reported that NO levels were increased in mice brain in PTZ-induced epilepsy (27-29). NO plays an important role in various animal models of epilepsy. There is a contradiction in the literature on the role of NO in epileptogenesis. The data considered NO as both anticonvulsant or pro-convulsant (30). Some of the evidences show that the effects of NO on GABA can be biphasic (31,32). It was reported that low concentrations of NO can inhibit GABA-ergic transmission while high concentrations of NO stimulates the release of GABA. It was also demonstrated that there is a significant interaction between GABA-ergic, glutamatergic and NO: cGMP pathways (34). NMDA receptor activation leads to the formation of NO and increase cGMP. It was suggested that the increase of cGMP in brain leads to induce the epileptic activity (35). The inhibition of guanylate cyclase by methylene blue was also shown to have the anticonvulsant activity (33,36).

Agmatine is an endogenous polyamine produced from L-Arg by arginine decarboxylase (37). Studies showed that agmatine was found in the brain and acts as a neurotransmitter or a co-transmitter (38). It can bind to α_2 -adrenoceptors, imidazoline and glutamate NMDA receptors (37,39). Agmatine is known to inhibit nitric oxide synthase (NOS) isoenzymes in central nervous system (38). It is suggested that agmatine exerts antiseizure activity by the inhibition of NO production, the blockade of glutamate NMDA receptors

(37,40), lowering extracellular glutamate levels (41) and stimulation of α_2 -adrenoceptors (20). It was reported that systemic administration of agmatine diminished chemically and electrically induced acute convulsions (37). Similarly, in this study, we observed that agmatine prevented PTZ-induced seizures. In addition, we observed that L-Arg, the precursor of NO, alleviated the antiseizure effect of agmatine in line with the existing data (16). This reflects that NO mediated mechanisms may be involved in the preventive effect of agmatine against PTZ-induced seizures. We may suggest that agmatine showed antiseizure effect by decreasing NO levels and this is in accordance with the NOS inhibitory action of agmatine. On the other hand, we observed that non-specific NOS inhibitor L-NAME did not make an alteration in the antiseizure effect of agmatine. This is not in accordance with the study which reported that L-NAME with higher doses significantly enhanced anticonvulsant effect of agmatine (20). In the above mentioned study, 30 mg/kg doses of L-NAME was used in PTZ-induced epilepsy in mice. However, we used L-NAME at a dose of 5 mg/kg and this dose did not affect the activity of agmatine but increased the anticonvulsant activity of gabapentin and sodium valproate.

The conventional antiepileptic drugs phenytoin and sodium valproate is commonly used in the treatment of epilepsy (4). Phenytoin is known as a sodium channel blocker and sodium valproate has multiple therapeutic targets such as GABA potentiation, glutamate (NMDA) inhibition, sodium channel and T-type calcium channel blockade. The second generation antiepileptic agent gabapentin acts as a calcium channel blocker ($\alpha_2\delta$ subunit) (7). In our study, single dose of phenytoin did not exert preventive effect against PTZ-induced seizures. We also observed that neither L-Arg nor L-NAME altered the effect of phenytoin. Similar to our results, in a study in mice, chronic administration of phenytoin did not affect or had lower anticonvulsant activity (27,42) and also levels of NO did not change in the brain in PTZ-induced seizures (27). The researchers of that study suggested that high levels of PTZ-induced lipid peroxidation that lead to greater production of free radical generation can be correlated with high seizure activity in phenytoin-treated mice (27).

In our study, we observed that sodium valproate did not show preventive effect against PTZ-induced seizures but ameliorated generalized tonic-clonic seizures. It did not affect myoclonic jerks. In a study, 150 mg/kg dose of sodium valproate with combination of aspirin 100 mg/kg showed reduction in generalized clonic seizures, but did not show the same effect when administered alone (22).

In this study, we also observed that gabapentin had no significant preventive action against PTZ-induced seizures. Differently from our results, in a study, gabapentin 20 mg/kg administered alone increased seizure threshold in PTZ-induced epilepsy in Laca mice. (18). However, it seems that there is a role of NO in the anticonvulsant activity of gabapentin because L-NAME significantly increased the activity of gabapentin. Our results showed that a significant antiseizure

activity was produced when gabapentin and L-NAME were given in combination. NOS inhibitors were suggested either protective or dual proconvulsive/anticonvulsive effects (30). It was reported that L-NAME had anticonvulsant activity against tonic convulsions in the PTZ test at high doses and L-Arg reversed this effect (43). In another study, L-NAME enhanced the activity of benzodiazepines against PTZ-induced seizures (30).

As a conclusion, agmatine prevented PTZ-induced seizures in mice by reducing both GTCS and MJ and exerted a significant protection. We suggest that agmatine possess antiseizure activity and may be considered as a potential antiepileptic agent. We also suggest that NO mediated mechanisms may contribute to the antiseizure activity of agmatine and NOS inhibitory action may have a role in this effect. In addition, the reference AED sodium valproate also prevented GTCS, however did not exert a significant protection as it could not prevent MJ. The other reference AEDs phenytoin and gabapentin also did not prevent GTCS and MJ and could not produce a protective effect. L-Arg and L-NAME did not make any alteration on the effects of sodium valproate, phenytoin and gabapentin. On the other hand, a potentialization was observed with L-NAME and gabapentin combination and it seems that there is an interaction through NO associated mechanism between them.

Further studies are needed to elucidate the exact anti-seizure mechanisms of action of agmatine and we plan to support the behavioral antiepileptic effects of agmatine with histological and molecular studies.

Conflict of Interest and Financial Status: The authors declare that there is no conflict of interest in the study. We have no source of financial support in the form of grants for this study.

Ethical Approval: Ethical approval of this study was obtained from the Local Ethical Committee of Eskisehir Osmangazi University for Animal Experimentation (393,17/04/2014).

Author Contribution: All authors contributed equally to the article.

Bu çalışma farklı isimlerle farklı kongrelerde sunulmuştur. (23. Ulusal Farmakoloji Kongresi 7-10 Eylül 2015 Ankara ve 30th CINP (International Journal of Neuropsychopharmacology) World Congress 3rd – 5th July 2016 in Seoul, Republic of Korea)

REFERENCES

- Su RB, Wei XL, Zheng JQ, Liu Y, Lu XQ, Li J. Anticonvulsive effect of agmatine in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2004;77(2):345-359.
- Reeta KH, Mehla J, Pahuja M, Gupta YK. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of valproate, phenytoin, phenobarbitone and carbamazepine with curcumin in experimental models of epilepsy in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2011;99(3):399-407.
- Luszczki JJ, Wu JZ, Raszewski G, Czuczwar SJ. Isobolographic characterization of interactions of retigabine with carbamazepine, lamotrigine, and valproate in the mouse maximal electroshock-induced seizure model. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology.* 2009;379(2):163-179.
- Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, Tudur Smith C, Marson AG. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12(12):Cd011412.
- Nevitt SJ, Marson AG, Weston J, Tudur Smith C. Sodium valproate versus phenytoin monotherapy for epilepsy: an individual participant data review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8(8):CD001769.
- Nolan SJ, Marson AG, Weston J, Tudur Smith C. Phenytoin versus valproate monotherapy for partial onset seizures and generalised onset tonic-clonic seizures: an individual participant data review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4(4):Cd001769.
- Löscher W, Klitgaard H, Twyman RE, Schmidt D. New avenues for anti-epileptic drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov.* 2013;12(10):757-776.
- French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology.* 2004;62(8):1261-1273.
- French JA. Refractory epilepsy: clinical overview. *Epilepsia.* 2007;48 Suppl 1:3-7.
- Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, Tudur Smith C, Marson AG. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2017;12:CD011412.
- Bence AK, Worthen DR, Stables JP, Crooks PA. An in vivo evaluation of the antiseizure activity and acute neurotoxicity of agmatine. *Pharmacology, biochemistry, and behavior.* 2003;74(3):771-775.
- Onal A, Delen Y, Ulker S, Soykan N. Agmatine attenuates neuropathic pain in rats: possible mediation of nitric oxide and noradrenergic activity in the brainstem and cerebellum. *Life sciences.* 2003;73(4):413-428.
- Cinelli MA, Do HT, Miley GP, Silverman RB. Inducible nitric oxide synthase: Regulation, structure, and inhibition. *Med Res Rev.* 2020;40(1):158-189.
- De Sarro GB, Donato Di Paola E, De Sarro A, Vidal MJ. Role of nitric oxide in the genesis of excitatory amino acid-induced seizures from the deep prepiriform cortex. *Fundamental & clinical pharmacology.* 1991;5(6):503-511.
- Osonoe K, Mori N, Suzuki K, Osonoe M. Antiepileptic effects of inhibitors of nitric oxide synthase examined in pentylentetrazol-induced seizures in rats. *Brain Res.* 1994;663(2):338-340.
- Bahremand A, Ziai P, Khodadad TK, Payandemehr B, Rahimian R, Ghasemi A, et al. Agmatine enhances the anticonvulsant effect of lithium chloride on pentylentetrazole-induced seizures in mice: Involvement of L-arginine/nitric oxide pathway. *Epilepsy Behav.* 2010;18(3):186-192.
- Luszczki JJ, Czernecki R, Wojtal K, Borowicz KK, Czuczwar SJ. Agmatine enhances the anticonvulsant action of phenobarbital and valproate in the mouse maximal electroshock seizure model. *J Neural Transm (Vienna).* 2008;115(11):1485-1494.
- Kumar A, Lalitha S, Mishra J. Hesperidin potentiates the neuroprotective effects of diazepam and gabapentin against pentylentetrazole-induced convulsions in mice: Possible behavioral, biochemical and mitochondrial alterations. *Indian J Pharmacol.* 2014;46(3):309-315.

19. Dhir A. Pentylentetrazol (PTZ) kindling model of epilepsy. *Curr Protoc Neurosci.* 2012;Chapter 9:Unit9.37.
20. Demehri S, Homayoun H, Honar H, Riazi K, Vafaie K, Roushanzamid F, et al. Agmatine exerts anticonvulsant effect in mice: modulation by alpha 2-adrenoceptors and nitric oxide. *Neuropharmacology.* 2003;45(4):534-542.
21. Payandemehr B, Rahimian R, Bahremand A, Ebrahimi A, Sadat S, Moghaddas P, et al. Role of nitric oxide in additive anticonvulsant effects of agmatine and morphine. *Physiol Behav.* 2013;118:52-57.
22. Srivastava AK, Gupta YK. Aspirin modulates the anticonvulsant effect of diazepam and sodium valproate in pentylentetrazole and maximal electroshock induced seizures in mice. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2001;45(4):475-480.
23. Shimada T, Yamagata K. Pentylentetrazole-Induced Kindling Mouse Model. *J Vis Exp.* 2018;(136):56573.
24. Huang RQ, Bell-Horner CL, Dibas MI, Covey DF, Drewe JA, Dillon GH. Pentylentetrazole-induced inhibition of recombinant gamma-aminobutyric acid type A (GABA(A)) receptors: mechanism and site of action. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics.* 2001;298(3):986-995.
25. Shin EJ, Jeong JH, Chung YH, Kim WK, Ko KH, Bach JH, et al. Role of oxidative stress in epileptic seizures. *Neurochemistry international.* 2011;59(2):122-137.
26. Keshavarz M, Yekzaman B. Amelioration of Pentylentetrazole-induced seizures by modulators of sigma, N-Methyl-D-Aspartate, and Ryanodine receptors in mice. *Iran J Med Sci.* 2018 Mar;43(2):195-201.
27. Mazhar F, Malhi SM, Simjee SU. Comparative studies on the effects of clinically used anticonvulsants on the oxidative stress biomarkers in pentylentetrazole-induced kindling model of epileptogenesis in mice. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2017;28(1):31-42.
28. Przegaliński E, Baran L, Siwanowicz J. The role of nitric oxide in chemically- and electrically-induced seizures in mice. *Neurosci Lett.* 1996;217(2-3):145-148.
29. Nakamura TA, Yamada K, Hasegawa T, Nabeshima T. Possible involvement of nitric oxide in quinolinic acid-induced convulsion in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 1995;51(2-3):309-312.
30. Banach M, Piskorska B, Czuczwar SJ, Borowicz KK. Nitric oxide, epileptic seizures, and action of antiepileptic drugs. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2011;10(7):808-819.
31. Getting SJ, Segieth J, Ahmad S, Biggs CS, Whitton PS. Biphasic modulation of GABA release by nitric oxide in the hippocampus of freely moving rats in vivo. *Brain Res.* 1996;717(1-2):196-199.
32. Ohkuma S, Katsura M, Chen DZ, Narihara H, Kuriyama K. Nitric oxide-evoked [3H] gamma-aminobutyric acid release is mediated by two distinct release mechanisms. *Brain Res Mol Brain Res.* 1996;36(1):137-144.
33. Talarek S, Fidecka S. Role of nitric oxide in anticonvulsant effects of benzodiazepines in mice. *Polish journal of pharmacology.* 2003;55(2):181-191.
34. Allison C, Pratt JA. Differential effects of two chronic diazepam treatment regimes on withdrawal anxiety and AMPA receptor characteristics. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology.* 2006;31(3):602-619.
35. Kazemi Roodsari S, Bahramnejad E, Rahimi N, Aghaei I, Dehpour AR. Methadone's effects on pentylentetrazole-induced seizure threshold in mice: NMDA/opioid receptors and nitric oxide signaling. *Ann N Y Acad Sci.* 2019 Aug;1449(1):25-35. doi: 10.1111/nyas.14043. Epub 2019 Apr 7. PMID: 30957236.
36. Talarek S, Listos J, Orzelska-Gorka J, Serefko A, Kotlinska J. NMDA Receptors and NO:cGMP signaling pathway mediate the diazepam-induced sensitization to withdrawal signs in mice. *Neurotoxicity research.* 2018;33(2):422-432.
37. Singh T, Bagga N, Kaur A, Kaur N, Gawande DY, Goel RK. Agmatine for combined treatment of epilepsy, depression and cognitive impairment in chronic epileptic animals. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2017;92:720-725.
38. Halaris A, Plietz J. Agmatine : metabolic pathway and spectrum of activity in brain. *CNS drugs.* 2007;21(11):885-900.
39. Wang WP, Iyo AH, Miguel-Hidalgo J, Regunathan S, Zhu MY. Agmatine protects against cell damage induced by NMDA and glutamate in cultured hippocampal neurons. *Brain research.* 2006;1084(1):210-216.
40. Olmos G, DeGregorio-Rocasolano N, Paz Regalado M, Gasull T, Assumpcio Boronat M, Trullas R, et al. Protection by imidazol(ine) drugs and agmatine of glutamate-induced neurotoxicity in cultured cerebellar granule cells through blockade of NMDA receptor. *British journal of pharmacology.* 1999;127(6):1317-1326.
41. Feng Y, LeBlanc MH, Regunathan S. Agmatine reduces extracellular glutamate during pentylentetrazole-induced seizures in rat brain: a potential mechanism for the anticonvulsive effects. *Neuroscience letters.* 2005;390(3):129-133.
42. Tekgul H, Simsek E, Erdoğan MA, Yiğittürk G, Erbaş O, Taşkıran D. The potential effects of anticonvulsant drugs on neuropeptides and neurotrophins in pentylentetrazol kindled seizures in the rat. *International Journal of Neuroscience.* 2020;130(2):193-203.
43. Kaputlu I, Uzbay T. L-NAME inhibits pentylentetrazole and strychnine-induced seizures in mice. *Brain research.* 1997;753(1):98-101.

Gebe Okuluna Başvuran Gebelerin Sosyodemografik Özellikleri, Doğum Şekilleri ve Emzirme Sürelerinin İncelenmesi

Sociodemographic Characteristics, Methods of Delivery and Breastfeeding Duration of Pregnant Women Followed at Pregnant School

Özgül Özgan ÇELİKEL

Lokman Hekim Üniversitesi Ankara Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Çalışmada gebe okulunda eğitim programlarına katılan gebelerin sosyodemografik özellikleri, perinatal dönem, doğum şekli ve laktasyon sürelerini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Gebe okulunda 1 yıl takip edilen gebelerin sosyodemografik özellikleri, gebelik süreci ve doğumları, laktasyon süreleri incelenmiştir. Veriler SPSS istatistik programında analiz edilmiştir. Değişkenler arasındaki ilişki "ki kare analizi" ile yorumlanmıştır.

Bulgular: Gebe okulunda takip edilen gebelerin oranı %17 bulunmuştur. %64,3'ünün (n=238) 25-35 yaş arasında olduğu tespit edilmiştir. %46,48'inin (n=172) lise mezunu olduğu görülmüştür. %85,4'ünün (n=316) çalışmadığı, takip edilen gebelerin %62,7 (n=232) oranında normal doğum yaptığı bulunmuştur. 6 ay ve daha uzun süre emzirenlerin oranı %59,72 (n=221) olarak saptanmıştır. Öğrenim süresi arttıkça emzirme süresinin kısaldığı tespit edilmiştir (p<0.001). Çalışmayan gebelerin emzirme sürelerinin daha uzun olduğu saptanmıştır (p<0.001).

Sonuç: Ülkemizde gebe okullarının önemini inceleyen, gebe okuluna gitmeyen gebelerin de dahil edildiği çalışmaların gerekli olduğuna kanaat getirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Doğum, Gebe Okulu, Laktasyon

Abstract

Objective: In the study, it was aimed to evaluate the sociodemographic characteristics, perinatal period, delivery type and lactation periods of pregnant women who attended the education programs in the pregnancy school.

Material and Methods: The sociodemographic characteristics, gestational period and births, and lactation periods of the pregnant women who were followed up for 1 year in the pregnancy school were examined. The data were analysed in the SPSS statistical program. The relationship between variables was interpreted with "chi-square analysis".

Results: The rate of pregnant women followed up in the pregnancy school was found to be 17%. It was found that 64.3% (n=238) of them were between the ages of 25-35. It was observed that 46.48% (n=172) of them were high school graduates. It was found that 85.4% (n=316) did not work and 62.7% (n=232) of the pregnant women followed-up gave normal births. The rate of those who breastfed for 6 months or more was found to be 59.72% (n=221). It was determined that the longer the education period, the shorter the breastfeeding period (p<0.001). It was found that the breastfeeding periods of unemployed pregnant women were longer (p<0.001).

Conclusion: It has been concluded that studies examining the importance of pregnancy schools in our country and including pregnant women who do not attend pregnancy school are necessary.

Key Words: Delivery, Lactation, Pregnancy School

Yazışma Adresi: Özgül Özgan ÇELİKEL, Lokman Hekim Üniversitesi Ankara Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Türkiye

Telefon: +90 312 5872107, **Mail:** drozgulozgan@gmail.com

ORCID No: 0000-0003-0386-6929

Geliş Tarihi: 16.11.2020

Kabul Tarihi: 03.03.2021

DOI: 10.17517/ksutofd.826849

GİRİŞ

Özellikle ilk defa anne ve baba olacak çiftlerin gebelik, doğum ve doğum sonrası döneme ilişkin endişeleri vardır. Gebelik; kadında fiziksel ve ruhsal değişikliklerin olduğu dönemdir. Kontrol edilemeyen doğum eylemi korkusu ve hayatlarına katılan yeni birey hakkında endişelerin olduğu dönemdir (1,2). 1900'lü yılların sonlarına kadar doğuma hazırlık eğitimleri aile ve sosyal çevrenin desteğiyle yapılmaktaydı. Kadınlar doğumlarını yönetmek ve doğumlarının merkezinde olmak, doğum ağrılarıyla kendi yöntemleri ile baş etmek ve bu deneyimi eşleriyle paylaşarak güzel bir doğum deneyimi yaşamak istemektedirler (3,4). Doğuma hazırlık eğitiminde amaç; anne adayını ve çiftleri gebelik, doğum ve doğum sonrası döneme ilişkin doğru kararlar almalarına ve bu dönemleri en güzel şekilde geçirebilmelerine yardımcı olmaktır. Bu eğitimler sayesinde çiftler bu dönemde yaşadıkları deneyimin anne adayı, bebek ve diğer aile bireylerinin tüm yaşamını etkileyeceğini öğrenirler. Perinatal eğitim, erken ve geç dönem eğitimlerin tamamını kapsar ve çiftleri doğuma ve anne-babalığa hazırlar. Günümüzde ise perinatal eğitim sadece erken ve geç dönemleri değil prekonsepsiyonel dönemden anne-babalığın ilk aylarına ilişkin bir dizi eğitim sınıflarını kapsamaktadır (5). Doğuma hazırlık sınıfları dünyada 1930 yıllarında başlamış ve etkinliği artarak günümüze kadar sürmüştür.

Çalışmamız; 2018-2019 yılları arasında hastanemiz gebe okulunda takip edilen gebelerin sosyodemografik özellikleri, perinatal dönemleri, doğum şekilleri ve laktasyon sürelerini değerlendirmek amacıyla planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

2018 Haziran 2019 Haziran arasında hastanemiz gebe okuluna kayıt olup devam eden ve canlı doğum yapan 370 gebe çalışmaya dahil edilmiştir. Hastanenin etik komitesinden 2019/93 nolu etik kurul onayı alınmıştır. Gebelerin sosyodemografik özellikleri, gravida, parite, gebelik haftaları, bir önceki doğum şekilleri, mevcut gebeliklerinin doğum şekilleri, emzirme süreleri kaydedilmiştir. 370 kişiden oluşan veriler SPSS 23 istatistik programında analiz edilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken kategorik değişkenler için sıklıklar verilmiştir. İki Bağımsız kategorik değişken arasındaki ilişkiler Ki Kare analizi ile yorumlanmıştır.

SONUÇLAR

Üç yüz yetmiş gebenin verileri incelenmiştir. Daha önce doğum yapmayan hastalar içinde abortus yapanlar ve ilk gravidası olan hastalar da bulunmaktadır.

Buna göre; **Tablo 1** incelendiğinde; çalışmaya katılan kişilerin %23.5'i 18-24 yaş grubunda iken %27.8'i 25-30, %36.5'i 31-35, %9.7'si 36-40 ve %2.4'ü ise 40 ve üzeri yaş grubunda olduğu görülmüştür. Katılımcıların %28.1'inin ilköğretim, %46.48'nin lise, %25.40'ının lisans mezunundan oluştuğu anlaşılmıştır. %85.4'ünün çalışmadığı anlaşılmıştır. %33.8'inin gravidası 1 iken %43'ünün 2 ve %23.2'sinin ise 3 ve üzeri

dir. Katılımcıların %40.3'ünün paritesi 0, %43.2'sinin 1 ve %16.5'inin ise 2 ve üzerinde olduğu görülmüştür.

Katılımcıların %67'sinin önceki doğumunun normal doğum olduğu belirlenmiştir. %62.7'sinin mevcut gebelik doğum şekli normal doğumdur. Sezaryen oranı %37.30 olarak bulunmuştur. %74.6'sının doğum haftası 37 hafta ve üzerinde olduğu, %14.32'sinin hiç emzirmede olduğu anlaşılmıştır (p<0.001).

İki bağımsız kategorik değişken arasındaki ilişkiler Ki Kare analizi ile yorumlanmıştır. Buna göre öğrenim düzeyi ile emzirme süresi arasındaki ilişkinin incelendiği **Tablo 2**'de; öğrenim düzeyi ile emzirme süresi arasında ilişki olduğu görülmüştür. Öğrenim düzeyi arttıkça emzirme süresinin azaldığı anlaşılmıştır (p<0.001). Doğum şekli ile öğrenim düzeyi arasında ilişki tespit edilmemiştir.

Tablo 1. Gebelerin Tanımlayıcı Özellikleri

(n=370)	Sayı	Yüzde
Yaş (Ort.=29.68±5.58)		
18-24 Yaş	87	23.50
25-30 Yaş	103	27.80
31-35 Yaş	135	36.50
36-40 Yaş	36	9.70
40 Yaş ve üzeri	9	2.40
Öğrenim Durumu		
İlköğretim	104	28.10
Lise	172	46.48
Lisans	94	25.40
Çalışma Durumu		
Çalışmayan	316	85.40
Çalışan	54	14.60
Gravida (Ort.=1.96±0.916)		
1	125	33.80
2	159	43.00
3 ve üzeri	86	23.20
Parite (Ort.=0.77±0.749)		
0	149	40.30
1	160	43.20
2 ve Üzeri	61	16.50
Önceki Doğum Şekli		
Doğum yapmayan	149	
Normal doğum	148	67.00
Sezaryen	73	33.00
Mevcut Gebelik Doğum Şekli		
Normal doğum	232	62.70
Sezaryen	138	37.30
Doğum Haftası (Ort.=37.18±3.556)		
37 Hafta altı	94	25.40
37 Hafta ve üzeri	276	74.60
Emzirme Süresi		
Hiç emzirmemiş	53	14.32
2 Aydan az	47	12.70
2-6 Ay	49	13.24
6-9 Ay	112	30.27
9 Ay ve üzeri	109	29.45

Tablo 3'te emzirme süreleri ile annenin çalışıp çalışmaması arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; çalışan annelerin daha kısa süre emzirdikleri tespit edilmiştir ($p<0.01$). Annelerin çalışıp çalışmama durumu ile doğum şekli arasında ilişki olmadığı belirlenmiştir.

Doğum şekli ile diğer parametrelerin karşılaştırıldığı Tablo 4'de; gravida sayısı arttıkça doğum şeklinin normal doğum lehine arttığı ($p<0.001$); parite arttıkça yine normal doğum oranının arttığı ($p<0.001$) gözlemlenmiştir. Daha önce normal doğum yapan hastaların %83 ($n=124$), oranında tekrar normal doğum yaptıkları, %16.20 ($n=24$) oranında sezaryenle doğum yaptıkları anlaşılmıştır ($p<0.001$). Doğum şekli ile emzirme süreleri arasında ilişki tespit edilmemiştir.

TARTIŞMA

Araştırmamızda gebe okulunda eğitim alanların %64.3'ünün ($n=238$) 25-35 yaş arasında olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki bu bulgu ideal ve sorunsuz seyreden gebelik yaş aralığı olan 20-35 yaş arasında yer almaktadır (6,7). Eğitim düzeylerine göre değerlendirildiklerinde; %46.48 ($n=172$)'nin lise mezunu olduğu görülmüştür. %85.4 ($n=316$)'ünün çalışmadığı, %62.7 ($n=232$) oranında normal doğum yaptıkları belirlenmiştir. 6 ay ve daha uzun süre emzirenlerin oranı %60.7 ($n=134$) olarak saptanmıştır. Öğrenim düzeyi arttıkça emzirme süresinin azaldığı anlaşılmıştır. Çalışan annelerin daha kısa süre emzirdikleri tespit edilmiştir. Gravida sayısı arttıkça doğum şeklinin normal doğum lehine

arttığı; parite arttıkça yine normal doğum oranının arttığı gözlemlenmiştir. Daha önce normal doğum yapan gebelerin %83 ($n=124$) oranında tekrar normal doğum yaptıkları, %16.20 ($n=24$) oranında sezaryenle doğum yaptıkları anlaşılmıştır.

Doğum şekli ile öğrenim düzeyi arasında ilişki tespit edilmemiştir. Annelerin çalışıp çalışmama durumu ile doğum şekli arasında ilişki olmadığı belirlenmiştir. Doğum şekli ile emzirme süreleri arasında ilişki saptanmamıştır.

Eğitim düzeyi arttıkça dünyada ve Türkiye'de anne adaylarının sağlıklı gebelik, sağlıklı bebek için etkili ve doğru bilgi kaynaklarına ulaşma talebi artmıştır. Gebe okulları bu anlamda tercih edilen kurumlar haline gelmektedir. Eğitim oranı yüksek olan gebelerin bu tür kurslara talebi daha yüksektir (8,9). Bizim araştırmamızda gebelerin eğitim düzeylerinin %39.7 oranında ortaöğrenim olduğu görülmüştür. Çalışmayan gebe oranı ise %85.4 olarak belirlenmiştir. Bu durum eğitim düzeyi arttıkça çalışma durumunun artmasına, çalışan gebelerin de gebe okuluna devam etmesinin daha zor olduğuna bağlanmıştır. 2014 yılında Altıparmak ve arkadaşlarının çalışmasında çalışan gebe oranı %26 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada ilk gebelikte eğitime katılma oranının yüksek olduğu tespit edilmiştir (10). Çalışmamızda; ilk gebeliği olanların oranı %33.80 olduğu saptanmıştır. Gebe okulunda emzirme ve anne sütü eğitimlerinde gebeler emzirmenin bebek ve anne için yararlarını, doğru emzirme tekniği uygulamayı, emzirme süresi bilgileri de verilmektedir (11). Çalışmamızda hiç emzirmeyen gebe oranının %14.32

Tablo 2. Gebelerin öğrenim durumuna göre incelenmesi

	İlköğretim		Lise		Lisans		X ²	p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde		
Gravida								
1	32	30.10	54	36.70	36	32.40	1.54	0.81
2	48	46.60	60	40.80	47	42.30		
3 ve üzeri	24	23.30	33	22.40	28	25.20		
Parite								
0	36	35.00	63	42.90	45	40.50	2.44	0.65
1	49	47.60	58	39.50	50	45.00		
2 ve Üzeri	19	17.50	26	17.70	16	14.40		
Önceki Doğum Şekli								
Normal doğum	41	61.20	57	67.90	47	71.20	1.57	0.45
Sezaryen	26	38.80	27	32.10	19	28.80		
Mevcut Gebelik								
Normal doğum	60	57.30	94	62.60	77	66.70	2.01	0.36
Sezaryen	44	42.70	55	37.40	38	33.30		
Doğum Haftası								
37 Hafta altı 37	19	18.40	33	22.40	39	35.10	8.89	0.11
Hafta ve üzeri	85	81.60	114	77.60	72	64.90		
Emzirme Süresi(n=370)								
Hiç emzirmemiş	16	4.32	21	5.67	16	4.32	158.54	<0.01*
2 Aydan az	14	3.78	26	7.02	7	1.89		
2-6 Ay	9	2.43	29	7.83	11	2.97		
6-9 Ay	38	10.27	39	10.54	35	9.45		
9 Ay ve üzeri	27	7.29	57	15.40	25	6.75		

*: $p<0,05$ (İstatistiksel olarak anlamlı)

Tablo 3. Gebelerin çalışıp çalışmama durumuna göre incelenmesi

	Çalışmayan		Çalışan		X ²	p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde		
Gravida						
1	108	34.20	17	31.50	0.29	0.86
2	136	43.00	23	42.60		
3 ve üzeri	72	22.80	14	25.90		
Parite						
0	128	40.50	21	38.90	0.27	0.87
1	135	42.70	25	46.30		
2 ve üzeri	53	16.80	8	14.80		
Önceki Doğum Şekli						
Normal doğum	125	66.50	23	69.70	0.13	0.71
Sezaryen	63	33.50	10	30.30		
Mevcut Gebelik						
Normal	197	62.30	35	64.80	0.12	0.72
Sezaryen	119	37.70	19	35.20		
Doğum Haftası						
37 Hafta altı 37	89	28.20	5	9.30	8.69	0.05
Hafta ve üzeri	227	71.80	49	90.70		
Emzirme Süresi						
Hiç emzirmemiş	40	10.81	13	2.70	40.36	<0.01*
2 Aydan az	34	9.18	13	5.40		
2-6 Ay	45	12.16	4	1.08		
6-9 Ay	95	25.67	17	3.51		
9 Ay ve üzeri	102	27.56	7	1.89		

*: p<0,05 (İstatistiksel olarak anlamlı)

oranında nisbeten düşük olması bu bilgilerin faydalı olduğunu desteklemektedir.

Doğum ağrısı ile baş etmede prenatal eğitimin etkili faktörlerden biri olduğu bilinmektedir. Bu eğitim doğum eylemi sırasında annenin rahatlamasını sağlamakta ve böylece doğum ağrısıyla baş etmesini kolaylaştırmaktadır (12). Doğum ağrısı ile baş edebilmek doğum şeklini de etkileyebilmektedir.

Gebe okulları eğitimlerini tamamlayan gebelerde artan bilinç düzeylerinin doğum şekillerine etkisi olup olmadığını araştırmak amacıyla gebe okuluna giden 43 gebe ve gebe okuluna gitmeyen 43 gebe üzerinde yapılan çalışmaya göre; gebe okullarının, eğitim seviyesi, gelir düzeyi, gebelerin çalışma durumu, ne olursa olsun, tüm yaş grubu gebelerde etkili olduğu görülmektedir (13). Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2016 verilerine göre Türkiye'de genel sezaryen oranı %54,20 olarak tespit edilmiştir. Türkiye'de 2013 verilerine göre sezaryen oranında eğitim düzeyi ile birlikte artış gözlenmiştir (14). Çalışmamızda sezaryen oranı %37.30 olarak saptanmıştır. Araştırmamızda sezaryen oranı ile eğitim düzeyi arasında ilişki bulunmamıştır. Dünyada yapılan birçok çalışmada da eğitim düzeyi ve sezaryen oranı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş ve eğitim düzeyi arttıkça sezaryen oranlarının arttığı ifade edilmiştir (15,16). Tersine Torloni ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise eğitim düzeyi yüksek olan grupta sezaryen oranı %13.4 iken eğitim düzeyi düşük grupta %20.5

olarak bulunmuştur (17). Bizim çalışmamıza benzer olarak eğitim düzeyi ile doğum şekli arasında ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da literatürde bulunmaktadır (18,19).

Türkiye'de yaş ile doğum şekli arasında ilişkinin olmadığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (20). Çalışmamızda da benzer olarak maternal yaş ile doğum şekli arasında ilişki bulunmamıştır.

Gelir düzeyi ile doğum şekli arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Birçok çalışmada gelir düzeyi yüksek kadınların düşük gelir düzeyli kadınlara göre daha yüksek oranda sezaryen ile doğum yaptıkları tespit edilmiştir (21). Bizim araştırmamızda gelir düzeyi incelenmemiştir. Ancak; annelerin çalışıp çalışmamasının dolaylı olarak gelir düzeyi ile ilişkili olduğu düşünüldüğünde gelir düzeyi ile doğum şekli arasında ilişki tespit edilmemiştir. Etiyopya'da yapılan bir çalışmada çalışan ve çalışmayan kadınlar arasında, sezaryen oranları açısından anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (22). Afyonkarahisar'da yapılan bir çalışmada ise çalışan kadınların çalışmayanlara göre daha fazla sezaryen ile doğum yaptığı tespit edilmiştir (23).

Korku gebelerin sezaryenle doğum yapma isteğini artırmakta bu da isteğe bağlı sezaryen oranlarında artışa neden olmaktadır (24). Araştırmamızda ilk gebeliği olan hastaların %73,6 oranında normal doğum yaptığı, %26,4 oranında sezaryen olduğu tespit edilmiştir. Bu sonucun; gebe okulu eğitimlerinin ilk gebeliği olan anne adaylarındaki ansiyete ve

Tablo 4. Mevcut gebeliğin doğum şekline göre parametrelerin karşılaştırılması

	Normal Doğum		Sezaryen		X ²	P
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde		
Yaş						
18-24	57	65.50	30	34.50	1.73	0.63
25-30	64	62.10	39	37.90		
31-35	80	59.30	55	40.70		
36 ve üzeri	31	68.90	14	31.10		
Eğitim Durumu						
İlköğretim	59	57.30	44	42.70	2.01	0.36
Lise	92	62.60	55	37.40		
Lisans	74	66.70	37	33.30		
Çalışma Durumu						
Çalışmayan	197	62.30	119	37.70	0.12	0.72
Çalışan	35	64.80	19	35.20		
Gravida						
1	92	73.60	33	26.40	10.72	<0.001*
2	87	54.70	72	45.30		
3 ve üzeri	53	61.60	33	38.40		
Parite						
0	107	71.80	42	28.20	15.84	<0.001*
1	82	51.30	78	48.80		
2 ve üzeri	43	70.50	18	29.50		
Daha Önceki						
Doğum şekli	124	83.80	24	16.20	135.14	<0.001*
Normal doğum	1	1.40	72	98.60		
Sezaryen						
Doğum Haftası						
37 Hafta altı 37	58	61.70	36	38.30	0.05	0.81
Hafta ve üzeri	174	63.00	102	37.00		
Emzirme Süresi						
Hiç emzirmemiş	28	7.56	25	6.75	90.01	0.28
2 Aydan az	35	9.45	12	3.24		
2-6 Ay	35	9.45	14	3.78		
6-9 Ay	75	20.27	37	10		
9 Ay ve üzeri	59	15.94	50	13.51		

*: p<0,05 (İstatistiksel olarak anlamlı)

doğum korkusunu azaltması ile de açıklanması mümkündür. Çünkü bilgi eksikliğinden kaynaklanan endişeler kadının kendine zarar vermesine, doğum şeklinin değişmesine, bebeğe bağlanma ve emzirmeye olumsuz yönde katkıda bulunmaktadır (25). Çalışmamıza dahil edilen 1 yıl içindeki kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran gebe sayısına bakıldığında; gebe okuluna devam eden gebe oranı %17 bulunmuştur. Gebelere gebe okulunun önemini anlatmak, hatta gebe muayenesinin bir parçası olduğunu ifade etmek gerektiği düşünülmektedir. İsveç'te yapılan bir çalışmada antenatal eğitime katılım oranı %78-93 olarak belirtilmektedir (26). İlk kez anne-baba olan ebeveynlerin antenatal eğitim algılarının değerlendirildiği başka bir çalışmada ise kadınların %56'sı erkeklerin %62'si antenatal eğitimin olumlu bir deneyim olduğunu belirtirken, kadınların %68'i erkeklerin %63'ü

doğum sırasında faydalı olduğunu ifade etmişlerdir (27). Literatür tarandığında ülkemizdeki gebe okullarına gebelerin devamı, gebe okulunun katkıları ve gebelerin konu ile ilgili düşündüklerini araştıran yayına rastlanmamıştır.

Çalışmamızda; öğrenim süresi arttıkça emzirme süresinin kısalacağı görülmektedir. Çalışmayan gebelerin emzirme sürelerinin daha uzun olduğu tespit edilmiştir (p<0.001). Bu durum öğrenim düzeyi arttıkça annelerin çalıştığı ve bunun da emzirme süresine olumsuz etkilediği şeklinde yorumlanmıştır.

Gebe okullarına gitmeyenlerin dahil edilmemesi çalışmamızı sınırlandırmıştır.

Sonuç olarak; ülkemizde gebe okullarına katılımcıların oranı ve etkileyen faktörleri tespit etmek için gebe okuluna

gitmeyen gebelerin de dahil edildiği araştırmalar yapılması gerektiği kanaatine varılmıştır.

Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı: Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

Etik Onam: Hastanemizin yerel etik komitesinden 2019/93 nolu etik kurul onayı alınmıştır.

KAYNAKLAR

- Callister LC. Making meaning: women's birth narratives. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2004;33(4):508-518.
- Eriksson C, Westman G, Hamberg K. Content of childbirth-related fear in Swedish women and menanalysis of an open-ended question. *J Midwifery Womens Health.* 2006;51(2):112-118.
- Charlotte A, Raymond G. Childbirth education in 21th century: An immodest proposal. *The Journal of Perinatal Education.* 2007;16(4):38-48.
- Waldenström U, Hildingsson I, Ryding EL. Antenatal fear of childbirth and its association with subsequent caesarean section and experience of childbirth. *BJOG.* 2006;113 (6): 638-646.
- Humenick SS. *Maternity & Women's Health Care.* In: Childbirth and Perinatal Education. Eds: Lowdermilk DL, Perry SE, 8th ed, Mosby, USA; 2004;448-467.
- Beji KN. Hemşire ve Ebelere Yönelik Kadın Sağlığı ve Hastalıkları. In: Beji K.N., Dişsiz M. Gebelik ve hemşirelik yaklaşımı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015:294-299.
- Coşar F. Lamaze Felsefesine Dayalı Doğuma Hazırlık Sınıflarının Doğum Sürecine Etkisi. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı Doktora Tezi. 2012
- Türkiye Aile Sağlığı ve Planlaması Vakfı ve İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü. Güvenli Annelik Eğitim Danışmanlık Programı Eğitim Rehberi 2012. İstanbul: Türkiye Aile Sağlığı Ve Planlaması Vakfı ve İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü; 2012:27-140.
- Okumuş H, Yenal K, Ozan Y, Öztürk E. Ülkemizde doğuma hazırlık sınıflarına ilişkin yapılan bilimsel çalışmalar: Literatür derlemesi. *Türkiye Klinikleri Dergisi,* 2015;1(1):16-24.
- Altıparmak S. Doğum öncesi verilen eğitimin gebenin bilgi düzeyi ile memnuniyet durumuna etkisi. Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Yüksek Lisans Tezi. 2014.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanlığı. Gebe bilgilendirme sınıfı eğitimci kitabı 2013. Ankara: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanlığı, 2013:2-17.
- Taşçı E, Sevil Ü. Doğum ağrısına yönelik farmakolojik olmayan yaklaşımlar. *Genel Tıp Dergisi* 2007;17(3):181-186.
- Özceylan G, Toprak D. Gebe okullarının doğum şekilleri üzerine etkisi. *KOU Sag Bil Derg.* 2020;6(2):145-149
- Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı, 2016.
- Nancy H Liu, Agustina Mazzoni, Nina Zamberlin, Mercedes Colomar, Olivia H Chang, Lila Arnaud et al. Preferences or mode of delivery in 8. Women`s choice of delivery methods and the factors that affect them nulliparous argentinean women: a qualitative study. *Reproductive Health* 2013;10(1):6-7
- Masoumi SZ, Kazemi F, Oshvandi K, Jalali M, Vardanjani AE, Rafiei H. et al. Effect of training preparation for childbirth on fear of normal vaginal delivery and choosing the type of delivery among pregnant women in Hamadan, Iran: A Randomized controlled trial. *J Family Reprod Health.* 2016;10(3):115-121.
- Torloni MR, Betran AP, Montilla P, Elisa Scolaro, Armando Humberto Seuc, Agustina Mazzoni et.al. Do Italian women prefer cesarean section? Results from a survey on mode of delivery preferences. *BMC Pregnancy and Child Birth.* 2013;13(1):78.
- Gözükara F, Eroğlu K. İlk doğumunu yapmış kadınların doğum şekline yönelik tercihlerini etkileyen faktörler. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi* 2008;15(1):32-46.
- Akarsu RH, Mucuk S. Turkish women's opinions about cesarean delivery. *Pakistan Journal of Medical Sciences.* 2014;30(6):1308.
- Ergül Ş, Kürtüncü M. Bir üniversite hastanesinde kadınların sezaryen doğum tercihlerini etkileyen faktörler. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi* 2004;1(3):26-34.
- Angeja ACE, Washington AE, Vargas JE, Gomez R, Rojas I, Caughey AB. et al. Chilean women's preferences regarding mode of delivery: Which do they prefer and why? *BJOG.* 2006;113(11):1253-1258.
- Gebremedhin S. Trend and socio-demographic differentials of caesarean section rate in add is Ababa, Ethiopia. *Reproductive Health.* 2014;11(1):14.
- Yaşar Ö, Şahin FK, Coşar E, Nadirgil GK, Cevrioğlu AS. Primipar kadınların doğum tercihleri ve bunu etkileyen faktörler. *T Klin Jinekoloj Obst.* 2007;17(6):414-420.
- Melender HL. Experiences of fears associated with pregnancy and childbirth: a study of 329 pregnant women. *Birth* 2002;29:101-11.
- Miquelutti MA, Cecatti JG, Makuch MY. Evaluation of a birth preparation program on lumbopelvic pain, urinary incontinence, anxiety and exercise: A Randomized Controlled Trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013;13:154.
- Şahin N, Dinç H, Dişsiz M. Gebelerin doğuma ilişkin korkuları ve etkileyen faktörler. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* 2009;40:57-62.
- Hildingsson I, Dalén K, Sarenfelt L, Ransjö-Arvidson AB. First-time Parents' Perception of Antenatal Education in Sweden. *International Journal of Childbirth* 2013;3(1): 28-38.

Serum Uric Acid Levels in Hypertensive Patients Admitted to The Emergency Department

Acil Servise Başvuran Hipertansif Hastalarda Serum Ürik Asit Düzeyleri

Canan AKMAN¹, Serkan BAKIRDOĞEN²

¹ Canakkale Onsekiz Mart University, School of Medicine, Department of Emergency Medicine, Canakkale, Turkey

² Canakkale Onsekiz Mart University, School of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Nephrology, Canakkale, Turkey

Özet

Amaç: Hipertansif acil hastalarda serum ürik asit düzeylerinin önemi konusunda literatürde yeterli bilgi yoktur. Çalışmamız, yüksek tansiyon nedeniyle acil servise başvuran hastalarda serum ürik asit düzeylerinin rolünü araştırmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve yöntemler: Kan basıncı 180/110 mmHg ve üzerinde akut hedef organ hasarı olan hipertansif acil hastaları (grup I), kan basıncı 180/110 mmHg ve üzerinde olan akut hedef organ hasarı olmayan hipertansif acele hastaları (grup II) ve sistolik kan basıncı 140-180 mmHg arasında, diyastolik kan basıncı 90-110 mmHg arasında olan kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalar (grup III) çalışmaya alındı.

Bulgular: Yüz yirmi dört hipertansif hasta (80 kadın, 44 erkek) çalışmaya dahil edildi. Grup I'de 33 (%26.6), grup II'de 19 (% 15.3) ve grup III'te 72 (%58.1) hasta yer aldı. Serum ürik asit düzeyi açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0,001$). Grup I'deki hastaların ortalama serum ürik asit düzeyi diğer gruplara göre yüksekti ($p<0.05$).

Sonuç: Hipertansiyon ile acil servise başvuran hastalardan hipertansif acil durumu olanlarda serum ürik asit seviyesi yüksek olabilir.

Anahtar Kelimeler: Acil servis, Hipertansiyon, Ürik asit

Abstract

Objective: There is not enough information in the literature conducted about the importance of serum uric acid levels in patients with hypertensive emergency. Our study aimed to investigate serum uric acid levels in patients admitted to the emergency department due to high blood pressure.

Materials and methods: Hypertensive emergency patients which defined as acute target organ damage with systolic/diastolic blood pressure 180/110 mmHg and above (group I), hypertensive urgency patients defined as without acute target organ damage with blood pressure of 180/110 mmHg and above (group II), and the patients with uncontrolled hypertension with systolic blood pressure between 140-180 mmHg and diastolic blood pressure between 90-110 mmHg (group III) were included in the study.

Results: One hundred twenty-four hypertensive patients (80 female, 44 male) were included. Thirty-three patients (26.6%) were in group I, 19 (15.3%) in group II and 72 (58.1%) in group III. When compared in terms of serum uric acid level, it was found that there was a statistically significant difference between the groups ($p=0.001$). The average serum uric acid level of patients in group I was higher compared to other groups ($p<0.05$).

Conclusion: Serum uric acid levels may be elevated in hypertensive emergencies among patients admitted to the emergency department with hypertension.

Keywords: Emergency service, Hypertension, Uric acid

Yazışma adresi: Canan AKMAN, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp AD, Çanakkale, Türkiye

Telefon: +90 286 263 59 50, **Mail:** drcananakman@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-3427-5649, 0000-0002-3448-0490

Geliş Tarihi: 26.01.2021

Kabul Tarihi: 25.02.2021

DOI: 10.17517/ksutfd.868934

INTRODUCTION

True hypertensive emergencies are rare. Hypertensive emergency and urgency conditions cause a significant increase in morbidity and mortality in patients with hypertension. Hypertensive emergency is defined as a life-threatening sign of target organ damage with an acute increase in blood pressure ($>180/110$ mmHg). In such cases, it is aimed to hospitalize patients and reduce their blood pressure in a short time with antihypertensive medications which administered parenteral way. The most common hypertensive emergencies are ischemic cerebrovascular event, acute pulmonary edema, hypertensive encephalopathy, acute myocardial infarction, congestive heart failure and eclampsia. In hypertensive urgency, there is no evidence of acute target organ damage despite the acute increase in blood pressure ($>180/110$ mmHg). Under these circumstances, hospitalization is not required. It is aimed to reduce blood pressure within hours or days through the treatment with oral antihypertensive drugs (1,2).

Uric acid is the end product of purine metabolism, and there is a strong relationship between serum uric acid level and blood pressure. Increased serum uric acid level may contribute to the development of hypertension through vascular dysfunction and lead to progression of target organ damage (3). Epidemiological and experimental studies show that there is a close relationship between hyperuricemia and hypertension. In addition, large prospective studies show that serum uric acid levels independently predict the development of hypertension (4). Although the treatment is successful with antihypertensive drugs, it is observed in some patients with hypertension and hyperuricemia that uncontrolled high blood pressure still continues (5). Our study aims to investigate serum uric acid levels in patients admitted to the emergency department due to high blood pressure.

MATERIALS AND METHODS

Study Design

Our study was planned retrospectively. Hypertensive patients who applied to the emergency department were included in the study. The patients were divided into three groups: Patients with hypertensive emergency whose blood pressure greater than $180/110$ mmHg with acute target organ damage (group I), patients with hypertensive urgency whose blood pressure greater than $180/110$ without acute target organ damage (group II), and the patients with uncontrolled hypertension with systolic blood pressure between $140-180$ mmHg and diastolic blood pressure between $90-110$ mmHg (group III). We started the study after the approval of the local ethics committee Clinical Research Ethics Committee date of the decision: 01.07.2020, number: 2020-09). The World Medical Association Declaration of Helsinki was complied with by investigators. Information about patients was obtained using our hospital's record database.

Inclusion and Exclusion Criteria

Hypertensive patients ($>140/90$ mmHg) admitted to the emergency department and aged between 18-80 were included

in the study. The patients under 18 or over 80 years of ages, with pregnancy, trauma, chronic renal failure, and whose dialysis treatment history and clinical files were missing were not included in the study.

Laboratory Analysis

Serum creatinine, urea and uric acid measured of the patients were conducted in the biochemistry laboratory using the Roche Cobas 6000 device and e501 module using the colorimetric method. Blood pressure was measured by the physician using the classical auscultatory method after each patient remained in a sitting position for at least five minutes. Care was taken to ensure that the arm was at heart level and the palm was open. It was measured twice at two-minute intervals and the mean blood pressure (systolic and diastolic) was recorded. An automatic sphygmomanometer was used for blood pressure measurement (Philips IntelliVue MX550, Netherlands).

Statistics

The data were analysed using SPSS 19.0 program. The demographic data of the patients were analysed with descriptive statistics (mean, standard deviation, percentage, frequency, etc.). The distribution of patients in terms of gender in three different hypertensive groups was analysed using chi-square analysis. The mean age of the patient groups were compared using Kruskal Wallis Test (as age data were not normally distributed). Serum uric acid, urea and creatinine values of the groups were compared using Kruskal-Wallis Test (as these values were not normally distributed). Spearman Brown correlation test was used for the biochemistry values (uric acid, urea and creatinine) of all patients and $p < 0.05$ was accepted for statistical significance.

RESULTS

One hundred and twenty four hypertensive patients (80 female, 44 male) were included in the study. Thirty three patients (26.6%) were in group I, 19 (15.3%) in group II and 72 (58.1%) in group III. The mean age of the patients was 65.5 ± 13.47 . There was no significant difference between the groups in terms of age and gender ($p > 0.05$). The distribution of hypertensive groups by gender is shown in (Table 1).

When the groups were compared in terms of serum uric acid level, a statistically significant difference was found ($p = 0.001$). The mean serum uric acid level of the patients in group I was higher compared to the patients in group II and group III ($p < 0.05$). There was no significant difference between group II and III in terms of serum uric acid levels ($p > 0.05$).

When these groups were compared in terms of serum urea level, a statistically significant difference was found ($p = 0.001$). Serum urea levels of the patients in group I were higher compared to the patients both in group II and group III ($p < 0.05$). There was no significant difference between group II and III in terms of serum urea levels ($p > 0.05$).

When the groups were compared in terms of serum creatinine levels, a statistically significant difference was found

Table 1. The distribution of hypertensive groups by gender

			Patient Groups			Total	p
			Hypertensive Emergency	Hypertensive Urgency	Uncontrolled Hypertension		
Gender	Female	f	20	14	46	80	0.628
		Gender %	25.0%	17.5%	57.5%	100.0%	
		Patient Group %	60.6%	73.7%	63.9%	64.5%	
		Total %	16.1%	11.3%	37.1%	64.5%	
	Male	f	13	5	26	44	
		Gender %	29.5%	11.4%	59.1%	100.0%	
		Patient Group %	39.4%	26.3%	36.1%	35.5%	
		Total %	10.5%	4.0%	21.0%	35.5%	

P: Chi-square test

Table 2. The comparison of the average age, serum urea, uric acid and creatinine levels of the hypertensive groups

Variable	Patient Group	N	Mean (Standard Deviation)	Median (Min-Max)	P	Significant Difference
Age (year)	1. Hypertensive Emergency	33	70.12 (9.29)	71 (42-87)	0.081	
	2. Hypertensive Urgency	19	66.26 (14.69)	73 (38-96)		
	3. Uncontrolled Hypertension	72	63.18 (14.32)	64 (22-85)		
Uric acid (mg/dL)	1. Hypertensive Emergency	33	7.59 (2.92)	7.2 (2.8-17.1)	0.001	I>III I>II
	2. Hypertensive Urgency	19	5.48 (1.68)	5.6 (2.4-8.2)		
	3. Uncontrolled Hypertension	72	5.39 (1.84)	5.3 (0.1-9.4)		
Urea (mg/dL)	1. Hypertensive Emergency	33	78.85 (49.58)	55.1 (21.3-232)	0.001	I>III I>II
	2. Hypertensive Urgency	19	41.76 (27.78)	38.3 (10.1-130)		
	3. Uncontrolled Hypertension	72	41.31 (22.22)	35.5 (10-119.7)		
Creatinine (mg/dL)	1. Hypertensive Emergency	33	1.69 (0.92)	1.55 (0.53-3.91)	0.001	I>III
	2. Hypertensive Urgency	19	1.21 (0.62)	1.03 (0.45-2.73)		
	3. Uncontrolled Hypertension	72	1.01 (0.44)	0.92 (0.41-2.94)		

P: Kruskal Wallis Test

($p=0.001$). Serum creatinine levels were found to be higher in the patients in group I compared to the patients group III ($p < 0.05$). When group I-II and group II-III were compared in terms of serum creatinine levels, no statistically significant difference was found ($p > 0.05$). The comparison of the mean age, serum urea, uric acid and creatinine levels of the patient groups is given in (Table 2).

DISCUSSION

A mild increase in serum uric acid level may result in renin-angiotensin-aldosterone system (RAS) activation at intracellular and extracellular levels. Increased oxidative stress, mitochondrial dysfunction, epithelial-mesenchymal transition, endothelial dysfunction and renal (arteriosclerosis, glomerular hypertension, interstitial nephritis, acute renal failure) and non-renal (metabolic syndrome, non-alcoholic fatty

liver disease, hypertension, diabetes) phenotype (6). In our study serum uric acid levels of the patients in group I were found to be higher than both the patients group II and group III. However there was no statistically significant difference in terms of serum uric acid increase between group II and group III. One of the most important target organ of hypertension is renal damage (chronic kidney disease). Hyperuricemia seen in hypertensive patients may further increase the reabsorption of uric acid from the tubules by decreasing renal blood flow. In addition hypertension causes regional ischemia, decreasing both secretion and synthesis of uric acid from proximal tubules (7). Many epidemiological studies have revealed that hyperuricemia increases the risk of hypertension and chronic renal failure. It has been proven that hyperuricemia plays a pathological role in the development of hypertension and chronic renal failure through renal inf-

lammation, endothelial dysfunction and RAS activation (8).

In our study, serum urea and creatinine levels of the patients in group I were found to be higher than the values of the patients group III. Groups I and II were similar in terms of serum creatinine. Serum urea levels of the patients in group I were higher than those of both group II and group III. There was no difference between serum urea levels of the patients in group II and group III. This may be due to prerenal azotemia developing in the patients of group I. Many patients who develop acute systolic heart failure also have hypertensive emergency and urgency (9). Acute worsening in congestive heart failure is one of the target organ damage of hypertensive emergency (2). Increased serum uric acid level of the patients in group I may be a result of prerenal azotemia. Fractional excretion of uric acid in the patients with prerenal azotemia was found to be lower than the values in other etiologies of acute renal damage (acute tubular necrosis and postrenal acute renal failure) (10). In our study, serum uric acid and urea levels of the patients in group I were higher than that of both group I and group II. The reason for the similar serum creatinine levels in groups I and II may be due to the increase in the frequency of prerenal azotemia and acute heart failure in group I patients (11).

In conclusion serum uric acid levels may be higher in hypertensive emergencies among patients admitted to the emergency department with hypertension than those with uncontrolled hypertension. Hyperuricemia may predict prerenal azotemia in patients with hypertensive emergency.

Limitations

There were some limitations in our study. We planned the study retrospectively. The number of patients remained low due to insufficient data entry due to the deficiencies in the automation system of our hospital. Electrolytes (sodium, creatinine, urea and uric acid) could not be measured in urine and serum. The underlying diseases, demographic features such as smoking, body mass index etc. and drug history (allopurinol, febuxostat and losartan) of each patient could not be examined in detail in emergency department conditions. Bedside echocardiography of the patients could not be performed.

Main points: In patients with hypertensive emergency admitted to the emergency department.

- Serum uric acid level is higher than that of the patients with hypertensive urgency and uncontrolled hypertension. Serum uric acid levels are similar in the patients with hypertensive urgency and uncontrolled hypertension.
- Serum urea level is higher than that of the patients with hypertensive urgency and uncontrolled hypertension. Serum urea levels are similar in the patients with hypertensive urgency and uncontrolled hypertension.
- Serum creatinine level was found to be higher compared to the patients with uncontrolled hypertension. and similar to hypertensive urgency patients.

Conflict of Interest and Financial Status: Our study has

not been financed by an institution. In this study, there is no conflict of interest among the authors on any subject.

Ethical Approval: Ethical approval of this study was obtained from the local ethics committee Clinical Research Ethics Committee date of the decision: 01.07.2020, number: 2020-09).

Author Contributions: Study Conception and Design: CA, SB; Acquisition of Data: CA, SB; Analysis and Interpretation of Data: CA, SB; Drafting of Manuscript: CA, SB ; Critical Revision: CA, SB

CA: Canan Akman. SB: Serkan Bakirdogen

REFERENCES

1. Vallelonga F, Carbone F, Benedetto F, Airale L, Totaro S, Leone D et al. Accuracy of a Symptom-Based Approach to Identify Hypertensive Emergencies in the Emergency Department. *J. Clin. Med.* 2020 Jul 12;9(7):2201.
2. Muiesan ML, Salvetti M, Amadoro V, di Somma S, Perlini S, Semplicini A et al. An update on hypertensive emergencies and urgencies. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2015;16:372-382.
3. Wang Y, Hu J-W, Lv Y-B, Chu C, Wang K-K, Zheng W-L et al. The role of uric acid in hypertension of adolescents. *Prehypertension and Salt Sensitivity of Blood Pressure Med SciMonit* 2017;23:790-795.
4. Gois PHF, Souza ERM. Pharmacotherapy for hyperuricemia in hypertensive patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;13;4(4):CD008652.
5. Cho J, Kim C, Kang DR, Park JB. Hyperuricemia and uncontrolled hypertension in treated hypertensive patients. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(28):4177.
6. Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, Sánchez-Lozada LG, Kang DH, Ritz E. Uric acid and chronic kidney disease: which is causing which? *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(9):2221-2228.
7. Gür M, Yılmaz R, Demirbağ R, Seyfeli E, Özdoğru İ, Altıparmak Hİ et al. Relationship between elastic properties of the aorta and uric acid levels in newly diagnosed hypertensive patients. *Turk Soc Cardiol* 2006;34:223-229.
8. Mallat SG, Kattar SA, Tanius BY, Jurjus A. Hyperuricemia, Hypertension and Chronic Kidney Disease: an Emerhing Association. *Curr Hypertens Rep* 2016;18(10):74.
9. Davis JW, Almubarak M, Mukherjee A, McElwee SK, Leesar MA, Chartterjee A. Ischemic Evaluation in patients Presenting with Hypertensive Emergency/Urgency and Acute Systolic Heart Failure: Is Coronary Angiography Required for all? *Cardiovascular Revascularization Medicine* 2019;20(6):492-495.
10. Fushimi K, Shichiri M, Marumo F. Decreased fractional excretion of urate as an indicator of prerenal azotemia. *Am j Nephrol* 1990;10(6):489-494.
11. Macedo E, Mehta R. Prerenal azotemia in congestive heart failure. *Contributions to Nephrology* 2010;164:79-87.

Ani idiyopatik İşitme Kayıplarında Kombine Steroid Tedavisinin Etkinliği Prognostik Faktörlerle İlişkisi

The Effectiveness of Combined Steroid Therapy in Sudden Idiopathic Hearing Loss and Its Relationship with Prognostic Factors

Nagihan BİLAL¹, Mehmet Ali KARSAVUL¹, İsrail ORHAN¹, Saime SAĞIROĞLU¹, Muhammet Gazi YILDIZ¹,
İrfan KARA¹, Adem DOĞANER², Emine TEMİZ³

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

² Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

³ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Odyoloji birimi, Kahramanmaraş, Türkiye

Özet

Amaç: Çalışmamızda ani idiyopatik sensorinöral işitme kaybı (AİK) olanlarda belirlediğimiz prognostik faktörlerin ve kombine tedavilerin, intratimpanik steroid enjeksiyonu sonrası işitmedeki düzelme üzerindeki etkilerini araştırdık.

Gereç ve yöntemler: 2018-2019 yılları arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları kliniğinde AİK sebebiyle ayaktan veya yatarak tedavi alan, başka sağlık kuruluşunda tedavi almamış ve işitme kaybının başlangıcı ile tedaviye başlama arasında geçen süre 3 haftadan kısa olan 30 hasta retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya 17 kadın 13 erkek olmak üzere 30 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 46 idi. Hastaların iyileşme düzeyleri Siegel kriterlerine göre değerlendirildi ve %30'unda (n=9) tip 1 (tam düzelme), %10'unda (n=3) tip 2 (belirgin düzelme), %10'unda (n=3) tip 3 (hafif düzelme) ve %50'sinde (n=15) tip 4 (düzelme yok) olarak kaydedildi. Tip 1-4 iyileşme düzeyine sahip hasta grupları arasında travma dışındaki diğer komorbid durumların varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı. Buna ek olarak intratimpanik steroid enjeksiyonu ile kombine olarak verilen tedaviler arasında da işitme kazanımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Hasta grubumuzdaki öykü süreleri bir gün ile yirmi bir gün arasında değişmekteydi ve çalışmamızda şikayet ile tedaviye başlama arasında geçen süre beş günden kısa olanlarda iyileşme anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$).

Sonuçlar: Ani işitme kaybı; acil tanı konulup acil tedavi edilmesi gereken bir durumdur. Tedavi edilmediğinde kalıcı işitme kayıplarına, bireyin psikolojik, bilişsel, sosyal gelişimi üzerine olumsuz etkilere sebep olabilir. Çalışmamızda yalnızca intratimpanik steroid tedavisi ve kombine tedavilerin birbirine üstünlük göstermediği bulundu.

Anahtar kelimeler: Ani işitme kaybı, İntratimpanik steroid, Sistemik steroid

Abstract

Objectives: In our study, we investigated the effects of prognostic factors and combined therapies that we determined in patients with sudden hearing loss on hearing improvement after intratympanic steroid injection.

Materials and Methods: Between 2018 and 2019, 30 patients were examined retrospectively who received outpatient or inpatient treatment for idiopathic sudden sensorineural hearing loss (ISSNHL) in Kahramanmaraş Sütçü İmam University Research Hospital Ear Nose and Throat clinic and did not receive treatment in another healthcare institution and the period between the onset of hearing loss and starting treatment was less than 3 weeks.

Results: 30 patients, 17 female and 13 male, were included in our study. The mean age of the patients was 46. Recovery levels of patients were evaluated according to Siegel criteria and recorded as type 1 (complete improvement) in 30% (n = 9), type 2 (significant improvement) in 10% (n = 3), type 3 (mild improvement) in 10% (n = 3) and type 4 50% (n = 15) (no improvement). There was no significant difference between the patient groups with type 1-4 recovery in terms of the presence of comorbid conditions other than trauma. In addition, there was no statistically significant difference in terms of hearing gains between treatments given in combination with intratympanic steroid injection. The duration of the history of outpatient group ranged from one day to twenty-one days, and in our study, improvement was found to be significant in those with less than five days between complaints and starting treatment ($p < 0.05$).

Conclusions: Sudden hearing loss is a disease that requires immediate diagnosis and treatment. If left untreated, this can lead to permanent hearing loss and negative effects on the patient's psychological, cognitive, and social development. In our study, it was understood that only intratympanic steroid treatment and combined therapies did not show superiority to each other.

Keywords: Intratympanic steroid, Sudden hearing loss, Systemic steroid

Yazışma Adresi: Nagihan BİLAL, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim dalı, Kahramanmaraş, Türkiye
Telefon: +90 505 251 36 18, **Mail:** nagihanyazan@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla) : 0000-0002-2850-3481, 0000-0001-7685-3884, 0000-0002-9557-7050, 0000-0003-2608-7274, 0000-0002-1880-0685, 0000-0002-5033-7424, 0000-0002-0270-9350, 0000-0002-6988-0937

Geliş Tarihi: 25.01.2021

Kabul Tarihi: 09.02.2021

DOI: 10.17517/ksutfd.867224

GİRİŞ

Kemik yolu işitme eşiklerinde 3 gün içinde, ardışık en az 3 frekansta, en az 30 dB sensörinöral işitme kayıpları, ani işitme kaybı (AİK) olarak kabul edilir (1). Acil tanı konulup tedaviye başlanması gereken AİK'nın etyolojisinde enfeksiyonlar, vas-küler, otoimmün ve metabolik sebepler yatmasına rağmen çoğunluğu idiopatikdir (2). İntratimpanik steroid enjeksiyonu; çoğu zaman oral/sistemik steroid veya hiperbarik oksijen tedavisi ile birlikte kombine tedavi olarak uygulanmasına rağmen, bazı durumlarda tek başına da uygulanabilir (1).

Prognostik faktörler arasında başlangıçtaki işitme kaybının şiddeti, vertigo varlığı ve tedaviye başlama süreci en çok üzerinde durulan faktörlerdir (3-5). Vertigonun varlığı, alçalan tip odyogram, tedaviye geç başlama, başlangıçtaki işitme kaybının şiddetli olması kötü prognostik faktörler arasındadır. Özellikle ilk 10 gün içinde başlanılan tedavilerdeki başarı oranı on günden sonra tedavi başlanılanlara göre daha iyidir. Tinnitusun olması da iyi prognostik faktörler arasındadır (6).

Bu çalışma ile belirlediğimiz prognostik faktörlerin ve kombine tedavilerin, intratimpanik steroid enjeksiyonu sonrası işitmedeki düzelme üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmanın etik kurulu Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar etik kurulundan alınmıştır (Tarih:16/10/2019 protokol numarası:145). Çalışma retrospektif bir çalışmadır. Çalışmada daha önceki literatürlerde değerlendirilen komorbid hastalıklar tekrar gözden geçirilmiştir. AİK'yi etkileyen faktörler araştırılmıştır.

2018-2019 yılları arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz kliniğinde AİK sebebiyle ayaktan veya yatarak tedavi alan, başka sağlık kuruluşunda tedavi almamış ve işitme kaybının başlangıcı ile tedaviye başlama arasında geçen süre 3 haftadan kısa olan 30 hastanın tıbbi öyküsü, fizik muayene bulguları retrospektif olarak incelendi. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası saf ses odyometrik incelemede elde edilen işitme kaybı dereceleri Siegel kriterlerine göre gruplandırıldı (7). Saf ses odyometrik değerlendirme (AC 40 İnterakustik, Almanya) aynı odyolog veya odyometri ekibi tarafından yapıldı. Hastaların işitme eşikleri 250, 500, 1000, 2000, 4000, 8000 Hz frekanslarda kaydedildi.

Cinsiyet, yaş, işitme kaybının süresi, diyabet, hipertansiyon, anemi, hipotiroidi, böbrek yetmezliği, enfeksiyon varlığı, ototoksik ilaç öyküsü, santral patoloji, travma, ferritin ve D vitamini düzeyleri, eşlik eden tinnitus ve baş dönmesi şikayetlerinin iyileşme üzerindeki etkileri araştırıldı.

İşitme kaybına neden olabilecek iç kulak patolojileri (Menier hastalığı, otoimmün orta kulak hastalığı, Cogan sendromu, otosifiliz ... vb), orta kulak patolojileri (akut otitis media, kronik otitis media, otoskleroz), dış kulak yolu hastalıkları (dış kulak yolu osteom, otitis eksterna, ekzositoz ... vb) dışlama kriterleri arasında idi. Çalışmanın etik oanını Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alınmıştır (Tarih:16/10/2019 protokol numarası:145).

İstatistiksel analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılmayan değişkenlerde istatistik parametreleri Median (Birinci çeyrek-Üçüncü çeyrek) ile ifade edilmiştir. kategorik değişkenlerin frekans dağılımları arasındaki ilişki Ki-Kare test ve Fisher exact test ile incelenmiştir. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ olması kabul edilmiştir. Veriler IBM SPSS Statistics for Windows versiyon 22 (IBM SPSS for Windows version 22, IBM Corporation, Armonk, New York, United States) ile analiz edilmiştir.

SONUÇLAR

Çalışmaya 17 kadın 13 erkek olmak üzere 30 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 46 idi. İşitme kaybının başlamasından tedaviye başlanmasına kadar geçen sürelerinin ortalaması 16.9 gündü (en az 1 gün en fazla 21 gün). Tüm hastalara (n=30) intratimpanik steroid enjeksiyonu yapılmış olup hastaların %60'ına (n=19) sistemik steroid, %73.3'üne (n=23) pirasetam, %26.7'sine (n=8) aklovir, %90'ına (n=28) betahistin verildi. Hastaların %66.7'si (n=21) hiperbarik oksijen tedavisine yönlendirildi. Hastaların %23'ünde diyabet, %10'unda hipertansiyon, %3.3'ünde anemi, %6.7'sinde böbrek yetmezliği, %6.7'sinde hipotiroidi, %6.7'sinde enfeksiyon, %13.3'ünde travma öyküsü, %16.7'sinde düşük ferritin düzeyi, %20'sinde D vitamini eksikliği gibi komorbid durumlar mevcuttu. Hastaların %6.7'sinde işitme kaybına baş dönmesi, %76.7'sinde ise tinnitus eşlik etmekteydi. Hiçbir hastada (n=0) ototoksik ilaç kullanım öyküsü ve santral patoloji yoktu.

Hastaların tedavi öncesi saf ses odyometri ortalamaları sağ kulak hava yolu için 21 dB, sağ kulak kemik yolu için 12 dB, sol kulak hava yolu için 46.5 dB, sol kulak kemik yolu için 37.5dB idi.

Bir (%3.33) hastaya tek, 9 (%30) hastaya iki, 14 hastaya (%46.67) üç ve altı (%20) hastaya dört intratimpanik enjeksiyonla deksametazon 8 mg/2ml flakondan 0,3 ml yapıldı. Enjeksiyon aralıkları iki günde bir olarak ayarlandı.

Hastaların tedavi sonrası saf ses odyometri ortalamaları sağ kulak hava yolu için 20 dB, sağ kulak kemik yolu için 16 dB, sol kulak hava yolu için 38.5 dB, sol kulak kemik yolu için 28 dB idi.

Hastaların 15 (%50)'i en geç bir ay içerisinde iyileşirken, geri kalan yarısında hiç iyileşme gözlenmemiştir. Hastaların iyileşme düzeyleri Siegel kriterlerine göre değerlendirildi ve %30'unda (n=9) tip 1 (tam düzelme), %10'unda (n=3) tip 2 (belirgin düzelme), %10'unda (n=3) tip 3 (hafif düzelme) saptanırken %50'sinde (n=15) düzelme saptanmadı (tip 4-düzelme yok). Tip 1-4 iyileşme düzeyine sahip hasta grupları arasında travma dışındaki diğer komorbid durumların (Diyabet, hipertansiyon, anemi, ... düşük ferritin düzeyi gibi) varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Buna ek olarak intratimpanik steroid enjeksiyonu ile kombine olarak verilen sistemik steroid ($p=0.159$), pirasetam ($p=0.304$), aklovir ($p=0.714$), betahistin ($p=0.343$), hiperbarik oksijen ($p=0.284$) tedavileri arasında da işitme kazanımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 2).

Tablo 1. Komorbid faktörlerin Siegel kriterlerine göre değerlendirilmesi

		Siegel				P
		Tip 1 n (%)	Tip 2 n (%)	Tip 3 n (%)	Tip 4 n (%)	
Diyabet	Var	1(11.1%)	1(33.3%)	2(66.7%)	3(20.0%)	0.245
	Yok	8(88.9%)	2(66.7%)	1(33.3%)	12(80.0%)	
Hipertansiyon	Var	0 (0.0%)	1(33.3%)	1(33.3%)	1(6.7%)	0.186
	Yok	9(100%)	2(66.7%)	2(66.7%)	14(93.3%)	
Anemi	Var	0 (0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0.793
	Yok	9(100%)	3(100.0%)	3(100.0%)	14(93.3%)	
Hipotroidi	Var	1(11.1%)	0(0.0%)	1(33.3%)	0(0.0%)	0.172
	Yok	8(88.9%)	3(100.0%)	2(66.7%)	15(100.0%)	
Böbrek yetmezliği	Var	1(11.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0.870
	Yok	8(88.9%)	3(100.0%)	3(100.0%)	14(93.3%)	
Enfeksiyon varlığı	Var	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(13.3%)	0.543
	Yok	9(100.0%)	3(100.0%)	3(100.0%)	13(86.7%)	
Travma	Var	4(44.4%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0.013*
	Yok	5(55.6%)	3(100.0%)	3(100.0%)	15(100.0%)	
Ferritin düzeyi	Düşük	1(11.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	4(26.7%)	0.479
	Normal	8 (88.9%)	3(100.0%)	3(100.0%)	11(73.3%)	
D vitamini	Düşük	1(11.1%)	0(0.0%)	2(66.7%)	3(20.0%)	0.153
	Normal	8(88.9%)	3(100.0%)	1(33.3%)	12(80.0%)	
Vertigo	Var	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(13.3%)	0.543
	Yok	9(100.0%)	3(100.0%)	3(100.0%)	13(86.7%)	
Tinnitus	Var	6(66.7%)	2(66.7%)	2(66.7%)	13(86.7%)	0.642
	Yok	3(33.3%)	1(33.3%)	1(33.3%)	2(13.3%)	

* Ki-Kare testi; Exact test; $p < 0.05$; dağılımsal farklılık anlamlı

Tablo 2. Siegel kriterlerine göre iyileşme için kullanılan tedavilerin değerlendirilmesi

		Siegel				P
		Tip 1 n (%)	Tip 2 n (%)	Tip 3 n (%)	Tip 4 n (%)	
Sistemik kortikosteroid	Evet	7(77.8%)	1(33.3%)	3(100.0%)	7(46.7%)	0.159
	Hayır	2(22.2%)	2(66.7%)	0(0.0%)	8(53,3%)	
Piresetam	Evet	8(88.9%)	3(100.0%)	2(66.7%)	9(60.0%)	0.304
	Hayır	11(1.1%)	0(0.0%)	1(33.3%)	6(40.0%)	
Aklovir	Evet	33(3.3%)	0(0.0%)	1(33.3%)	4(26.7%)	0.714
	Hayır	6(66.7%)	3(100.0%)	2(66.7%)	11(73.3%)	
Betahistin HCL	Evet	9(100.0%)	3(100.0%)	3(100.0%)	12(80.0%)	0.343
	Hayır	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	3(20.0%)	
Hiperbarik Oksijen	Evet	4(44.4%)	2(66.7%)	3(100.0%)	11(73.3%)	0.284
	Hayır	5(55.6%)	1(33.3%)	0(0.0%)	4(26.7%)	

Ki-Kare testi; Exact test; $p < 0.05$

TARTIŞMA

Yapmış olduğumuz çalışmada diyabet, hipertansiyon, anemi, böbrek yetmezliği, hipotiroidi, sistemik enfeksiyon, düşük ferritin düzeyleri, D vitamini eksikliği gibi komorbid hastalıkların iyileşme üzerine anlamlı etkisi olmadığını gösterdik ($p>0,05$). Ayrıca, çeşitli raporlara göre, ileri yaş, hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi kötü prognostik faktörler olup bu faktörlerin iyileşme üzerindeki gerçek etkisi konusunda halen fikir birliğine varılamamıştır (9).

Kliniğimizde intratimpanik enjeksiyonlarda deksame-tazon 8 mg/2 ml ampul kullanıldı ve 2 günde 1 dental iğne ile toplam 5 kez uygulandı. Yapılan bir hayvan çalışmasında topikal metilprednizolonun; koklear sıvılarda birikiminin hem diğer topikal steroidlerden hem de sistemik steroidlerden daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır (10). Son zamanlarda yapılan randomize kontrollü bir klinik çalışmada her gün üç kez kortikosteroid uygulaması, intratimpanik steroid tedavisinin, AİK'nın ilk tedavisinde, sistemik steroid tedavisinin güvenli bir alternatifi olduğu gösterilmiştir (11). Chou ve ark. ise günlük enjeksiyonun, haftada iki defadan daha iyi olduğunu bildirmiştir (12). Amerikan Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Akademisi (AAO-HNS) kılavuzları, dar bir spinal iğne kullanarak solüsyonun orta kulağa enjekte edilmesini tavsiye etseler de, birden fazla enjeksiyon planlıyorsa ventilasyon tüpü kullanılarak tedaviye devam etmeyi önerirler (13).

Ani işitme kaybına hastalarımızın ikisinde baş dönmesi, 23'ünde tinnitus şikayeti de eşlik etmekteydi ve bu faktörlerin iyileşme üzerine anlamlı etkisi yoktu ($p>0,05$). Pek çok çalışmada vertigonun iyileşme üzerine etkisi araştırılmıştır. Vertigo'nun varlığının iç kulak hasarı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir ve kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir (14). Wu ve ark. intratimpanik steroid grubu ile intratimpanik salin kontrol grubu arasında kulak çınlaması veya baş dönmesi açısından bir fark bulamamışlardır (15). Kaplan ve ark. vertigonun iyileşme oranları açısından kötü prognostik gösterge olduğunu bildirmişlerdir. Ancak bazı yazarlar tinnitus ile AİK arasında düzelleme oranları açısından anlamlı bir ilişki bulunmadığı bildirmiştir (16).

Hasta grubumuzdaki öykü süreleri bir gün ile yirmi bir gün arasında değişmekteydi ve çalışmamızda şikayet ile tedaviye başlama arasında geçen süre beş günden kısa olanlarda iyileşme anlamlı derecede fazla bulundu ($p<0,05$). Attanasio ve ark. ortalama olarak, işitme kaybının başlamasından intratimpanik steroid uygulamasının başlangıcına kadar olan her bir gün gecikmenin başarı olasılığını %2-3 oranında azalttığını göstermiştir (17). Tanıdan sonraki ilk hafta içinde oral tedaviye intratimpanik steroid enjeksiyonlarının eklenmesi AİK'in primer tedavisinde oldukça faydalı olup literatür bilgisi de bu yaklaşımı desteklemektedir (18).

Çalışma grubumuzdaki hastalarımızın yarısında ($n=15$) iyileşme gözlenirken, diğer yarısında ($n=15$) hiç iyileşme gözlenmedi. Bununla birlikte 12 hastaya yalnızca intratim-

panik tedavi uygulandı. 18 hastaya İT+sistemik steroid ile, 7 hastaya da İT+hiperbarik oksijen ile kombine tedavi uygulandı. Bu tedavilerin yanında 22 hastaya pirasetam, 8 hastaya aklovir, 27 hastaya betahistin de verildi. Uygulanan tedaviler arasında işitme kazanımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Uzun yıllardan beri, sistemik steroid tedavisi AİK tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (19). Son zamanlarda, AİK'da intratimpanik steroid uygulamasının etkisi üzerine yayınlanan çeşitli raporlar ve meta-analizler her iki rejimin birleştirilmesini önermektedir (19). Han ve ark. kombinasyon tedavisinin (kombine intratimpanik ve sistemik steroidlerin kullanımı) AİK için primer tedavi olarak sistemik steroid tedavisiyle etkinliğini karşılaştırmış olup, kombine tedavinin, yalnızca sistemik tedaviye kıyasla AİK'nin birincil tedavisi olarak belirli bir fayda sağladığını ortaya koymuşlardır (20). Buna karşın 2017 yılında 112 hasta üzerinde randomize, üçlü kör, kontrollü bir çalışmada, 32'si intratimpanik kortikosteroid, 45'i sistemik kortikosteroid ve 35'i ikisinin bir kombinasyonu şeklinde verildiği çalışmada üç tedavi yaklaşımı arasında işitme iyileşmesinde farklılık bulunmamıştır (21). Naiboğlu ve ark. AİK hastalarında, sistemik steroid ve hiperbarik oksijen tedavisine intratimpanik steroid tedavisi eklendiğinde daha iyi sonuçlar alınabileceğini öne sürmektedir (22).

Biz çalışmamızda yalnızca intratimpanik steroid tedavisi ve kombine tedavilerin birbirine üstünlük göstermediğini bulduk. Bu nedenle ani işitme kaybında intratimpanik tedavinin etkinliğini değerlendirmek için daha geniş hasta grupları içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ani işitme kaybı; acil tanı konulup acil tedavi edilmesi gereken bir durumdur. Tedavi edilmediğinde kalıcı işitme kayıplarına, bireyin psikolojik, bilişsel, sosyal gelişimi üzerine olumsuz etkilere sebep olabilir. Çalışmamızda sadece intratimpanik steroid tedavisi alanların iyileşme düzeylerinin kombine tedavilerin iyileşme düzeyi arasında belirgin bir fark gösterilemedi. Diğer çalışmalara ek olarak travmanın iyileşme üzerine pozitif etkisinin olduğu tespit edildi.

Teşekkür

Odyometrik incelemeleri yapan odyoloji biriminde çalışan odyometri teknikeri Kenan Turna, odyometri teknikeri Büşra Üçgöz'e teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı: Çalışma da finansal kaynak kullanılmamıştır. Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Etik Onam: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar etik kurulundan alınmıştır (Tarih:16/10/2019 protokol numarası:145).

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Çalışmanın yazılması, dizayn, veri toplama: NB, MAK, SS, İK, MGY

İstatistiksel analiz: AD

KAYNAKLAR

1. National Institute on Deafness and Other Communication Disorders. NIDCD Fact Sheet: Sudden Deafness. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 2018.
2. O'Malley MR, Haynes DS. Sudden hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am* 2008;41:633-649.
3. Çelik O, Gök Ü, Yalçın S, Yanık H, Hançer A, Kaygusuz S ve ark. Ani işitme kayıplı hastalarımızın retrospektif analizi. *KBB İhtisas Dergisi* 1997;4(1):39-42.
4. İnanlı S, Polat Ş, Tutkun A, Batman Ç, Üneri C, Şehitoğlu MA. Ani işitme kayıplı olgularımızda tedavi ve prognozun retrospektif analizi. *Türk Otolaringoloji Arşivi* 2002;40(3):196-200.
5. Kaplan Y, Ülkümen B, Kanlıkama M. Ani işitme kaybında prognostik faktörlerin değerlendirilmesi. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 2012;23:84-90.
6. Moskowitz D, Lee KJ, Smith HW. Steroid use in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 1984;94(5):664-666.
7. Siegel LG. The treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am*. 1975;8:467-473.
8. Tezer MS, Baran Y, Erdur Ö, Ata N, Arslanhan M. Comparison of systemic, Intratympanic and Combination Therapy of the steroids for the treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2013;33(2):353-359.
9. Park HM, Jung SW, Rhee CK. Vestibular diagnosis as prognostic indicator in sudden hearing loss with vertigo. *Acta Otolaryngol Suppl* 2001;545:80-83.
10. Parnes LS, Sun AH, Freeman DJ. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application. *Laryngoscope*. 1999;109:1-17.
11. Kang WS, Yang CJ, Shim M, Song CI, Kim TS, Lim HW et al. Prognostic factors for recovery from sudden sensorineural hearing loss: a retrospective study. *J Audiol Otol*. 2017;21:9-15.
12. Chou YF, Chen PR, Kuo IJ, Yu SH, Wen YH, Wu HP et al. Comparison of intermittent intratympanic steroid injection and near-continual transtympanic steroid perfusion as salvage treatments for sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 2013;123:2264-2269.
13. Stachler RJ, Chandrasekhar SS, Archer SM, Rosenfeld RM, Schwartz SR, Barrs DM et al. Clinical practice guideline: Sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;146:1-35.
14. Edizer DT, Çelebi Ö, Hamit B, Baki A, Yiğit Ö. Recovery of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *J Int Adv Otol*. 2015;11:122-126.
15. Wu HP, Chou YF, Yu SH, Wang CP, Hsu CJ, Chen PR. Intratympanic steroid injections as a salvage treatment for sudden sensorineural hearing loss: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Otol Neurotol* 2011;32:774-779.
16. Kaplan Y, Ülkümen B, Kanlıkama M. Evaluation of prognostic factors in sudden hearing loss. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 2012;23:84-90.
17. Attanasio G, Covelli E, Cagnoni L, Masci E, Rosati D, Porto ED et al. Does age influence the success of intra-tympanic steroid treatment in idiopathic sudden deafness? *Acta Otolaryngol*. 2015;135:969-973.
18. Battaglia A, Lualhati A, Lin H, Burchette R, Cueva R. A prospective multi-centered study of the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss with combination therapy versus high-dose prednisone alone: a 139 patient follow-up. *Otol Neurotol*. 2014;35:1091-1098.
19. Rauch SD. Intratympanic steroids for sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am*. 2004;37:1061-1074.
20. Han X, Yin X, Du X, Sun C. Combined intratympanic and systemic use of steroids as a first-line treatment for sudden sensorineural hearing loss: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Otol Neurotol*. 2017;38:487-495.
21. Ashtia MK, Firouzi F, Bastaninejad S, Dabiri S, Nasirmohtram S, Saeedi N. Efficacy of systemic and intratympanic corticosteroid combination therapy versus intratympanic or systemic therapy in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a randomized controlled trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018 Jan;275(1):89-97.
22. Naiboğlu B, Külekçi S, Sürmeli M, Verim A, Kalaycik Ertugay Ç, İhvan Ö et al. Efficacy of multimodality approach to sudden hearing loss. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg*. 2015;25:77-81.

Investigating The Effect of Nutritional Status of Primary School Children on Their Physical Development and School Performance

İlköğretim Çocuklarının Beslenme Durumunun Fiziksel Gelişim ve Okul Performansı Üzerine Etkisinin Araştırılması

Ferhan MANTAR¹, Ali GOZUKUCUK², Busra YILMAZ³, Yavuz FURUNCUOGLU⁴

¹ Bahcesehir University Department of Nutrition and Dietetics, Endocrinology and Metabolism, Istanbul, Turkey

² Hisar Intercontinental Hospital, Department of Pediatric Surgery, Istanbul, Turkey Dogus University, Istanbul, Turkey

³ Bahcesehir University, Department of Nutrition and Dietetics, Istanbul, Turkey

⁴ Bahcesehir University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Istanbul, Turkey

ÖZET

Amaç: Çocuklarda büyüme ve gelişme için sağlıklı, düzenli ve doğru beslenmenin şart olduğu birçok çalışmada kanıtlanmış bir gerçektir. Bu durumu etkileyen faktörler; sosyo-ekonomik koşullar, anne sütü alımı, besin bileşenlerinin oranı ve yemek alışkanlıkları gibi daha birçok faktördür. Anne sütünün alım süresi bu etkileşim içinde gerçekleşir. Bu çalışmada amacımız Ankara ve İstanbul illerindeki yaklaşık 300 öğrencide, 7-10 yaş grubundaki devlet ve özel okullardaki çocukların beslenme sıklığını antropometrik ölçümlerle karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada anket verileri, araştırmaya katılan çocuklardan ebeveynleri ve öğretmenleri gözetiminde toplanmıştır. Araştırmacı tarafından çocukların, okuldaki revirin ve hemşirelerin antropometrik ölçümleri uygun koşullarda okul gözetiminde yapıldı. Öğretmenlerin kontrolü ile en yüksek ortalamasına sahip beş öğrenci, düşük başarı düzeyine sahip son beş öğrenci belirlendi.

Bulgular ve Sonuç: Özel okullardaki çocukların ağırlık ve boy persantil eğrileri devlet okullarına göre anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Bunun nedeni, gelişmekte olan ülkelerde sosyoekonomik düzey yükseldikçe sağlıklı beslenme oranlarının ters orantılı olmasıdır. Okul türleri ve vücut kitle indeksleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Ayrıca anne sütü ile ilişkisi de araştırılmış ve anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bunun sebebinin örneklem numune sayısının artırılması gerektiği düşünülmektedir. Bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Beslenme, Antropometrik ölçümler, Çocuklarda obezite

Abstract

Objective: It is a proven fact in many studies that healthy, regular and proper nutrition is essential for growth and development in children. The factors affecting this situation are the socio-economic conditions, intake of breast milk, the ratio of nutrient components, and many other factors such as meal patterns. The duration intake of breast milk takes place within this interaction. The aim of the study is to compare the frequency of nutrition with the anthropometric measurements of children in public and private schools between 7-10 age group in approximately 300 students in the provinces of Ankara and Istanbul.

Material and Methods: In this study survey data were collected from the children attending the research under the supervision of their parents and teachers. In addition, the anthropometric measurements of the children, the infirmary in the school and the nursing staff under the supervision of the school and the appropriate conditions were made by the researcher. With the control of the teachers, five students with the highest grade point average and the last five students with lower levels of achievement were identified.

Results and Conclusion: Weight and height percentile curves of children in private schools were found to be significantly different when compared to those in public schools. The reason for this is that as the socioeconomic level increases in developing countries, the proportion of healthy eating ratios is inversely proportional. No significant difference was found between school types and body mass indexes. In addition, the relationship with breast milk was also investigated and no significant difference was found. It is considered that the reason for this is that the number of samples should be increased and further studies are needed.

Keywords: Anthropometric measurement, Nutrition, Pediatric obesity

Yazışma Adresi: Ali GOZUKUCUK, Hisar Intercontinental Hastanesi, Saray Mah. Siteyolu Cad.No.7-9 34768, Ümraniye, İstanbul, Türkiye

Telefon: +90 216 524 13 00, **Mail:** agozukucuk@dogus.edu.tr

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0001-9923-7435, 0000-0002-4714-0727, 0000-0002-0343-5785, 0000-0002-6716-5577

Geliş Tarihi: 05.11.2020

Kabul Tarihi: 19.02.2021

DOI: 10.17517/ksutfd.821825

INTRODUCTION

Proper nutrition is necessary in all periods of life starting from the fetal period into the old age. It has also been scientifically proven that maintaining a proper and balanced diet during childhood has a positive impact both on growth and development and on future health. If a proper and balanced diet is not maintained during development, it is possible for various diseases to develop through adulthood (1). Daily energy requirement of school-age children depend on their growth, development and how much they play.

Whether an individual is breastfed from the moment he/she is born and nutrition habits of the family, and socio-economic and demographic characteristics have a major impact on an individual's overall health. Rapid growth and development of children and adolescents require them to consume more energy (2). There is a great deal of interest in the relationship between health behaviours and school performance (3). A healthy diet is an important factor in a child's development as well as having a major impact on school performance. In addition, studies have found that children that are disadvantaged in terms of socioeconomic status and educational and social differences have a poorer school performance (4). Studies have shown that irregular eating behaviours, skipping meals, not opting for healthy eating options and tendency to consume packaged food have an adverse impact on school performance and psychological development (5).

Anthropometric measurements are of great importance to analyse the growth and development of a person and the amount of lean tissue and fat tissue in the body. Measurements such as body weight, height, upper middle arm circumference, head circumference, waist circumference, hip circumference, skinfold thickness are commonly used methods. When performed regularly, anthropometric measurements offer a lot of information about a person's nutrition and development (6).

The purpose of this study was to identify nutritional patterns of primary school children and compare their growth and development based on anthropometric measurements.

MATERIALS AND METHODS

The study was conducted in two different schools in Ankara and Istanbul in the months of April and May of 2018. The study data were collected using a questionnaire developed to identify socioeconomic and demographic details and nutrition patterns of participants (Annex 1- Survey form). Students, who were studying in identified schools, were visited one by one in their classrooms and the questionnaire and the consent form were distributed (Annex 2- Questionnaire and consent form) including the contact information of the researcher for families' use. Weight and height of students in the study were measured using a scale and a tape measure by a dietician. For ease of measurement, necessary equipment was assembled at each school and each student was measured using the same scale and tape measure. While measuring height, student were told to maintain an upright position lo-

oking straight ahead, the feet are shoulder-width apart, the heels are touching the wall, it was made sure that the upper points of the ears and outer corners of the eyes were parallel to the ground. Weight was measured using a digital scale with 100 grams sensitivity and an upper weight limit of 160 kg (Tefal, Premiss).

Finally, teachers were asked to pick the 5 most and 5 least successful students taking into consideration their observations, attendance, attention and interest. The remainder of the class was considered to have a normal success level.

Students were divided into two age groups: ages 7 and 8 and ages 9 and 10. Duration of breast milk intake was divided into four categories: 0 to 5 months, 6 to 17 months, 18 to 24 months and 24 months and over. Meal regularity was divided into three categories: "always regular", "mostly regular" and "sometimes regular."

Monthly income levels (based on the current minimum wage) were divided into four groups: low, lower middle, upper middle and high.

In terms of the body mass index (BMI) grouping, those with a BMI of 13 to 15 (falling between the 5th and 25th percentile) were considered under developed, those with a BMI of 15 to 19 (falling between the 25th and 85th percentile) were considered normal, and those with a BMI of 19 and over (falling on the 95th percentile and above) were considered overweight/obese.

For food groups, the meat group included red meat, white meat, fish and eggs. Packaged food included baked goods, pastry, cake, chocolate, chips, and bouillon cubes. Dairy included milk, cheese, yoghurt, and ayran and milk was also included as a separate option.

The study was kicked off after receiving a questionnaire permit from Istanbul and Ankara Provincial National Education Directorates on May 14, 2018 and the approval of the Ethics Committee of Bahcesehir University on May 15, 2018 with approval number: 06/10.

Statistical Analysis

Data collected from the questionnaire were analysed using "IBM SPSS Statistics 22 Software" with a confidence level of 95%. For data comparison, three variables (type of school, BMI and school performance) were analysed using the chi-square test. Chi-square is a test technique that examines the relationship between two qualitative variables.

RESULTS

In this study, 48.3% of the participants were third year students and 51.7% were fourth year students. 50.3% of the participants are boys and 49.7% are girls. 39.3% of the participants are 7 and 8 years old and 60.7% are 9 and 10 years old. 42% of the participants attend private schools and 85% attend public schools. In terms of the socioeconomic level of participating students, the majority of the high-level income students (75.8%) attends private school while the majority of the low-income students (97.5%) attends public school.

In terms of the occupation of mothers, the majority of those whose mother is a housewife attends public school (70.5%) while the majority of those whose mother is a public servant attends private school (72.2%). It was found that 6.4% of the students were not breastfed while 93.6% were. 11.7% of the students were breastfed for 0 to 5 months, 33.3% for 6 to 17 months, 21.3% for 18 to 24 months, and 21.7% for 24 months or more. No significant difference was found between school performance and duration of breast milk intake. Similarly, no significant difference was found between duration of breast milk intake and body mass index. BMI percentages were grouped based on the percentile chart. According to the table, 16% of the BMI curves fell between the 13th and 15th percentiles, 56.3% between the 15th and 19th percentiles while 27.7% on the 19th percentile and above (Table 1).

Table 1. Height, weight and BMI values of the subjects

	n	%
Height		
<120 cm	3	%1.0
120 -130 cm	80	%26.7
130-140 cm	149	%49.7
>140 cm	68	%22.7
Weight		
<20 kg	1	%0.3
20-25 kg	63	%21.0
25-32 kg	153	%51.0
>33 kg	83	%27.7
BMI		
13-15	48	%16.0
15-19	169	%56.3
>19	83	%27.7

There was not any significant difference between the variables of monthly income and body mass index (weight/height²). Thirty percent of those with a low income were underweight, with 42% of them having a normal body mass

index, and 27.5% of them being overweight and slightly overweight. As for lower mid-income level, 13% of them were underweight, with 64.2% having a normal weight, and 22% being overweight or slightly overweight. As for mid-income level, 12.5% of them were underweight, with 53.4% having a normal weight, and 34.1% being overweight and slightly overweight. As for high-income level, 15.4% of them were underweight, with 58.2% having a normal weight, and 26.4% being overweight and slightly overweight. There was no significant difference between BMI and consumption of packaged food. A significant difference was found between meat consumption frequency and type of schools ($p<0.05$). According to the table, the majority of those who consume meat on a daily basis (67%) and those who consume it at least 3-4 times a week (50.7%) are private school students while the majority of those who consume it at least once or twice a week (63.4%) and those who consume it every two weeks or never (85.7%) are public school students (Table 2).

A significant difference ($p<0.05$) was found between school types and fat consumption frequency. Students of private schools consume olive oil and butter more often than students of public schools do. The majority of public school students consume sunflower oil and fried food more often than students of private schools.

There was a significant difference between height and type of school ($p<0.05$). Most of the tall students (54.4%) go to a private school while most of the short and stunted students (68.8%) tend to go to a public school. There was a significant difference between weight and type of school ($p<0.05$). Most of the underweight students (20 to 25 kg) go to a public school while most of the overweight (33 kg and above) students (50.6) go to a public school. However, there was no significant difference among their BMI scores ($p>0.05$). There was no significant difference between breakfast & lunch and school performance ($p>0.05$). However, there was a significant difference between dinner and school performance ($p<0.05$). One can argue that children with a regular dinner time tend to be more successful.

Table 2. Private-public schools and parents' profession

		School type				Chi-Square	p
		Private school		State school			
		n	%	n	%		
Mother Profession	Housewife	54	29.5	129	70.5	34.757	0.000
	Officer	39	72.2	15	27.8		
	Self-employment	33	52.4	30	47.6		
	Officer	32	57.1	24	42.9	5.626	0.018
	Self-employment	94	38.7	149	61.3		

DISCUSSION

The most common methods adopted to assess nutritional state are anthropometric measurements such as weight and height, and food record, biochemical tests, medical history and cognitive data. Anthropometric measurements are based on height, body weight, BMI (body mass index (kg/m²)), waist/hip ratio, waist circumference, skinfold thickness (7). As for BMI scores of the participants, 56.3% of them had their BMI within the normal range between 5th and 85th percentile. 27.7% of them were over 95th percentile, being overweight.

The reports suggest that obesity grows two times more in developing countries, and improvements in standards of living based on growth of income bring about disorders in nutritional behaviours (8). Another study over this subject has proven that obesity grows faster in developing countries where purchasing power increases (9). The comparison of the aforementioned studies to ours revealed an opposite version of their arguments. One can infer from the results of mother's occupation that the sociocultural level is higher in private school children than it is in public school children. Our study revealed a significant variable between diversity among schools and occupations of parents (Table 2). One can argue that this results from the fact that mothers of private school children have a higher sociocultural level than that of public school children. The statistical results of our study suggested that high-income people tend to have a higher meat consumption and weekly protein intake than low-income people (Table 3). However, their purchasing power for healthy oil/butter consumption was higher.

One can argue that poor and poorly-educated people have the highest rate of obesity (10). Our study revealed results that corroborate the results of the aforementioned studies. The results are affected by low-income people's lack of affordability for high-priced organic and healthy food and poor education.

According to a study jointly conducted by Hacettepe University and the Ministry of Health in 2010, the frequency of obesity between the ages of 0 and 5 was 8.5% (10.1% for boys and 6.8 for girls) and 8.2% between the ages of 6 and 18 (9.1 for boys and 7.3 for girls) (11). The latest figures of the National Center for Health Statistics (NCHS) suggest that one out of five children in the United States is overweight (12). In addition, the obesity rate was 15.4% on average in European Union (EU) based on the latest figures out of European Union (EU) for the year 2014. Malta ranked first, with 25.2% among the selected EU countries. It was followed by Latvia (20.8%), Hungary (20.6%) and Turkey (19.9%). Our study revealed that 27.7% of 300 children met the criteria of obesity. Based on the results, one can argue that obesity exponentially grows in Turkey as it does around the world. A study by Hacettepe back in 2010 reported that the obesity rate was 8.5% while a study that covered EU countries in 2014 reported that it was 19.9. Our study revealed that the rate goes up to 27.7% (2018).

Another result of our study is that unhealthy food (margarine, mayonnaise etc.) adversely affects performance. Those who consume such food in little quantity tended to be more successful than those who consume it often. There is

Table 3. School type and meat consumption

		Private school		State school		Chi-Square	p
		n	%	n	%		
Meat Consumption	Everyday	29	67.8	61	32.2	10.51	0.033
	5-6 times per week	34	50.7	35	49.3		
	3-4 times per week	47	50.5	46	49.5		
	1-2 times per week	15	36.6	26	63.4		
	In 15 days A / None	1	14.3	6	85.7		

Table 4. Breast milk intake and BMI analysis, success of breast milk and examination of BMI

		How many months did he take breast milk?										p
		0-6 months		6-18 months		18-24 months		24 and over		No Getting		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Success Status	Successful	10	10.0	25	25.0	27	27.0	35	35.0	3	3.0	0.149
	Middle	19	13.1	52	35.9	30	20.7	35	24.1	9	6.2	
BMI	13-15	4	8.3	14	29.2	11	22.9	16	33.3	3	6.3	0.214
	15-19	16	9.5	64	37.9	37	21.9	42	24.9	10	5.9	
	19 and over	17	20.5	22	26.5	16	19.3	25	30.1	3	3.6	

BMI:Body Mass Index

no specific domestic and international study over the comparison of packaged and unhealthy food consumption and performance.

Breast milk intake is another factor studied for its effect on body mass index. There are studies that report breast milk intake affects obesity. As a result, the Table 4 which displays other variables of breast milk as a part of our study, revealed no significant difference between breast milk and body mass index, and breast milk and performance. Another study reported that the risk of being overweight or obese was respectively 30% and 40% higher in children breastfed for no less than 6 months (13). Our study did not reveal any significant difference between breast milk and body mass index.

There have always been studies over the correlation between breakfast consumption and body mass index, and their results prove that there is a significant correlation between the two. Our study did not reveal any significant difference between breakfast and BMI. We are of the opinion that is because 72% of the children chose the option of having breakfast on a regular basis. Mandatory breakfast sessions of private schools bring parents to a definitive conclusion that their children have breakfast whereas children are never supervised to see if they actually have breakfast. However, a study revealed a significant difference between regular dietary habits and BMI. Those who have breakfast and dinner on a regular basis with their family tend to have a rather normal body mass index later on compared to those who do not (14). A study released in the journal of the American Dietetic Association over 3275 New Zealander children aged 5 to 14 reported a statistically significant difference between regular breakfast and BMI ($p=0.02$). In addition, it was reported that people who have breakfast on a regular basis consume unhealthy food less often (15). In addition to the studies, breakfast has to do with daily macro and micro food intake, body mass index and lifestyle. Additionally, breakfast is commonly promoted by public health bodies to improve cognitive functions and academic performance (16).

As a conclusion obesity is directly related to the food and beverage habits during the childhood. The advertisements of packaged food may be broadcasted after the sleeping time of children in order to decrease the consumption of packaged food. In addition, more deliberate recommendations on how to prepare lunch box for school could be provided to parents. In the study where the nutritional status, socioeconomic level and success level of students have been examined, some suggestions are presented. A database for similar studies to be conducted in the future should be established and more comprehensive studies are required in this field.

Ethical statement: The study was kicked off after receiving a questionnaire permit from Istanbul and Ankara Provincial National Education Directorates the approval of the Ethics Committee of Bahcesehir University on May 15, 2018 with approval number: 06/10.

Conflict of interest: None of the authors have any conflicts of interest to disclose.

Financial disclosures: None of the authors have any financial disclosures.

Author contributions: Idea/Concept: FM,BY,AG,YF; Design: FM,BY,AG,FT; Data Collection: FM,BY; Analysis: FM,BY,AG,FT, Literature review/Article writing FM,BY,AG,FT

REFERENCES

1. Virginia A. Stallings, Carol West Suitor, Christine L. Taylor, Editors. School meals: Building blocks for healthy children. National Academies Press. 1st edition. 2010;62-63.
2. Karaçor S, Tuncer T, Bulduklü Y. Çocuklarda obezite artışı ile yiyecek ve içecek reklamları arasındaki ilişki. Pesa Uluslararası Sosyal Araştırmalar Dergisi 2018;4(1):134-141.
3. Curcio G, Ferrara M, De Gennaro L. Sleep loss, learning capacity and academic performance. Sleep Medicine Reviews 2006;10(5):323-337.
4. Case A, Fertig A, Paxson C. The lasting impact of childhood health and circumstance. Journal of Health Economics 2006;24(2):365-389.
5. Rampersaud GC, Pereira MA, Girard BL, Adams J, Metz JD. Breakfast habits, nutritional status, body weight, and academic performance in children and adolescents. Journal of the American Dietetic Association 2005;105(5):743-760.
6. Pekcan G. Beslenme durumunun saptanması. Diyet el kitabı. Ankara: Hatipoglu Yayınevi. 2008;67-141.
7. Mark A. Sperling, Nutritional Disorders: Integration of Energy Metabolism and Its Disorders in Childhood. M. Sperling, Mark A. Pediatric Endocrinology, 12136. Michigan, Saunders, 1996;552-553.
8. Cecchini M, Sassi F, Lauer JA, Lee YY, Guajardo-Barron V, Chisholm D. Tackling of unhealthy diets, physical inactivity, and obesity: health effects and cost-effectiveness. The Lancet 2010;376(9754):1775-1784.
9. Besler HT, Meseri R, Küçükerdönmez Ö, Şahin H, Çiçek B, Güneş E, et al. Implementation of a "balanced nutrition education program" among primary school children in Turkey. Nutrition 2018;55:18-21.
10. Drewnowski A, Specter SE. Poverty and obesity: the role of energy density and energy costs. The American Journal of Clinical Nutrition 2004;79(1):6-16.
11. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010: Beslenme durumu ve alışkanlıklarının değerlendirilmesi sonuç raporu. Ankara
12. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. Jama 2014;311(8):806-814.
13. Von Kries R, Koletzko B, Sauerwald T, Von Mutius E, Barnert D, Grunert V et.al. Breast feeding and obesity: cross sectional study. BMJ 1999;319(7203):147-150.
14. Gingras V, Rifas-Shiman S, Taveras EM, Oken E, Hivert MF. Dietary behaviors throughout childhood are associated with

body mass index and estimated insulin resistance in adolescence—a longitudinal study. *Diabetes* 2018;67 (Supplement 1).

15. Utter, J, Scragg, R, Mhurchu, CN, & Schaaf, D. At-home breakfast consumption among New Zealand children: associations with body mass index and related nutrition behaviors. *Journal of the American Dietetic Association* 2007;107(4):570-576.
16. Hoyland A, Dye L, & Lawton CL. A systematic review of the effect of breakfast on the cognitive performance of children and adolescents. *Nutrition Research Reviews* 2009;22(2):220-243.

An Evaluation of Central Corneal Epithelial Thickness and Central Corneal Thickness Determined On Optic Coherence Tomography Before and After Applanation Tonometry

Optik Koherans Tomografi ile Tespit Edilen Santral Korneal Epitelyal Kalınlık ve Santral Korneal Kalınlığın Aplanasyon Tonometrisi Öncesi ve Sonrası Değerlendirilmesi

Fatih Cem GUL, Sabiha Gungor KOBAT

¹ Elazığ City Hospital, Ophthalmology Clinic, Elazığ, Turkey

Özet

Amaç: Goldman aplanasyon tonometrisi ölçümlerinden sonra santral korneal epitelyal kalınlıkta ve santral korneal kalınlıkta oluşan değişimleri optik koherans tomografi kullanarak saptamak

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamıza kliniğimize rutin oftalmolojik muayene için başvuran 25 hasta dahil edildi. Hastaların tonometri ile ölçümleri yapılmadan önce Optik Koherans Tomografi (OKT) cihazı ile santral epitel kalınlığı ve santral korneal kalınlık değerleri tespit edildi. Ardından Goldman aplanasyon tonometrisi ile göz içi basıncı ölçüldü ve hastaların OKT cihazı ile korneal ölçümleri tekrarlandı. OKT ve tonometri ile yapılan tüm ölçümler aynı kişi tarafından yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların on sekizi erkek, yedisi kadındı. Hastaların yaş ortalamaları 36.6 idi (maksimum 55, minimum 17). Hastaların aplanasyon tonometrisi ölçümü öncesi ortalama epitelyal korneal kalınlığı 52.58 mikron iken, ölçüm sonrası değerleri 52.02 mikrondu ($p=0.059$). Hastaların ölçüm öncesi santral korneal kalınlıkları ortalama 530.96 mikron iken ölçüm sonrası bu değer 529.88 mikrondu ($p>0.05$). Her iki ölçümde de istatistiksel olarak anlamlı sonuç tespit edemedik. Santral korneal epitelyal kalınlık değerleri istatistiksel olarak anlamlı çıkmaya da, korneal epitelyal kalınlıkta tonometri sonrası değişiklik olduğu görülmektedir ($p=0.059$).

Sonuç: Çalışmamızda santral korneal epitelyal kalınlık ve santral kornea kalınlığı ölçümlerinde istatistiksel olarak herhangi bir farklılık saptamadık. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olması da sonuçlar arasında bulduğumuz kalınlık farkı hastaların epitel hücrelerinde işlem sonucu deskuamasyon olduğuna işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Santral epitelyal kalınlık, Santral korneal kalınlık, Optik koherans tomografi, Tonometri

Abstract

Objective: To determine the changes in corneal epithelial thickness and central corneal thickness using optic coherence tomography taken after Goldmann applanation tonometry measurements.

Material and Methods: The study included 25 patients who presented at our clinic for routine ophthalmological examination. Before taking Goldmann applanation tonometry measurements of the patients, epithelial corneal thickness and central corneal thickness values were determined using optic coherence tomography (OCT). The intraocular pressure (IOP) was measured with tonometry and then the corneal OCT measurements were repeated. All the OCT and tonometry measurements were taken by the same clinician.

Results: Evaluation was made of 25 patients comprising 18 males and 7 females with a mean age of 36.6 years (range, 17-55 years). The mean epithelial corneal thickness was 52.58 microns before the applanation tonometry measurement, and 52.02 microns after the tonometry ($p=0.059$). Central corneal thickness was measured as mean 530.96 microns before tonometry and 529.88 microns after ($p>0.05$). No statistically significant difference was determined in the changes of both measurements. Following tonometry, a change was seen in corneal epithelial thickness, but not of a statistically significant level ($p=0.059$).

Conclusion: The study results showed no statistically significant difference in the measurements of corneal epithelial thickness and central corneal thickness following applanation tonometry. Although not statistically significant, the difference seen in thickness indicates desquamation in the epithelial cells as a result of the procedure.

Key words: Central corneal epithelial thickness, Central corneal thickness, Optic coherence tomography, Tonometry

Yazışma Adresi: Fatih Cem GUL, Elazığ Şehir Hastanesi, Göz Kliniği, Elazığ, Türkiye

Telefon:+90 505 2487427, **Mail:** fatihcemgul@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-6531-4006, 0000-0002-8312-111X

Geliş Tarihi: 10.01.2021

Kabul Tarihi: 29.01.2021

DOI: 10.17517/ksutfd.857734

INTRODUCTION

The cornea is a multi-layer, squamous, non-keratinized structure. It is attached to the Bowman layer with basal columnar cells through hemidesmosomes. Immediately above 2-3 rows of wing cells and 2 rows of squamous surface cells are placed over this layer. This layer is in contact with tears (1). Corneal sensory nerves originate from the ophthalmic part of the trigeminal ganglion (2). Nerve branches divide and run parallel to the superficial surface of the cornea between the basal epithelium and Bowman's layer, forming the sub basal nerve plexus (SBNP) that supplies the overlying corneal epithelium (3,4). Due to this innervation, structural changes in the corneal epithelium are important. Also corneal epithelium is responsible for the nutrition of the cornea and protecting the eye from microbial invasion or foreign bodies.

Goldmann applanation tonometry is a measurement method that operates according to the principle of propulsion force required to flatten the cornea. It is the gold standard method used in the measurement of intraocular pressure (IOP) (1). The aim of the current study was to determine with optic coherence tomography (OCT) whether or not there was any change in the central corneal epithelial thickness and pachymetry values caused by IOP measurements taken with Goldmann applanation tonometry.

MATERIALS AND METHODS

The study was performed in adherence to the tenets of the Declaration of Helsinki and was approved as a prospective study by the Ethics Committee of Firat University Faculty of Medicine (approval no: 2020/07-31).

The study included 50 eyes of 25 patients who presented at our clinic for routine ophthalmological examination. All the patients had no refraction defect, no chronic, systemic or eye disease, had not used any ophthalmological or systemic drug within the previous month and had no history of eye surgery.

Before taking the tonometry measurements of the patients, central epithelial thickness and pachymetry values were determined with an OCT device (OPTOVUE). The IOP was measured with tonometry then the corneal measurements were repeated with the OCT device. All the OCT and tonometry measurements were taken by the same clinician.

Statistical analysis

Data obtained in the study were analysed statistically using SPSS version 26.0 software (IBM, Chicago, IL, USA). In the paired comparisons the Wilcoxon t-test was used. A value of $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

RESULTS

The 25 patients included in the study comprised 18 males and 7 females with a mean age of 36.6 years (range, 17-55 years). The mean epithelial corneal thickness was 52.58 microns before the applanation tonometry measurement, and

52.02 microns after the tonometry ($p=0.059$). Central corneal thickness was measured as mean 530.96 microns before tonometry and 529.88 microns after ($p>0.05$). No statistically significant difference was determined in the changes of both measurements. Following tonometry, a change was seen in corneal epithelial thickness, but not of a statistically significant level ($p=0.059$) (Table 1).

Table 1. Central corneal epithelial thickness and central corneal thickness before and after applanation tonometry.

	Before tonometry	After tonometry	p value
Central epithelial thickness (μ)	52.58	52.02	>0.05
Central corneal thickness (μ)	530.96	529.88	>0.05

DISCUSSION

Changes occurring in the corneal structure may include; clouded vision because of surface irregularities caused primarily by microtrauma, infectious events, and potential changes in IOP measurements associated with changes in corneal thickness.

When making IOP measurements in patients, first anesthetic drops are applied to the eye then the ocular surface is stained with fluorescein, and the measurements are taken by placing the prismatic section of the tonometer in contact with the corneal surface. Previous studies have determined that these three stages create desquamation on the corneal epithelium and cause microtraumas in the corneal epithelium and punctate keratopathy (5,6). Changes of up to 15 microns have been determined in central corneal thickness following the dropping of topical anaesthetic agents (7). Changes of 20 microns in central corneal thickness have been reported to lead to differences of 1mmHg in IOP. Previous studies have compared central corneal thickness before and after tonometry but statistically significant changes affecting IOP have not been determined (8). In the current study, no change was determined at a level that could affect IOP.

In some studies in the literature that have examined the effects of fluorescein administered during tonometry measurements, statistically significant changes have been determined in IOP, while other studies have reported no change (9-11). In the studies that determined a change, the difference was attributed to many measurements taken from changes formed in the corneal curvature and differences in the level of IOP. In the current study, no change at a level to affect the IOP was determined in the corneal curvature in the results obtained with OCT.

In a study by Lim et al, epithelial debris was determined in the prismatic section of the tonometer following applanation

measurements and it was determined that because of corneal microtraumas an environment had been created appropriate for the transfer of prion diseases such as Creutzfeldt-Jakob disease (12). To prevent events such as this, cleaning of the tonometer head in particular should be performed routinely in clinics.

In conclusion, the results of this study showed no statistically significant difference in the measurements of central corneal epithelial thickness and central corneal thickness. Nevertheless, the difference found in thickness, although not statistically significant, indicates that there is desquamation in the epithelial cells as a result of the procedure. This may cause complaints such as reduced visual acuity and the feeling of burning or pricking in the eye after tonometry. If glasses are to be prescribed for patients, this should be taken into consideration and the eye examination should be made before the tonometry measurement. As no change in central thickness was determined at a level which could affect IOP, there was no importance in examining the pachymetry measurements before and after the procedure. To the best of our knowledge, there has been no previous study in literature of central corneal epithelial thickness measured before and after tonometry, and therefore the results obtained in this study are the first on this subject.

Conflict of Interest and Financial Status: Our study has not been financed by an institution and institution. In this study, there is no conflict of interest among the authors on any subject.

Author Contribution: All authors contributed equally to the article.

Ethical Approval: The study was performed in adherence to the tenets of the Declaration of Helsinki and was approved as a prospective study by the Ethics Committee of Firat University Faculty of Medicine (Approval no: 2020/07-31).

REFERENCES

1. Kanski JJ. Cornea. In: Kanski JJ ed. *Clinical ophthalmology: A Systematic Approach*. 6th ed. Elsevier; 2007. p.9-249.
2. Marfurt CF, Kingsley RE, Echtenkamp SE. Sensory and sympathetic innervation of the mammalian cornea. A retrograde tracing study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1989;30(3):461-472.
3. Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TM. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res*. 2003;76(5):521-542.
4. Cruzat A, Qazi Y, Hamrah P. In vivo confocal microscopy of corneal nerves in health and disease. *Ocul Surf*. 2017;15(1):15-47.
5. Yeung KK, Kageyama JY, Carnevali TA. Comparison of Fluorocaine and Fluorox on corneal epithelial cell desquamation after Goldmann Applanation Tonometry. *Optometry*. 2000;71(1):49-54.
6. Patel M, Fraunfelder FW. Toxicity of topical ophthalmic anesthetics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013;9(8):983-988.
7. Herse P, Siu A. Short-term effects of proparacaine on human corneal thickness. *Acta Ophthalmol*. 1992;70:740-744.
8. Shih CY, Zivin JSG, Trokel SL, Tsai JC. Clinical significance of central corneal thickness in the management of glaucoma. *Arch. Ophthalmol*. 2004;122:1270-1275.
9. Bright DC, Potter JW, Allen DC, Spruance RD. Goldmann applanation tonometry without fluorescein. *Am J Optom Physiol Opt*. 1981;58(12):1120-1126.
10. Arend N, Hirneiss C, Kernt M. Differences in the measurement results of Goldmann applanation tonometry with and without fluorescein. *Ophthalmologe*. 2014;111(3):241-246.
11. Erdogan H, Akingol Z, Cam O, Sencan S. A comparison of NCT, Goldman application tonometry values with and without fluorescein. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:2183-2188.
12. Lim R, Dhillon B, Kurian KM, Aspinall PA, Fernie K, Ironside JW. Retention of corneal epithelial cells following Goldmann tonometry: implications for CJD risk. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(5):583-586.

Determination of the Factors Affecting the Frequency and of Chemotherapy-Induced Alopecia and Methods of Coping with Alopecia

Kemoterapiye Bağlı Alopesi Sıklığı ve Hastaların Baş etme Yöntemleri

Nurcan KOLAC¹, Secil TAYLAN²

¹ Marmara University, Faculty of Health Sciences, Department of Nursing, Department of Public Health Nursing, Istanbul, Turkey

² Akdeniz University, Kumluca Faculty of Health Sciences, Department of Nursing, Antalya, Turkey

Özet

Amaç: Kemoterapiye bağlı saç dökülmesinin sıklığı ve hastaların saç dökülmesi ile baş etme yöntemlerinin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntemler: Araştırma, Aralık 2019-Ocak 2020 tarihleri arasında İstanbul'da iki özel hastanenin kemoterapi ünitesine başvuran 240 hasta ile tanımlayıcı olarak yapıldı. Veriler; araştırmacılar tarafından literatür doğrultusunda geliştirilen hasta bilgi formu ile toplandı.

Bulgular: Kadınların %85.7'sinin saçlarda dökülme sorunu yaşadıkları farkın cinsiyetlerine göre anlamlı olduğu belirlenmiştir (p=0.00). Genitoüriner sistem kanseri hastalarının %92.0'ünün meme kanseri hastalarının %88.5'inin saçlarda dökülme sorunu yaşadıkları, farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu, anlamlılığın bu kanser türlerinde saç dökülme sorununun diğer kanser türlerine göre daha fazla yaşanmasından kaynaklandığı saptanmıştır (p=0.007). Bir yıldan az süredir kemoterapi alanların %82.5'inin, daha uzun süredir kemoterapi alan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde saçlarda dökülme sorununu daha fazla yaşadıkları belirlenmiştir (p=0.031). Evre IV kanser hastalarının %69.7'sinin saçlarda dökülme sorunu yaşadıkları diğer evre hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde saçlarda dökülme sorununu daha az yaşadıkları belirlenmiştir (p=0.040). Hastalar ailesine meme kanseri öyküsüne göre tanı zamanı açısından incelendiğinde, ailesinde meme kanseri öyküsü olanların %43.6'sının, ailesinde meme kanseri öyküsü olmayanlarınsa %63.8'inin hastalığın II. evresinde teşhis konulduğu belirlendi. Hastaların kanser tanı zamanlarının dağılımı ailede meme kanseri öyküsü olup olmasına göre istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.000). Ailesinde meme kanseri öyküsü olanların %28.2'sinin, ailesinde meme kanseri öyküsü olmayan hastaların %21.0'i kitleyi ilk kez kendi meme muayenesinde fark etmiştir. Ailede meme kanseri öyküsüne göre kanser tanı süresinin dağılımı ve memedeki kitleyi fark etme şekli istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.000, p=0.014). Saçlarda dökülme sorunu yaşayan hastaların %61.0'ünün peruk-bone kullandığı (p=0.00), saçlarda dökülme sorunu yaşama ile yaş, medeni durum, meslek, yaşanan yer, gelir durumu, sosyal güvence olma durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir.

Sonuç: Alopesi kadınlarda daha fazla görülmüştür. Saç dökülmesini genitoüriner sistem ve meme kanseri olan hastalar diğer kanser hastalarına göre daha fazla yaşamışlardır. Kadınların yarısından fazlası bone ve peruk kullanmıştır. Eğitim düzeyi arttıkça kadınların bone ve peruk kullanma durumları artmıştır.

Anahtar Kelimeler: Alopesi, Baş etme stratejileri, Cinsiyet, Kanser, Kemoterapi

Abstract

Objective: The aim of this cross-sectional descriptive study is to determine the chemotherapy-induced alopecia and the patients' coping methods with alopecia.

Materials and Methods: This descriptive study was conducted with 240 patients who applied to chemotherapy unit of two private hospitals in Istanbul between December 2019 and January 2020. The data were collected using a patient information form developed by the researchers upon the literature review.

Results: It was determined that 85.7% of the women experienced alopecia problem and the difference was significant according to their gender (p=0.00). Ninety two percent of patients with genitourinary system cancer and 88.5% of breast cancer patients experienced alopecia, the difference was statistically significant, and the significance was caused by experiencing alopecia more in these cancer types than the other cancer types (p=0.007). It was determined that 82.5% of the patients, who were receiving chemotherapy for less than a year, statistically significantly experienced alopecia more compared to the patients who were receiving chemotherapy for a longer period (p=0.031). It was also found that 69.7% of patients with Stage IV cancer experienced alopecia but they experienced alopecia statistically significantly less compared to the other stage patients (p=0.040). When the patients were examined in terms of diagnosis time according to family history of breast cancer, it was determined that 43.6% of those, who had family history of breast cancer, and 63.8% of those, who had no family history of breast cancer, were diagnosed in the stage II of their disease. The distribution of the cancer diagnosis time of patients according to having breast cancer history in the family was statistically significant (p=0.000). It was determined that 28.2% of the patients who had family history of breast cancer and 21.0% of the patients, who had no family history of breast cancer, noticed the lump for the first time in their regular self-breast examination. The distribution of duration of cancer diagnosis based on family history of breast cancer and the way of noticing the lump in the breast were statistically significant (p=0.000, p=0.014). It was also determined that 61.0% of the patients experiencing alopecia used a wig-bonnet (p=0.00) and there was no statistically significant difference between experiencing alopecia and age, marital status, occupation, place of residence, income status and social security.

Conclusion: Alopecia was seen to be more common in women. Patients with genito-urinary system and breast cancer experienced alopecia more than other cancer patients. More than half of the women used bonnets and wigs. As the education level increased, women's status of using bonnet and wig increased as well.

Key words: Alopecia, Cancer, Chemotherapy, Coping strategies, Gender

Yazışma Adresi: Nurcan KOLAÇ, Başbüyük Mahallesi Başbüyük Cad. No:9, 34854 Maltepe/İstanbul, Türkiye

Telefon: +90 530 6607181, **Mail:** nkolac@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-8258-0998, 0000-0002-7243-0734

Geliş Tarihi: 08.12.2020

Kabul Tarihi: 15.02.2021

DOI: 10.17517/ksutfd.837378

INTRODUCTION

Cancer is one of the important life-threatening diseases in our age. While it was at the bottom of diseases causing death all over the world in early 20th century, it is ranked as the second after heart diseases today (1). The cancer rate in Turkey is 246.8 per hundred thousand for men and 173.6 per hundred thousand for women. Tracheal, bronchus, and lung cancer in men (52.5/100000 people) and breast cancer in women (43.0/100000 people) are the most common cancer types (2). In addition to surgical treatment in cancer treatment, chemotherapy, radiotherapy and hormonal treatment are applied together to prevent the risk of metastasis of the disease in the same area or distant organs (3,4). In adjuvant chemotherapy whose main principle is to stop the growth and metastasis of tumor without damaging the healthy cells of the patient, various anti-neoplastic agents are used in different combinations (3). However, while chemotherapy treatment prevents the development and metastasis of cancer cells and thus damages them, it negatively affects normal healthy cells, too (1). Side effects such as nausea, vomiting, mouth sores, neutropenia, changes in the nails, and alopecia (hair loss) may occur as a result of negative affection of healthy cells. Type and incidence of these side effects vary according to the chemotherapeutic type applied, the application method and individual characteristics of the patient (5,6).

Alopecia is the most common chemotherapy-induced side effect experienced on skin. Hair follicles are areas with high blood circulation. Therefore, any medication that enters the body quickly reaches the hair follicle through the circulation. If the medication taken reaches to hair root for a long time and intensely, diffuse alopecia may occur by losing all hair. Generally, alopecia starts one to three weeks after the first dose of chemotherapy and complete alopecia occurs within one to two months (7-9). Unexpected alopecia is generally associated with the disease and it also shapes the person's perception about him/her identity, him/herself and environment. The new appearance turns the person from a health individual to a cancer patient and stigmatizes him/her. Therefore, patients see alopecia as one of the most severe and exhausting side effects of chemotherapy (10,11). Although alopecia that arises during treatment is not life threatening, it can negatively affect the physical appearance, body image, sexuality and self-esteem of the patient. Alopecia disease and aging process are linked by the community with attractiveness, an embarrassing condition, and loss of sexuality and personality (8-12).

Changes in body image due to alopecia in patients receiving chemotherapy may negatively affect the coping power of patients with the disease and their adaptation. Alopecia, which is seen insignificant due to the changes it causes on body image, can be devastating for the person. Nurses can assess the possible negative effects of alopecia, prepare cancer patients about alopecia both in clinic and during home care services after chemotherapy and they can give information

about coping methods. Thus, they can provide optimum care to patients receiving chemotherapy and enhance their quality of life.

This study is important in terms of contributing to limited information about alopecia that may occur due to chemotherapy in cancer patients and coping methods.

MATERIALS AND METHODS

Research Design

This study has descriptive design.

Study Setting

This study was conducted in two oncology hospitals in Istanbul city in Turkey.

Subjects

The study was conducted with 240 patients who applied to the chemotherapy units of a private hospital in Istanbul between December 2019 and January 2020.

Tools of the study

The data were collected through the patient information form prepared by the researcher in accordance with the literature information. (8,10-11) Patient Information Form consists of two parts:

Part (1) consisting of 9 questions questioning socio demographic characteristics including age, gender, education, marital status, occupation, place of residence, people with whom they live, income level and social security status.

Part (2) is composed of a total of 24 questions including 5 questions for determining patients' characteristics related to their diseases (cancer type, time, stage, status of receiving information about disease), effect and side effects of chemotherapy and 10 questions for determining their status of experiencing alopecia, severity and coping methods.

Methods of Study

The study was carried out with 240 patients who applied to chemotherapy unit and agreed to participate in the study without using sample selection. The patients, who received at least two cycles of chemotherapy, could communicate, speak Turkish, were 18 years old and older, literate, had no visual or hearing problems, had no other chronic disease, knew their diagnosis and agreed to participate in the study, were included in the study. The data were collected by the researcher through face-to-face interview method in a room of the hospital during the resting period of the patients. Before the collection of data, a pilot application was carried out. For the questions of the questionnaire, opinions were obtained from two experts concerning the subject.

Ethical Consideration

In order to conduct the study, permission (Decision No: 97/Date: 31.10 2019) was obtained from the Ethics Commit-

tee of Marmara University Faculty of health Sciences. The patients to be included in the study were informed that this interview was held for scientific research purposes and the obtained data would not be shared with third parties outside the scope of the study. Afterwards, their verbal consents were obtained.

Statistical Design

The data were evaluated on the computer environment. For descriptive information, number and percentages were used. The status of having alopecia and diagnostic behaviors were assessed by using chi-square. The relationship of predictors for the status of having alopecia was assessed by logistic regression analysis.

This study strengths and limitations

This study showed that patients with low education level should be monitored and informed about coping with alopecia. At the same time, gives an idea to other researches to investigate the reasons why male patients use less coping methods with alopecia. This study didn't use the sample selection method. Therefore this research results are only for these patients.

RESULTS

It was determined that the mean ages of the breast cancer patients was 59.46 ± 11.78 years, 61.3% were female, 33.3% were secondary school graduates, 94.6% were married, 35.0% were housewives, 60.4% were living in a district, 61.3% had an income less than their expenses, 33.3% were living with their spouse and children and 97.9% had social security (Table 1).

It was determined that 77.9% of the patients receiving chemotherapy had alopecia due to chemotherapy and the difference was statistically significant ($p=0.00$), 85.7% of the women had alopecia and the difference was significant according to gender ($p=0.00$). Also, 92.0% of the patients with genitourinary system cancer and 88.5% of breast cancer patients had alopecia, the difference was statistically significant and the significance in these cancer types was caused by the fact that alopecia was experienced more in these cancer types compared to the other cancer types ($p=0.007$). 82.5% of those who received chemotherapy for less than a year experienced alopecia statistically significantly higher than the patients who received chemotherapy for a longer time ($p=0.031$). 69.7% of IV stage cancer patients experienced alopecia but they experienced alopecia statistically significantly less than the other stage patients ($p=0.040$) (Table 2).

It was determined that 77.9% of the patients receiving chemotherapy had alopecia due to chemotherapy and the difference was statistically significant ($p=0.00$), 85.7% of the women had alopecia and the difference was significant according to gender ($p=0.00$). Also, 92.0% of the patients with genitourinary system cancer and 88.5% of breast cancer patients had alopecia, the difference was statistically significant

Table 1. Descriptive characteristics of patients

Descriptive characteristics		n	%
Gender	Female	147	61.3
	Male	93	38.8
Age Mean \pm SD: 59.46 \pm 11.78	29-40 age	15	6.3
	41-50 age	57	23.8
	51-60 age	53	22.1
	61-70 age	74	30.8
	70-84 age	41	17.1
Education	Literate	25	10.4
	Primary education	66	27.5
	Secondary	80	33.3
	University	69	28.8
Marital Status	Married	227	94.6
	Single	13	5.4
Job	Housewife	84	35.0
	Officer	34	14.2
	Free	63	26.3
	Retired	59	24.6
Living place	Province	63	26.3
	District	145	60.4
	Put	32	13.3
Income status	Income Expense less than	147	61.3
	Income is equal to Expense	93	38.8
Who is Experiencing at Home	Alone	57	23.8
	With spouse	77	32.1
	With spouse and children	80	33.3
	Other family members	26	10.8
Social security	Yes	235	97.9
	No	5	2.1
Cancer Type	Cancer of gastrointestinal system	75	31.3
	Cancer of hematological system	9	3.8
	Cancers of the genitourinary system	25	10.4
	Breast cancer	78	32.5
	Lung cancer	53	22.1
Cancer Duration	Less than 1 year	166	69.2
	1-5 years	66	27.5
	5 years and over	8	3.3
Cancer Stage	I. Stage	28	11.7
	II. Stage	61	25.2
	III. Stage	42	17.5
	IV. Stage	109	45.4
Getting information about the disease	Yes	238	99.2
	No	2	0.8
Knowing the effects and side effects of chemotherapy	Yes	230	95.8
	No	10	4.2
Alopecia	Yes	187	77.9
	No	53	22.1

Table 2. Differences of patients according to their descriptive and disease characteristics according to their hair loss problem

	Alopecia		
	Yes n (%)	No n (%)	X ² p
Gender			
Female	126 (85.7)	21 (14.3)	13.405 0.00
Male	61 (65.6)	32 (34.4)	
Cancer Type			
Cancer of gastrointestinal system	51 (68.0)	24 (32.0)	14.062 0.007
Cancer of hematological system	6 (66.7)	3 (33.3)	
Cancers of the genitourinary system	23 (92.0)	2 (8.0)	
Breast cancer	69 (88.5)	9(11.5)	
Lung cancer	38 (71.7)	15 (28.3)	
Cancer Duration			
Less than 1 year	137 (82.5)	29(17.5)	6.948 0.031
1-5 years	44(66.7)	22(33.3)	
5 years and over	6(75.0)	2(25.0)	
Cancer Stage			
I. Stage	24 (85,7)	4 (14,3)	8.317 0.040
II. Stage	53 (86,9)	8 (13,1)	
III. Stage	34 (81,0)	8 (19,0)	
IV. Stage	76 (69,7)	33 (30,3)	
Total	187(77.9)	53 (22.1)	45.500 0.00

Table 3. Distribution of patients with alopecia problems according to their descriptive characteristics

	Coping methods				X ² p
	Not using the coping method	Using a wig-bone	Using scarves	Hair cutting	
Gender					
Female	21 (16.7)	95 (75.4)	10 (7.9)	0 (0.00)	56.575 0.00
Male	33 (54.1)	19 (31.1)	0 (0.0)	9 (14.8)	
Education					
Literate	3 (13.0)	12 (52.2)	8 (34.8)	0 (0.0)	54.993 0.00
Primary education	16 (33.3)	25 (52.1)	2 (4.2)	5 (10.4)	
Secondary	17 (27.4)	41 (66.1)	0 (0.0)	4 (6.5)	
University	18 (33.3)	36 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Total	54 (28.9)	114 (61.0)	10 (50.3)	9 (4.8)	16.355 0.00

Table 4. Evaluation of living alopecia by logistic regression

Independent Variables	β	SE	Wald	p	OR	95% CI	
Constant	0.645	0.218	8.736	1	0.003	-	-
Gender	1.147	0.321	12.740	0.000	3.148	1.677	5.908

¹aV¹aVariables included in the logistic model: Gender, The most significant model was formed in step 1.

Nagelkerke R²:0.082, Model: $\chi^2= 13.117$ p=0,00., *p<0,05 **p<0,01 CI: confidence interval, OR: odds ratio, SE: Standart Error

and the significance in these cancer types was caused by the fact that alopecia was experienced more in these cancer types compared to the other cancer types ($p=0.007$). 82.5% of those who received chemotherapy for less than a year experienced alopecia statistically significantly higher than the patients who received chemotherapy for a longer time ($p=0.031$). 69.7% of IV stage cancer patients experienced alopecia but they experienced alopecia statistically significantly less than the other stage patients ($p=0.040$) (Table 3).

In the prediction of the status of experiencing alopecia in patients receiving chemotherapy in the study, the variables for which statistically significant difference was determined in univariate analyses were evaluated using logistic regression analysis. The best model formed in step 1. Experiencing alopecia increased 1.147 times in females compared to the male gender (Nagelkerke Model $R^2=0.082$, Model: $x^2=13.117$ $p=0.00$) (Table 4).

DISCUSSION

This study is important in terms of providing contribution to the limited information on coping with alopecia that may occur due to chemotherapy in cancer patients. Before alopecia occurs, it is nurses' responsibility to inform patients, help them to be aware of alopecia and to know possible adverse conditions and coping methods, and have them get ready against alopecia at home and in clinical care. Alopecia is one of the most frequently reported and psychological complications of chemotherapy treatment (13). It was found in this study that 77.9% of the patients receiving chemotherapy had alopecia problem. In the study by Ateş et al., it was determined that 62.1% of the patients experienced alopecia problem (7-14). In the literature, no result has been found stating that alopecia is experienced more in women than men due to chemotherapy. However, it was found in the study that alopecia problem was experienced 1.147 times greater in women than men. In fact, there are studies stating that women are more sensitive to alopecia and alopecia has more negative effects on the quality of life of women (7-11). In their study, Carelle et al reported that female patients experienced more alopecia anxiety than male patients and even 11% of the women chose chemotherapy option according to this condition and only 4% of male patients chose chemotherapy option according to alopecia (15). This surprising result was due to the fact that women are more sensitive to alopecia than men, they attribute more meaning to alopecia in their lives than men, and the majority of patients who participated in the study were female (16).

It was determined in the study that breast cancer patients and the patients who were receiving chemotherapy for less than a year experienced more alopecia and Stage IV cancer patients experienced less alopecia. Permanent alopecia is rare after chemotherapy; in most cases, alopecia followed the use of high-dose chemotherapy. The fact that alopecia is seen less in stage IV cancers may be due to the treatment approach related to dosage and duration and patients' better adaptation

of coping methods to their lives. In the literature, similar to the result of the present study, there are convincing evidences on the presence of long-term and permanent alopecia after standard dose chemotherapy (especially depending on dose and duration) for breast cancer (12-14). It was concluded that the patients who will just begin chemotherapy should be prepared and continuously supported during their treatment in order for them to maintain a positive adaptation process to alopecia since patients experience more alopecia in the first year of the disease. In fact, it was pointed out in a study that the alopecia was one of the reasons for the termination of treatment (16). The effect of alopecia and potential alternative chemotherapy approaches should be discussed with each patient before starting treatment that can lead to alopecia. This preventive approach is important to minimize the emotional distress associated with alopecia (12,16-19). Although there are improvements to reduce many complications related to chemotherapy, alopecia is still considered as an issue that needs to be resolved expressed in their study that 45% of the patients experiencing alopecia wore scarf, cap, and hat on their heads (20,21). In other studies, the patients were determined to use methods such as wearing wigs headscarf, bandana or hats to close alopecia appearance (22). Similarly, it was found in the study that 61.0% of the patients tried to cope with the method of hiding alopecia by using wig-bonnet. It was also determined in the study that the women used more coping methods than men. In this study, more than half of men did not use any coping method. As mentioned above, this is thought to be caused by the fact that women had higher alopecia sensitivity and alopecia had more meaning in their lives and baldness in men is a more acceptable condition in the society.

In the study, women who had a higher education level preferred to use wigs and bonnets more. This situation suggested that women were able to adapt to the treatment or they were in coping efforts physically and psychologically. Similar to the results of the present study, it was reported in a study that women with high education level used wig/bonnet more (21). It was determined in the study that 28.9% of the patients did not use any method for alopecia. It was found in the literature that more than half of the patients did not do anything for alopecia (21,22). This pleasing result of the present study was thought to be related to pre-acquired knowledge about alopecia and readiness for alopecia. In their study, Ateş et al., expressed that wigs were useful tools in alopecia control (14). It is reported in the literature that using wigs helps to reduce the side effects of chemotherapy. Training and counseling of patients is one of the most important activities to be organized in order to raise awareness about cancer in the society. In the study, almost all of the patients reported that they received information about their diseases. It was seen that being informed positively affected the adaptation to disease and coping methods. However, a surprising result of the study was that despite this readiness, there was no finding for the ways to prevent alopecia. In the literature, scalp hypother-

mia method is emphasized to prevent alopecia (16-23). Automatic cooling devices are used in developed countries. This method enables to reduce chemotherapy to the scalp and also metabolic rate of follicle cell and cellular drug intake by providing local vasoconstriction of blood vessels. Although the evidence base is not very strong, it is noted in such approaches that it is important to protect patients from alopecia in cancers requiring long-term chemotherapy infusion containing solid tumors (9). In order to prevent alopecia formation, pharmacological interventions and a number of experimental methods are used other than scalp hypothermia method (4-17,24). It is interesting that there is no finding regarding the use of these methods. The study revealed the importance of conducting studies on alopecia protection methods.

As a conclusion in this study, alopecia was seen to be more common in women. Patients with genito-urinary, gastrointestinal system and breast cancer experienced alopecia more compared to the other cancer patients. More than half of the women used bonnet and wig to cope with alopecia. As the level of education increased, the use of bonnet and wig by women increased.

It is recommended to monitor patients with low education level in coping with alopecia about the difficulties they are experiencing about the side effects of chemotherapy and about coping processes, to inform them about this subject and encourage them to make their own choices, to provide health trainings on health screening and self-examination to raise awareness about cancer among health individuals with cancer history in their families, to investigate the reasons why male patients use coping methods less frequently, to provide consultation to patients in the process of adherence to therapy, to conduct studies about the side effects of alopecia with larger samples.

Acknowledgements: We are much obliged to the all patients who participated in our research, to nurses and doctors

Conflict of Interest and Financial Status: Our study has not been financed by an institution and institution. In this study, there is no conflict of interest among the authors on any subject.

Author Contribution: All authors contributed equally to the article.

Ethical Consideration: In order to conduct the study, permission (Decision No: 97/Date: 31.10 2019) was obtained from the Ethics Committee of Marmara University Faculty of Health Sciences.

REFERENCES

- Bahçetepe N, Kutlubay Z, Engin B, Tüzün Y. Cutaneous effects of chemotherapeutic agents. *Dermatoz*. 2019;4:69-76.
- Türkiye Kanser İstatistikleri (2014). Electronic Resources (Online). Available From: <https://hsgm> <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri/yillar/2014-yili-turkiye-kanser-istatistikleri.html> Sayfa 44- Satır 1-10 (Erişim 15 Ocak 2020).
- Baykara O. Current modalities in treatment of cancer. *Balikesir Health Sciences Journal*. 2016;5:154-165.
- Bichsel KJ, Gogia N, Malouff T, Pena Z, Forney E, Hammiller B et al. Role for the epidermal growth factor receptor in chemotherapy-induced alopecia. *Plos One*. 2013;8:7e69368.
- Choi EK, Kim IR, Chang O, Kang D, Nam SJ, Lee JE et al. Impact of chemotherapy-induced alopecia distress on body image, psychosocial well-being, and depression in breast cancer patients. *Psycho-Oncology*. 2014;23:1103-1110.
- Gupta S, Khatoon R. Hair loss-an analys and updated treatment. *Journal of Dental and Medical Sciences*. 2015;14:77-812.
- Aygin D, Eti Aslan F. A study of sexual dysfunction in women with breast cancer. *The Journal of Breast Health*. 2008;4:105-114.
- Batchelor D. Hair and cancer chemotherapy: consequences and nursing care a literature study. *European Journal Of Cancer Care*. 2001;10:147-163.
- Breed W, Van Den Hurk C, Peerbooms M. Presentation, impact and prevention of chemotherapy-induced hair loss: scalp cooling potentials and limitations. *Expert Rev Dermatol*. 2011;6:109.
- Karabulutlu Ö. Kemoterapi alan hastalarda semptom yönetimi ve yaşam kalitesinin sürdürülmesi. *İstanbul Universty Florence Nightingale Journal of Nursing*. 2009;17:218-225.
- Komen MM, Smorenburg CH, Van Den Hurk CJ, Nortier JW. Factors influencing the effectiveness of scalp cooling in the prevention of chemotherapy-induced alopecia. *Oncologist*. 2013;18:885.
- Chon SY, Champion RW, Geddes ER, Rashid RM. Chemotherapy-induced alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 67: E37.
- Can G. Side effects of antineoplastic drugs and nursing approaches. *Journal of Education And Research In Nursing*. 2005;2:8-15.
- Ateş AS, Olgun N. Perceptions and attitudes of nurses towards chemotherapy induced alopecia. *Journal of Academic Reserach in Nursing*. 2015;1:15.
- Carelle N, Piotto E, Bellanger A, Germanaud PDJ, Thuillier A, Khayat MD. Changing patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy. *Cancer*. 2005;95 155-163.
- Mcgarvey EL, Baum LD, Pinkerton RC, Rogers LM. Psychological sequelae and alopecia among women with cancer. *Cancer Pract Nov-Dec 2001;9(6):283-289*.
- Dueland S, Sauer T, Lund-Johansen F, Ostenstad B, Tveit KM. Epidermal growth factor receptor inhibition induces trichomegaly. *Acta Oncol*. 2003;42:345-346.
- Fonia A, Cota C, Setterfield JE, Goldberg L, Fenton, DA, Stefena-to CM. Permanent alopecia in patients with breast cancer after taxane chemotherapy and adjuvant hormonal therapy: clinicopathologic findings in a cohort of 10 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:948.
- Hunt N, Mchale S. The psychological impact of alopecia. *BMJ*. 2005;331(7522):951-953.
- Shin H, Jo SJ, Kim DH, Kwon O, Myung SK. Efficacy of interventions for prevention of chemotherapy-induced alopecia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2015;136:442.
- Saraswat N, Chopra A, Sood A K, Amboj P, Kumar S. Descripti-

- ve study to analyze chemotherapy-induced hair loss and its psychosocial impact in adults: our experience from a tertiary care hospital. *Indian Dermatol Online J.* 2015;10:426-430.
22. Hindistan S, Çilingir D, Nural N, Akkaş Gürsoy A. Applications of patients with hematologic cancers for experienced symptoms due to chemotherapy. *Gümüşhane University Health Sciences Journal.* 2012;153-164.
 23. Botchkarev VA, Komarova EA, Siebenhaar F, Botchkareva B, Komorov PG, Maurer BA et al. P53 is essential for chemotherapy-induced hair loss. *Cancer Res.* 2000;60:5002.
 24. Glaser DA, Hossain P, Perkins W, Griffith T, Ahluwalia G, Weng E et al. Long-term safety and efficacy of bimatoprost solution 0.03% application to the eyelid margin for the treatment of idiopathic and chemotherapy-induced eyelash hypotrichosis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2015;172:1384.

Kanserden Sağ Kalanlarda Erişkin Yaşam Kalitesi Ölçeğinin Türkçe Geçerlilik ve Güvenirliği

Turkish Validity and Reliability of Adult Life Quality Scale in Cancer Survivors

Seçil TAYLAN¹, İlknur ÖZKAN², Nermin EROĞLU³, Nurcan KOLAÇ⁴

¹ Akdeniz Üniversitesi, Kumluca Sağlık Bilimleri Fakültesi, Cerrahi Hemşirelik Bölümü, Kumluca-Antalya, Türkiye

² Akdeniz Üniversitesi, Kumluca Sağlık Bilimleri Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşirelik Bölümü, Kumluca-Antalya, Türkiye

³ Fenerbahçe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, İstanbul, Türkiye

⁴ Marmara Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Kanserden Sağ Kalanlarda Erişkin Yaşam Kalitesi Ölçeğinin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışmasının yapılmasıdır.

Gereç ve Yöntemler: Metodolojik tasarıma sahip araştırma, üç yıl ve üzeri kanser tanısı olan hastalar ile yürütülmüştür. Veri toplamak için; "Tanıtıcı Bilgi formu" ve "Kanserden Sağ Kalanlarda Erişkin Yaşam Kalitesi Ölçeği" (Quality of Life in Adult Cancer Survivors =QLACS) kullanılmıştır. Çalışmada ölçeğin dil ve kapsam geçerliği, yapı geçerliği, güvenilirlik değerlerini belirleme aşamaları sırasıyla gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Yapılan kapsam geçerliğinde ölçek maddelerine ilişkin uzman görüşleri arasında yüksek derecede uyum olduğu saptanmıştır (KGI=0.88). Açımlayıcı faktör analizi sonucunda, ölçeğin toplam varyansın %91.4'ünü açıklayan 11 faktörlü yapıya sahip olduğu belirlenmiştir. Doğrulayıcı faktör analizi sonucunda elde edilen modelin kabul edilebilir uyum indeksi sınırlarında ve faktör yüklerinin 0.867-0.966 arasında olduğu saptanmıştır. Ölçeğin alt boyutlarının Cronbach alfa güvenilirlik katsayısı 0.867-0.966 olarak belirlenmiştir.

Sonuçlar: Kanserden Sağ Kalanlarda Erişkin Yaşam Kalitesi Ölçeğinin Türkçe versiyonunun üç yıl ve üzeri kanser hastalarında genel ve kansere özgü yaşamlarını değerlendiren, geçerli ve güvenilir bir araç olduğu saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Geçerlik, Güvenirlik, Kanser, Sağkalm, Yaşam kalitesi

Abstract

Objectives: The aim of this study is to conduct the Turkish validity and reliability study of the Adult Life Quality Scale in Cancer Survivors.

Materials and Methods: The research with a methodological design was carried out with patients diagnosed with cancer of three years or more. To collect data; "Introductory Information Form", Adult Life Quality Scale of Cancer Survivors (QLACS) was used. In the study, the language and content validity, construct validity, and reliability determination steps of the scale were carried out respectively.

Results: In the validity of the scope, there was a high degree of agreement between the opinions of the experts on the scale items (KGI=0.88). As a result of the exploratory factor analysis, it was determined that the scale has an 11-factor structure that explains 91.4% of the total variance. Confirmatory factor analysis revealed that the model obtained was within the acceptable fit index limits and factor loadings were between 0.867-0.966. Cronbach alpha reliability coefficient of the sub-dimensions of the scale was determined as 0.867-0.966.

Conclusions: The Turkish version of the Adult Quality of Life Scale for Survivors of Cancer has been found to be a valid and reliable tool that evaluates general and cancer-specific lives in cancer patients over three years.

Keywords: Cancer, Quality of life, Reliability, Survival, Validity

Yazışma Adresi: Seçil TAYLAN, Temel Eğitim Mah. Kumluca Sağlık Bilimleri Fakültesi 07350 Kumluca-Antalya, Türkiye

Telefon: +905303462062, **Mail:** taylanseçil@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla) : 0000-0002-7243-0734, 0000-0002-0826-5682, 0000-0003-4780-3049, 0000-0002-8258-0998

Geliş Tarihi: 13.12.2020

Kabul Tarihi: 14.01.2021

DOI: 10.17517/ksutfd.839913

GİRİŞ

Kanser, dünya çapında erkekleri ve kadınları etkileyen yaygın bir durumdur. Erken teşhis ve tedavilerdeki gelişmeler, hayatta kalanların sayısının artmasına neden olmuştur. Dünyada 33 milyondan fazla kanserle yaşayan hasta bulunmaktadır (1). Meme, prostat ve kolorektal kanserler, dünya çapında kanserden sağ kalanların %42'sini temsil eden en yaygın üç tanıdır (2).

Kanserden sağ kalan birçok kişi, teşhis ve tedavilerinin bir sonucu olarak kısa ve uzun dönemli fiziksel, psikososyal ve manevi olarak etkilenmektedir (3). 11 farklı kanser tanısı, 21 ülke ve 4067 hastayı içeren araştırmaların incelendiği bir çalışmada, ağrı, uyku bozukluğu, kilo kaybı ve anoreksi/iştah değişiklikleri, kanserden kurtulanların %40'ından fazlası tarafından rapor edilmiştir. Diğer yaygın semptomlar ise gastrointestinal (kabızlık, ishal, bulantı ve kusma) (%15-40), solunum (dispne, öksürük) (%44-52), uyuşma/karıncaşma (%40), cinsel işlev bozukluğu (%37), baş dönmesi, (%27), saç dökülmesi (%21) ve bilişsel işlev bozukluğu (%44) olarak belirlenmiştir. Yine aynı çalışmada hastaların üçte birinden fazlasının depresif, sinirli veya endişeli hissettiği saptanmıştır (4).

Hastalar tarafından bildirilen sonuçlar, kanserden sağ kalanların karşılaştığı ortak sorunları göstermek için araştırmalarda giderek daha fazla kullanılmaktadır ve çok sayıda geçerliliği sağlanmış ölçekler bu tür araştırmaları kolaylaştırmaktadır (5-8). Kanserden Sağ Kalanlarda Erişkin Yaşam Kalitesi Ölçeği (Quality of Life in Adult Cancer Survivors=QLACS) bu ölçeklerden biridir. QLACS kanserden sağ kalanlarda ortak olan sorunları değerlendiren ve psikososyal ve finansal kaygılar gibi diğer ölçeklerde yaygın olarak bulunmayan bazı alanları içermektedir. QLACS; yedi genel (ağrı, olumsuz duygular, olumlu duygular, bilişsel sorunlar, cinsel sorunlar, sosyal kaçınma ve yorgunluk) ve beş kansere özgü (mali sorunlar, aile sıkıntısı, nüks endişesi, görünüm endişeleri ve kanserin faydaları) 12 alt boyuttan oluşmaktadır (9). Kesitsel bir çalışmada Avis ve ark. uzun süreli meme kanserinden sağ kalan 94 hastada QLACS'ın psikometrik özelliklerini değerlendirmiştir (10). QLACS başlangıçta uzun süreli (≥5 yıl) kanserden sağ kalanlar için geliştirilirken, daha yakın tarihli bir çalışmada tanıdan 18-24 ay sonra 552 meme kanseri hastada ölçeğin kullanımı değerlendirilmiştir (11).

Yapılan çalışmalar, kanserden sağ kalanlarda yaşanan semptomların ve yaşam kalitesinin öneminin farkındalığını artırmıştır (5,12,13). Bir sonraki adım bu hasta sonuçlarının rutin klinik bakıma entegre etmek olmalıdır, böylece zamanında ve doğru değerlendirmeler sorunların daha iyi yönetilmesini sağlayabilir ve kanserden kurtulanların yaşam kalitelerini artırabilir. Türkiye'de kanserli hastaların yaşam kalitesini değerlendiren çalışmalar bulunsa da (14-17) kanserden uzun dönem sağ kalanlarda yaşam kalitesini değerlendiren çalışmalar oldukça kısıtlıdır (18) ve uzun dönem kanserden sağ kalanlarda yaşam kalitesini değerlendiren bir ölçeğe rastlanılmamıştır. Bu eksiklikten yola çıkarak, çalışmada uzun

süreli kanserden sağ kalan erişkin kanser hastalarında yaşam kalitesini değerlendirmek için tasarlanan QLACS'ın Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmanın yöntemi ve örneklem

Bu çalışma en az 3 yıldır kanser tanısı alan hastalar ile gerçekleştirilen metodolojik bir çalışmadır. Çalışmaya katılmaya kabul eden, çalışma tarihinden en az 3 yıl önce meme kanseri, baş/boyun kanseri, jinekolojik kanser, mesane kanseri, prostat kanseri veya kolorektal kanser tanısı konan hastalara ülkenin en büyük şehrinde 2 büyük hastane arşivinden yararlanılarak ulaşılmıştır. Ölçeğin aslı 2005 yılında Avis ve arkadaşları tarafından oluşturulmuştur. Avis ve arkadaşları ölçeğin en az 5 yıl önce kanser tanı almış uzun süre hayatta kalan hastalar için uygun olduğunu saptamıştır. Hastane arşivi incelendiğinde ölçek geçerliliği için en az 5 yıldır kanser tanısı alan hastaların sayısının uygun sayıda olmadığı saptanmıştır. Bu nedenle geçerlilik çalışması 3 yıl ve daha uzun süredir kanser tanısı alan hastalar ile yapılmıştır. Hastalara telefon açılmış ve hastalar görüşme için davet edilmiştir. 416 hastayla telefonla görüşülmüş 267 hasta çalışmaya katılmayı kabul etmiştir. Avis ve arkadaşları tarafından geliştirilen ölçeğin Türkçe versiyonu için bu çalışmada QLACS-Tr kullanılmıştır.

Veri Toplama Formları

Tanıttıcı Özellikler Formu

Tanımlayıcı özellikler formu, araştırmacılar tarafından hazırlanan, kanser hastalarının yaş, cinsiyet, eğitim, medeni durum, çalışma durumu, ekonomik düzeyi, kimlerle yaşadığı ile ilgili sosyodemografik özellikleri ve kanser tanı zamanı, kanser türü ve kanser derecesi ile ilgili sorulardan oluşmaktadır.

Kanserden Sağ Kalanlarda Erişkin Yaşam Kalitesi Ölçeği (Quality of Life in Adult Cancer Survivors =QLACS)

QLACS, Avis ve arkadaşları tarafından 2005 yılında uzun süreli kanserden sağ kalan erişkin kanser hastalarında yaşam kalitesini değerlendirmek için tasarlanmıştır. 47 madde ve 12 alt boyut içeren ölçek 7'li likert yapısıdır. Ölçek genel ve kansere özgü yaşam kalitesi olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Bu 12 alt boyutun 7'si genel yaşam kalitesi ile 5'i de kansere özgü yaşam kalitesi ile ilgilidir. Genel yaşam kalitesi; fiziksel ağrı, olumsuz duygular, olumlu duygular, bilişsel sorunlar, cinsel sorunlar, sosyal kaçınma ve yorgunluk alt boyutlarından oluşmaktadır. Kansere özgü yaşam kalitesi ise; özellikle kansere sahip olmakla ilgilidir ve kanserden kaynaklanan mali sorunlar, aile sıkıntısı, nüks endişesi, görünüm endişeleri ve kanserin faydalarını içermektedir. Ölçeğin hesaplanmasında birinci ve ikinci bölüm için ayrı genel bir özet puan oluşturulur. Birinci bölüm olan genel yaşam kalitesi özet puanı için 7 alt boyut puanı toplanır (Pozitif Duygular için puanın tersine çevrilmesi gerekir). Kansere özel özet

puan ise "kanserin faydası" haricindeki alt boyut puanları toplanarak oluşturulur. Kanser Faydası puanı ayrı olarak raporlanır.

Ölçeğin orjinalinde, alt ölçekler için cronbach alfa değerleri 0.72 ile 0.91 arasında değişmiştir (9). Bu çalışmada ise cronbach alfa değerleri, alt ölçekler için 0.867 ile 0.966 arasında değiştiği belirlenmiştir.

Ölçeğin Kültürel Uyum Süreci

Dil Geçerliliği

Ölçeğin kültürel uyum süreci (1) dil geçerliliği, (2) kapsam geçerliliği ve (3) pilot uygulama olmak üzere üç adımdan oluşmaktadır. Dil geçerlik adımında, ölçek, her iki dili de iyi bilen birbirinden bağımsız iki kişi tarafından İngilizceden Türkçeye çevrilmiştir. İki çeviri, İngilizceye hakim iki kişi tarafından üzerinde uzlaşma sağlanarak birleştirilmiş ve tek araç haline getirilmiştir. Birleştirilen çevirinin, her iki dili çok iyi konuşan ve yazan bir çevirmen tarafından Türkçeden İngilizceye geri çevirisi yapılmıştır. İngilizceye geri çeviri yapılan ölçek ile özgün İngilizce ölçek karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmada ölçek maddelerinde anlam değişikliği gözlenmemiş ve ölçeğin dil geçerliliği tamamlanmıştır.

Ölçeğin Kapsam Geçerliliği

Kapsam geçerliliği test edilirken Davis tekniği kullanılmıştır. Davis tekniğine göre en fazla 20, en az 3 uzman önerilmektedir. Bu teknikte; ölçekteki aday madde için tüm uzman formlarındaki 3=Uygun ve 4=Çok Uygun derecelendirme ölçütlerinin toplamı, toplam uzman sayısına bölünerek Kapsam Geçerlilik İndeksleri (KGİ) hesaplanmıştır. Maddelerdeki KGİ 0.80'den büyük olanlar kapsam geçerliliği açısından yeterli bulunmakta, 0.80'den küçük olanlar ise kapsam geçerliliği açısından yeterli bulunmamakta ve ölçekten çıkarılmaktadır (19)

Ölçeğin Uyarlamasında Kullanılan Psikometrik Testler

Geçerlik

Ölçeğin yapı geçerliliğini belirlemek için açıklayıcı (AFA) ve doğrulayıcı faktör analizi (DFA) yöntemleri kullanılmıştır. Açıklayıcı faktör analizi (AFA) öncesinde ölçek içeriğinin ve örneklem büyüklüğünün yeterliliğini belirlemek için Bartlett Küresellik testi ve Keiser-Mayer-Olkin (KMO) testlerinden faydalanılmıştır. Örneklem büyüklüğünün faktör analizi için uygun olması için KMO 0.60'ın üzerinde ve Bartlett's Sphericity testi sonucunun istatistiksel olarak anlamlı olması gereklidir (20,21).

Ölçeğin yapı geçerliliğini değerlendirmek için, temelde birbiri ile bağlantılı maddeleri belirli bir kümede bir araya getirmeye yararlanan AFA ile Direct Oblimin analizi uygulanmıştır (21). AFA'nın ardından ölçeklerin bulgularını desteklemek için DFA yapılmıştır. DFA sonucunda modelin Uyum

İyiliği İndeksleri incelenmiştir; x^2/sd oranı ≤ 5 ; RMSEA (ortalama kök yaklaşık kare hatası) ≤ 0.08 ; ve GFI (Goodness of Fit Index), CFI (Comparative Fit Index) ve IFI (Incremental Fit Index) değerleri 0.90'ın üzerinde olması modelin kabul edilebilir uyum sınırları içinde olmasını göstermektedir (20-23).

Güvenilirlik

Uyarlanan ölçeğin güvenilirliğini belirlemek üzere, alt boyut madde toplam puan korelasyon katsayıları ve ölçekte yer alan maddelerin iç tutarlık analizi yapılarak Cronbach Alfa değerleri hesaplanmıştır. Ölçeğin zamana göre değişmezliğini değerlendirmek amacı ile ilk uygulamadan 3 hafta sonra ulaşılan 30 katılımcı ile test-tekrar test (re-test) uygulaması yapılmıştır. Test-tekrar test yöntemi için "Pearson Momentler Çarpımı Korelasyon Katsayısı" hesaplanmıştır.

İstatistiksel analiz

Çalışma verileri SPSS 23.0 for Windows yazılımı (SPSS Inc, Chicago, Illinois) ve AMOS 24.0 kullanılarak değerlendirilmiştir. Sosyo-demografik verilerin incelenmesinde yüzde, frekans, minimum- maksimum değerler, ortalama ve standart sapma gibi tanımlayıcı istatistiklerden yararlanılmıştır. Ölçeğin kapsam geçerliliğini belirlemek üzere Kapsam Geçerlilik Oranı (KGO) ve Kapsam Geçerlilik İndeksi (KGİ) değerleri ile ilgili analizler tamamlanmıştır. Ölçek yapı geçerliliği için Açıklayıcı Faktör Analizi (AFA) ve Doğrulayıcı Faktör Analizi (DFA) tekniklerinden yararlanılmıştır. Açıklayıcı faktör analizinde Direct Oblimin yöntemi kullanılmıştır. Ölçek içeriğinin ve örneklem büyüklüğünün yeterliliğini belirlemek için Bartlett Küresellik testi ve Keiser-Mayer-Olkin testlerinden faydalanılmıştır. Doğrulayıcı faktör analizi ile ölçeğin faktör yapısı ve faktör yükleri incelenmiştir. Tekrarlı ölçümler arasındaki ilişkiyi belirlemek için eşleştirilmiş gruplarda t testi ve Pearson Korelasyon testinden yararlanılmıştır. Anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edilmiştir.

Etik Onay

Ölçeğin Türk kültürüne uyarlanması sürecinde NE Avis ile e-posta yoluyla iletişime geçilmiş ve bu çalışmada QLACS ölçeğini kullanmak için gerekli izin alınmıştır. Çalışmanın etik onayı Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurulundan 13.05 2019 tarih ve 118 karar numarası ile alınmıştır. Çalışmada, örnekleme alınan hastalara açıklama yapılarak yazılı onamları alınmıştır.

BULGULAR

Hastaların Tanıtıcı Özellikleri

Çalışmaya katılan hastaların %82.4'ünün kadın, %32.2'sinin ortaokul mezunu, %85.4'ünün evli, %79.4'ünün bir işte çalışmadığı, %83.1'inin ekonomik durumunu iyi olarak algıladığı, %61.8'inin eşyle birlikte yaşadığı belirlenmiştir. Hastaların, %58.8'inin 3-5 yıldır kanser tanısının olduğu, %23.2'sinin akciğer kanseri ve %44.2'sinin III. evre kanser olduğu saptanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların tanımlayıcı özellikleri

		n	%
Cinsiyet	Kadın	220	82.4
	Erkek	47	17.6
Yaş 54.92±15.87	29-40 Yaş	46	17.2
	41-50 Yaş	64	24.0
	51-60 Yaş	64	24.0
	61-70 Yaş	46	17.2
	71-84 Yaş	47	17.6
Eğitim	Okur yazar	46	17.2
	İlkokul	67	25.1
	Orta okul	86	32.2
	Üniversite	68	25.5
Medeni Durum	Evli	228	85.4
	Bekar	39	14.6
Çalışma Durumu	Evet	55	20.6
	Hayır	212	79.4
Ekonomik durum	Kötü	8	3.0
	Orta	25	9.4
	İyi	222	83.1
	Çok iyi	12	4.5
Kiminle yaşadığı	Yalnız	6	2.2
	Eşleri ile	165	61.8
	Çocukları ile	6	2.2
	Eş ve çocukları ile	90	33.7
Kanser tanılanma süresi	3-5 yıl	157	58.8
	6 yıl ve üzeri	110	41.2
Kanser Tipi	Akciğer	62	23.2
	Mesane	55	20.6
	Baş ve Boyun	38	14.2
	Jinekolojik	52	19.5
	Prostat	38	14.2
	Kolorektal	22	8.3
Kanser evresi	Evre II	55	20.6
	Evre III	118	44.2
	Evre IV	82	30.7
	Bilmiyor	12	4.5

Kapsam geçerliği

Ölçeğin İngilizce ve Türkçe versiyonları kapsam geçerliği için uzmanlara sunulmuştur. Her iki versiyonu da alanlarında uzman 10 fakülte üyesine gönderilmiştir (üç cerrahi hastalıkları hemşireliği, beş iç hastalıkları hemşireliği ve iki halk sağlığı hemşireliği). Kapsam geçerliği için Davis tekniği kullanılmıştır. Taslak ölçeğin KGİ değerleri ortalama 0.88 bulunmuş ve 0.60 ile 1.00 arasında değiştiği görülmüştür.

Pilot Uygulama

Uzmanlardan gelen öneriler değerlendirilerek ölçek 10 hastaya uygulanmıştır. Ön uygulamada her bir madde anlaşılır bulunduğu için ölçekte herhangi bir değişikliğe gidilmemiştir. Pilot uygulama sırasında uygulanan QLACS son versiyon olarak kabul edilmiştir.

Psikometrik Test Bulguları

Geçerlik

Faktör analizinden önce, örneklemin yeterli olup olmadığını ve faktör korelasyon matrisinin uygun olup olmadığını değerlendirmek için KMO örnekleme yeterlilik testi ve Bartlett's Sphericity testi yapılmıştır. KMO sonucu 0.855 ve Bartlett's Sphericity test sonucu $\chi^2=22286,673$ ($P=0.000$) olarak belirlenmiştir.

QLACS'de alt ölçeklerin sayısını belirlemek için öncelikle AFA yapılmıştır. Analiz, QLACS'in öz değeri 1.00'ün üzerinde olan 11 faktörlü bir yapıya sahip olduğunu göstermiştir. Faktör analizi uygulamasında Direct oblimin yöntemi seçilerek faktörler arasındaki ilişkinin yapısının aynı kalması sağlanmıştır. Varyansı açıklama yüzdesi % 91.415 bulunmuş ve maddeler 11 faktör altında toplanmıştır. QLACS'in Türkçeye uyarlanmasında ölçeğin aslından farklı olarak açılımlı faktör analizinde bir maddenin (madde 1) faktör yükü 0.30'un altında olduğu için ölçekten çıkarılmıştır ve model yeniden oluşturulmuştur. Ölçeğin orijinalinde negatif duygular (madde 7, madde 9, madde 19, madde 24) ile kognitif problemler (madde 2, madde 3, madde 4, madde 23) alt boyutları bu çalışmada tek bir alt boyutta toplanmıştır. Varyansın %34.556'sını açıklamıştır. Bu alt boyut ise kognitif ve duygusal problemler alt boyutu olarak isimlendirilmiştir. Ölçeğin diğer maddeleri ölçeğin orijinalindeki gibi aynı faktörler altında toplanmıştır. 26.,10.,12.,16. maddeler cinsel problemler (varyansın %17.742); 15., 25., 20., 18. maddeler sosyal kaçınma (varyansın %9.406); 6., 8., 28., 22. maddeler pozitif duygular (varyansın %5.95); 21., 17., 13., 27. maddeler ağrı (varyansın %4.91); 11., 14., 5. maddeler yorgunluk (varyansın %4.53); olarak adlandırılmıştır. Kansere özgü alt boyutlar ise 40., 32.,41.,29. maddeler kanserin yararları (varyansın %3.711), 46., 36., 39., 47. maddeler nüks endişesi (varyansın %3.152), 37.,43., 30., 45. maddeler finansal problemler, (parantez bölünmesin varyansın %3.003), 42., 34., 31. maddeler ailesel endişeler (varyansın %2.510), 35., 38., 44., 33. maddeler görünüm (varyansın %2.293) olarak adlandırılmıştır. AFA'ya göre ölçeğin madde faktör yükünün 0.538 ile 0.987 arasında değiştiği gözlenmiştir (Tablo 2).

QLACS Ölçeğinin Türkçeye uyarlanması çalışmasında yapı geçerliğini değerlendirmek amacıyla doğrulayıcı faktör analizi yapılmıştır. Modelin RMSEA değeri 0.078, ki kare değeri istatistiksel olarak anlamlı ($\chi^2=3043.701$; $n=267$, $sd=934$ $p=0.00$), $\chi^2/sd=3043.701/934=3.259$, CFI değeri 0.925 ve GFI değeri 0.901 ve NFI değeri 0.912 olması sebebiyle iyi uyum sınırları arasında yer aldığı görülmüştür. Ölçekte yer alan maddelerin DFA sonucuna göre faktör yüklerinin 0.816-0.99 arasında değiştiği belirlenmiştir.

Güvenirlilik

Taslak ölçeğin 3 hafta ara ile tekrarlanan iki ölçüm sonucu ile elde edilen puanlar arasındaki fark bağımlı gruplarda t-Testi analizi kullanılarak incelenmiştir. Tüm alt boyutlarda iki uygulama arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 2. Madde Toplam Korelasyon Değerleri, Güvenirlilik Katsayıları ve Açımlayıcı Faktör Analizi Değerleri

Madde	(a) Genel	Orta±SS	Etki Yüğü	Varyans %	Kümülatif Varyans %	r
	Kognitif ve duygusal problemler					
2	Konsantrasyon gerektiren şeyler yapmakta zorluk	2.30±1.19	.886			0.904
3	Kısa bir dikkat süresine sahip olmak	2.31±1.18	.862			0.901
4	Bir şeyleri hatırlamakta sorun yaşama	2.37±1.22	.828			0.924
23	Yapmaya başladığı işi unutmaktan rahatsızlık duyma	2.34±1.26	.743	34.556	34.556	0.912
9	Küçük şeyler için endişelenme	2.46±1.48	.701			0.930
7	Depresif hissetme	2.50±1.51	.606			0.934
19	Ruh hali değişimlerinden rahatsız olma	2.58±1.45	.549			0.914
24	Endişeli hissetme	2.55±1.64	.538			0.861
	Cinsel problemler					
26	Cinsel aktiviteden kaçınma	2.61±1.64	-.918			0.951
10	Cinsel işlev göremeden rahatsızlık duyma	2.30±1.58	-.915	17.742	52.297	0.946
12	Cinsel yaşamdan memnuniyetsizlik	2.31±1.58	-.913			0.945
16	Cinsel ilgide azalma	2.57±1.65	-.913			0.946
	Sosyal kaçınma					
15	Yeni ilişkiler kurma konusunda isteksizlik	2.08±1.2	-.981			0.756
25	Yeni insanlarla tanışmak konusunda isteksizlik	2.03±1.16	-.942	9.406	61.703	0.722
20	Arkadaşlarla görüşmek istememe	2.07±1.20	-.924			0.711
18	Sosyal toplantılardan kaçınma	2.12±1.21	-.913			0.703
	Pozitif Duygular					
6	Mutlu hissetme	4.56±1.25	.919			0.955
8	Keyifli yaşam	4.54±1.30	.877	5.595	67.298	0.920
28	Hayat dolu yaşam	4.45±1.35	.862			0.877
22	Hayata olumlu bakış açısı	4.61±1.50	.859			0.919
	Ağrı					
21	Ağrı hissetme	2.60±1.22	.931			0.944
17	Ağrı ya da tedavisi ile bozulan ruh hali	2.26±1.18	.902	4.910	72.208	0.968
13	Ağrı önleyici uygulamalardan rahatsız olma	2.30±1.15	.901			0.960
27	Sosyal aktivitelere engel olan ağrı varlığı	2.36±1.22	.889			0.968
	Yorgunluk					
11	Yapmak istedikleri için enerji eksikliği	2.47±1.41	-.991			0.977
14	Çok yorgun hissetme	2.56±1.48	-.918	4.537	76.744	0.982
5	Yorgun hissetme	2.76±1.33	-.885			0.974

40	Kanserin yaşamda neyin önemli olduğunu anlamaya yardımcı olması	3.90±1.64	.987					0.971
32	Kanser nedeniyle problemlerle daha iyi başa çıkabilme	3.66±1.64	.960				80.456	0.986
41	Kanser nedeniyle stresle daha iyi başa çıkabilme	3.68±1.56	.947			3.711		0.978
29	Kanser nedeniyle hayatın önemini anlama	3.99±1.63	.890					0.957
Nüfus Endişesi								
46	Acı hissettiğinde tekrar kanser olduğundan endişelenme	5.79±1.206	.943					0.944
36	Kanserden ölme konusunda endişelenme	6.15±1.204	.931			3.152	83.608	0.945
39	Kanserin yeniden oluşmasından endişelenme	6.02±1.244	.908					0.939
47	Kanserle ilgili endişeleri sürekli düşünme	5.96±1.103	.901					0.913
Finansal problemler								
37	Kanser nedeniyle sosyal güvence sorunları yaşama	3.11±1.07	-922					0.938
43	Kanserden kaynaklanan maddi problemler yaşama	3.31±.995	-917			3.003	86.611	0.973
30	Kanser tedavi ve ameliyatları nedeni ile maddi sorunlar yaşama	3.34±.92	-905					0.923
45	Kansere bağlı gelir kaybından kaynaklanan finansal sorunlar yaşama	3.35±1.03	-884					0.955
Ailesel Endişeler								
42	Aile üyelerinin kanser tarama testlerini yaptıklarını konusunda endişelenme	3.81±1.51	-977					0.978
34	Ailenin kansere neden olan genleri taşımaları konusunda endişelenme	3.81±1.51	-947			2.510	89.121	0.951
31	Ailenin kanser riski taşıması konusunda endişelenme	3.74±1.50	-936					0.966
Görünüm								
35	Kanser ve tedavisinin çekiciliğini azalttığını düşünme	3.52±1.31	-919					0.948
38	Kanser nedeni ile yaşanan saç kaybından dolayı rahatsızlık duyma	3.51±1.30	-899					0.957
44	Kanser nedeni ile oluşan fiziksel değişikliklere çevrenin tepkilerini hissetme	3.46±1.29	-889			2.293	91.415	0.908
33	Kanser ve tedavisinin görünüşünü olumsuz etkilediğini düşünme	3.31±1.21	-765					0.895

Not : QLACS-Tr. Uzun dönem (3 yıl ve üzeri) kanser hastalarının yaşam kalitesini ölçmektedir.

Tablo 3. Ölçeğin Test-Tekrar test Analizi

		Maddeler	N	Test Ort ± SS (min-max)	Tekrar test Ort ± SS (min-max)	t-Testi p	r p
(a) Genel	Kognitif ve duygusal problemler	8	30	17.87±9.81 (7-46)	19.33±10.59 (8-47)	0.728 0.484	0.953 0.00
	Cinsel problemler	4	30	9.07±5.57 (4-24)	8.60±5.157 (4-24)	0.854 0.552	0.976 0.000
	Sosyal kaçınma	4	30	9.16±5.207 (4-24)	9.17±4.921 (4-22)	0.722 0.476	0.852 0.000
	Pozitif Duygular	4	30	19.30±6.309 (8-28)	19.37±6.605 (8-28)	0.372 0.712	0.989 0.000
	Ağrı	4	30	9.20±4.97 (4-20)	9.47±5.21 (4-19)	0.471 0.683	0.996 0.000
	Yorgunluk	3	30	6.57±3.471 (3-18)	6.67±3.661 (3-19)	0.795 0.830	0.994 0.000
b) Kanser Özgü	Kanserin Yararları	4	30	16.97±7.867 (4-28)	17.00±7.878 (4-28)	0.571 0.573	0.928 0.00
	Nüks Endişesi		30	25.07±3.57 (15-28)	25.53±3.31 (17-28)	1.156 0.190	0.913 0.000
	Finansal problemler		30	12.40±3.568 (8-24)	12.57±3.674 (8-24)	0.980 0.570	0.992 0.000
	Ailesel Endişeler		30	13.10±3.95 (3-21)	13.13±3.95 (3-21)	0.372 0.712	0.975 0.000
	Görünüm		30	13.73±5.26 (4-28)	13.77±5.309 (4-28)	0.571 0.573	0.962 0.000

t-Testi= Eşleştirilmiş Örneklem t Testi, r= İki ölçüm arasındaki korelasyon

SS: standart sapmayı, Ort: Ortalamayı, r ise alt boyut madde-toplam korelasyonunu temsil eder.

Tablo 4. Ölçek alt boyut puanları ve Cronbach alfa değerleri

	QLACS-Tr	Cronbach's alpha	Ort ± SS (min-max)	Alınabilecek Ölçek puanları
(a) Genel	Kognitif ve duygusal problemler	0.948	19.43±9.96 (8-51)	8-56
	Cinsel problemler	0.942	9.78±6.12 (4-24)	4-28
	Sosyal kaçınma	0.928	8.31±4.72 (4-25)	4-28
	Pozitif Duygular	0.915	18.17±4.97 (8-28)	4-28*
	Ağrı	0.966	9.52±4.57 (4-20)	4-28
	Yorgunluk	0.899	7.79±4.14 (3-21)	3-21
	Özet toplam puan		68.67±26.60 (27-152)	27-189
b) Kanser Özgü	Kanserin Yararları	0.867	15.23±6.30 (4-28)	4-28**
	Nüks Endişesi	0.876	23.92±4.45 (12-28)	4-28
	Finansal problemler	0.942	13.12±3.81 (4-28)	4-28
	Ailesel Endişeler	0.911	11.36±4.46 (3-21)	3-21
	Görünüm	0.928	13.81±4.80 (4-28)	4-28
	Özet toplam puan		62.20±11.79 (27-99)	15-105

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, *Maddeler ters çevriler hesaplanır, ** Alt boyut ayrı hesaplanır.

olmadığı bulunmuştur. Ölçeğin test-tekrar test puan ortalamaları arasındaki uyumluluğu gösteren Pearson momentler çarpımı korelasyon analizinde, iki ölçüm arasında ölçeklerin alt boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde ve güçlü bir ilişki bulunmuştur (Tablo 3).

Ölçeğin orjinalinde 12 alt boyut bulunmaktadır. Ölçeğin orjinalinden farklı olarak QLAC'ın Türkçe formunda 11 alt boyut yer almıştır. Ölçeğin 47 maddelik orjinalinden farklı olarak bu çalışmada QLACS-Tr 46 maddeden oluşmuştur. AFA analizine uygun olarak 1. madde ölçekten çıkarılmıştır. Kalan 46 madde ile tekrarlanan güvenilirlik analizi sonucunda elde edilen madde-alt boyut toplam korelasyon katsayılarının 0.895 ile 0.986 arasında değiştiği belirlenmiştir (Tablo 2).

QLAC güvenilirliğini hesaplamak için iç tutarlılık katsayısı olan "Cronbach Alpha" hesaplanmıştır. Ölçek alt boyutlarının Cronbach alfa katsayıları 0.867 ile 0.966 arasında değişmiştir (Tablo 4).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, uzun süreli kanserden sağ kalan yetişkin kanser hastalarının yaşam kalitesini değerlendirmek için Avis ve ark. (2005) yılında geliştirilen QLACS'ın Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması gerçekleştirilmiştir.

Literatürde kapsam geçerliği için kapsam geçerlik indeksinin en az 0.80 olması gerektiği bildirilmektedir (19). Çalışmamızda yapılan QLACS'ın kapsam geçerliği indeksi 0.88 bulunmuş ve ölçeğin kapsam geçerliği açısından kriterleri karşıladığı belirlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda, ölçeğin yapı geçerliği açısından uygunluğunun test edilmesinde KMO katsayısı ve Barlett Küresellik testlerinden yararlanıldığı görülmektedir (20,21,24). Literatürde KMO değerinin 0.60'ın üzerinde olması, 1'e yaklaşması verilerin faktör analizi için uygun olduğunu ortaya koymaktadır. KMO test sonucunun 0.50'nin üzerinde olması durumunda faktör analizi uygulanabilir, KMO değerinin 0.70- 0.80 aralığında olması orta; 0.80-0.90 aralığında olması iyi; 0.90'dan büyük olması ise mükemmel örneklem yeterliliğini göstermektedir (25). Bartlett küresellik testinin anlamlı olması ise, ölçekte bulunan maddelerin korelasyon matrisinin faktör analizi yapmaya uygun olduğunu göstergesidir (21,24). Çalışmada da benzer şekilde ölçeğin yapı geçerliği açısından uygunluğunun test edilmesi için KMO katsayısı ve Barlett Küresellik testi uygulanmış, KMO değerinin 0.881, Barlett testinin ise anlamlı ($p=0.000$) olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular değerlendirildiğinde, araştırma örneklem büyüklüğünün faktör analizi için yeterli olduğu ve ölçeğe ilişkin faktör analizi yapılabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Literatürde, ölçek maddeleri için faktör yük değerlerinin en az 0.30 olması gerektiği ve bu değer altındaki maddelerin ölçekten çıkarılması gerektiği belirtilmektedir (20,22,23). AFA sonucunda madde 1'in faktör yükü 0.30'dan küçük olduğu için ölçekten çıkarılmıştır. Açıklayıcı faktör analizi sonuçları değerlendirilirken ölçeğin tek faktörlü ya da çok faktörlü yapıda olması durumunun özellikle göz önünde bulundurul-

ması gerekmektedir. Literatürde tek faktörlü ölçeklerde toplam varyansın en az %30'nun açıklanması beklenirken, çok faktörlü ölçeklerde bu rakamın daha yüksek olması gerektiği bildirilmektedir (26). Çalışmada yapılan yapılan AFA sonucuna göre, ölçek 11 faktörlü yapı göstermiştir ve varyansın %91.415'ünü açıkladığı görülmüştür (Tablo 1). Ölçeğin orjinalinde ve ispanyolca uyarlama çalışmasında ölçek 12 alt boyutlu bulunmuştur. Türkçeye uyarlama çalışmasında ise, ölçeğin orjinalinde olan negatif duygular ve kognitif problemler alt boyutları tek bir alt boyutta toplanmış ve bilişsel ve duygusal problemler olarak isimlendirilmiştir. Bu maddelerdeki değişiklikler, örneklemdaki hastaların kültür, ırk, etnik köken ve/veya sosyal faktörlerindeki farklılıklardan kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmada geçerlik analizlerinin son adımında uygulanan DFA'da ölçeğin faktör yükleri ve ölçek uyumluluk değerleri incelenmiştir. Çalışmada uygulanan DFA, AFA tarafından elde edilen 11 faktörlü yapıyı desteklemiştir. Doğrulamayı faktör analizine göre QLACS -Tr faktör yükleri 0.816-0.99 arasında bulunmuştur. Modelin uyum iyiliği değerleri incelendiğinde; RMSEA değeri 0.078, ki kare değeri istatistiksel olarak anlamlı ($\chi^2=3043.701$; $n=267$, $sd=934$ $p=0,00$), $\chi^2/sd=3043.701/934=3.259$) CFI değeri 0.925 ve GFI değeri 0.901 ve NFI değeri 0.912 olması sebebiyle iyi uyum sınırları arasında yer aldığı görülmüştür. Literatür, x^2/sd oranı ≤ 5 ; RMSEA (ortalama kök yaklaşık kare hatası) ≤ 0.08 ; ve GFI (Goodness of Fit Index), CFI (Comparative Fit Index) ve IFI (Incremental Fit Index) değerleri 0.90'ın üzerinde olması modelin kabul edilebilir uyum sınırları içinde olduğunu göstermektedir (20-23).

Uyarlanan ölçeğin güvenilirliğini belirlemek üzere madde toplam puan korelasyon katsayıları ve ölçekte yer alan maddelerin iç tutarlık analizi yapılarak Cronbach Alfa değerleri hesaplanmıştır (Tablo 2). Madde-toplam puan korelasyon katsayılarının 0.73-0.986 arasında değer aldıkları görülmüştür. Madde-toplam puan korelasyon katsayısı ile ilgili literatürde tutarlılık olmamasına rağmen, genellikle en alt seviye olarak 0.20 kabul edilmektedir. Korelasyon katsayısı 0.30-0.40 arasında olan maddelerin "iyi", 0.40 üstünde olan maddelerin "çok iyi" olduğu bildirilmektedir (20,24). Ölçeğin çalışmada alt boyutlarının cronbach alfa değeri 0.867-0.948 olarak belirlenmiştir (Tablo 3). Orijinal formunda da ölçeğin alt boyutlarının cronbach alfa değerleri 0.72-0.89 (9); İspanyolca uyarlamasında 0.79-0.91 (11) olarak belirlenmiştir. Literatürde Cronbach alfa katsayısının 0.0-1.0 arasında değiştiği, katsayının 0.60-0.80 arasında olması durumunda ölçeğin oldukça güvenilir, 0.80 ve üzerinde olması durumunda ise ölçeğin yüksek derecede güvenilir olduğu bildirilmektedir (21). Bu açıdan bakıldığında, çalışmamızda hesaplanan cronbach alfa değerinin literatürle uyumlu olarak yüksek derecede güvenilir olduğu görülmüştür.

Güvenirlik testlerinden bir diğeri de ölçeğin test-tekrar test sonuçlarının incelenmesidir (Arafat et al., 2016; Büyükköztürk, 2018). Bu test ile aynı grupta belli aralıklarla iki kez elde edilen ölçümler arasında hesaplanan korelasyon katsa-

yısı incelenmekte olup, testin zamana bağlı olarak ne derece kararlı ölçümler verdiği belirlenmektedir. Yüksek korelasyon, hem test puanlarının kararlılığını hem de ölçülen özellekle iki ölçüm arasında zamana bağlı olarak fazla değişme olmadığını göstermektedir (Büyüköztürk, 2018). Çalışmada uyarlanan QLACS test-retest alt boyutları puanları arasındaki korelasyon katsayıları (0.852-0.989) çok yüksek olarak belirlenmiştir (Tablo 3). Bu bulgular ölçeğin zamana karşı tutarlı bir ölçüm aracı olduğunu göstermiştir.

Bu çalışmanın sonuçları değerlendirilirken bazı kısıtlılıkları göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmanın en önemli kısıtlılığı, ölçeğin kanser tanısını en az 5 yıldır almış olan hastalara uygulanması önerilirken yeterli örnekleme ulaşılmadığı için 3 yıl ve üzeri kanser olan hastalarda uygulanmış olmasıdır. Ancak, ölçeğin bu çalışma grubunda da geçerli olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

SONUÇLAR

Bu çalışma, QLACS'ın Türkiye'deki psikometrik özelliklerini değerlendiren ilk çalışmadır. AFA ve DFA sonuçları, QLACS-Tr'nin 11 alt boyuttan oluştuğunu göstermiştir. Cronbach alfa iç tutarlılık katsayısı, madde-toplam korelasyonu, test-tekrar test analizi yüksek korelasyonlara sahip olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar QLACS'ın Türkçe formunun 3 yıl ve üzeri kanser hastalarında genel ve kansere özgü yaşamlarını değerlendiren geçerli ve güvenilir bir araç olduğunu göstermiştir.

Çıkar Çatışması ve Finans Durumu: Çalışmamız bir kurum ve kuruluşça finanse edilmemiştir. Bu çalışmada yazarlar arasında herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

Etik Onay: Ölçeğin Türk kültürüne uyarlanması sürecinde NE Avis ile e-posta yoluyla iletişime geçilmiş ve bu çalışmada QLACS ölçeğini kullanmak için gerekli izin alınmıştır. Çalışmanın etik onayı Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurulundan 13.05 2019 tarih ve 118 karar numarası ile alınmıştır. Çalışmada, örnekleme alınan hastalara açıklama yapılarak yazılı onamları alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M et al. Global cancer observatory: cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2018.
2. Ervik M, Lam F, Ferlay J, Mery L, Soerjomataram I, Bray F. Cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2016.
3. Society AC. Cancer facts & figures. American Cancer Society. 2016.
4. Reilly CM, Bruner DW, Mitchell SA, Minasian LM, Basch E, Dueck AC et al. A literature synthesis of symptom prevalence and severity in persons receiving active cancer treatment. Supportive Care in Cancer. 2013;21(6):1525-50.
5. Gordon B-BE, Chen RC. Patient-reported outcomes in cancer survivorship. Acta Oncologica. 2017;56(2):166-73.
6. Xiao C, Polomano R, Bruner DW. Comparison between patient-reported and clinician-observed symptoms in oncology. Cancer Nursing. 2013;36(6):1-16.
7. Koch L, Jansen L, Herrmann A, Stegmaier C, Holleczeck B, Singer S, et al. Quality of life in long-term breast cancer survivors—a 10-year longitudinal population-based study. Acta Oncologica. 2013;52(6):1119-28.
8. Chang P, Szymanski KM, Dunn RL, Chipman JJ, Litwin MS, Nguyen PL et al. Expanded prostate cancer index composite for clinical practice: development and validation of a practical health related quality of life instrument for use in the routine clinical care of patients with prostate cancer. The Journal of urology. 2011;186(3):865-72.
9. Avis NE, Smith KW, McGraw S, Smith RG, Petronis VM, Carver CS. Assessing quality of life in adult cancer survivors (QLACS). Quality of life research. 2005;14(4):1007-23.
10. Avis NE, Ip E, Foley KL. Evaluation of the Quality of Life in Adult Cancer Survivors (QLACS) scale for long-term cancer survivors in a sample of breast cancer survivors. Health and quality of life outcomes. 2006;4(1):92.
11. Sohl SJ, Levine B, Avis NE. Evaluation of the quality of life in adult cancer survivors (qlacs) scale for early post-treatment breast cancer survivors. Quality of Life Research. 2015;24(1):205-12.
12. Ashley L, Jones H, Thomas J, Newsham A, Downing A, Morris E et al. Integrating patient reported outcomes with clinical cancer registry data: a feasibility study of the electronic Patient-Reported Outcomes From Cancer Survivors (ePOCS) system. Journal of medical Internet research. 2013;15(10):e230.
13. Donovan JL, Hamdy FC, Lane J, Mason M, Metcalfe C, Walsh E et al. Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. N Engl J Med. 2016;375:1425-37.
14. Demirtaş G. Multipl myelomlu hastalarda yaşam kalitesi ve stresle başa çıkma tutumları: Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2013.
15. Çukurova İ, Vermişli HS, Özbayır T. Larenks kanseri nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan hastaların ameliyat sonrası yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi. Kulak Burun Bogaz İhtis Derg. 2017;27(2):91-8.
16. Alacacıoğlu A, Ülger E, Varol U, Yıldız İ, Salman T, Bayoğlu V et al. Effects of tamoxifen on premenopausal breast cancer patients in terms of anxiety, depression, quality of life and sexual satisfaction. Acta Oncologica Turcica. 2014;47(3):1-8.
17. Akçay D, Gözüm S. Kemoterapi alan meme kanserli hastalarda, kemoterapinin yan etkilerine ilişkin verilen eğitim ve evde izlemin yaşam kalitesine etkisinin değerlendirilmesi. Meme Sağlığı Dergisi/Journal of Breast Health. 2012;8(4):191-199.
18. Bag B. Kanser hastalarında uzun dönemde görülen psikososyal sorunlar/Long-term psychosocial problems in cancer patients. Psikiyatride Guncel Yaklaşımlar. 2013;5(1):109-126.
19. Davis LL. Instrument review: Getting the most from a panel of experts. Applied nursing research. 1992;5(4):194-197.
20. Çapık C. Geçerlilik ve Güvenirlik Çalışmalarında Doğruluk Faktör Analizinin Kullanımı. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi. 2014;17(3):196-205.
21. Büyüköztürk S. Data Analysis Handbook for Social Science. Original work published in Turkish [Sosyal Bilimler İçin Veri Analizi El Kitabı]. 24 th. Ed. ed. Ankara, Turkey: Pegem Akade-

- mi Yayıncılık; 2018.
22. Gürbüz S. AMOS ile Yapısal Eşitlik Modellemesi. Ankara: Seçkin Yayıncılık; 2019.
 23. Bayram N. Yapısal eşitlik modellemesine giriş amos uygulamaları. [Introduction to structural equation modeling] Bursa: Ezgi Kitabevi. 2016.
 24. Arafat SY, Chowdhury HR, Qusar M, Hafez M. Cross cultural adaptation & psychometric validation of research instruments: A methodological review. Journal of Behavioral Health. 2016;5(3):129-36.
 25. Tavşancıl E. Tutumların ölçülmesi ve SPSS ile veri analizi [Measurement of attitudes and data analysis with SPSS]. Ankara, Turkey: Nobel. 2006.
 26. Kalaycı Ş. SPSS uygulamalı çok değişkenli istatistik teknikleri, Ankara: Asil Yayın Dağıtım Ltd. Şti; 2009.

Mikrobiyoloji Laboratuvarında Yalın Üretim Sistemlerinin Uygulanabilirliği

Applicability of Lean Manufacturing Systems in Microbiology Laboratory

Gökhan ARICAN¹, Burak KÜÇÜK², Hacer ARIKAN¹, Sümeyra DEVECİ², Murat ARAL²

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Eczanesi, Kahramanmaraş, Türkiye

² Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Kahramanmaraş, Türkiye

Özet

Giriş: Bu çalışmanın amacı hastane tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarında mevcut durumun gözlemlenmesi, israf durumlarının tespiti, yalın üretim sistemlerinin hastane tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarında uygulanabilirliğinin değerlendirilmesi, yalın yönetim ile ilgili eğitimlerin verilmesi, söz konusu tekniklerin kullanımı ile iyileştirilebilecek noktaların belirlenmesi ve iyileştirme önerilerinin sunulmasıdır.

Gereç ve Yöntemler: Hastanemiz tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarında; bakteriyoloji birimindeki iyileştirmeler için değer akış haritalandırma tekniği, laboratuvar depo alanındaki iyileştirmeler için 5S tekniği, depo-stok kontrollerinin iyileştirilmesi için balık kılıcı tekniği, örnek tüplerinin barkod problemlerini iyileştirirken Kaizen tekniği kullanılmıştır.

Bulgular: Kan kültüründe sonuçlar incelendiğinde numunelerin kan kültürü cihazında 2094 dakikalık süre 1242 dakikaya düşürülmüştür. Hedeflenen süreye ulaşılamamış olsa dahi hedefin %47.4'ü başarılmış, iyileştirme %40.6 olarak gerçekleştirilmiştir. Kan kültürü testlerinde numuneler için mecburi olan 63 adımı 56 adıma düşürülmüş ve her bir numune için 7 adım (%11) tasarruf sağlanmıştır. Laboratuvar sistemi üzerindeki stok ile gerçek stoğun aynı olması sağlanmıştır. Laboratuvar deposu ve çalışma alanları düzenlenerek çalışma ortamı temiz ve düzenli hale getirilmiştir. Barkodların alınan firmaya iadesi gerçekleştirilerek, tüpe daha iyi yapışan ve bu sıkıntıları yaşatmayacak yeni barkodlarla değiştirilmiştir.

Sonuçlar: Sağlık sektöründe yer alan kurumların yalın bakış açısı ile değerlendirilerek, kaynakları daha iyi kullanmaya ve daha verimli hizmet sunumu gerçekleştirmeye ihtiyaçları vardır. Yaptığımız çalışma ile görülmüştür ki daha uzun süreli ve daha kapsamlı bir çalışma planlanarak daha etkin sonuçlar elde edilebilecektir.

Anahtar Kelimeler: İsrif, Değer akış haritalandırma, Yalın yönetim

Abstract

Objective: The aim of this study is to observe the current situation in the hospital medical microbiology laboratory, to determine the waste situations, to evaluate the applicability of lean production systems in the hospital medical microbiology laboratory, to provide training on lean management, to determine the points that can be improved with the use of these techniques and to present improvement suggestions.

Materials and Methods: In the medical microbiology laboratory of our hospital; value flow mapping technique for improvements in the bacteriology unit, the 5S technique for improvements in the laboratory warehouse area, the fishbone technique for the improvement of warehouse-stock controls, and the Kaizen technique while improving the barcode problems of the sample tubes.

Results: When the results were examined in blood culture, the time of 2094 minutes in the blood culture device of the samples was reduced to 1242 minutes. Even if the targeted time could not be reached, 47.4% of the target was achieved and the improvement was achieved as 40.6%. Mandatory 63 steps for samples in blood culture tests were reduced to 56 steps, saving 7 steps (11%) for each sample. It is ensured that the stock on the laboratory system and the real stock are the same. The laboratory warehouse and working areas have been arranged and the working environment has been made clean and tidy. The barcodes were returned to the purchased company and replaced with new barcodes that adhere better to the tube and do not cause these problems.

Conclusions: Institutions in the health sector need to use resources better and provide more efficient service by evaluating them with a lean perspective. It has been seen with our study that more effective results can be obtained by planning a longer and more comprehensive study.

Key words: Lean management, Value stream mapping, Wastage

Yazışma adresi: Burak KÜÇÜK, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı
Aşşar Mah. Batı Çevreyolu Blv. No:251/A 46040 Onikişubat/Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: 0535 303 28 08, **Mail:** dr.burakkucuk@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-2002-1904, 0000-0001-5596-3347, 0000-0002-5381-9090, 0000-0002-5756-3854, 0000-0002-3576-4380.

Geliş Tarihi: 9.03.2021

Kabul Tarihi: 18.05.2021

DOI: 10.17517/ksutfd.893817

GİRİŞ

Sağlık sektöründe kullanılan ileri teknoloji ürünler kurumlar arası rekabet ortamının oluşmasına neden olmuş ve sağlık kurumlarında belirli bir standardı sağlama zorunluluğu oluşturmuştur. Artan hasta taleplerine hızlı ve efektif bir cevap verebilmek için yapılan harcamalar neticesinde artan maliyetler, bu maliyetleri karşılayamayan sağlık kurum ve kuruluşlarının farklı çözüm arayışına girmelerine sebep olmuştur (1).

Yalın yönetim, üretimde ortaya çıkabilecek kayıpları ön-görüp düzelterek üretimi tek seferde hatasız olarak gerçekleştirmek anlamına gelmektedir. Daha az girdi kullanarak daha çok çıktıyı alabilmeyi amaçlayan yalın sistemler, hem daha fazla kazanç anlamına gelmekte hem de kaynak tasarrufu yaparak israfı önlemekte ve böylece verimliliği artırmaktadır. Odağında israfı yok etmek bulunan yalın yönetime göre hizmete veya ürüne değer katmayan tüm işler israf olarak tanımlanır ve asıl olarak süreç boyunca bu israf alanları yok edilmeye çalışılmaktadır. Yalın yönetim tüm bu israf alanlarını belirleyerek yok etmek için çalışan teknikler bütünüdür. En ekonomik ve en etkin biçimde en kaliteli ürünü üretmeyi amaçlayan yalın yönetim, ulaşım, bekleme, gereksiz işlem, fazla üretim, fazla stok, hatalı ürün ve gereksiz hareket olmak üzere yedi çeşit israfın yok edilmesi için çalışmaktadır. Sağlık sektöründe israfları ortadan kaldırmak için uygulanan yalın yönetim teknikleri ve düşünceleri hasta bekleme sürelerini azaltmak, yanlış uygulamaların önüne geçmek, stok maliyetini düşürmek gibi faydalar sağlayarak sağlık kurumlarının verimini ve hasta memnuniyetini artıracaktır (2,3).

Çalışmamızda kullanılan yalın yönetim tekniklerinden değer akış haritalandırma (DAH), hem sürecin fiziksel adımlarını hem de süreç içerisindeki bilgi akışını içeren ve resmin bütünü görmemizi sağlayan görsel bir araçtır ve değer akış haritalandırma sayesinde süreç içerisinde yer alan israfların gözden kaçma ihtimali azaltılmaktadır (4). 5S; baş harfleri 's' ile başlayan Japonca Seiri (Ayrıklama), Seiton (Düzenleme), Seiso (Temizleme), Seiketsu (Standartlaştırma) ve Shitsuke (Disiplin) kelimelerinden gelmektedir (5). Kelime anlamı ile Kaizen "daha iyiye doğru dönüşüm" anlamını taşımaktadır. Sürecin içerisinde yer alan, üst veya alt kademe ayırt etmesizin herkesin katıldığı adımlar olan Kaizen sürekli iyileşmenin temelini oluşturmaktadır. 'İyi' tanımlaması hiçbir zaman yeterli olmamaktadır. Daha iyiye doğru gelişim yolu her zaman açıktır (6). Süreç boyunca yaşanan sorunların her birinin nedenleri araştırılırken kurulan neden-sonuç ilişkileri şematize edildiğinde ortaya çıkan şekil balık kılıçğını andırmaktadır. Bu sebeple neden-sonuç ilişkisini görselleştirme tekniği "balık kılıçğı diyagramı" adını almıştır (7).

Bu çalışmanın amacı hastane tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarında mevcut durumun gözlemlenmesi, israf durumlarının tespiti, yalın üretim sistemlerinin hastane tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarında uygulanabilirliğinin değerlendirilmesi, yalın yönetim ile ilgili eğitimlerin verilmesi, söz konusu tekniklerin kullanımı ile iyileştirilebilecek noktaların belirlenmesi ve iyileştirme önerilerinin sunulmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarında yalın yönetim için bir uygulama planı tasarlanmıştır; öncelikle uygulama yapılacak alanlar belirlenmiş, gözlemlenmiş ve uygulama ile ilgili çalışanlara bilgilendirme eğitimi verilmiştir. Değer akış haritaları çizilerek israf noktaları belirlenip uygulama ve değerlendirmeleri yapılmıştır. Burada verimi artırmak için yalın yönetimin uygulanabileceği noktalar depo-stok kontrollerinin olmaması, çalışma esnasında barkodların örnek tüplerinin üzerinden düşmesi, taşıma esnasında yaşanan problemler, kan kültür sonuçlarının antibiyotik seçimine etkisi, personel ve fiziki şartların test sonuçlandırma süreleri ile arasındaki ilişkidir.

Hastanemiz tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarında; bakteriyoloji birimindeki iyileştirmeler için değer akış haritalandırma tekniği, laboratuvar depo alanındaki iyileştirmeler için 5S tekniği, depo-stok kontrollerinin iyileştirilmesi için balık kılıçğı tekniği kullanılmıştır. Çalışma esnasında barkodların örnek tüplerinin üzerinden düşmesi, personel ve fiziki şartların test sonuçlandırma süreleri ile arasındaki ilişkileri iyileştirilirken Kaizen tekniği kullanılmıştır.

Çalışmamız için hastanemiz etik kurulundan 02.10.2019 tarihinde 290 protokol numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

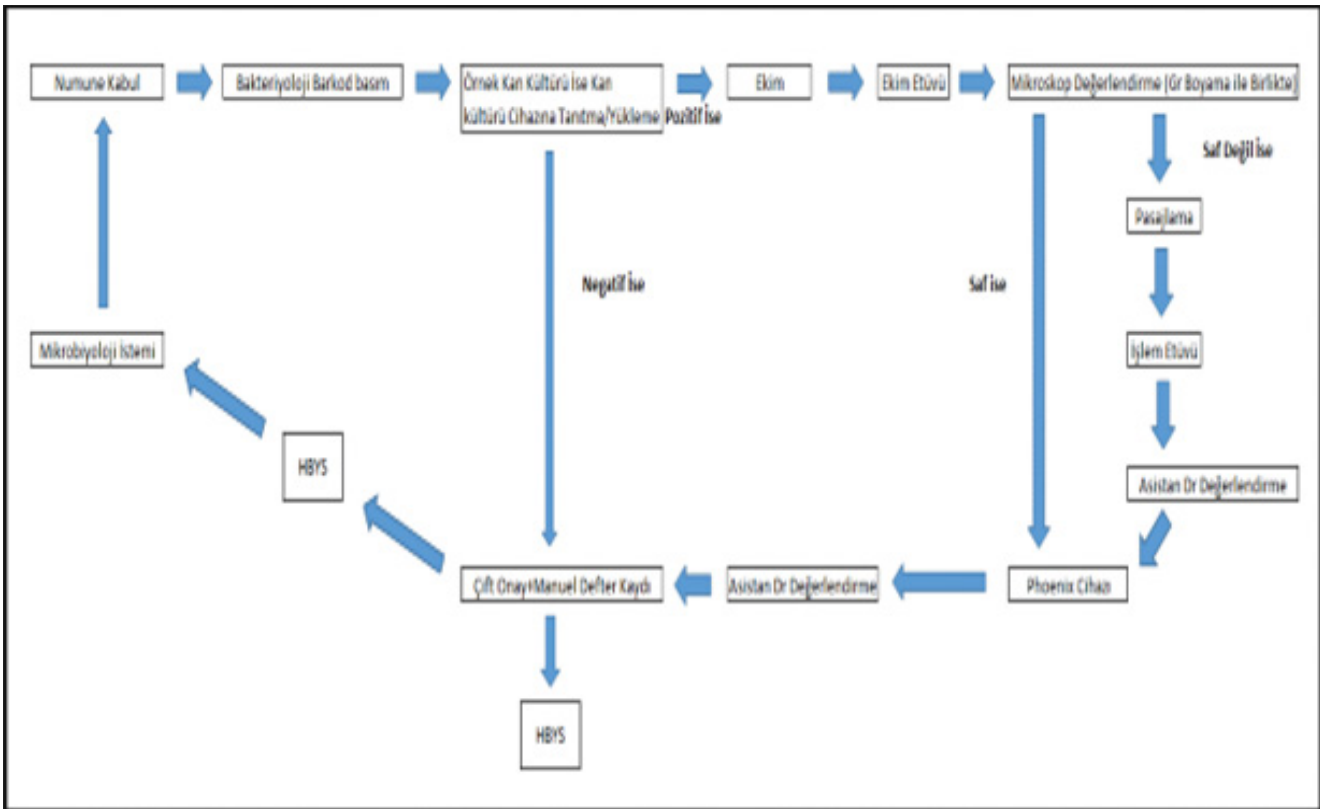
SONUÇLAR

Bakteriyoloji bölümünde kan kültürü örneklerine ait iş akışı **Şekil 1**'de verilmiştir. 01.01.2019 -30.04.2020 tarihleri arasında kan kültürü sonuçları incelendiğinde testlerin %29.7'sinin pozitif sonuç verdiği, %70.3'ünün ise negatif sonuç verdiği belirlenmiştir. Ortalamalar göz önüne alındığında uluslararası rehberlere göre pozitif sonuçlandırmanın uyumlu olduğu ancak negatif sonuçlandırmada israf noktaları olabileceği görülmüştür. Bu sebeple negatif sinyal veren kan kültürlerinin çalışıldığı akış için DAH uygulanmış, mevcut durum haritası ve gelecek durum haritası çizilmiştir. Uygulama sonucunda numunelerin kan kültürü cihazında ortalama 2094 dakikalık değer katmayan bir süre boyunca beklediği tespit edilmiştir.

Kan kültür örneklerinden cihaza yüklenen ve negatif sonuç veren numunelerin geç sonuç verme nedenleri araştırılmış ve aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

- Rapor sonuç kâğıdının kaybolması,
- Günlük sistem üzerinden geriye dönük çıkmamış hasta sonuçlarının takibinin geç yapılması,
- Cihazda sonuç vermiş örneklerin rutin kontrollerinin atlanması,
- Hafta sonu negatif sonuç vermiş örneklerin kontrol edilmemesidir.

2094 dakikalık bekleme süresinin insan faktörü ve değişimin zorluğu göz önüne alınarak 300 dakikaya düşürülmesi hedeflenmiş böylece total sürede yaklaşık %86 iyileştirme amaçlanmıştır.



Şekil 1. Bakteriyoloji kan kültürü iş akışı

01.05.2020–31.07.2020 tarihi arasında kan kültürü sonuçları incelendiğinde testlerin %25.1'inin pozitif sonuç verdiği, %74.9'unun negatif sonuç verdiği görülmüştür. İsrat türlerinden sekizincisi olarak sayılan insan potansiyeli etkisi Nisan 2020'de yapılan hizmet içi eğitimle çalışanlara anlatılmıştır. Bu kapsamda personellerin yaptığı işi sahiplenerek sorumluluk bilinci ile ekip içerisine katılması sonucu negatif sinyal veren kan kültürlerinin çalışıldığı akışta geçen sürelerin azaltılması amaçlanmıştır. Üç aylık sonuçlar incelendiğinde numunelerin kan kültürü cihazında ortalama 1242 dakikalık değer katmayan süre boyunca beklediği tespit edilmiştir. 2094 dakikalık değer katmayan süre, 1242 dakikaya düşürülmüştür. Hedeflenen süreye ulaşamamış olsa dahi hedefin %47.4'ü başarılmış, toplam israf süresinde %86 olarak hedeflenen iyileştirme %40.6 olarak gerçekleştirilmiştir. (Tablo 1).

Tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarı bakteriyoloji biriminde kullanılan kan kültür cihazı iş akışı içerisinde etüv hizasına konumlandırılmıştır. Fizikî ortamı DAH ile değerlendirdiğimizde, kan kültürü cihazının kabul alanı ve kabul bilgisayarına yakın olması kan kültürü testlerinde saf olarak değerlendirilen ve değerlendirilmeyen numuneler için mecburi olan 63 adımı 56 adıma düşürmüştü ve her bir numune için 7 adım (%11) tasarruf sağlamıştır. (Şekil 1)

Kan kültürü iş akışı kan kültürü cihazı hariç laboratuvarımıza gelen diğer kültürler ile büyük oranda benzer adımlar içerdiğinden dolayı tüm kültürlerde genel bir iyileştirme sağlanmıştır.

Laboratuvar Deposu HBYS Stoğu

Laboratuvarda kullanılan malzemeler, hastane ambar deposuna gelerek HBYS (Hasta Bilgi Yönetim Sistemi) üzerinden sistem girişi gerçekleştirilmekte ve laboratuvar deposuna yine HBYS üzerinden çekilmektedir ya da hizmet alımı karşılığı firmalardan direkt laboratuvar deposuna gelmektedir. HBYS üzerinden alınan malzemelerin yine HBYS üzerinden de tüketimlerinin gösterilmesi elzemdir. Aksi takdirde HBYS' de görünen malzemeler depoda var olarak sayılacak, stok maliyeti çok yüksek görünecek ve özellikle hastanemizin yılsonu sayımlarında yanlışlıklara sebep olacaktır.

Tıbbi mikrobiyoloji laboratuvar deposu stokları HBYS üzerinden incelendiğinde geçmişe dönük birçok kit ve sarf malzemenin tüketiminin yapılmadığı görülmüştür. Balık kılıçığı tekniği ile bu problemin ana sebebi bulunmaya çalışılmış (Şekil 2), bu kapsamda personellerle fikir alışverişinde bulunulmuştur. Bulunan nedenler ortadan kaldırılarak HBYS'de var olarak görünen ama gerçekte tüketilmiş olan 803311.38 TL'lik malzemenin sistem tüketimi gerçekleştirilmiş ve HBYS üzerindeki stok ile gerçek stoğun aynı olması sağlanmıştır. Daha sonra bu hatanın tekrarlanmaması için her bir malzemenin minimum-maksimum-kritik stok seviyeleri tanımlanmış, böylece malzeme bitmeden satın alma işlemlerinin gerçekleştirilerek fazla veya yetersiz stoğun önüne geçilmiştir. (Şekil 2).

Tablo 1. Bakteriyoloji kan kültürü 01.01.2019- 31.07.2020 test sayı ve süre analizi.

Tarih	Test Sayısı	Ortalama Zaman (Dk)	Pozitif Test Sayısı	Negatif Test Sayısı	Pozitif Ort. Zaman	Negatif Ort. Zaman
Ocak 2019	963	8651.21	297	666	4.926.77	10.312.10
Şubat 2019	827	8.128.86	257	570	4.997.21	9.540.85
Mart 2019	918	7.784.39	272	646	4.971.74	8.968.67
Nisan 2019	825	7.656.64	253	572	4.858.72	8.894.18
Mayıs 2019	720	8.116.42	215	505	4.920.38	9.477.11
Haziran 2019	723	8.840.76	190	533	4.996.54	10.211.12
Temmuz 2019	727	7.825.37	250	477	5.381.06	9.106.46
Ağustos 2019	862	7.954.71	262	600	4.939.69	9.271.26
Eylül 2019	821	7.920.46	243	578	5.354.21	8.999.35
Ekim 2019	758	8.546.07	224	534	5.180.99	9.957.64
Kasım 2019	977	8.164.66	255	722	5.049.17	9.265.01
Aralık 2019	934	7.885.82	291	643	5.206.07	9.098.59
Ocak 2020	732	7.812.10	231	501	5.455.37	8.905.62
Şubat 2020	740	7.739.01	272	468	5.274.77	9.171.22
Mart 2020	973	7.880.98	232	741	4.880.95	8.820.26
Nisan 2020	692	8.092.64	178	514	4.774.54	9.241.70
Toplam 1	13.192	8.062.51	3.922	9.270	5.073.01	9.327.57
Mayıs 2020	822	7.554.19	222	600	4.859.53	8.551.22
Haziran 2020	902	7.575.14	244	658	4.974.89	8.539.36
Temmuz 2020	963	7.465.05	210	753	4.340.01	8.336.57
Toplam 2	2.687	7.531.46	676	2.011	4.724.81	8.475.72

Laboratuvar Depo ve Çalışma Alanı Düzeni

Çalışma alanlarının dağınık olması personellerin ihtiyaç duydukları araç-gereç ve malzemeye erişimlerini zorlaştırmakta, bu da zaman kayıplarına ve malzemelerde firelere neden olmaktadır. Çevrim süresine etkisi olan bu zaman kayıplarını önlemek için laboratuvar deposu ve çalışma alanlarında yalın felsefe tekniklerinden biri olan 5S tekniği uygulanmış, alanlar düzenlenerek çalışma ortamı temiz ve tertipli hale getirilmiş, böylece malzemelerin yerlerine ve miktarlarına hâkim olunan güvenli çalışma ortamı sağlanmıştır.

Barkod Değişimi

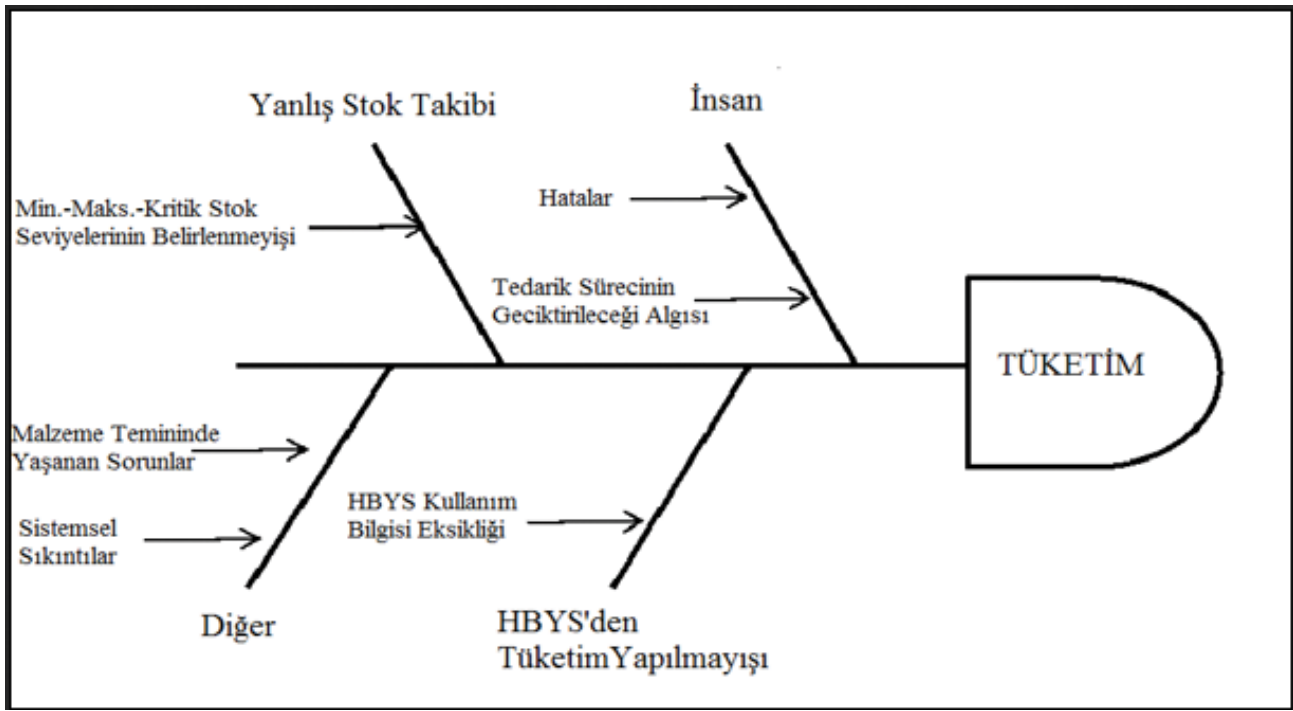
Hastalardan alınan numunelerin her birine hastanın ve yapılacak testin bilgisini içeren barkodlar yapılandırılmaktadır. Hastanemizde bir dönem kullanılan barkodların iyi yapışmadığı ve test sırasında tüplerden ayrıldığı tespit edilmiştir. Bu da iş gücü ve zaman kaybına, numunelerin karışmasına hatta yeniden numune alma gerekliliğine kadar bir çok sıkıntıya sebep olmuştur. Barkodların alınan firmaya iadesi gerçekleştirilerek, tüpe daha iyi yapışan ve bu sıkıntıları yaşatmayacak yeni barkodlarla değiştirilmiştir. Kaizen tekniğinin bize öğrettiği sürekli iyileştirme felsefesiyle teknik şartnameler yeniden düzenlenmiş ve sonraki satın alımlarda bu soruna mahal vermeyecek hâle getirilmiştir.

TARTIŞMA

Sağlık sektöründe kalite, hasta ve çalışan beklentilerinin sürekli iyileştirilmesi olarak tanımlanabilir. Kesintisiz devam eden iş akışı karmaşık, hızlı, tahmin edilemeyen yapısıyla israfa açıktır. Sağlık sektöründe yer alan kurumların yalın bakış açısı ile değerlendirilerek, kaynakları daha iyi kullanmaya ve daha verimli hizmet sunumu gerçekleştirmeye ihtiyaçları vardır. Bunun yanında yalın yönetimin sağlık sektöründeki tek görevi sunulan hizmetin kalitesini artırmak değil, iş gücü ve maliyeti de düşürmektir (2).

Yaptığımız çalışmada tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarı bakteriyoloji kısmında kan kültürü testi süresince negatif sonuç veren örneklerin prosesinde yalın yönetim uygulaması sonucu 2094 dakikalık değer katmayan süre, 1242 dakikaya düşürülerek süreç ortalama 852 dakika (14.2 saat) kısaltılmıştır. Toplam israf süresinin % 40.69 iyileşmesi anlamına gelen bu sonuç ile servis ve yoğun bakımlarda hasta tedavilerinin doğru bir şekilde düzenlenmesine katkı sağlamak amaçlanmıştır.

Literatürü incelediğimizde benzer birçok çalışmanın bizim çalışmamız ile uyumlu olduğu görülmektedir. Rutledge ve arkadaşlarının Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) bir hastanenin merkez laboratuvarında yapmış oldukları çalış-



Şekil 2. Depo stok balık kılıçığı diyagram uygulaması

mada yalın yöntemler uygulanmış, toplam süreç 31 dakika kısaltılarak 54 dakikadan 23 dakikaya düşürülmüştür (8). Efe ve ark. Ankara'da bir devlet hastanesinde yalın yönetim tekniklerinden değer akış haritalandırma ile acil servisteki bekleme zamanında %49.5 oranında, toplam çevrim süresinde ise %36.6 oranında iyileşme önerisinde bulunmuşlardır (9). Chan ve ark. yaptıkları çalışma neticesinde acil serviste hastaların bekleme süresini 30.2 dakika kısaltarak 54.7 dakikadan 24.5 dakikaya düşürmüşlerdir (10). Haron ve ark. yaptıkları bir yalın çalışmayla polikliniğe başvuran hastaların işlemlerini %33 kısaltmışlardır (11). Sugianto ve ark. bir hastane laboratuvarında uyguladıkları yalın yönetim neticesinde değer katmayan süreyi 269 dakika kısaltarak 358 dakikadan 89 dakikaya düşürmüştür (12). Halis, Kahramanmaraş'ta özel bir hastanenin aynıyat deposunda yalın uygulamayla yapmış olduğu çalışmada değer katmayan süreyi 110 dakika kısaltarak 160 dakikadan 50 dakikaya düşürmüştür (13). Lou ve ark. bir hastanenin laboratuvarında yapmış oldukları yalın iyileştirmeler neticesinde seçilen testlerin sonuç sürelerinde %22-51 arasında, acil örneklerin sonuç verme süresinde ise %16 kısalma sağlamışlardır (14).

Tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarı bakteriyoloji kısmında yaptığımız diğer DAH uygulamasında, kullanılan kan kültür cihazı iş akışı içerisinde etüv hizasına konumlandırılmıştır. Ancak kabul alanı ve kabul bilgisayarına yakın olması kan kültürü testlerinde saf olarak değerlendirilen ve değerlendirilmeyen numuneler için mecburi olan 63 adımı 56 adıma düşürmüş ve her bir numune için 7 adım (%11) tasarruf sağlamıştır.

Literatürü incelediğimizde benzer birçok çalışmanın bi-

zim çalışmamız ile uyumlu olduğu görülmektedir. Hayes ve ark. bir hastanenin laboratuvarında yaptığı yalın iyileştirmeler neticesinde değer katmayan adımları azaltarak laboratuvar çalışanlarının yılda 187 kilometreye tekabül eden gereksiz adımını ortadan kaldırmıştır (15). Solak A. tarafından bir hastanenin aynıyat deposunda yapılmış olan yalın uygulama sonucunda çalışanların adım sayılarını azaltılarak işlem süresi kısaltılmıştır. Malzemenin yerleri değiştirilerek uygulanan yalın yöntemi ile kat edilen mesafe 1023 adım azaltılarak başlangıçta hesaplanan 1254 adım 231 adıma kısaltılmıştır (16). John ve ark. ABD'de bir hastanenin klinik servisinde yapmış oldukları yalın çalışmada çalışanların adım sayılarını azaltarak işlem süresini kısaltmıştır (17). Yine ABD'de Virginia Mason Medical Center'da yapılmış olan bir çalışmada hemşirelerin adımları 4972 adım azaltılarak 5818 adımdan 846 adıma, hasta bakıcıların adımları ise 1406 adım azaltılarak 2664 adımdan 1258 adıma kısaltılmıştır. Son durumda çalışanların hareket mesafesi %44 azaltılarak daha ergonomik bir çalışma ortamı elde edilmiş, verimlilik %36 artmıştır (18).

Yaptığımız çalışmada laboratuvarın ve deponun temizliğinden, düzeninden kaynaklanan zaman kayıpları ve malzeme firelerinin önüne geçilme gerekliliği görülmüştür. Uygulanan 5S tekniği ile ortamdaki karışıklıktan meydana gelebilecek hatalar azaltılarak daha güvenli bir çalışma ortamına ulaşılmıştır.

Literatürde 5S tekniğinin uygulandığı diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar alındığı görülmüştür. Aytaç Z. tarafından bir hastane laboratuvarında yapılan çalışmada, 5S uygulaması ile laboratuvar deposundaki fazla stoğun önüne geçilmiş ve

daha temiz ve düzenli çalışma ortamı oluşturulmuştur (19). Nahmens ve ark. Ochsner Health System kurumunda yaptıkları bir çalışmada 3 yıl için 509 bin dolar israfın önüne geçildiği, fiziki alanlarda 215,80 m² lüzumsuz alan kullanımının ortadan kaldırıldığı belirtmiştir (20). Doğan ve ark. İzmir'de bir üniversite hastanesinin mikrobiyoloji laboratuvarında uyguladıkları 5S tekniği ile çalışma öncesi belirlenmiş olan uygunsuzluk puanını %69.7 oranında iyileştirmişlerdir (21). Halis ve ark. Kahramanmaraş'ta bir özel hastane malzeme deposunda 5S tekniği ile malzeme yerlerini yeniden düzenlemiş ve zaman israfını azaltmıştır (22).

Tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarında HBYS stoğunu düzenlemek için uygulanan balık kılıcı tekniği ile laboratuvar stoğundaki mali hatalar düzeltilmiş ve sistem üzerindeki stok ile gerçek stoğun aynı olması sağlanmıştır.

Literatür incelendiğinde stok yönetimi için uygulanan yalın teknikler neticesinde benzer sonuçlar ile israfların ortadan kalktığı görülmüştür. Portioli yaptığı bir çalışmada maliyetleri azaltmak için stok yönetimi üzerinde çalışmış ve sonuç olarak stoklarda azalma ve dolayısıyla maliyette azalma sağlamıştır (23). Davila ve ark. yaptıkları çalışmada maliyetleri düşürmek için yalın teknikleri uygulamış ve depo maliyetinde %43, hasta başına tüketilen sarf malzemelerde ise %19 oranında azalma sağlamışlardır (24). Matos ve ark. ameliyathanede yaptıkları çalışma sonucunda ameliyathane stok seviyesinde %5-10'luk bir iyileşme sağlamışlardır (25).

Yalın felsefeye göre, iş akışındaki problemleri çözebilmek için yüksek bütçeli yatırım uygulamaları yerine yalın tekniklerin uygulanması ile küçük önlemler alınarak, doğru organizasyon neticesinde israfların önüne geçilebilmektedir. Bu çalışmada tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarında yalın teknikler uygulanmıştır.

Kan kültürü testinin daha erken sonuçlandırılması ile yalnızca hastanın hastanede yatış süresi kısaltılmamış, bununla birlikte yatışı süresince de yanlış ve/veya lüzumsuz ilaç (özellikle antibiyotik grubu) kullanımı da azaltılmıştır. Laboratuvar ortamının temiz ve düzenli hâle getirilişi kayıpları önleyerek çevrim süresini kısaltmıştır. Laboratuvar deposunda HBYS stoğunda oluşan problemler için yalın teknikler çerçevesinde minimum- maksimum kritik stok seviyeleri tanımlanmış, böylece oluşan hatalı stok düzenlenmiş ve sonraki süreç için yaşanabilecek israfların önüne geçilmiştir. Barkodlar için teknik şartnamelerin düzenlenmesi, gelecek dönemde yaşanacak sıkıntıları ortadan kaldırmış, maliyetleri düşürerek israfın önüne geçmiştir. Taşıma çantalarının kullanılması ve pnömatik sisteminde yaşanan sıkıntıların azaltılması işgücü kaybı başta olmak üzere akışta yaşanan israfların önüne geçilmesini sağlamıştır.

Sağlık sektöründe yer alan kurumların yalın bakış açısı ile değerlendirilerek, kaynakları daha iyi kullanmaya ve daha verimli hizmet sunumu gerçekleştirmeye ihtiyaçları vardır. Unutmamak gerekir ki yalın yönetimin sağlık sektöründeki tek görevi sunulan hizmetin kalitesini artırmak değil, bunun yanında iş gücü ve maliyeti de düşürmektir. Yaptığımız çalışmada görülmüştür ki israfın istenen düzeye azaltılabile-

si için sürecin daha uzun zamana yayılması gerekmektedir. Bu çalışmada zaman kısıtlılığından dolayı belirli bir ilerleme kaydedilmiş olmakla beraber sürecin devam ettirilerek iyileşmenin artırılabilirliği aşikârdır. Daha uzun süreli bir çalışma planlanarak daha etkin sonuçlar elde edilebilecektir.

Etik Onam: Çalışma için hastanemiz etik kurulundan 02.10.2019 tarihinde 290 protokol numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

Çıkar Çatışması ve Finans Durumu: Çalışmamız bir kurum ve kuruluşça finanse edilmemiştir. Bu çalışmada yazarlar arasında herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Yazar Katkı oranı: Yazarlar çalışmaya eşit katkı sunduklarını beyan ederler

KAYNAKLAR

1. Özen İ. Yalın düşünce uygulaması: Hastanelerde değer katmayan faaliyetlerin ortadan kaldırılması. *Journal of Marmara University Social Sciences Institute* 2015;77:44.
2. Derin N. Çalışanların algılamalarına göre yalın yönetimin iç imaja etkisi: Türkiye'deki özel hastanelerde bir araştırma. İnönü Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Doktora Tezi, Malatya, 2008.
3. Yüksel H. Yalın Sağlık. SS:158, 2012, Nobel Yayıncılık, Ankara.
4. Womack JP, Jones DT. Yalın Düşünce (Çev: Yamak O) S:367, Optimist Yayın Dağıtım, İstanbul, 2016.
5. Ahlstrom J. Using the 5S Lean Tool for Health Care. *Wipfli LLP. Insight Article*. 2007;3:1-3.
6. Kılıç A. Yalın üretimin gıda sektöründe uygulanabilirliği: Gaziantep ve Kahramanmaraş illerinde bir araştırma. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş, 2014.
7. Hradesky J. L. Total Quality Management Handbook, McGraw-Hill, New York, 1995.
8. Rutledge J, Xu M, Simpson J. Application of the toyota production system improves core laboratory operations. *American Journal of Clinical Pathology* 2010;133:24-31.
9. Efe ÖF, Engin O. Yalın hizmet-değer akış haritalama ve bir acil serviste uygulama. *Verimlilik Dergisi* 2012;4:79-107.
10. Chan HY, Lo SM, Lee LLY, Lo WYL, Yu WC, Wu YF et al. Lean techniques fort he improvement of patient flow in emergency department. *World Journal of Emergency Medicine* 2014; 5(1):24-28.
11. Haron SHA, Ramlan R. Patient process flow improvement: Value stream mapping. *Journal of Management Research* 2015;7(2):495-505.
12. Sugianto JZ, Stewart B, Ambruzs JM, Arista A, Park JY, Yokoyama SC et al. Applying the principles of lean production to gastrointestinal biopsy handling: From the factory floor to the anatomic pathology laboratory. *Lab Medicine* 2015;46(3):259-264.
13. Halis RS. Hastanelerde medikal malzemeler için yalın envanter yönetimi bilişim sistemi geliştirilmesi. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş, 2017.
14. Lou AH, Elnenaei MO, Sadek I, Thompson S, Crocker BD, Nasar BA. Multiple pre- and post-analytical lean approaches to improvement, of the laboratory turnaround time in a large core laboratory. *Clinical Biochemistry* 2017;50:864-869.

15. Hayes KJ, Reed N, Fitzgerald A, Watt V. Applying lean flows in pathology laboratory remodelling. *Journal of Health Organization and Management* 2014;28(2):229-246.
16. Solak A. Antalya'da Özel Bir hastanede yalın hastane uygulamasının incelenmesi. Okan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 2015.
17. John S, Toussaint MD, Berry LL. The promise of lean in health care. *Mayo Foundation for Medical Education and Research* 2013;88(1):74-82.
18. Caplan R. Applying the Toyota Production System: Using a patient safety alert system to reduce error. *The Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety* 2007;(33) 7:376-386.
19. Aytaç Z. Hastanelerde yalın yönetim sistemleri. İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 2009.
20. Nahmens I, Ikuma LH, Garcia T. Getting organized across the hospital with 5S. *Lean Six Sigma for the Healthcare Enterprise*. CRC Press, UK,2011.
21. Doğan Y, Özkütük A, Doğan Ö. Laboratuvar güvenliğinde "5S" yönteminin uygulanması ve çalışan memnuniyeti üzerine etkisi. *Mikrobiyoloji Bülteni* 2014; 48(2):300-310.
22. Halis M. Toplam Kalite Yönetimi ISO 9000 Kalite Yönetim Sistemleri. S. 247-248, Seçkin Yayıncılık, İstanbul, 2016.
23. Portioli A. Lean Healthcare. An Experience in Italy, IFIP International Federation for Information Processing, 2008;257:485-492.
24. Dávila SP, González JT. Improvement in the efficiency of a rehabilitation service using lean healthcare methodology. *Revista de calidad asistencial: organo de la Sociedad Espanola de Calidad Asistencial* 2015;30(4):162-165.
25. Matos IA, Alves AC, Tereso AP. Lean principles in ana operating room environment: an action research study. *Journal Of Health Management* 2016;18(2):239-257.

The Impact of Cervical Sagittal Slope on Postural Oscillation and Balance

Servikal Sagittal Eğimin Postüral Salınım ve Denge Üzerine Etkisi

Hilal AKAY¹, Adnan DEMIREL², Ejder BERK³, Vedat NACITARHAN³, Murat BAYKARA⁴

¹ Turkoglu Doktor Kemal Beyazit State Hospital, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Kahramanmaraş, Turkey

² Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Bolu, Turkey

³ Kahramanmaraş Sutcu Imam University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Kahramanmaraş, Turkey

⁴ Fırat University, Department of Radiodiagnosis and Imaging, Elazığ, Turkey

Özet

Amaç: Statik denge ve postüral salınım farklı hastalıklardan etkilenebilir. Bu çalışmanın amacı; servikal lordoz kaybı ya da servikal kifoz olan bireylerde klinik testler ve stabilometrik ölçümler ile denge bozukluğunu araştırmak ve denge durumunu servikal lordozlu olan bireylerle karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamızda son 6 ay içinde Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran, servikal lateral grafisi çekilmiş olan ve araştırmaya alınma kriterlerine uyan 102 hasta değerlendirildi. Hastalar Cobb metoduna göre hesaplanan servikal sagittal eğim açılarına göre 4 gruba ayrıldı. Hastaların 8 farklı pozisyonda stabilometrik ölçümleri yapıldı. Ayrıca Berg denge skalası (BDS) ve aktiviteye özgü denge güvenlik skalası (AÖDGS) skorları hesaplanıp, zamanlı ayağa kalkma yürüme testi (ZAKYT), dört kare adımlama testi (DKAT) ve fonksiyonel uzanma testi (FUT) yapıldı. İstatistiksel tüm değerlendirmelerde anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların stabilometrik ölçümlerinden NC (Natural head-Nötral baş pozisyonu) mediolateral salınım hızı, NC mediolateral toplam salınım miktarı, NC anteroposterior salınım hızı, NC anteroposterior toplam salınım miktarı, NC vektöriyel maksimum salınım miktarı, NC vektöriyel toplam salınım miktarı, HR anteroposterior maksimum salınım miktarı, HR (Head Right-Baş sağ rotasyonda) anteroposterior salınım hızı, HR anteroposterior toplam salınım miktarı ve PC (Nötral baş pozisyonu) anteroposterior maksimum salınım miktarı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. BDT skoru, AÖDGS skoru, ZAKYT ve DKAT süresi ve FUT açısından ise gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçlarına göre servikal sagittal eğim açılarına göre gruplandırılan hastalar arasında bazı postürografik parametreler açısından anlamlı farklar tespit edilirken, bazıları açısından gruplar arasında fark bulunamamıştır. Bu sonuç servikal sagittal eğimin lordozdan kifoza doğru gittikçe postüral performansın bazı komponentlerini olumsuz yönde etkilediğini ancak tüm komponentlerini etkilemediğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Denge, Servikal sagittal eğim, Stabilometri

Abstract

Aim: Static balance and postural oscillation can be affected by different diseases. The aim of this study was to investigate balance disorders with clinical tests and stabilometric measurements in individuals with cervical lordosis loss or cervical kyphosis and to compare the balance state with cervical lordosis individuals.

Material and methods: In our study, 102 patients, with cervical lateral x-ray imagings and met criteria for inclusion into the study, who applied to the physical medicine and rehabilitation polyclinic within the last 6 months were evaluated. Patients were divided into 4 groups according to the cervical sagittal slope angles calculated based on the Cobb method. Stabilometric measurements of the patients were performed in 8 different positions. In addition, the berg balance scale (BBS) and the activity-specific balance confidence scale (ABC) scores were calculated and the timed up and go test (TUG), the four square step test (FSST) and the functional reach test (FRT) were performed. Statistical significance was accepted as $p<0.05$ in all statistical evaluations.

Findings: Statistically significant differences were found in the NC mediolateral oscillation rate, NC (Natural head position)mediolateral total oscillation amount, NC anteroposterior oscillation rate, NC anteroposterior total oscillation amount, NC vectorial maximum oscillation amount, NC vectorial total oscillation amount, HR anteroposterior maximum oscillation amount, HR (Head right rotation) anteroposterior oscillation rate, HR anteroposterior total oscillation amount and PC (Natural Head position) anteroposterior maximum oscillation amount from the stabilometric measurements of the patients participating in the study. There was no significant difference between the groups in terms of BBS score, ABC score, TUG and FSST score and FRT.

Conclusion: According to the results of this study, while there were significant differences in terms of some posturographic parameters among the patients grouped according to the cervical sagittal slope angles, there was no difference between the groups in terms of some parameters. This result suggests that cervical sagittal slope gradually affects some components of postural performance from lordosis to kyphosis, however, not all components were affected by that.

Key Words: Balance, Cervical sagittal slope, Stabilometry

Yazışma Adresi: Hilal AKAY, Türkoğlu Doktor Kemal Beyazit Devlet Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, Kahramanmaraş, Türkiye.

Telefon: +90 5071523108, **Mail:** hilal_akay46@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-2364-244X, 0000-0002-2974-8560, 0000-0002-0816-0960, 0000-0003-1756-8615, 0000-0003-2588-9013

Geliş Tarihi: 04.02.2021

Kabul Tarihi: 24.04.2021

DOI: 10.17517/ksutfd.874578

INTRODUCTION

The natural slope of the cervical spine maintains its lordotic shape due to the need to compensate for the kyphotic slope of the thoracic spine and due to the wedge shape of the cervical vertebrae. This thoracic kyphosis allows expanded lung volumes at normal intervals. Deviations in the slope of the cervical lordosis, such as loss of lordosis or development of cervical kyphosis, are associated with pain and disability (1). The lordotic slope is generally regarded as the "normal" or "ideal" state for the cervical spine. It has been reported that between 20 and 35 degrees are normal in C2-C7 measurements (2).

People with cervical region problems may experience dizziness and subjective balance disorder (3). In diseases affecting the cervical region, it has been noted that vestibulo-spinal reflex may be affected and the balance may be disrupted (4). For instance, in whiplash injured people, balance control problems can be seen as well as neck pain and limitation of movement (5,6). Some authors describe vertigo that accompany cervical disease as "cervical vertigo" (7). Transition of the head from any position to previous first position is related to the cervicocephalic kinesthetic stability. The movement of the head relative to the body includes information from the cervical proprioceptive structures and the vestibular system. (8,9). Impaired cervicocephalic kinesthetic sensitivity have been accused at functional instability and susceptibility to trauma of joints, chronic pain and even in degenerative diseases.

Posturographic measurements are used in peripheral and central vestibular system disorders, movement system disorders, metabolic diseases and determining drug side effects, as well as to evaluate age-related balance deficits (10,11). In a previous study, balance and postural performance with a computerized static posturography device was investigated in patients with cervical radiculopathy, and the drop index in the group of radiculopathies was found to be high (12). However, there are no studies investigating balance status in individuals with loss of cervical lordosis or with growing cervical kyphosis.

The purpose of our work is to investigate the balance disorder in patients with loss of cervical lordosis or with cervical kyphosis by clinical tests and stabilometric measurements, and to compare the balance with individuals that have normal cervical lordosis.

MATERIALS AND METHODS

In this study, 102 patients between the ages of 20-50, who applied to the physical medicine and rehabilitation polyclinic within the last 6 months, with cervical lateral x-ray imaging were evaluated. The lateral cervical x-ray imaging of all patients taken in neutral position were evaluated. Patients who did not enter the C7 vertebral lower tip plateau imaging area on the direct x-ray imaging, patients with no visible C7 lower

tip plateau due to structural reasons and those not drawn in the neutral position of the cervical lateral x-ray imaging were not included in the study. With the Cobb method, the cervical sagittal slope angles were measured using software from the (Picture Archiving and Communication Systems) system. In the Cobb method, the angle between the C2 vertebrae bottom end plateau and the C7 vertebrae bottom end plateau was calculated. Those with orthopedic disorders such as muscle weakness, visual disturbances, vestibular and / or cerebellar disease, amputation and joint replacement and neurological diseases and muscle diseases (parkinson, Multiple Sclerosis, myopathy) causing balance and dysfunction disorders, and drug use that could make hypothyroidism, peripheral neuropathy and balance disorder were not included in the study. Patients were divided into 4 groups according to the cervical sagittal slope angles calculated according to the Cobb method: cervical sagittal angle of inclination between $+10^\circ$ and $+1^\circ$ (Group 1), 0° (Group 2), between -1° and -10° (Group 3) and between -11° and -20° (Group 4). In evaluating patients' balances, the berg balance scale (BBS), the functional reach test (FRT), the timed up and go test (TUG), the four square step test (FSST), the activity-specific balance confidence scale (ABC) and measurements performed in stabilometry device were used. The berg balance test is a simple and safe test that aims to measure the ability of a person to maintain their balance while doing functional test such as standing up while sitting, standing without support, picking up objects from the ground, standing on one foot. BBC consist of 14 parameters, each scored between 0 and 4. The maximum score is 56, and if the score is 45 and above, the balance is considered to be good. In the functional reach test, the maximum distance that the individual can reach forward in the horizontal plane while maintaining his stability on the support surface in standing position is measured. This measurement is repeated 3 times and averaged. Values of 15 cm and above indicate that the risk of falling increases significantly, values between 15-25 cm indicate that there is a moderate risk of falling. In the TUG, the person is asked to stand up from the chair, walk 3 meters forward, turn 180 degrees in place and walk towards to chair. The time is measured with the stopwatch while the person performs this task. There is a significant relationship between the time elapsed while completing the test and the functional mobility level. For the FSST, the patients were placed on a flat ground to create 4 squares and numbered all the squares. The standing subjects were told to step into each square as quickly as possible in a consecutive order (1-2-3-4-4-3-2-1), without touching the boards, and that both feet should touch the ground in each square. The time to complete the order was recorded as score. Values above fifteen seconds were considered a high risk of falling. In the ABC, participants were asked 16 questions evaluating how confidently they performed the movements during daily life and they were asked to score between 0 and

Table 1. Defining of the stabilometric measurement positions

Position	Head of position	Eyes	Floor	Purpose
NO	Natural	Open	On the platform	Assessment of static posture
NC	Natural	Closed	On the platform	Elimination of the visual system
PO	Natural	Open	On the sponge placed on the platform	Elimination of the somatosensorial system
PC	Natural	Closed	On the sponge placed on the platform	Elimination visual and somatosensorial system
HR	Right rotation	Closed	On the platform	Elimination of the visual system and vestibular stress
HL	Left rotation	Closed	On the platform	Elimination of the visual system and vestibular stress
HB	Extension	Closed	On the platform	Elimination of the visual system and vestibular and cervical stress
HF	Anteflexion	Closed	On the platform	Elimination of the visual system and vestibular and cervical stress

100. Then the arithmetic mean of the total score was obtained. Accordingly, it was accepted that those who score less than 67 have increased fall risk.

Stabilometric measurements were made on the platform in dimensions of 60 x 60 cm. The data from the weight sensors on all four corners of the platform were sampled at 25 Hz and transferred to the computer via USB. This data was collected by Prof. Dr. Vedat Nacitarhan transformed it into x and y coordinate system with 1 mm resolution through the program written in Visualbasic 6.0. Measurements were made in 8 different positions, each took 30 seconds, and recorded on a computer (**Table 1**). Then, some variables were obtained for each of these 8 positions depending on the displacement of the center of gravity.

These variables are;

- Mediolateral maximum oscillation (mm)
- Mediolateral total oscillation (mm)
- Mediolateral oscillation rate (mm/s)
- Anteroposterior maximum oscillation (mm)
- Anteroposterior total oscillation (mm)
- Anteroposterior oscillation rate (mm/s)
- Vectorial maximum oscillation (mm)
- Vectorial total oscillation (mm)
- Vectorial oscillation rate (mm/s)

Ethical approval was obtained from the ethics committee of Kahramanmaraş Sutcu Imam University on 30.11.2015 in the session numbered 2015-16 with protocol number 218 and decision number 10. Written informed consent was obtained from all patients.

Statistical Evaluation

Analysis of the data was done in the SPSS for Windows 22.0 package program. Two-way variance analysis (ANO-

VA, Post Hoc, Tukey) was performed to assess differences between groups. The relationship between stabilometric measurements made at 8 different positions with cervical slope angle, the four square step test (FSST), the timed up and go test (TUG), the functional reach test (FRT), the berg balance scale (BBS) and the activity-specific balance confidence scale (ABC) was assessed by Pearson correlation analysis and the coefficient of "r". The results were considered statistically significant for $p < 0.05$.

RESULTS

16 and 86 of the patients were male and female, respectively. The mean age of the patients was 38.13 ± 8.16 . The mean BMI (Body Mass Index) of the participants was 29.31 ± 5.94 . After the analyzes performed, it was determined that 24 (23.5%) of 102 subjects were kyphotic (group 1) with cervical sagittal angle of $+10^\circ$ to $+1^\circ$, 22 (22.4%) of them were found to have 0° cervical lordosis (group 2), 34 (34.68%) of 102 patients were found to have lordotic (group 3) between -1° and -10° and 22 (22.4%) lordotic group between -11° and -20° (group 4). There was no significant difference between the groups when we assessed in terms of age, gender and BMI ($p > 0.05$).

A statistically significant difference was found in the NC mediolateral oscillation rate ($p=0.035$), NC mediolateral total oscillation rate amount ($p=0.036$), NC anteroposterior oscillation rate ($p=0.016$), NC anteroposterior total oscillation rate amount ($p=0.016$), NC vectorial maximum oscillation rate ($p=0.024$), NC vectorial total oscillation rate ($p=0.014$), HR anteroposterior maximum oscillation rate ($p=0.046$), HR anteroposterior oscillation rate ($p=0.047$), HR anteroposterior total oscillation amount ($p=0.047$) and PC anteroposterior maximum oscillation amount ($p=0.025$) when the distribution of the results of the statistical stabilometric measurements was analyzed (**Table 2**).

Table 2. Stabilometric measurement parameters with significant differences between groups

	P
NC mediolateral oscillation rate	0.035
NC mediolateral total oscillation	0.036
NC anteroposterior oscillation rate	0.016
NC anteroposterior total oscillation	0.016
NC vectorial maximum oscillation	0.024
NC vectorial total oscillation	0.014
HR anteroposterior maximum oscillation	0.046
HR anteroposterior oscillation rate	0.047
HR anteroposterior total oscillation	0.047
PC anteroposterior maximum oscillation	0.025

There was no significant difference between groups in terms of BBS score, ABC score, TUG and FSST durations and FRT used in the evaluation of the balance ($p>0.05$) (Table 3).

DISCUSSION

Sagittal imbalance results in increased muscular effort and energy expenditure, causing pain, fatigue, and disability (13). The natural curvature of the cervical spine is lordotic due to the need to compensate for the kyphotic curvature of the thoracic spine, allowing large lung volumes, and the wedge shape of the cervical vertebrae. Deviations in the cervical lordosis slope such as loss of lordosis or development of cervical kyphosis are associated with pain and disability (1).

According to the results of our study, there was a significant difference in terms of some of the stabilometric measurements among the patients grouped according to the cervical sagittal slope angles, but there was no difference between the groups in terms of some of them. This result suggests that the cervical sagittal slope gradually affects some components

of the postural oscillation from the lordosis to the kyphosis, but not all the components were affected.

Proprioceptive input originating from the cervical region is important in maintaining balance. It has been reported that proprioceptive information from the vestibular, visual and neck region is important in subjective body orientation and perception of space (14). In some animal experiments, local anesthetic injection into the cervical deep tissues resulted in ataxia and nystagmus (15).

Disruption of proprioceptive information originating from the cervical region for various reasons may affect postural performance, causing dizziness or drowsiness (16). According to Paulus et al., Patients with persistent neck pain show proprioceptive disorder even during their painless periods. According to them, this may be due to the change in the interpretation of proprioceptive signals (17). Spasm in the neck area often limits neck movements. Altered signals from proprioceptors in painful and spasm neck muscles may contribute to impaired postural performance (12). For this reason, we think that the change in the cervical sagittal slope from lordosis to kyphosis causes spasm and neck pain in the neck muscles and the change in the signals coming from the proprioceptors in the neck muscles adversely affects the postural performance.

Cervical vertigo is a term used to describe dizziness and misbalance in walking caused by neck disorders. Since cervical spondylosis (CS) is a common disease, especially among the elderly, development of vertigo in CS patients is important. In a study conducted in patients with cervical spondylosis, 50% of patients had vertigo, while another reported 65% of elderly patients having dizziness (18). Some researchers have found that vertebral artery (VA) blood flow is impaired during vertigo with neck rotation and are associated with CS. Machaly et al. (19) investigated VA blood flow rates in patients with CS patients who complained dizziness and

Table 3. Comparison of the clinical balance tests of the groups

	Group 1 (n:24) Mean± SD	Group 2 (n:22) Mean± SD	Group 3 (n:34) Mean± SD	Group 4 (n:22) Mean± SD	p
TUG (sec)	13.04±2.90	11.82±2.36	13.15±2.80	12.32±2.03	0.224
FRT(cm)	20.04±6.78	22.64±6.14	18.97±5.86	20.95±6.28	0.224
FSST (sec)	16.79±3.10	16.50±2.97	18.24±3.59	16.91±4.97	0.285
BBS	52.79±2.45	52.68±2.12	51.00±7.77	53.32±2.28	0.296
ABC	91.99±6.83	90.91±7.85	87.51±15.72	90.68±8.17	0.435

TUG: Timed up and go test, FRT: Functional reach test, FSST: Four square step test, BBS: Berg balance scale, ABC: Activity-specific balance confidence scale

found a decrease in VA blood flow during cervical rotation. In our study, we did not examine the vertebral artery blood flow; however, we think that as the cervical lordosis flattens towards the kyphosis in our study's patients, postural performance and balance may be adversely affected because muscle spasm around the neck increases or caused by kyphosis in the vertebral foramen causes compression in the vertebral secondary arteries.

Assessment of the balance in various diseases with computerized static posturography gained momentum at the beginning of 1990's, but primarily focused on vestibular diseases. In neurological problems such as Parkinson, ataxia, multiple sclerosis and hemiplegia, static posturography has been accompanied by classical balance assessment methods and has become an alternative to these methods. Bauer et al. in a study conducted by elderly people, static postural measurements of 30 healthy elderly people were taken for three times and averaged these values. They have demonstrated the reliability of a static posturography device in this study where they have tested the reliability of a computerized static posturography device (20). In a study on cases with Multiple Sclerosis in the Department of Physical Medicine and Rehabilitation of the Cerrahpasa Medical School, the computerized static posturography device was found to be more sensitive than the BBS score in determining the risk of falling (21). Statistically significant differences were found in the NC mediolateral oscillation rate, NC mediolateral total oscillation amount, NC anteroposterior oscillation rate, NC anteroposterior total oscillation amount, NC vectorial maximum oscillation amount, NC vectorial total oscillation amount, HR anteroposterior maximum oscillation amount, HR anteroposterior oscillation rate, HR anteroposterior total oscillation amount and PC anteroposterior maximum oscillation amount from the stabilometric measurements of the patients participating in our study. In the groups with flattening in cervical kyphosis and lordosis, high values were found indicating that the static balance was worse in these parameters. There was no significant difference between groups in terms of BBS score, ABC score, TUG and FSST durations and FRT used in the evaluation of the balance ($p>0.05$). In our study, the fact that no significant impairment was detected in the participants in the clinical tests that were mentioned above might be due to the fact that the younger age patients were evaluated compared to the other studies in the literature and it may be due to the fact that patients with additional problems (such as diabetes, drug use, hypothyroidism, postmenopausal period) that are affecting the balance state excluded from the study. As a matter of fact, in a study by Gunendi et al. (22) in which the effects on balance parameters of osteoporosis and menopausal status were assessed, the best scores were seen in women without osteoporosis in the premenopausal period as in our patient group.

Palmgren et al. (23) studied postural balance with measurements of cervicothoracic kinesthetic sensitivity and computerized static posturography in a study of patients with

non-traumatic, chronic neck pain. As a result of that study, while cervicocephalic kinesthetic impairment was observed during neck flexion, no other head positions were affected. Posterior deterioration was detected in eyes closed measurements with computerized static posturography device. Karlberg et al. showed that the postural balance disorder occurs in subjects with neck and arm aches relative to healthy people with no-pain (24).

Diracoglu et al. In a study comparing the postural performance of patients with cervical radiculopathy and those with neck pain but no radiculopathy findings; found that the fall index values measured especially during cervical rotation, flexion and extension movements were higher than patients with only neck pain (12). In the same study, in patients with radiculopathy, a significant deterioration was found in the F2-4(peripheral vestibular system) frequency in the HR (eyes closed, on pillow, neck in right rotation) and HL (eyes closed, on pillow, neck in left rotation) positions compared to the control group in the measurements made with the computed static posturography device.

Postural oscillation and balance are affected by cervical proprioceptive syphilis. According to our results, the cervical sagittal slope gradually moves from lordosis to kyphosis affects some components of postural performance in the negative direction. Thus, postural performance may be impaired even if the clinical balance tests are normal and there is no balance problem in these patients. There is a need for more extensive studies on this subject.

The limitations of our study are that we did not take into account the difference in neck pain level between the groups and the presence of cervical root compression.

Ethical approval: Ethical approval was obtained from the ethics committee of Kahramanmaraş Sutcu Imam University on 30.11.2015 in the session numbered 2015-16 with protocol number 218 and decision number 10. Written informed consent was obtained from all patients.

Conflicts of Interest: The authors declare that they have no conflicts of interest.

Research Contribution Rate Statement Summary: The authors declare that, they have contributed equally to the manuscript.

REFERENCES

1. Scheer JK, Jessica AT, Justin SS, Frank LAJ, Themistocles SP, Benjamin B et al. Cervical spine alignment, sagittal deformity, and clinical implications: a review. *Journal of Neurosurgery Spine*. 2013;19(2):141-59.
2. Grob D, Frauenfelder H, Mannion AF. The association between cervical spine curvature and neck pain. *European Spine Journal*, 2007;16(5):669-678.
3. Breig A, Turnbull I, Hassler O. Effects of mechanical stresses on the spinal cord in cervical spondylosis. A study on fresh cadaver material. *J Neurosurg* 1966;25:45-56.
4. Hülse M, Hölzl M. Vestibulospinal reactions in cervicogenic disequilibrium. *Cervicogenic imbalance*. *HNO* 2000;48:295-301.

5. Dehner C, Heym B, Maier D, Sander S, Arand M, Elbel M et al. Postural control deficit in acute QTF grade II whiplash injuries. *Gait Posture* 2008;28:113-119.
6. Storaci R, Manelli A, Schiavone N, Mangia L, Prigione G, Sangiorgi S. Whiplash injury and oculomotor dysfunctions: clinical-posturographic correlations. *Eur Spine J* 2006;15:1811-6.
7. Ryan GMS, Cope S. Cervical vertigo. *Lancet*. 1955 Dec 31;269(6905):1355-1358.
8. Rix GD, Bagust J. Cervicocephalic kinesthetic sensibility in patients with chronic, nontraumatic cervical spine pain. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:911-919.
9. Humphreys BK. Cervical outcome measures: testing for postural stability and balance. *J Manipulative Physiol Ther* 2008;31:540-546.
10. Balaban Ö, Nacı B, Erdem HR, Karagöz A. The Evaluation of the Balance Function. *JPMRS* 2009;12:133-139.
11. Liaw MY, Chen CL, Pei YC, Leong CP, Lau YC. Comparison of the static and dynamic balance performance in young, middle-aged, and elderly healthy people. *Chang Gung Med J* 2009;32:297-304.
12. Dıraçoğlu D, Cihan C, İşsever H, Aydın R. Servikal radikülopatili hastalarda postürü performans. *Turk J Phys Med Rehab* 2009;55:153-157.
13. Hiyama A, Katoh H, Sakai D, Sato M, Tanaka M, Nukaga T et al. Correlation of analysis of sagittal alignment and skeletal muscle mass in patients with spinal degenerative diseases. *Sci Rep* 2018;8:15492.
14. Karnath HO. Subjective body orientation in neglect and the interactive contribution of neck muscle proprioception and vestibular stimulation. *Brain* 1994;117:1001-1012.
15. Dietrich M, Pollmann W, Pfaffenrath V. Cervicogenic headache: Electronystagmography, perception of verticality and posturography in patients before and after C2-blockade. *Cephalalgia* 1993;13:285-288.
16. De Jong JMBV, Bles W. Cervical dizziness and ataxia. In: Bles W, Brandt T, Editors. *Disorders of posture and gait*. Amsterdam: Elsevier 1986;52-63.
17. Paulus I, Brumagne S. Altered interpretation of neck proprioceptive signals in persons with subclinical recurrent neck pain. *Rehabil Med* 2008; 40:426-432.
18. Colledge NR, Barr-Hamilton RM, Lewis SJ, Sellar RJ, Wilson JA. Evaluation of investigations to diagnose the cause of dizziness in elderly people: a community based controlled study. *BMJ* 1996 Sep 28;313:788-792.
19. Machaly SA, Senna MK, Sadek AG. Vertigo is associated with advanced degenerative changes in patients with cervical spondylosis. *Clin Rheumatol* 2011;30:1527-1534.
20. Bauer CM, Gröger I, Rupprecht R, Tibesku CO, Gaßmann KG. Reliability of static posturography in elderly persons. *Z Gerontol Geriatr* 2010;43:245-8.
21. Kaporov A. Multipl Sklerozlu Olgularda Dengenin Bilgisayarlı Postürografi Cihazı Ve Klinik Testlerle Değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, 2012.
22. Günendi Z, Demirsoy N. Postmenopozal osteoporozlu kadınlarda postural stabilitenin klinik ve bilgisayarlı stabilometrik değerlendirmesi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2007;53:130-133.
23. Palmgren PJ, Andreasson D, Eriksson M, Hägglund A. Cervicocephalic kinesthetic sensibility and postural balance in patients with nontraumatic chronic neck pain-a pilot study. *Chiropr Osteopat* 2009;17:6.
24. Karlberg M, Persson L, Magnusson M. Impaired postural control in patients with cervico-brachial pain. *Acta Otolaryngol* 1995;520:440-442.

Koroner Arter Hastalığı Yaygınlığı'nın RDW ile İlişkisi

Relationship Between Coronary Artery Disease Prevalence and RDW Levels

Ufuk ÖZGÜL¹, Hakan GÜNEŞ², Bayram ÖZTÜRK², Ahmet YILMAZ³

¹ Aydın Atatürk Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Aydın, Türkiye

² Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

³ Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı akut koroner sendromlu (AKS) hastalarda aterosklerotik hastalığın yaygınlığını göstermek için kullanılan GENSİNİ skoru ile eritrosit dağılım hacmi arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya AKS tanısı ile koroner anjiyografi işlemi yapılan 359 hasta alındı. Hastaların anjiyografik görüntüleri analiz edilerek GENSİNİ skorları hesaplandı. Hastalar GENSİNİ skoru <20 ve ≥20 olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu iki grubun demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri karşılaştırıldı ve GENSİNİ skor yüksekliğini predikte eden değerler araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 359 hastanın 104'ü kadın hasta, 255'i erkekti. GENSİNİ skoru <20 olan hasta sayısı 69 iken, GENSİNİ skoru ≥20 olan hasta sayısı 290 idi. Eritrosit Dağılım Genişliğinin (RDW) GENSİNİ skoru ≥20 olan grupta daha yüksek olduğu görüldü. (13.7±0.9 ve 14.2±1.4; p=0.001). Yapılan korelasyon analizinde RDW ile GENSİNİ skoru arasında pozitif korelasyon izlendi (r=0.137; p=0.009). Yapılan multivaryant analizde RDW'nin GENSİNİ skorunun bağımsız prediktörü olduğu görüldü. (OR:1.417, %95 CI (1.037-1.935); p=0.029).

Sonuçlar: AKS ile başvuran hastalarda kolay ve ulaşılabilir bir parametre olan RDW aterosklerotik kalp hastalığının şiddeti ile korele olup aterosklerotik kalp hastalığının prediktörü olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Akut koroner sendrom, RDW, GENSİNİ Skoru

Abstract

Objectives: The aim of this study is to investigate the relationship between the GENSINI score used to show the prevalence of atherosclerotic disease in patients with acute coronary syndrome (ACS) and the red blood cell distribution volume.

Material and Methods: 359 patients with a diagnosis of ACS who underwent coronary angiography were included in the study. The patients were divided into two groups as GENSINI score <20 and ≥20, by analysing their angiographic images. The demographic, clinical and laboratory parameters of these two groups were compared and the values predicting the GENSINI score high were investigated.

Results: Of the 359 patients included in the study, 104 female patients were 255 men. While the number of patients with a GENSINI score of <20 was 69, the number of patients with a GENSINI score of ≥20 was 290. It was observed that Red Cell Distribution Width (RDW) value was higher in the group with GENSINI score > 20 (13.7±0.9 and 14.2±1.4 p=0.001). In the correlation analysis, a positive correlation was observed between RDW and GENSINI score (r: 0.137; p=0.009). RDW was seen to be the independent predictor of the GENSINI score. (OR: 1.417, 95% CI (1.037-1.935); p=0.029)

Conclusions: RDW, which is an easy and accessible parameter in patients presenting with ACS, correlates with the severity of atherosclerotic heart disease and can be used as a predictor of atherosclerotic heart disease.

Key words: ACS, RDW, GENSINI Score

Yazışma Adresi: Hakan GÜNEŞ, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: 03443003376, **Mail:** drhakangunes83@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0003-3853-5046, 0000-0001-5044-5663, 0000-0001-7014-6484, 0000-0002-4267-384X

Geliş Tarihi: 29.12. 2020

Kabul Tarihi: 31.03.2021

DOI: 10.17517/ksutfd.847459

GİRİŞ

Akut Koroner Sendrom (AKS), unstabil angina pectoris (USAP), Non ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü (NSTMI), ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü (STMI) ve ani kardiyak ölümü kapsamaktadır (1). Akut koroner sendromlar aterosklerotik lezyonun erken evrelerinde plağın fibröz kapsülünün yırtılması sonucu ortaya çıkar. Plak yırtılması ile plağın trombojenik içeriği trombositleri ve koagülasyon sistemini aktive ederek hasarlı yüzeyde hipertrombojeniteye neden olur. Sonuçta lümen içinde trombüs gelişir. Bu hastalardaki miyokard hasarına bağlı artmış olan ani kardiyak ölüm, ciddi aritmiler kardiyovasküler riskin en önemli belirleyicileridir (2-4). Ayrıca koroner arter hastalığının yaygınlığı da prognozla yakından ilişkilidir. GENSİNİ skoru, lezyonun darlık derecesine göre puanlanan, lezyonun hangi koroner arterde olduğunu, lezyonun yerini (proksimal-mid-distal) ve koroner arter hastalığı (KAH) yaygınlığını değerlendirmekte kullanılan bir ölçümdür (5).

Eritrosit dağılım genişliği (RDW), dolaşımdaki eritrositlerin heterojenitelerinin bir ölçüsü olup, tam kan sayımı sırasından rutin olarak çalışılmaktadır. Yüksek RDW genellikle artmış eritrosit yıkımı (hemoliz), nutrisyonel eksiklik (demir, vitamin B12 ve folik asit eksikliği) ya da kan transfüzyonu sonucunda oluşabilmektedir(6). Ayrıca kronik inflamasyon ve nörohumoral aktivasyona bağlı inefektif eritropoezis sonucunda da RDW yüksekliği görülmektedir. İnflamasyon esnasında inflamatuvar sitokinler eritrosit maturasyonunu süprese etmekte ve dolaşıma juvenil eritrosit girişine neden olarak eritrosit heterojenitesinin artmasına yol açmaktadır (5-8). Koroner arter hastalıkları ile yüksek RDW arasında güçlü bir ilişki bulunmakla birlikte altta yatan mekanizma halen tam olarak açıklanamamıştır. Yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki, koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği olan hastalarda nörohumoral sistem aktive olmakta ve nörohumoral mediatörlerin dolaşımdaki seviyelerinin artmasına bağlı eritropoezis süreci hızlanmakta, sonuçta RDW yükselmektedir (8-10). Üstelik yapılan iki büyük çalışmada yüksek RDW'nin koroner arter hastalıklarında, anemiden bağımsız bir prognostik faktör olduğu ortaya konmuş ve mortalitedeki artışla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür(11-12). Bundan dolayı genellikle hemolitik bozukluklar ve anemilerde retikülositozun bir göstergesi olarak kullanılan RDW, günümüzde kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü ve ayrıca pulmoner hipertansiyonda yeni bir prognostik belirteç olarak kullanılmaktadır (13-14).

Bu çalışmanın amacı RDW'nin AKS hastalarında klinik ve anjiyografik sınıflama ile ilişkisini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hasta Seçimi

2011-2014 yılları arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi (CÜTF) Hastanesi acil servise göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran ve Kardiyoloji Anabilim Dalında AKS tanısı ile yatırılıp koroner anjiyografi işlemi yapılan hastalar retrospektif olarak taranarak çalışmaya dahil edildi. Bu çalışmanın

verileri hasta dosyalarından ve bilgisayar kayıtları üzerinden elde edildi. Akut koroner sendrom tanısı hastaların anamnez, ekokardiyografik değerlendirme, elektrokardiyografik değerlendirme ve laboratuvar bulguları doğrultusunda konuldu. Akut koroner sendromların ayırımı EKG ve laboratuvar bulgularına dayanarak yapıldı. Elektrokardiyografide ST segment elevasyonu olan hastalar STMI olarak tanımlandı ve çalışmaya dahil edildi. Elektrokardiyografide ST elevasyonu olmayan hastalarda ise, kardiyak hasarlanmayı gösteren troponin değeri yüksek olan hastalar NSTMI, troponin değeri normal olan hastalar ise USAP tanısı ile çalışmaya dahil edildi (15). Kardiyojenik şok, malignite, kronik inflamatuvar hastalık, derin anemi, yakın zamanda transfüzyon gerektiren kanama geçiren, bilinen kalp yetersizliği ve pulmoner hipertansiyonu olan hastalar, daha önce bilinen revaskülarizasyon gerektiren koroner arter hastalığı olan hastalar ve oral veya parenteral antikoagülan, antiinflamatuvar ya da antiagregan ilaç kullananlar çalışma dışı bırakıldı. Bu bulgular doğrultusunda 76'sı NSTMI, 92'si USAP ve 191'i STMI olmak üzere 359 hasta çalışmaya dahil edildi. Kalp yetersizliği tanımı kalbin yapısal ve/veya fonksiyonel bozukluklarına bağlı istirahatte veya egzersizde azalmış kardiyak debi ve/veya artmış intrakardiyak basınçların neden olduğu tipik semptomlar ve bulgularla karakterize klinik bir sendrom olarak alındı (16). Hastaların sistem üzerinden ekokardiyografileri tarandı. Kalp yetersizliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Sistem üzerinde kaydı olmayan hastalarda ise kullandıkları medikal tedavi ve anamnez ile kalp yetersizliği öyküsü araştırıldı. Pulmoner hipertansiyon sağ kalp kateterizasyonu ile belirlenen dinlenme konumundaki ortalama pulmoner arter basıncının ≥ 25 mm/Hg olması şeklinde tanımlanmaktadır (17). AKS'li tüm hastaların ekokardiyografik kayıtları incelendi. Ekokardiyografik değerlendirme hasta kayıt sistemi üzerinden incelendi. CÜTF kardiyoloji anabilim dalının referans aldığı Amerikan Ekokardiyografi Derneği önerilerine göre yapısal ve fonksiyonel kardiyak özelliklerini değerlendirmek için Ge Vivid S5 Ekokardiyografi cihazı standartlaştırılmış transtorasik ve Doppler ekokardiyografi ile incelenmiştir. İncelemelerde standart ekokardiyografi parametreleri parasternal uzun eksen, kısa eksen, apikal 4 boşluk, apikal 2 boşluk ve tüm kapakların değerlendirildiği standartizasyon uygulanmıştır. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve sağ ventrikül sistolik fonksiyonları, kapak fonksiyonları kayıt altına alınmıştır. Bu standartlara uygun olmayan ekokardiyografi raporu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Atrial fibrilasyon tanımı EKG de P dalgalarının olmaması ve düzensiz ritim varlığı ile konuldu ve kayıt altına alındı. Sistem üzerinden tüm hastaların klinik ve demografik özellikleri fizik muayenene bulguları yine sistemden tam kan sayımı ve biyokimya parametrelerine ulaşılarak kayıt altına alındı. Bu veriler kayıt altına alınırken acil servis protokollerine göre kan örneklerinin antianjinal ve antikoagülan tedavi başlanmadan önce alınmış olduğuna özen gösterildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların anjiyografik değerlendirilmesi Siemens Artis zee floo rmounted sistemi

(Forchheim, Germany) kullanılarak gerçekleştirildi. Anjiyografik görüntüler çalışmadan bağımsız iki kardiyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Mevcut lezyonlar (damar tıkanıklık düzeyi) değerlendirildi ve takiben koroner arter hastalığı yaygınlığını ölçen skorlama sistemlerinden biri olan GENSİNİ skorlama sistemi ile ayrı ayrı hesaplandı. Bu skorlama sisteminde toplam puan 32 olup skoru 1-20 arasında ise hafif ateroskleroz, skor ≥ 20 ise şiddetli ateroskleroz olarak kabul edildi ve hastalar iki gruba ayrıldı.

Bu çalışma Helsinki deklarasyonu prensiplerine uygun olarak, Cumhuriyet Üniversitesi (CÜ) etik kurulu onayı ile yapılmıştır. (Karar no:2015-04/04 tarih:17.04.2015).

GENSİNİ Skorlama Sistemi

GENSİNİ skorlama sistemi koroner lümenin darlık derecesi ve darlığın lokalizasyonu dikkate alınarak yapılmıştır (2). Bu skorlama sisteminde fonksiyonel koroner arter darlığı %25, 50, 75, 90, 99 ve 100 olanlarda şiddet skoru sırası ile 1, 2, 4, 8, 16 ve 32 olarak verilmiştir. Anjiyografik stenoz derecesine göre; %1-25 arası darlık için 1 puan, %26-50 arası darlık için 2 puan, %51-75 arası darlık için 4 puan, %76-90 arası darlık için 8 puan, %91-99 arası darlık için 16 puan, %100 total lezyon için 32 puan verilir. Daha sonra her bir ana koroner arter ve her bir segment için tanımlanmış olan katsayı ile çarpılır ve sonuçlar toplanır. Segment ve katsayıları ise: sol ana koroner arter (LMCA) için 5, sol ön inen koroner arter (LAD) proksimal için 2.5, mid 1.5, apikal 1, diagonal 1 için 1 ve diagonal 2 için 0.5; sirkümfleks arter (CX) proksimal için 2.5, distali için 1, obtus marjinalis (OM) için 1 ve eğer sol dominant ise arka inen arter (PDA) için 1, posterolateral arter (PL) için 0.5 segmentlerine; sağ koroner arter (RCA) proksimal için 1, mid 1, distal 1 ve PDA için 1 ile çarpılmıştır (Tablo 1).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows 14.0 programı kullanılarak yapıldı. Normal dağılım koşulunu sağlayan parametreler, iki bağımsız gruba göre karşılaştırıldığında Student t testi kullanıldı, koşulu sağlamayan ve 2 bağımsız gruba göre karşılaştırılan parametreler için de Mann-Whitney U testi uygulandı. Kategorik yapıdaki değerlerin karşılaştırılmasında ise Kİ-Kare (x2) analizi uygulanarak bağımsızlık kontrolü gerçekleştirildi. Korelasyon analizi için Person korelasyon testi uygulandı. ROC (receiver-operating characteristic) analizi ile RDW'nin GENİSİ skor yüksekliği ön gördürmedeki cut-off değeri hesaplandı. ROC eğrisi analizi yapmak için MedCalc (v12.7.8) kullanıldı. Değişkenlerin GENİSİ skoru ile ilişkisini belirlemek için tek değişkenli analiz kullandı. Tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş değişkenler, GENİSİ skorunun bağımsız prediktörlerini belirlemek için ileri aşamalı yöntemle çok değişkenli lojistik regresyon modelinde kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p \leq 0.05$ kabul edildi.

Tablo 1. GENSİNİ Skoru

Lümen darlığı	Skor
%25	1
%26-50	2
%51-75	4
%76-90	8
%91-99	16
%100	32
Arter	Çarpım faktörü
LMCA	5
LAD	2.5
Proksimal segment	1.5
Orta segment	1
Apikal segment	1
1. diyagonal	1
2. diyagonal	0.5
CX	
Proksimal segment	2.5 (3.5) *
Orta segment	1 (2) *
Distal segment	1 (2) *
OM	1
PL	0.5
RCA	
Proksimal segment	1
Orta segment	1
Distal segment	1
PDA	1

* CX arter dominant ise çarpım faktörü olarak parantez içi değer kullanıldı.

PDA: Arka inen arter, Cx: Sirkümfleks arter, LAD: Sol ön inen koroner arter, LMCA: Sol ana koroner arter, RCA: Sağ koroner arter, OM: Obtus marjinalis

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 359 hastanın 104 kadın hasta, 255 erkekti. Bu hastalar GENSİNİ skoru < 20 ve ≥ 20 olanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. GENSİNİ skoru < 20 olan hastası sayısı 69 iken, GENSİNİ skoru ≥ 20 olan hasta sayısı 290 idi.

Her iki grup yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve atrial fibrilasyon özellikleri açısından benzerdi. (Tablo 2) GENSİNİ skoru ≥ 20 üzerinde olan grupta STMI sıklığı daha fazla iken NSTMI sıklığı benzerdi [19 (%28) ve 172(%59) $p < 0.001$; 16 (%23) ve 60 (%21) $p = 0.770$ sırası ile]. Ayrıca USAP sıklığının GENSİNİ skoru < 20 altında olan grupta daha fazla olduğu görüldü [34 (%49) ve 58 (%20); $p < 0.001$] (Tablo 2).

Ekokardiyografik parametreler açısından değerlendirildiğinde ise GENSİNİ skoru ≥ 20 üzerinde olan grupta ejeksiyon fraksiyonunun daha düşük olduğu görüldü (51 ± 10 ve 43 ± 11 < 0.001). Diğer ekokardiyografik parametreler iki grupta benzerdi. (Tablo 2)

Laboratuvar parametreleri açısından değerlendirildiğinde RDW değerinin GENSİNİ skoru ≥ 20 olan grupta daha yüksek olduğu görüldü (13.7 ± 0.9 ve 14.2 ± 1.4 ; $p = 0.001$). Ayrıca yine GENSİNİ skoru ≥ 20 olan hastalarda kan şekeri, AST, CK-MB, Troponin değerlerinin GENSİNİ skoru düşük

Tablo 2. GENSİNİ skoru <20 ve GENSİNİ skoru ≥20 olan hastaların bazal karakteristik özelliklerinin, ekokardiyografik özelliklerinin, hematolojik ve biyokimyasal parametrelerinin, seviyelerinin karşılaştırılması

	Gensini score <20 (n=69)	Gensini score ≥20 (n=290)	p
Bazal karakteristik özellikler			
Yaş	63±11	63±12	0.889
Cinsiyet (erkek/kadın)	44/25	211/79	0.13
STMI	19(%28)	172(%59)	<0.001
USAP	34(%49)	58(%20)	<0.001
NSTEMI	16(%23)	60(%21)	0.770
Hipertansiyon	33 (% 48)	109 (%38)	0.118
Diabetes mellitus	12 (%17)	54 (%19)	0.949
Atrial fibrilasyon	2 (% 3)	18 (%6)	0.388
Ekokardiyografik parametreler			
Ejeksiyon fraksiyonu*	51±10	43±11	<0.001
Pulmoner hipertansiyon	5(%7)	39(%14)	0.211
Sağ kalp boşlukların dilatasyonu	2 (% 3)	21 (%8)	0.274
Orta-ciddi mitral yetersizlik	14 (%15)	31 (%11)	0.526
Orta-ciddi triküspit yetersizlik	2 (%3)	16 (%6)	0.543
Orta-ciddi aort yetersizlik	2 (%3)	1 (%1)	0.98
Labaratuvar bulguları			
Eritrosit dağılım genişliği(%)*	13.7±0.9	14.2±1.4	0.001
Hemoglobin (gr/dl)*	14±1.7	14±2	0.606
Ortalama trombosit hacimi*	9.0±1.9	9.7±2.6	0.160
Platelet sayısı*	229±77	222±110	0.641
Kan şekeri(mg/dl) *	141±54	167±90	0.03
Ast(U/L)#	26(16-391)	36(14-1110)	<0.001
Alt(U/L)#	23(7-107)	26(6-1620)	0.11
Ck-MB((ng/mL)#	17(3-196)	25(2-699)	<0.001
Troponin(ng/mL)#	0.06(0-98)	1.2(0-103)	<0.001
Trigliserit(mg/dl)#	100(32-435)	110(18-683)	0.551
HDL(mg/dl) *	35±11	36±10	0.337
LDL(mg/dl)#	116(39-222)	106(25-241)	0.527
Kreatinin (mg/dl) *	1±0.3	1.1±0.6	0.084

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz CK-MB: Kreatin kinaz-miyokardial band, USAP: Unstabil angina pektoris, NSTEMI Non st elevasyonlu miyokard enfarktüsü, STMI:ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü.

*: Student t test kullanıldı, ortalama (±standart sapma) değerler alındı.

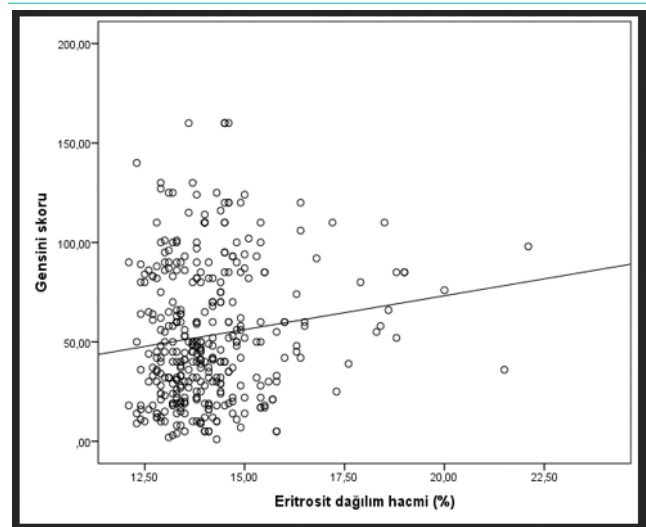
#: Mann Whitney U testi kullanıldı, ortanca (min.-max.) değerler alındı.

Tablo 3. AKS alt tiplerinde GENSİNİ skoruna göre RDW değerlerinin karşılaştırılması

	Gensini skoru <20	Gensini skoru ≥20	p
STMI (n)	21	180	
RDW	13.7±0.9	14.1±1.38	0.210
NSTEMI (N)	16	60	
RDW	13.7±0.8	14.4±1.2	0.034
USAP(n)	34	58	
RDW	13.7±0.9	14.3±1.7	0.027

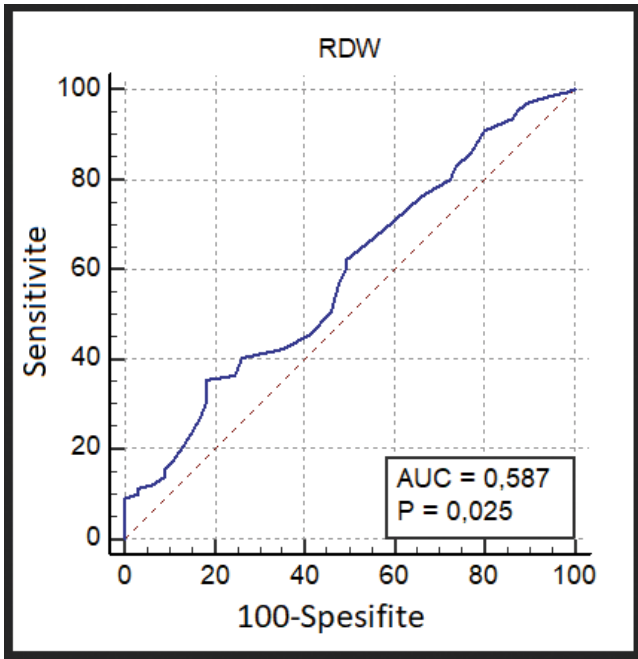
olan gruba göre daha yüksek olduğu görüldü. Diğer laboratuvar parametreleri gruplar arasında benzerdi (Tablo2).

Akut koroner sendromların alt gruplarında GENESİ skoru ile RDW arasındaki ilişki Tablo 3'de değerlendirildi. USAP ve NSTEMI hasta grubunda RDW değerinin GENSİNİ skoru ≥20 olan grupta daha yüksek olduğu görüldü.

**Şekil 1. GENSİNİ skoru ve eritrosit dağılım hacmi arasındaki korelasyon regresyon eğrisi**

Yapılan korolesyon analizinde eritrosit dağılım genişliği ile GENSİNİ skoru arasında pozitif korelasyon izlendi (r:0.137; p=0.009) (Şekil 1).

Eritrosit dağılım aralığının GENSİNİ skor yüksekliğini predikte ettiği cut-off değeri %35,4 sensivite ve %81,5 spesifite ile 14,3 bulundu (AUC=0,587; %95 CI, 0,813-0,972, p=0.025) (Şekil 2).



Şekil 1. GENSİNİ skoru ve eritrosit dağılım hacmi arasındaki korolesyon regresyon eğrisi

Tablo 4'de AKS hastalarında GENSİNİ skor yüksekliğini predikte eden faktörlerin değerlendirildiği tek değişkenli ve çok değişkenli analizi görülmektedir. Tek değişkenli analizde

anlamli çıkan parametreler çok değişkenli lojistik regresyon analizine alındı. RDW, EF ve STMI GENSİNİ skoru yüksekliğinin bağımsız prediktörleri olduğu görüldü.

TARTIŞMA

Biz bu çalışmada RDW, STMI ve EF'nin aterosklerozun yaygınlığını gösteren GENSİNİ skorunun bağımsız prediktörü olduğunu ortaya koyduk.

Dolaşımdaki eritrosit dağılımının bir göstergesi olan RDW, demir eksikliği anemisi, hemolitik anemi, kalıtsal sferositoz, konjenital hemoglobinopatiler, kan transfüzyonu, vitamin B12 eksikliği gibi patolojik durumların yanı sıra gebelik yaşlılık ve artmış fiziksel egzersizde de artabilir (18,19). Bunun yanı sıra inflamatuvar barsak hastalığı gibi kronik inflamatuvar hastalıklar, trombotik trombositopenik purpurada da arttığı gösterilmiştir (19). Ayrıca akut kalp yetersizliğinde, ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetersizliklerinde, akut koroner sendromlarda hipertrofik kardiyomiyopate ve serebrovasküler hastalıklar gibi birçok hastalıkta hemoglobin değerinden bağımsız olarak RDW'nin mortaliteyi ön gördüğü birçok çalışmada ortaya konulmuştur (20-25). Bu çalışmalarda RDW artışı inflamasyon sırasında ortaya çıkan sitokinler eritropoez üzerine etki ederek genç ve olgunlaşmamış eritrositler oluşumu ile açıklanmıştır. Koroner arter hastalığı ile yakından ilişkili olan kalp yetersizliği hastalarında RDW'nin mortalite üzerinde bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (26). Ayrıca kalp yetersizliği olan hastalarda RDW tekrarlayan yatışlar ve yatış süresi ile de yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (27). Bu durum yapılan çalışmalarda kalp yetmezliği esnasında ortaya çıkan oksidatif stres, inflamasyon ve hemodinamik aşırı yük ile açıklanmaya çalışılmıştır(28). Nishizaki ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında fatal kalp yetmezliğinde oldukça yüksek RDW değerlerini saptamışlar ve bunun inflamasyon-

Tablo 4. GENSİNİ skor yüksekliği için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları

	Tek Değişkenli Analiz			Çok Değişkenli Analiz		
	p	OR	%95 CI	p	OR	%95 CI
RDW	0.012	1.418	1.1081-1.862	0.029	1.417	1.037-1.935
STMI	<0.001	4.014	2.254-7.148	0.015	2.267	1.178-4.361
EF	<0.001	0.933	0.908-0.960	0.002	0.950	0.920-0.981
CK-MB	0.004	1.010	1.003-1.017			
Troponin	0.109	1.023	0.995-1.051			
Kan Şekeri	0.051	1.004	1.000-1.008			
AST	0.007	1.010	1.003-1.018			

AST: Aspartat aminotransferaz CK-MB: Kreatin kinaz-miyokardial band CI: Güven aralığı, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, STMI: ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü OR: Risk oranı, RDW Eritrosit dağılım aralığı. Tablo 1'deki tüm değişkenler incelendi ve tek değişken analizinde sadece p<0.05 seviyesinde anlamlı olan tek değişkenli analize alındı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi, tek değişkenli analizde p< 0.05 olan değerler ile yapıldı.

la ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir (29). İnflamasyonla iç içe olan bir diğer kardiyak hastalık koroner arter hastalığı olup yüksek RDW'nin hastalığın mortalite ve morbiditesi ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca uzun dönem mortalitede de RDW'nin bağımsız bir prediktör olduğu ortaya konulmuştur (30-32). Işık ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında RDW'nin koroner arter hastalığının tespitinde ve şiddetinde önemli bir belirteç olduğunu göstermişlerdir (33). Hastalığın tespiti, şiddeti ve prognozu hakkında öngörücü olan RDW'nin Kaya ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada koroner arter hastalığının tekrarlama riski ile de yakından ilişkili olduğunu göstermişlerdir (34).

Hematolojik hastalıklar dışında özellikle kardiyak hastalıklarda kalp yetersizliği, hipertrofik kardiyomiyopati ve koroner arter hastalığı gibi hastalıklar ile RDW arasında gerek prognoz gerekse mortalite ve morbidite açısından yakın ilişki olduğu bilinmektedir. Buna rağmen altta yatan fizyopatolojik süreç hala tam olarak açıklanamamıştır. Koroner arter hastalığının en sık ve en önemli sebebi koroner aterosklerozdur. Aterosklerotik süreçte inflamasyon önemli bir yere sahiptir. İnflamatuar süreç dolaşıma tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interlökin-1 β (IL-1 β) ve IL-6 gibi çeşitli sitokinlerin salınmasına neden olmaktadır. İnflamatuar sitokinler hemoglobin sentezini eritropoietini üretimini baskılayarak bozmakta ve dolaşıma juvenil eritrositlerin salınımını artırarak RDW seviyeleri artmaktadır. Ayrıca AKS esnasında artmış nörohumoral aktivite sonucu dolaşıma salınan medyatörler eritropoezi uyularak RDW seviyelerini artırmaktadır. Bir diğer mekanizma ise AKS' ye sekonder ortaya çıkan adrenerjik aktivasyonun kemik iliği cevabını etkilemesi ve RDW' yi artırmasıdır (35-37). Yapılan çalışmalarda koroner arter hastalığının morbiditesi ve mortalitesi ile yüksek RDW arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir(38-39). Bizim yaptığımız bu çalışmada GENSİNİ skoru ≥ 20 olan hastalarda RDW ile istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon olduğu gözlenmiştir. Benzer şekilde yapılan birçok çalışmada RDW'nin koroner arter hastalığının tespitinde ve şiddetinde önemli bir belirteç olduğunu göstermişlerdir(40). Warwick ve arkadaşları da koroner arter bypass cerrahisi uygulanan hastalarda uzun dönem mortalitede RDW' nin önemli bir risk parametresi olduğunu vurgulamışlardır(41). Lippi ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmalarında acil servise başvuran hastalarda yüksek RDW'nin kardiyak belirteçlerle birlikte kullanılması gerektiğini öne sürmüşlerdir(42). Aynı zamanda daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmesine rağmen, bir hücre içi enzim olan ve inflamasyonda yükselen AST'nin GENSİNİ skoru ≥ 20 olan hastalarda yüksek bulunmuştur (43). Bu çalışmamızda daha önceki çalışmalarda farklı olarak, bakılan parametreler arasında hastaneye başvuru tanılarına bakıldığında STMI tanısı ile gelen hastalarda daha yüksek GENSİNİ skor saptandığını ve beklenildiği üzere daha düşük EF ye sahip oldukları görülmüştür.

Sonuç olarak AKS ile başvuran hastalarda kolay ve ulaşılabilir bir parametre olan RDW aterosklerotik kalp hastalığının şiddeti ile korele olup aterosklerotik kalp hastalığının prediktörü olarak kullanılabilir.

Bu çalışmada ana kısıtlılık çalışmaya alınan hastaların inflamatuvar belirteçlerden olan hCRP, CRP ve ESR değerlerine bakılmamış olmasıdır. Ayrıca acil servise başvuru esnasında tek bir RDW değeri bakılmış olup ardışık olarak RDW değerlerine bakılmamıştır. Bir diğer kısıtlılık ise hastaların hastane içi, kısa dönem ve uzun dönem mortalitelerine bakılmamış olmasıdır. Son olarak çalışma RDW üzerine etkisi olduğu bilinen sigara kullanımı sorgulanmamıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Yazarlar makaleye eşit oranda katkıda bulunmuştur

Etik Onam: Bu çalışma Helsinki deklarasyonu prensiplerine uygun olarak, Cumhuriyet Üniversitesi (CÜ) etik kurulu onayı ile yapılmıştır. (Karar no:2015-04/04 tarih:17.04.2015)

Çıkar Çatışması ve Finans Durumu: Çalışmamız bir kurum ve kuruluşça finanse edilmemiştir. Bu çalışmada yazarlar arasında herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Smith JN, Negrelli JM, Manek MB, Hawes EM, Viera AJ. Diagnosis and management of acute coronary syndrome: an evidence-based update. *J Am Board Fam Med.* 2015;28(2):283-293.
2. Makki N, Brennan TM, Girotra S. Acute coronary syndrome. *J Intensive Care Med.* 2015;30(4):186-200.
3. Hedayati T, Yadav N, Khanagavi J. Non-ST-Segment Acute Coronary Syndromes. *Cardiol Clin.* 2018;36(1):37-52.
4. Piironen M, Ukkola O, Huikuri H, Havulinna AS, Koukkunen H, Mustonen J et al. Trends in long-term prognosis after acute coronary syndrome. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(3):274-80.274-80.
5. Ndrepepa G, Kastrati A, Braun S, Mehili J, Niemöller K, von Beckerath N et al. N-terminal probrain natriuretic peptide and C-reactive protein in stable coronary heart disease. *Am J Med* 2006;119(4):355.e 1-8
6. Evans TC, Jehle D. The red blood cell distribution width. *J Emerg Med* 1991;9(1):71-4.
7. Kato H, Ishida J, Imagawa S, Saito T, Suzuki N, Matsuoka T et al. Enhanced erythropoiesis mediated by activation of the renin-angiotensin system via angiotensin II type 1a receptor. *FASEB J* 2005;19(14):2023-2025.
8. Biaggioni I, Robertson D, Krantz S, Jones M, Haile V. The anemia of primary autonomic failure and its reversal with recombinant erythropoietin. *Ann Intern Med* 1994;121(3):181-186.
9. Melchio R, Rinaldi G, Testa E, Giraudo A, Serraino C, Bracco C et al. Red cell distribution width predicts mid-term prognosis in patients hospitalized with acute heart failure: the RDW in Acute Heart Failure (RE-AHF) study. *Intern Emerg Med.* 2019;14(2):239-247.
10. Dai DF, Hwang JJ, Lin JL, Lin JW, Hsu CN, Lin CM et al. Joint effects of N-terminal pro-B-type-natriuretic peptide and C-reactive protein vs angiographic severity in predicting major adverse cardiovascular events and clinical restenosis after coronary angioplasty in patients with stable coronary artery disease. *Circ J* 2008;72(8):1316-1323.
11. Patel KV, Ferrucci L, Ershler WB, Longo DL, Guralnik JM. Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-a-

- ged and older adults. *Arch Intern Med* 2009;169(5):515-23.515-23.
12. Perlstein TS, Weuve J, Pfeffer MA, Beckman JA. Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. *Arch Intern Med* 2009;169(6):588-594.
 13. Pascual-Figal DA, Bonaque JC, Redondo B, Caro C, Manzano-Fernandez S, Sánchez-Mas J et al. Red blood cell distribution width predicts long-term outcome regardless of anaemia status in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2009;11(9):840-846.
 14. Förhécz Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohászka Z, Jánoskúti L. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am Heart J* 2009;158(4):659-666.
 15. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-177.
 16. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200.
 17. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119.
 18. Danese E, Lippi G, Montagnana M. Red blood cell distribution width and cardiovascular diseases. *J Thorac Dis* 2015;7:402-411.402-411.
 19. Tanrikulu CS, Karaman S, Demirelli S, Acar E, Şahin H, Poyraz E. Evaluation of Red Cell Distribution Width (RDW) in Patients with Acute Coronary Syndromes. *Kocatepe Med J* 2014;15:99-105
 20. Patel KV, Ferrucci L, Ershler WB, Longo DL, Guralnik JM. Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults. *Arch Intern Med* 2009;169: 515-523.
 21. Perlstein TS, Weuve J, Pfeffer MA, Beckman JA. Red blood cell distribution width and mortality risk in a communitybased prospective cohort. *Arch Intern Med* 2009;169:588-594.
 22. Melchior R, Rinaldi G, Testa E, Giraud A, Serraino C, Bracco C et al. Red cell distribution width predicts mid-term prognosis in patients hospitalized with acute heart failure: the RDW in Acute Heart Failure (RE-AHF) study. *Intern Emerg Med*. 2019;14(2):239-247.
 23. Van Kimmenade RR, Mohammed AA, Uthamalingam S, van der Meer P, Felker GM, Januzzi JL. Red blood cell distribution width and 1-year mortality in acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12:129-136.
 24. Makhoul BF, Khoureih A, Kaplan M, Badouth F, Aronson D, Azzam ZS. Relation between changes in red cell distribution width and clinical outcomes in acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol* 2013;167:1412-1416.
 25. Güneş H, Güneş H, Kerkütlüoğlu M, Aksu E, Kaya H, Sökmen A et al. Hipertrofik Kardiyomiyopati Hastalarında Eritrosit Dağılım Aralığının Mortalite İle İlişkisi. *MN Kardiyoloji* 2018;25(1):24-29
 26. Oh J, Kang SM, Hong N, Choi SW, Lee SH, Park S et al. Relation between red cell distribution width with echocardiographic parameters in patients with acute heart failure. *J Card Fail* 2009;15(6):517-522.
 27. Yucel H, Zorlu A, Kaya H, Gunes H, Yıldırım K, Uslu AU et al. Red cell distribution width predicts length of stay in patients with acutely decompensated heart failure. *Eur J Health Sci* 2015;1(1):1-8.
 28. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133(4):628-632.
 29. Nishizaki Y, Yamagami S, Suzuki H, Saki Y, Takahoshi J, Sesoko M et al. Red blood cell distribution width as an effective tool for detecting fatal heart failure in super-elderly patients. *Intern Med* 2012;51(17):2271-2276.
 30. Uyarel H, Ergelen M, Cicek G, Kaya MG, Ayhan E, Turkkan C et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2011;22(3):138-144.
 31. Azab B, Torbey E, Hatoum H, Singh J, Khourey G, Bachir R et al. Usefulness of red cell distribution width in predicting all-cause longterm mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Cardiology* 2011;119(2):72-80.
 32. Abraham LL 4th, Ramos JDA, Cunanan EL, Tiongson MDA, Punzalan FER. Red Cell Distribution Width and Mortality in Patients With Acute Coronary Syndrome: A Meta-Analysis on Prognosis. *Cardiol Res*. 2018;9(3):144-152.
 33. Parizadeh SM, Jafarzadeh-Esfehani R, Bahreyni A, Ghandehari M, Shafiee M, Rahmani F et al. The diagnostic and prognostic value of red cell distribution width in cardiovascular disease; current status and prospective. *Biofactors*. 2019;45(4):507-516.
 34. Kaya H, Bektasoglu G, Yücel H, Korkmaz Ö, Zorlu A, Yildirimli K. Red cell distribution width (RDW) and increased risk of recurrent acute coronary syndrome. *Acta Medica Anatolia* . 2015;3(2):39-46.
 35. A-Marsh WL, Bishop JW, Darey TP. Evaluation of red cell volume distribution width (RDW). *Haematol Pathol* 1987;1:117-23.
 36. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, Moye L, Davis B, Pfeffer M. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2008;117:163-68.
 37. Cavusoglu E, Chopra V, Gupta A, Battala VR, Poludasu S, Eng C et al. Relation between red blood cell distribution width (RDW) and all-cause mortality at two years in an unselected population referred for coronary angiography. *Int J Cardiol*. 2010 28;141(2):141-146.

38. Pan R. Relationship of Red Cell Volume Distribution Width and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide with Severity and Prognosis of Patients with Acute Coronary Syndrome Receiving Percutaneous Coronary Intervention. *Clin Lab*. 2020;66(4):140-145..
39. Topaz G, Yeruchimovich M, Pereg D, Eitan M, Kitay-Cohen Y, Hammer Y et al. The association between red cell distribution width and clinical outcomes in patients hospitalised due to chest pain. *Acta Cardiol*. 2019;74(5):4413-418.
40. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA et al. CHARM Investigators. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(1):40-740-7
41. Warwick R, Mediratta N, Shaw M, McShane J, Pullan M, Chalmers J et al. Red cell distribution width and coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43(6):1165-9.1165-1169.
42. Lippi G, Filippozzi L, Montagnana M, Salvagno GL, Franchini M, Guidi GC et al. Clinical usefulness of measuring red blood cell distribution width on admission in patients with acute coronary syndromes. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47(3):353-357
43. Masoudkabar F, Karbalai S, Vasheghani-Farahani A, Aliabadi LL, Boroumand MA, Aiatollahzade-Esfahani F et al. The association of liver transaminase activity with presence and severity of premature coronary artery disease. *Angiology*. 2011;62(8):614-618.

Early and Late Effects of Percutaneous Nephrolithotomy on Renal Functions According to Basal Renal Function Reserve

Bazal Böbrek Fonksiyon Rezervine Göre Perkütan Nefrolitotominin Böbrek Fonksiyonları Üzerine Erken ve Geç Etkileri

Murat SAHAN¹, Mehmet Erhan AYDIN², Serkan YARIMOGLU¹, Omer KORAS³, Salih POLAT⁴, Fatih GOKALP³, Serdar CELIK¹

¹ HSU İzmir Bozyaka Training and Research Hospital, Department of Urology, İzmir, Turkey.

² Dr.Yasar Eryilmaz Dogubayazit State Hospital, Department of Urology, Agri, Turkey

³ Hatay University Faculty of Medicine, Department of Urology, Hatay, Turkey.

⁴ Amasya University Faculty of Medicine, Department of Urology, Amasya, Turkey.

Özet

Amaç: Bu çalışmada, perkütan nefrolitotominin böbrek fonksiyonları üzerindeki erken ve geç etkisini ve preoperatif glomerular filtrasyon hızı düzeylerine göre araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2014 ve Kasım 2018 arasında perkütan nefrolitotomi uygulanan 345 hasta çalışmaya dahil edildi. Preoperatif glomerular filtrasyon hızına göre hastalar üç gruba ayrıldı: Grup-1 glomerüler filtrasyon hızı>90, Grup-2 glomerüler filtrasyon hızı=60-90, Grup-3 glomerular filtrasyon hızı <60 seviyelerindeki hastalardan oluşmaktaydı. Glomerüler filtrasyon hızı ölçümleri ameliyat öncesi, postoperatif 1. gün ve 3. ayda yapıldı.

Bulgular: Postoperatif 1. günde, ortalama glomerüler filtrasyon hızı grup 1 ve grup 2'de anlamlı olarak azalmışken, grup 3'te anlamlı olarak azalmıştı. Üçüncü aydaki ortalama glomerüler filtrasyon hızı, grup 1 ve grup 2'de preoperatif düzeylere göre anlamlı olarak artmazken, grup 3 de ortalama glomerüler filtrasyon hızı preoperatif düzeylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştı.

Sonuç: Glomerular filtrasyon hızı, böbrek fonksiyonlarının iyi bir göstergesidir ve perkütan nefrolitotomi prosedüründen önemli ölçüde etkilenir. Böbrek travma prosedürü nedeniyle perkütan nefrolitotomi sonrası böbrek fonksiyonu azalmış olsa da böbrek taşı nedeniyle ameliyat olan hastalarda postoperatif 3. ayda böbrek fonksiyonu iyiye gider. Bu nedenle perkütan nefrolitotomi, böbrek taşına bağlı preoperatif glomerular filtrasyon hızı<60 olan hastalarda böbrek fonksiyonlarını önemli ölçüde iyileştirir.

Anahtar kelimeler: Böbrek taşı, Glomerular filtrasyon hızı, Kreatinin klirensi, Perkutan nefrolitotomi

Abstract

Objective: In this study, we aimed to investigate the early and late effect of percutaneous nephrolithotomy on renal function based on preoperative glomerular filtration rate levels.

Material and Method: Between January 2014 and November 2018, 345 patients who underwent percutaneous nephrolithotomy were included. According to the preoperative glomerular filtration rate, patients were divided into three groups: group 1 was consist of glomerular filtration rate >90 levels; group 2 was consist of glomerular filtration rate levels between 60-90; group 3 was consist of glomerular filtration rate <60 levels. Glomerular filtration rate measurements were performed preoperatively, at post-operative 1st day and 3rd month.

Results: On postoperative 1st day, mean glomerular filtration rate was significantly decreased in group 1 and group 2, non-significantly decreased in group 3. At 3rd month, the mean glomerular filtration rate was again increased compared to preoperative levels in group 1 and group 2 but this time it was statistically non-significant. However, mean glomerular filtration rate of group 3 was statistically significantly increased compared to preoperative levels.

Conclusions: Estimated glomerular filtration rate, as a better indicator of renal function, is significantly affected by the percutaneous nephrolithotomy procedure. Although, firstly renal function decreased after percutaneous nephrolithotomy because of the renal trauma procedure, kidney function is better at postoperative 3rd month because of the disappearance of kidney stone. So percutaneous nephrolithotomy was significantly improved the renal functions in patients with preoperative glomerular filtration rate <60 due to renal stone.

Keywords: Creatinine clearance, Glomerular filtration rate, Percutaneous nephrolithotomy, Renal stone

Yazışma Adresi: Serkan YARIMOGLU HSÜ İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji AD, Saim Çıkrıkçı Caddesi, Posta Kodu: 35170 Karabağlar / İzmir /Türkiye

Telefon: +905558745789, **Mail:** serkanyarimoglu@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-3528-7449, 0000-0002-3567-9987, 0000-0002-0065-4245, 0000-0001-9749-5254, 0000-0002-7580-6872, 0000-0003-3099-3317, 0000-0003-0939-9989

Geliş Tarihi: 15.01.2021

Kabul Tarihi: 24.02.2021

DOI: 10.17517/ksutfd.861872

INTRODUCTION

The incidence of adult renal stone disease is increasing over time, with prevalence of 2-20% worldwide (1). It is certain that urinary tract stone disease causes different degrees of renal dysfunction based on infective and obstructive mechanisms. In addition, chronic diseases such as hypertension, diabetes mellitus, and metabolic syndrome, which are associated with urinary tract stone disease, also affect renal function negatively (2). So, the treatment method for stone disease should have minimum effect on kidney function. Several studies reported that minimally invasive surgical techniques used in the treatment of kidney stones are superior to open surgical techniques due to their effect on renal function (3).

Percutaneous nephrolithotomy (PCNL) is an effective and safe, minimally invasive surgical option in patients with large and/or complicated renal calculi (4). The effect of PCNL on renal function was evaluated in many studies. However, studies about the effect of PCNL on renal function are inadequate and the results are contradictory. Although it was reported that glomerular filtration rate (GFR) may decrease during the first hours after tract dilation in animal models (5), there is insufficient data for humans. The long-term impacts of PCNL on GFR were evaluated in several studies. The hole created in the kidney, complications such as bleeding during PCNL and the removal of stones from the kidney with PCNL is not known how the effect GFR in early and late period.

In this study, we aimed to evaluate the early and late effect of PCNL on renal function based on preoperative GFR levels.

MATERIALS AND METHODS

Seven hundred and ninety-four patients undergoing PCNL at single center between January 2014 and November 2018 were retrospectively reviewed. The study was carried out at the Department of Urology, faculty of medicine, Ministry of Health University Izmir Bozyaka Training and Research Hospital. The study was approved by the Ethic Committee of Amasya University (2021/1680). Four hundred and forty-three patients under 18 years, with anatomic or functional solitary kidneys, who had bilateral kidney stones or received transfusion during surgery or after the procedure, with hemodynamic changes during operation, prescribed nephrotoxic drugs, with tubeless or double J insertion procedures or who had missing data were excluded from the study. According to preoperative GFR, patients were divided into three groups: group 1 consisted of GFR >90 ml/min; group 2 consisted of GFR levels between 60-90 ml/min; and group 3 consisted of GFR <60 ml/min.

After general anesthesia, a 5 or 6 F ureteral catheter was inserted and fixed to a Foley catheter. PCNL was performed in prone position. Access was obtained under fluoroscopy using an 18-gauge needle, and tract was dilated with Amplatz dilators to 30 F caliber. Stone fragmentation was accomplished using a pneumatic lithotripter (Vibrolith; Elmed, Ankara, Turkey). At the end of the procedure, 14 F nephrostomy tube

was inserted, and antegrade pyelography was performed. Patient demographics (age, gender, body mass index) and perioperative data were recorded by the surgeon immediately postoperatively. Perioperative data included operation side, stone burden, number of percutaneous tracts, surgery time, length of stay and estimated blood loss. Also, postoperative complications were noted according to the Clavien scoring system (6). Postoperative pain control was achieved with narcotic analgesics for all patients. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs were not used in the perioperative and postoperative period for all patients. Ceftriaxone was given as prophylaxis before the operation and continued until the nephrostomy tube was removed. Nephrotoxic drugs were not used before, during, or after the operation in all patients.

Preoperative, postoperative at 1st day and 3rd month after operation, serum creatinine was obtained from the hospital records of the patients. Creatinine clearance was calculated with the Cockcroft-Gault formula (7).

Statistical Analysis

Data were analysed using the Statistical Package for Social Sciences, version 20.0 (SPSS, Chicago, Ill) software program. Categorical data was presented as numbers and column percentages. Continuous data was evaluated by Kolmogorov-Smirnov test to verify the normality of distribution of variables. Not normally distributed data was presented with median and IQR (25-75th) and Kruskal-Wallis test was used for comparison of CKG groups. Pearson Chi-square and Exact test analyses were used to compare the groups. Two related non-normally distributed data were compared with Wilcoxon test. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

RESULTS

A total of 345 cases were included in this study. The number of patients in group-1, group-2, and group-3 were 98, 172, and 75 respectively. Demographic and operation data are shown in **Table 1**. There were no statistically significant differences between demographic data, blood loss, stone burden, stone density, surgery time and numbers of access. Median (25-75th) preoperative GFR levels in group-1, group-2 and group-3 were 101.1 (96.4-111.5) ml/min/1.73 m², 76.1 (68.3-82.1) ml/min/1.73 m² and 51.2 (44.8-56.7) ml/min/1.73 m², respectively.

A transitional decrease in GFR was observed on the 1st day after operation, but after that it increased gradually. In group-1 and group-2, GFR decreases were statistically significant on the 1st day after operation compared to preoperative GFR values ($p < 0.001$). But in group-3, GFR decrease was not statistically significant on the 1st day after operation compared to preoperative GFR values ($p = 0.138$) (**Table 2**).

In the 3rd month, mean GFR was decreased compared to preoperative levels in group 1 and group 2 but it was not statistically significant (0.074 and 0.129 respectively). However, the GFR levels rose above preoperative levels in the 3rd month postoperative after PCNL ($p = 0.033$) (**Table 3**). eGFR results of the groups were shown in **Figure 1**.

Table 1. Demographic and perioperative data				
	Group-1 (N:98)	Group-2 (N:172)	Group-3 (N:75)	p value [^]
Age, Years	46 (34.75-56)	49.5 (40.25-57)	52 (36-60)	0.076
BMI, kg/m ²	26.2 (22.6-29.4)	25.7 (22.9-29.3)	27.3 (23.0-29.4)	0.411
Gender, n (%)				
Female	34 (34.7)	63 (36.6)	32 (42.7)	0.538*
Male	64 (65.3)	109 (63.4)	43 (57.3)	
Metabolic Syndrome, n (%)	12 (12.2)	14 (8.1)	13 (17.3)	0.104*
No. Side, n (%)				
Left	50 (51.0)	83 (48.3)	31 (41.3)	0.434*
Right	48 (49.0)	89 (51.7)	44 (58.7)	
Stone Localization, n (%)				
Single Kalix or Pelvis	36 (36.7)	65 (37.8)	22 (29.3)	0.717*
Partial Staghorn	18 (18.4)	28 (16.3)	17 (22.7)	
Staghorn	12 (12.2)	24 (14.0)	14 (18.7)	
Multiple	32 (32.7)	55 (32.0)	22 (29.3)	
Number of Accesses, n (%)				
One	87 (88.8)	157 (91.3)	65 (86.7)	0.527*
Two	11 (11.2)	15 (8.7)	10 (13.3)	
Stone Burden, mm ²	314 (219-579)	345 (217-640)	392 (259-767)	0.426
Stone density, HU	1000 (800-1208)	1120 (800-1300)	1035 (800-1230)	0.103
Surgery Time, min.	100 (70-130)	90 (70-120)	95 (70-120)	0.108
Length of stay, day	3.5 (2-4)	3 (3-4)	4 (2-5)	0.498
Hg Drop, mg/dL	1.9 (0.77-2.80)	1.5 (0.80-2.20)	1.3 (0.60-2.20)	0.074
Stone free status, n (%)	68 (69.4)	113 (65.7)	50 (66.7)	0.824*
Complication grade, n (%)				
Clavian 1	12 (12.2)	17 (8.9)	6 (8.0)	0.125**
Clavian 2	9 (9.2)	13 (4.91)	5 (6.7)	
Clavian 3A	13 (13.3)	7 (4.1)	3 (4.0)	
Clavian 3B	1 (1.0)	4 (2.3)	1 (1.3)	

[^]Kruskall Wallis, *Pearson Chi-Square, **Exact test

Results are expressed in median (IQR (25-75th)), BMI: Body Mass Index, Hg: hemoglobin, HU: Hounsfield unit

Table 2. Comparison of preoperative GFR with postoperative 1st Day GFR			
	Mean Preoperative GFR (mL/min/1.73m ²)	Mean Postoperative 1 st Day GFR (mL/min/1.73m ²)	p value [^]
Group-1	101.1 (96.4-111.5)	87.3 (79.7-101.9)	<0.001
Group-2	76.1 (68.3-82.1)	64.9 (57.8-75.5)	<0.001
Group-3	51.2 (44.8-56.7)	46.3 (37.3-53.0)	0.138

[^]Wilcoxon test

GFR: Glomerular Filtration Rates

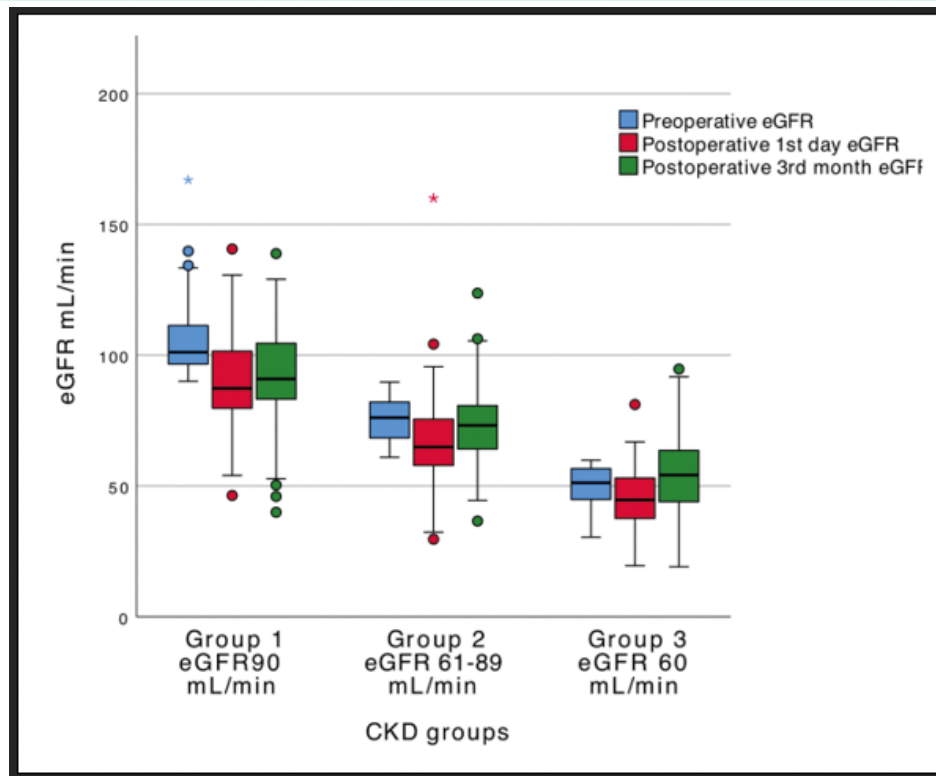


Figure 1. GFR changes within groups

Table 3. Comparison of preoperative GFR with postoperative 3rd Month GFR

	Mean Preoperative GFR (mL/min)	Mean Postoperative 3 rd Month GFR (mL/min)	p value [^]
Group-1	101.1 (96.4-111.5)	101.3 (90.5-110.2)	0.074
Group-2	76.1 (68.3-82.1)	74.3 (66.1-82.7)	0.129
Group-3	51.2 (44.8-56.7)	54.2 (43.9-63.5)	0.033

[^]Wilcoxon test

GFR: Glomerular Filtration Rates

DISCUSSION

PCNL is the primary treatment modality in patients with high stone burden today. Some studies reported PCNL caused scar formation after operation in animals (8,9). Percutaneous access might lead to damage of kidney parenchyma around the access point. This damage can favorably evolve with healing or progress to fibrosis, thus causing an irreversible loss of function in this location (5).

On the other hand, decline in renal function was attributed to trauma induced vasoconstriction in both kidneys based on studies such as Nazaroglu et al. (10) who demonstrated a temporary increase in resistive indices of both kidneys following unilateral SWL (shock-wave lithotripsy). The

suggested mechanisms of vasoconstriction in the contralateral kidney are neural and hormonal. Efferent and afferent renal nerves contribute to renorenal reflexes that enable kidneys to have balanced and regulated function (11). Connors et al. (12) explained the role of renal nerves in renal blood flow regulation by showing that the unilateral denervation of a kidney prevented a decrease in renal plasma flow of that kidney following contralateral kidney SWL. As such, unilateral PCNL can induce vasoconstriction of the contralateral kidney through sympathetic nervous system stimulation. From the hormonal point of view, Atici et al. (13) showed a significant increase in serum renin and aldosterone levels during PCNL, which can contribute to bilateral renal vasoconstriction. These mechanisms lead to an increase in serum creatinine levels. However, glomerular filtration rate is more sensitive than serum creatinine levels. Elevation in serum creatinine levels is equivalent to a decrease in glomerular filtration rate.

Several blood and urine markers have been used to assess kidney function, but there were differences between results (14,15). The accuracy of the renal scan depends mainly on the method used to calculate clearance. Plasma clearance appears to be the most accurate; however, it necessitates multiple blood samples. In a recent study we used plasma clearance which was calculated with the Cockcroft–Gault formula (7).

Nouralizadeh et al. (16) reported that renal GFR decreases immediately after PCNL, reaches a nadir 48 h after operation, and then increases slowly in patients with preoperative

normal creatinine levels. However, the late effect of PCNL on GFR changes was not investigated in that study. Handa et al. (17) reported that the drop in GFR returned to preoperative values within postoperative 72 hours. Webb and Fitzpatrick reported that renal function returned to normal values according to radionuclide imaging 2 weeks after PCNL (9). As a result of these studies, it can be concluded that GFR returns to normal values 3-14 days after PCNL. In our study, we aimed to assess the effect of PCNL on kidney functions according to basal functional reserve with repeated GFR measurements of patients on postoperative 1st day and 3rd months. Our findings were consistent with Nouralizadeh et al. (16) who reported that GFR decreased on the 1st postoperative day 1 in all groups. We evaluated GFR in the postoperative 3rd month again for late global renal function.

Nouralizadeh et al. (16) in a prospectively planned study evaluated CrCl (creatinine clearance) changes in 94 patients following unilateral PCNL, whose mean±SD creatinine clearance according to the Cockcroft-Gault equation was 87.5±32.2 ml/min before operation. They showed a decrease in CrCl in 20% of patients on the first postoperative day with an improvement trend in 72 h. Handa et al. (5) reported a decrease in bilateral renal function and perfusion following unilateral PCNL in pigs with normal renal function and also a significant increase in serum creatinine in 126 of 196 patients who underwent unilateral PCNL on the first postoperative day. In our study, a transitional decrease in GFR was observed on the 1st day after operation, but then it increased gradually. In group-1 and group 2, GFR decreases were statistically significant, although the GFR decrease was not significant in group 3, compared to preoperative GFR values on the 1st day.

Gupta et al. (18) reported that 33 patients who underwent kidney stone treatment such as PCNL, SWL, ureteroscopic stone extraction, alkalinisation and open surgery had higher serum creatinine levels of 2 mg/dl. The postoperative serum creatinine value in 32 of 33 patients was lower than the preoperative value (mean 2 vs. 3.2 mg/dl, $P<0.001$). Bilen et al. (19) reported significant improvement of patients with late stage renal disease who underwent PCNL; however they showed deterioration of patients with early stage renal disease. Kukreja et al. (20) reported 84 patients with kidney stone disease and impaired renal function who underwent PCNL. They showed that 33 of 84 patients had improvement of renal function according to preoperative renal function, while 24 of 84 patients had deterioration of renal function. Watts et al. (21) compared renal functional outcomes in patients with and without chronic kidney disease at a minimum of 6 months post-surgery. Patients without chronic kidney disease had an overall decrease in GFR from 105.6 to 103.3 ml/min/1.73 m² üst karakter olacak ($p=0.494$). Patients with CKD had an overall increase in mean GFR post-operatively, from 47.3 to 54.0 ml/min/m² ($p=0.067$). Etemadian et al. (22) performed PCNL on 60 patients with a creatinine level higher than 1.5

mg/dL and found that creatinine level significantly decreases after the operation. In our study, in patients with GFR<60, GFR decreased to some degree on the postoperative 1st day although it was not significant, but by the postoperative 3rd month GFR levels in this group significantly improved and exceeded preoperative GFR levels.

In a recent study, nephrotoxic drugs were not used pre-operatively or postoperatively. Nephrotoxic drugs can affect the speed of GFR drop or nadir value of GFR. Handa et al. (17) reported that during PCNL applied with nephroscopy and normal saline irrigation, tract dilation, stone fragmentation caused bilateral renal vasospasm and decreasing GFR in PCNL patients with normal contralateral kidney. This is an important study to explain how the preoperative GFR values affect postoperative GFR changes in PCNL and when GFR returns to the normal value.

The main limitations of the present study are its retrospective design which could possibly cause some bias, and using serum creatinine value to calculate GFR may not be the best method. The Cockcroft-Gault formula is a widely used and shows GFR changes with appropriate error (8). However, the aim of our study was not to define the most accurate GFR measurement. We use GFR only for follow up purposes and preoperative classification. So, we think that the Cockcroft-Gault formula will not cause significant errors in the results. Our study has some potential advantages. Firstly, the same surgeons performed PCNL in our clinic with the same protocol so there was no surgery-effect bias. The other important issue is that we did not evaluate only early PCNL effects. In addition, we evaluated the impact of percutaneous surgery 3 months after PCNL because early evaluation alone may cause errors about the effect of PCNL on renal function.

In conclusion; estimated GFR, as a better indicator of renal function, is significantly affected by the PCNL procedure. Although, renal function initially decreased after PCNL because of the renal trauma procedure, kidney function is better by the postoperative 3rd month because of the disappearance of kidney stones. So PCNL significantly improved renal functions in patients with preoperative GFR <60 due to renal stone.

Conflict of Interest and Financial Status: Our study has not been financed by an institution and institution. In this study, there is no conflict of interest among the authors on any subject.

Ethical Approval: The study was approved by the Ethic Committee of Amasya University (2021/1680).

Research Contribution Rate Statement Summary: The authors declare that, they have contributed equally to the manuscript.

REFERENCES

1. Indridason OS, Birgisson S, Edvardsson VO, Sigvaldason H, Sigfusson N, Palsson R. Epidemiology of kidney stones in Iceland: a population-based study. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40:215-220.
2. Gambaro G, Favaro S, D'Angelo A. Risk for renal failure in nephrolithiasis. *Am J Kidney Dis* 2001;37:233-243.
3. Méndez Probst CE, Denstedt JD, Razvi H. Preoperative indications for percutaneous nephrolithotripsy in 2009. *J Endourol* 2009;23:1557-1561.
4. de la Rosette J, Assimos D, Desai M, Gutierrez J, Lingeman J, Scarpa R et al. CROES PCNL Study Group. The Clinical Research Office of the Endourological Society Percutaneous Nephrolithotomy Global Study: indications, complications, and outcomes in 5803 patients. *J Endourol.* 2011;25:11-17.
5. Handa RK, Matlaga BR, Connors BA, Ying J, Paterson RF, Kuo RL, et al. Acute effects of percutaneous tract dilation on renal function and structure. *J Endourol.* 2006;20:1030-1040.
6. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205-213.
7. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
8. Lin J, Knight EL, Hogan ML, Singh AK. Comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:2573-2580. Erratum in: *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:2814.
9. Webb DR, Fitzpatrick JM. Percutaneous nephrolithotripsy: a functional and morphological study. *J Urol* 1985;134:587-591.
10. Nazaroglu H, Akay AF, Bükte Y, Sahin H, Akkus Z, Bilici A. Effects of extracorporeal shock-wave lithotripsy on intrarenal resistive index. *Scand J Urol Nephrol.* 2003; 37:408-412.
11. DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997; 77:75-197.
12. Connors BA, Evan AP, Willis LR, Simon JR, Fineberg NS, Lifshitz DA et al. Renal nerves mediate changes in contralateral renal blood flow after extracorporeal shockwave lithotripsy. *Nephron Physiol.* 2003;95:67-75.
13. Atici S, Zeren S, Aribogan A. Hormonal and hemodynamic changes during percutaneous nephrolithotomy. *Int Urol Nephrol* 2001;32:311-314.
14. Saxby MF. Effects of percutaneous nephrolithotomy and extracorporeal shock wave lithotripsy on renal function and prostaglandin excretion. *Scand J Urol Nephrol* 1997;31:141-144.
15. Urivetsky M, Motola J, King L, Smith AD. Impact of percutaneous renal stone removal on renal function: assessment by urinary lysozyme activity. *Urology* 1989;33:305-308.
16. Nouralizadeh A, Sichani MM, Kashi AH. Impacts of percutaneous nephrolithotomy on the estimated glomerular filtration rate during the first few days after surgery. *Urol Res* 2011;39:129-133.
17. Handa RK, Willis LR, Connors BA, Gao S, Evan AP, Kim SC et al. Time-course for recovery of renal function after unilateral (single-tract) percutaneous access in the pig. *J Endourol.* 2010;24:283-288.
18. Gupta M, Bolton DM, Gupta PN, Stoller ML. Improved renal function following aggressive treatment of urolithiasis and concurrent mild to moderate renal insufficiency. *J Urol* 1994;152:1086-1090.
19. Bilen CY, Inci K, Kocak B, Tan B, Sarikaya S, Sahin A. Impact of percutaneous nephrolithotomy on estimated glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *J Endourol* 2008;22:895-900.
20. Kukreja R, Desai M, Patel SH, Desai MR. Nephrolithiasis associated with renal insufficiency: factors predicting outcome. *J Endourol* 2003;17:875-879.
21. Watts KL, Srivastava A, Lin W, Schoenfeld D, Abramowitz M, Stern JM. Baseline chronic kidney disease does not predict long-term renal functional decline after percutaneous nephrolithotomy. *Urolithiasis* 2019;47:449-453
22. Etemadian M, Maghsoudi R, Shadpour P, Ghasemi H, Shati M. Outcomes of tubeless percutaneous nephrolithotomy in patients with chronic renal insufficiency. *Iran J Kidney Dis* 2012; 6:216-218.

Immunohistochemical Expression of Estrogen, Progesteron Receptors, C-Erb B-2, P53 and BRCA1 in Ovarian Carcinoma and Their Prognostic Value

Over Karsinomlarında Östrojen, Progesteron Reseptörleri, C-Erb B-2, P53 ve BRCA1'in İmmünohistokimyasal Ekspresyonu ve Prognostik Önemleri

Didar GURSOY¹, Iclal GURSES², Vedia Bennu GILAN³, Bahar TASDELEN⁴,
Ali ARICAN⁵, Celalettin Ekrem TOK⁶

¹ Hatay Mustafa Kemal University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Hatay, Turkey

² Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa Medical School, Department of Pathology, Istanbul, Turkey

³ Mersin University, Erdemli School of Applied Technology and Management, Computer Technology Information Systems, Mersin, Turkey

⁴ Mersin University Faculty of Medicine, Biostatistics and Medical Informatic, Mersin, Turkey

⁵ Acibadem Atakent Hospital, Medical Oncology, Istanbul, Turkey

⁶ Mersin City Hospital, Gynecology and Obstetrics, Mersin, Turkey

Özet

Amaç: Çalışmamız over karsinomlarında ER, PR, C-erbB-2, p53 ve BRCA1 genlerinin immünohistokimyasal ekspresyonunu ve bunların klinikopatolojik özellikler ile ilişkisini ve prognostik önemini belirlemeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamıza bir fakülte hastanesinde 2002-2012 yılları arasında epitelyal over kanseri tanısı konulan ve takip edilen 85 hasta dahil edildi. ER, PR, C-erbB-2, p53 ve BRCA1'in immünohistokimyasal ekspresyonu ve bunların klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: Seröz karsinomlarda, ER ekspresyonu ile fallop tüpüne metastaz, PR ekspresyonu ile hastanın yaşı, p53 ekspresyonu ile progresyonsuz sağkalım (PFS), BRCA1'in sitoplazmik ekspresyonu ile genel sağkalım (OS) ve PFS arasında anlamlı bir ilişki vardı. Patogenez gruplarında 55 tümör tip 1 ve 30 tümör tip 2 idi. İki grup arasında ER, PR ve p53 ekspresyonları ile anlamlı korelasyonlar vardı.

Sonuç: Çalışmamızda PR ve p53 seröz karsinomda prognostik faktörlerdi. Bu beş immünohistokimyasal belirtecin prognostik değerini belirlemek için her histolojik grupta daha fazla vaka içeren kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: C-erbB-2, BRCA1, Hormon reseptörleri, Over kanseri, p53

Abstract

Objectives: Our study aimed to determine immunohistochemical expression of ER, PR, C-erbB-2, p53 and BRCA1 genes and their relationship with clinicopathological features and prognostic significance in ovarian carcinoma.

Material and Methods: The present study included 85 patients that were diagnosed with epithelial ovarian carcinoma, treated and followed-up between 2002 and 2012 at a faculty hospital. Immunohistochemical expression of ER, PR, C-erbB-2, p53 and BRCA1 and their relationship with clinicopathological parameters were evaluated.

Results: In serous carcinomas, expression of ER was significantly associated with metastasis to the fallopian tube, expression of PR was significantly associated with patient's age, expression of p53 was significantly associated with the progression-free survival (PFS), and cytoplasmic expression of BRCA1 was significantly associated with the overall survival (OS) and PFS. In pathogenesis groups, 55 tumors were type 1, and 30 tumors were type 2. There were significant correlations with ER, PR and p53 expressions between the two groups.

Conclusion: In our study, PR and p53 were prognostic factors in serous carcinoma. Extensive studies that contain more cases in each histological group are needed to determine the prognostic value of these five immunohistochemical markers.

Key words: C-erbB-2, BRCA1, Hormone receptors, Ovarian cancer, p53

Yazışma Adresi: Didar GURSOY, Hatay Mustafa Kemal University Faculty of Medicine, Department of Pathology

Telefon: 0505 271 85 09, **Mail:** gursoydidar@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-0674-7047, 0000-0002-0115-2124, 0000-0002-7119-221X, 0000-0001-8146-4912, 0000-0002-6099-2000, 0000-0002-1197-6039

Geliş Tarihi: 02.02.2021

Kabul Tarihi: 13.04.2021

DOI: 10.17517/ksutfd.873338

INTRODUCTION

Worldwide, ovarian cancers (OCs) is the seventh most common cancer type in females and also the eighth leading cause of cancer-related deaths. Several factors such as FIGO stage, residual disease status after the surgery, patient age, cell type, histopathological grade, capsule rupture, peritoneal cytology status affect its prognosis (1,2). Serous carcinoma (SC) is the most common histological type of ovarian cancer (3).

The estrogen receptor (ER) is related with the nuclear hormone receptor family. It is found in the cell cytoplasm and acts as a ligand-dependent transcription factor (4). The progesterone receptor (PR) is an intracellular protein (5) and stimulates cell proliferation (6). ER and PR are not included in the oncogene or tumor suppressor gene class but can be considered as the cancer genes because they play a critical role in both onset and progression of breast cancer. Recent studies have shown that the expressions of these receptors have a positive effect on the survival of patients with OC (7,8).

The “tumor protein p53 gene”, also known as p53 gene, is a tumor suppressor gene located at the locus 17p13.1 (9). More than 75% of cancers involve Tp53 mutation (10,11). It has been debated by many researchers that insignificant mutations in the Tp53 gene were associated with high-stage disease and poor prognosis. However, there are various conclusions about to what extent the type of mutation affects prognosis (12). The p53 mutations have been reported in more than 75% cases with Type 2 OCs (2).

C-erythroblastic oncogene B-2 (C-erbB-2), also known as human epidermal growth receptor 2 (Her2/neu), is a transmembrane glycoprotein of the tyrosine kinase receptor family that controls cell growth. It acts as a co-receptor for a large number of growth factors and also shows tyrosine kinase activity. It is considered as an oncogene when overexpressed (13,14). There is usually an inverse relationship between C-erbB-2 positivity and survival (15).

Breast cancer susceptibility gene 1 (BRCA1) encodes a protein of 1863 amino acids, located in the 21st band on the long arm of chromosome 17. The intracellular localization of BRCA1 has been defined in different ways. It has been shown to be totally or predominantly localized in the nucleus by many studies. All humans carry these genes as part of the genetic structure. The females with a BRCA mutation carry a high risk for high-grade SC (16).

Our study aimed to determine immunohistochemical expression of ER, PR, C-erbB-2, p53 and BRCA1 genes and their relationship with clinicopathological features and prognostic significance.

MATERIALS AND METHODS

Study Design and Samples

The present study included 85 patients that were diagnosed with epithelial OC, treated and followed-up between

2002 and 2012 at a faculty hospital. This study was approved by Clinical Research Ethics Committee (Decision No: 2013/191) of University. SC was diagnosed in 51 of the cases as well as 34 cases with non-serous surface epithelial cancer [endometrioid carcinoma (EC), mucinous carcinoma (MC), clear-cell carcinoma (CCC), undifferentiated carcinoma (UC) and transitional cell carcinoma (TCC) in 11, 10, 7, 5 and 1 cases, respectively] in morphology. The clinical information of the patients was obtained from medical records

Pathological Evaluation

Hematoxylin-Eosin (H&E) stained preparations were examined by two researchers regarding grade of tumors, the presence of capsule rupture, metastasis to uterus and fallopian tubes, lymphovascular invasion and lymph node metastasis and presence of omental implants were independently evaluated based on the pathology reports (DG, IG). The clinical information such as tumor size, laterality of the tumor and presence of malignant cells in peritoneal washing or acid fluid were obtained from the pathology reports.

Immunohistochemical Staining Technique

Immunohistochemical staining procedure was performed with a standard avidin-biotin-immunoperoxidase technique. Paraffin-embedded sections of 4- μ m thickness were taken to poly-L-lysine slides. The slides were kept in the 60-degree incubator for 120 minutes (min) for deparaffinization procedure and applied with three different xylol solutions for 30 minutes each after taking from the incubator. The sections rehydrated by applying with absolute alcohol for 5 min, 96% alcohol for 5 min, 90% alcohol for 5 min and 70% for 5 min were washed off with distilled water and phosphate buffered saline (PBS) at pH 7.2 for 1 min each. For accomplishment of antigen retrieval; the sections prepared for the antibodies of ER, PR, C-erb B2 and p53 in pH=6 1:10 citrate buffer solution and for the antibody of BRCA1 in pH=9 EDTA solution (1/10) were placed into the microwave oven and kept for 7 min under high temperature, for 5 min under moderate-high temperature and for 5 min under moderate temperature. The preparations were kept for 20 min under room temperature and washed off with PBS. The borders of the tissues were drawn with tissue counting pen (PAP Pen). The slides were dropped with 3% H₂O₂ to inhibit the activity of endogenous peroxidase in the tissue and kept for 10 min, thereby the tissues became ready for primary antibody. The slides re-washed off with PBS and applied with protein block (to prevent non-specific staining) for 10 mins and washed off with PBS. The slides were placed into the chamber dropped with the primary antibodies of ER (Novocastra, 6F11, dilution 1/100), PR (Novocastra, 16, dilution 1/100), C-erbB-2 (Bio-care, EP1045Y, dilution 1/40), p53 (Novocastra, DO7, dilution 1/40), BRCA1 (Abcam, MS13, dilution 1/100), the basement of the chamber was applied with boiled water to obtain humid environment and kept for 60 minutes after covering. The sections were washed off with PBS and unbound antibodies were removed. The sections were drop-

Table 1. Histopathological findings of cancers

	Capsular rupture (n)	Uterin metastasis (n)	Fallopian tube metastasis (n)	Omental metastasis (n)	Lymphovascular invasion (n)	Lymph node metastasis (n)	Malignant cytology (n)
Yes	35	37	41	46	46	38	29
No	41	46	43	39	39	42	56
Unknown	9	2	1	0	0	5	0

* Two patients underwent organ-sparing surgery due to their age (1 patient had uterus and tuba, and one patient had uterine preservation).

ped with biotinylated secondary antibody and awaited for 30 min. The sections were washed off with PBS for 5 mins. Streptavidin peroxidase solution was dropped onto the slides and awaited for 30 min. The slides were washed off with PBS for 5 min. To visualize the peroxidase activity, 3 3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB) solution as a chromogen was dropped onto the slides, awaited for 3 minutes and then slides were washed off with distilled water. Mayer's hematoxylin was used to obtain counterstaining in all the slides. The slides were washed off with running tap water and applied with 70%, 90% and 96% ethyl alcohol concentrations and also xylol to obtain transparency. The sections were covered with Entellan and examined under a light microscope.

Immunohistochemical Analysis

ER and PR: A hundred cells were counted and the number of stained cells was expressed as a percentage (17).

C-erbB-2: ASCO/CAP guideline prepared for breast cancer was used (18).

P53: The preparations were evaluated for nuclear positivity and 100 cells were counted. The number of stained cells was expressed as a percentage.

BRCA1: The preparations were evaluated in terms of nuclear and cytoplasmic staining. The cases were scored between 0 to 3 based on the presence and intensity of nuclear/cytoplasmic staining. 0: no nuclear/cytoplasmic staining, 1: <50% of tumor cells stained, 2: 50%≤ tumor cells stained.

As the positive control staining; ER and PR positive invasive ductal carcinoma tissue of the breast were used for ER and PR while 3+ positive invasive ductal carcinoma tissue of the breast, serous OC tissue and healthy breast tissue were used as the positive control staining for C-erbB-2, P53 and BRCA1, respectively.

Statistical Analysis

Data were expressed as number, percentage, means, standard deviation (SD), median value (MV) and minimum-maximum (min-max) values. The normality assessment for numerical data was performed by Shapiro Wilk test. The correlation of IHC staining with histopathological and clinical variables was evaluated by correlation analysis, Chi-Square test, Mann-Whitney U test, Kruskal Wallis and

ANOVA methods. A p-value of less than 0.05 was accepted as statistically significant.

RESULTS

The mean ages of the patients at diagnosis for SC, EC, MC, CCC and UC were 57.88±10.94, 44.73±10.18, 42.40±15.36, 53.57±5.41 47.8±9.68 years, respectively. High grade SC was encountered in 50 of the cases. Right, left and bilateral ovarian tumors were detected in 26 (30.5%), 17 (20%) and 42 (49.5%) of the cases, respectively. The histopathological tumor findings were summarized in **Table 1**. The distribution of the stages according to histological types was shown in **Table 2**. The residual tumors were monitored in 57 patients whereas 27 patients had no residual tumor tissue. Data related with residual tumor information for one patient could not be obtained from the hospital records.

ER (+) nuclear staining was determined in 43 (84.3%), 9 (81.8%) and 3 (60%) cases with MVs of 70.00, 60.00 and 25.00 in the SC, EC and UC groups (**Figure 1A, 1B, 1C**), respectively. No ER (+) staining was observed in the other groups. A statistically significant correlation was detected between ER (%) variable and fallopian tube metastasis in SC group (p=0.037). The patients with fallopian tube metastasis (80.00) indicated a higher MV than those without metastasis (50.00). The intergroup comparison between the SC-CCC, SC-MC, CCC-EC, EC-MC groups showed statistically significant differences with respect to ER (%) nuclear staining (p<0.00001) (**Table 3**).

Table 2. Stage distribution according to histological types of tumors

Histological type	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV
SC (n=51)	3	2	40	6
EC (n=11)	6	5	0	0
MC (n=10)	8	1	1	0
CCC (n=7)	5	1	1	0
UC (n=5)	0	2	2	1
TCC (n=1)	0	0	0	1

SC= Serous carcinoma, EC=Endometrioid carcinoma, MC=Mucinous carcinoma, CCC=Clear cell carcinoma, UC=Undifferentiated carcinoma, TCC=Transitional cell carcinoma

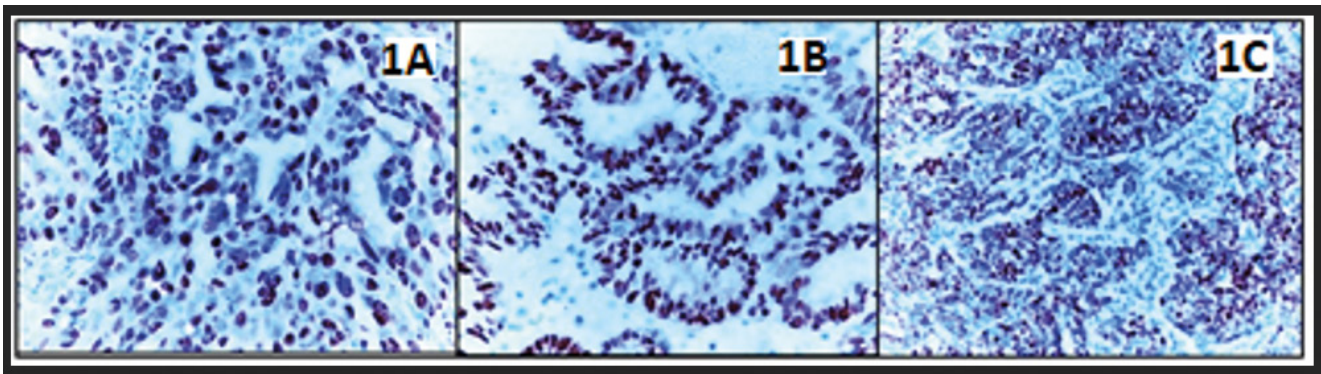


Figure 1A. 70% nuclear staining with ER in a SC case (ER, x200)

Figure 1B. 90% nuclear staining with ER in an EC case (ER, x200)

Figure 1C. 60% nuclear staining with ER in an UC case (ER, x200)

Table 3. The min, max and median values (MVs) in the histological groups of ER, PR and p53

Histological type	SC (n=51)		EC (n=11)		MC (n=10)		CCC (n=7)		UC (n=5)		P
	Min-max.	MV	Min-max.	MV	Min-max.	MV	Min-max.	MV	Min-max.	MV	
ER - %	0-97	70.00	0-97	60.00	0-0	0.00	0-0	0.00	0-80	25.00	<0.00001
PR - %	0-99	40.00	0-99	95.00	0-0	0.00	0-0	0.00	0-90	0.00	<0.00001
p53 - %	40-100	95.00	0-15	2.00	0-70	0.00	0-4	1.00	0-99	92.00	<0.00001

SC= Serous carcinoma, EC=Endometrioid carcinoma, MC=Mucinous carcinoma, CCC=Clear cell carcinoma, UC=Undifferentiated carcinoma, ER=Estrogen receptor, PR=Progesterone receptor

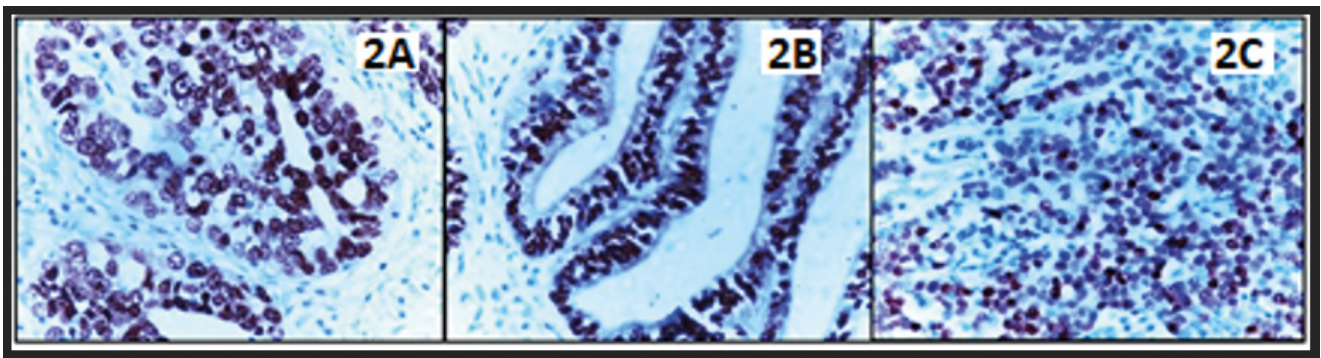


Figure 2A. 95% nuclear staining with PR in a SC case (PR, x400)

Figure 2B. 99% nuclear staining with PR in EC case (PR, x400)

Figure 2C. 60% nuclear staining with PR in UC case (PR, x400)

PR (+) nuclear staining was observed in 39 (76.4%), 10 (90.9%) and 2 (40%) cases in the SC, EC and UC groups with MVs of 40.00, 95.00 and 0.00 (**Figure 2A, 2B, 2C**), respectively. No staining was observed with PR in the other groups. PR (%) variable and ages in the SC group ($p=0.008$) demonstrated a statistically significant negative correlation was present between. A reduced PR expression was observed as age increased ($R=-0.36$). The intergroup comparison between the SC-EC, SC-MC, SC-CCC, CCC-EC, EC-MC and EC-UC groups showed statistically significant differences regarding PR (%) nuclear staining ($p<0.00001$) (**Table 3**).

All the cases in the SC group displayed positive nuclear staining with p53 (**figure 3A**) with a MV of 95.00 while 6 (54.5%) (**figure 3B**), 4 (40.00%) (**figure 3C**), 4 (57.1%) and 3 (60%) (**figure 3D**) patients in the EC, MC, CCC and UC groups with MVs of 2.00, 0.00, 1.00 and 92.00, respectively. There was no staining in the TCC group. A statistically significant negative correlation was detected between the p53 (%) variable and PFS (Progression-Free Survival) in the SC group ($p=0.019$). PFS value decreased as the expression of p53 increased ($R=-0.32$). The intergroup comparison manifested statistically significant differences between the SC-EC,

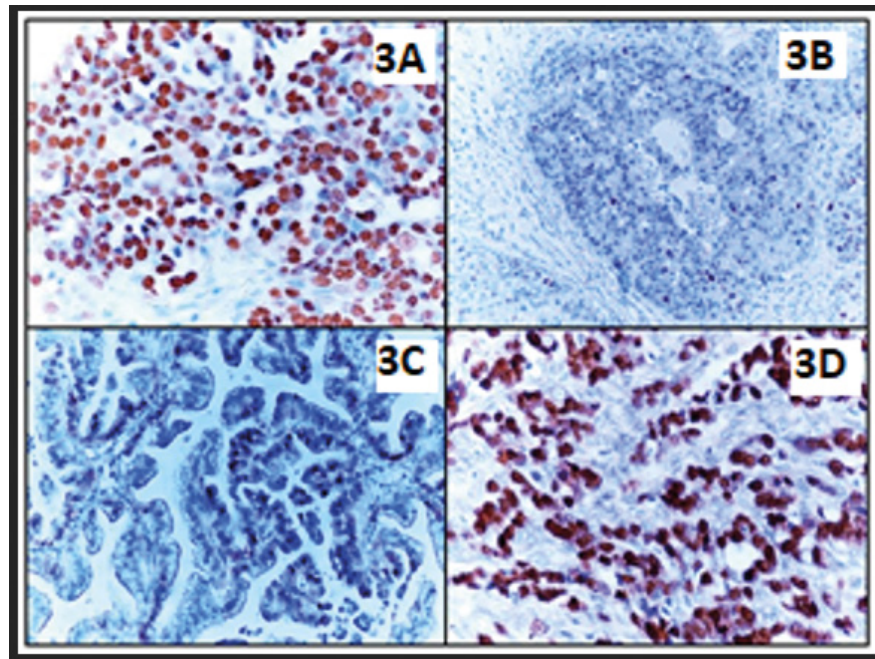


Figure 3A. 95% nuclear staining with p53 in a SC case (p53, x400)

Figure 3B. 5% nuclear staining with p53 in an EC case (p53, x200)

Figure 3C. 30% nuclear staining with p53 in a MC case (p53, x200)

Figure 3D. 96% nuclear staining with p53 in an UC case (p53, x400)

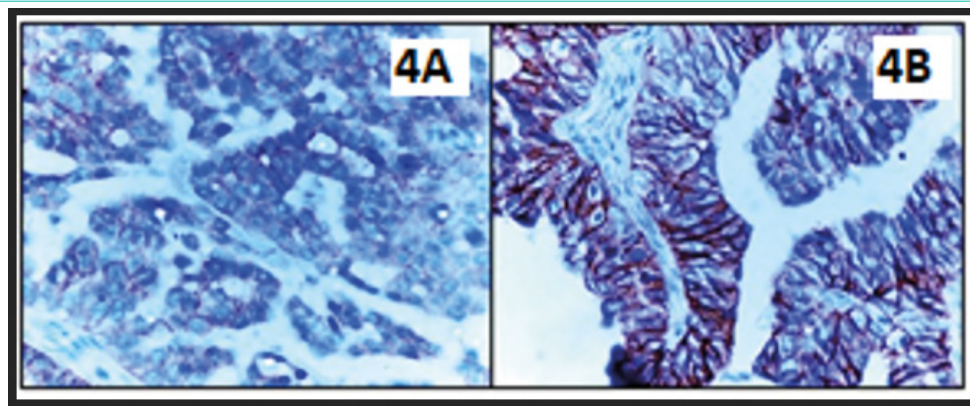


Figure 4A. 2+ membranous staining with C-erbB-2 in the SC case (C-erbB-2, x200)

Figure 4B. 3+ membranous staining with C-erbB-2 in the SC case (C-erbB-2, x400)

SC-CCC, SC-MC, SC-UC, CCC-UC, EC-UC and MC-UC groups regarding p53 (%) nuclear staining ($p < 0.00001$) (Table 3).

Since other groups included limited number of cases, no statistical comparison between the groups in terms of ER-%, PR-%, p53-% variables and parameters mentioned could be performed.

C-erbB-2 positivity was detected in only 3 of 85 study patients. These 3 cases indicated SC morphology with score 2 (figure 4A) and score 3 (figure 4B) in 2 and 1 cases, respectively. Score 2 and Score 3 correspond to Stage II and Stage

III according to FIGO Classification, respectively. Because of the limited number of membranous stained cases in the SC group beside the absence of any positive staining in the other groups; the relationships between the variables and the groups were not statically comparable.

Nuclear BRCA1 staining was positive in only 3 of the cases with SC and all the cases showed Score 1 positivity was determined in all the cases. These 3 cases were Stage III according to FIGO Classification. Since the number of cases with positive nuclear BRCA1 staining was limited in the SC group, the relationships between the variables and these groups were not statistically comparable. According to pre-

Table 4. The prevalence of cytoplasmic staining of BRCA1 in the histological groups

Histological type /BRCA1	SC (n=51)		EC (n=11)		MC (n=10)		CCC (n=7)		UC (n=5)	
	Number	%	Number	%	Number	%	Number	%	Number	%
Score 0	20	39.2	8	72.7	2	20.0	4	57.1	2	40.0
Score 1	21	41.2	2	18.2	7	70.0	3	42.9	3	60.0
Score 2	10	19.6	1	9.1	1	10.0	0	0.0	0	0.0

SC= Serous carcinoma, EC=Endometrioid carcinoma, MC=Mucinous carcinoma, CCC=Clear cell carcinoma, UC=Undifferentiated carcinoma, BRCA1=Breast cancer susceptibility gene 1

valence analysis in terms of BRCA1 cytoplasmic staining in the groups; Score 0, 1 and 2 were encountered in 37, 36 and 12 cases (Table 4), respectively.

In the SC group, a statistically significant correlation was identified between the cytoplasmic expression of BRCA1 and OS ($p= 0.03$), and patients with Score 1 had a longer OS than those with Score 2. Also, a statistically significant relationship was found between the cytoplasmic expression of BRCA1 and PFS ($p= 0.005$), and Score 1 patients had a longer PFS than those with Score 0 and Score 2. Since the other groups included a limited number of cases, we could not perform a comparative evaluation between the cytoplasmic expression of BRCA1 and the parameters mentioned.

DISCUSSION

The incidence of ovarian tumors increases with age (2). In our study, the mean ages of the patients with SC, EC, MC, CCC and UC were 57.88 ± 10.94 , 42.75 ± 10.18 , 42.40 ± 15.36 , 53.57 ± 5.41 and 47.8 ± 9.68 years, respectively. Our results were consistent with the literature. Sieh et al. have comparatively evaluated hormone receptor expression and OS in the 2933 patients with OC. They have encountered ER positivity in 87.5%, 80.7%, 76.6%, 20.8% and 19.4% of the patients with low-grade SC, high-grade SC, EC, MC and CCC, respectively, and PR positivity in 57.4%, 31.1%, 67.4%, 16.4% and 8% of the patients with low-grade SC, high-grade SC, EC, MC and CCC, respectively (7). The results of gene expression analysis in our SC and EC groups were partially similar with this study; however, we encountered no staining in the MC and CCC groups. In the same study, ER expression was found higher than in PR expression in all groups (7). Our findings were similar except the EC group. As a comprehensive multidisciplinary evaluation, MALignant OVarian Cancer Study (MALOVA) was conducted on 582 OC and 191 borderline ovarian tumors in Denmark. In that study, ER nuclear expression positivity was found in 43%, 59%, 4%, 2% and 36% of the patients with SC, EC, MC, CCC and UC, respectively, while PR positivity was detected in 19%, 41%, 6%, 4% and 9% of the patients with SC, EC, MC, CCC and UC, respectively (8). In that study, SC, EC and UC groups showed lower ER (+) and PR (+) staining than our groups. Hormone receptor expression was encountered in CCC and MC groups, however, at lower rates compared with the study of Sieh et al. (7, 8).

Positive ER and PR expressions were demonstrated in the patients with MC in some studies in the literature (7,8,19). In our study, ER and PR expressions were negative in the patients with MC. These differences between the studies may be related with number of the cases, differences between IHC methods and primary antibody clones, differences between tissue follow-ups, type of MC tumor such as endocervical or intestinal type MC tumor and different assessments of the observers.

It is known that hormone receptors are typically negative in the cases with CCC. Fujimura et al. have investigated ER on 28 CCC, 36 SC, 12 EC, and 10 MC cases; they have detected no ER expression in the cases with CCC similarly with our study. They have stated that the OC phenotype will shift to CCC in the absence of ER expression because other three groups (SC, EC and MC) had ER expression (20).

In the MALOVA study, the prognostic values of ER and PR expression were investigated in OCs and ER and PR expressions were found to increase as OS prolonged. In that study, the level of ER expression was high in the high-stage disease and absence of residual disease; the level of PR expression was high in the high grade tumor and absence of residual disease (8).

Sieh et al. have determined a statistically significant correlation between OS and PR nuclear expression in the high-grade SCs, and the patients with high PR expression were found to have longer OS. In the same study, a similar correlation was found between ER expression and OS in the EC group. They attributed elongated lifetime to the direct intrinsic biological properties of hormone receptors or better treatment response in the hormone receptor positive cases. In the same study, they have suggested that PR is a more important prognostic factor in OCs based on the evidence that apoptosis is induced by PR and transactivated by ER as well as the fact that the presence of PR assures an intact ER signaling pathway (7).

In our study; there was a statistically significant negative correlation between PR (%) and patient age in the SC group and age increased as PR expression decreased. Age is a prognostic factor in the OCs and is longer in the patients below 45 years of age. This outcome of our study showed that PR may have a prognostic significance.

The studies have determined p53 expression ranging between 32-84% (mean 51%) in the OCs, mostly in the SCs (21). We detected a p53 expression in 80% of our patients compatibly with the literature.

The rationales for our results closer to upper limits are the heterogeneous distribution between our cases and the fact that 60% of our cases are SCs. High correlation between Tp53 mutation and Anti-p53 antibody [DO-7] clone number was mentioned (22) in the literature; we also used the this clone in our study.

Skirnisdottir *et al.* have found positive p53 staining in 25% of the patients in their study that they assessed the prognostic significance of p53 expression. The assessment of all the cases without differentiation regarding histological type, both statistically significant positive and negative correlation of p53 expression with tumor grade and PFS were found such that high p53 positive expression was found in less differentiated tumors while a longer PFS was determined in the p53 negative group. They have detected a statistically significant correlation of p53 expression with PFS and recurrent disease in the SC group such that the patients with p53 negative expression indicated a longer PFS whereas a higher disease recurrence rate was encountered in the patients with p53 positive expression. Several authors have concluded that PFS is an independent prognostic factor (22). In our study, there was a statistically significant correlation between the p53 variable and PFS; and we have concluded that this variable could be an independent prognostic factor. Besides, a high number of the cases with positive p53 expression in UCs suggest that UCs are the endpoint of the high-grade SC spectrum (23).

There are studies in the literature that investigated the possible prognostic impact of C-erbB-2 over-expression. Hogdall *et al.* (24) and Berchuck *et al.* (25) have found that the group with C-erbB-2 overexpression had a worse prognosis whereas De Graeff *et al.* (26) and Saxena *et al.* (27) have found no adverse effect of C-erbB-2 overexpression on prognosis. Buller *et al.* (28) have detected C-erbB-2 expression in 6 of 11 patients with familial OC and determined that 5-year survival rates were 67% and 17% in the C-erbB-2 negative and positive expression groups, respectively. Broet *et al.* detected C-erbB-2 expression in 16% of the patients in their study that involved 164 patients with advanced OC and observed a shorter OS and PFS in the C-erbB-2 positive expression group (29). In our study, we could not perform a statistical comparative analysis because of the limited number of the positively stained cases.

Thrall M *et al.* have analysed the expression of BRCA1 in 230 spontaneous patients with OC and reported that BRCA1 expression decreased in advanced cancers. Totally 152 patients with a postoperative residual tumor <1 cm were included in their study and they have detected that low levels of BRCA1 expression were associated with statistically significantly longed OS and PFS durations (30).

Swisher *et al.* have conducted a study on 155 patients with primary sporadic OC, they have found that BRCA1 protein loss was associated with longed OS and that a high level of BRCA1 expression was detected in 62% of recurrent cancer cases (31). On the other hand, some studies reported inconsistent outcomes with that study. Deloia *et al.* have found that no significant correlation was present between BRCA1 expression and patient survival in their study that analysed the prevalence of BRCA1 in 99 OC patients (32). In our study, we could not compare the correlation between BRCA1 nuclear expression and prognostic factors statistically since the number of the BRCA1 positive cases was limited.

Our study has some limitations. These limitations include limited number and heterogeneous distribution of the cases according to the groups. Since the numbers of the cases in the non-SC groups were limited, no statistical analysis could be performed in these groups.

CONCLUSION

We have found in our study that expression of estrogen receptor, expression of progesterone receptor and expression of p53 were statistically significantly correlated with metastasis to the fallopian tube, patient age and progression-free-survival, respectively, while cytoplasmic expression of BRCA1 was significantly correlated with both overall and progression-free survival in serous carcinomas. As a conclusion of our study, PR and p53 functioned as prognostic factors in serous carcinoma. The studies are currently carried out to determine the prognosis and chemotherapy responses in these patients. Taking the reported impact of ER, PR, C-erbB-2, p53 and BRCA1 on the prognosis and treatment of patients with OC into consideration, we conclude that further comprehensive studies should be carried out to confirm and improve the outcomes on that subject.

ACKNOWLEDGEMENTS

We would present our thanks to Associate Professor M. D. Huseyin Durukan from Mersin University, Department of Obstetrics and Gynecology for his precious contribution to our study.

Conflict of Interest and Financial Status: This study was supported by the BAP unit of the Mersin University as the project number BAP-TF CTB (DG) 2013-3 TU. In this study, there is no conflict of interest among the authors on any subject.

Ethical Approval: This study was approved by Clinical Research Ethics Committee (Decision No: 2013/191) of University.

Author Contribution: All authors contributed equally to the article.

REFERENCES

- Longacre TA, Wells M. Serous tumours. In: Kurman R, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, eds. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th edition. Lyon, 2014:15-16.
- Seidmann JD, Ronnett BM, Shih LM, Cho KR, Kurman RJ. Surface Epithelial Tumors of the Ovary. In: Kurman R, eds. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 7th edition. New York, Springer-Verlag, 2019:841-966.
- Chan JK, Tian C, Monk BJ, Herzog T, Kapp DS, Bell J, et al. Prognostic factors for high-risk early-stage epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 2008; 112(10):2202-2210.
- Jensen EV, Jordan VC. The estrogen receptor: a model for molecular medicine. *Clin Cancer Res*. 2003; 9(6):1980-1989.
- Cahill, MA. Progesterone receptor membrane component 1: an integrative review. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2007;105(1-5):16-36.
- Clarke RB, Howell A, Potten CS, Anderson E. Dissociation between steroid receptor expression and cell proliferation in the human breast. *Cancer research*, 1997;57(22):4987-4991.
- Sieh W, Köbel M, Longacre TA, Bowtell DD, DeFazio A, Godman MT et al. Associations between hormone receptor expression and ovarian cancer survival: an Ovarian Tumor Tissue Analysis consortium study. *The lancet oncol*. 2013;14(9):853-862.
- Hogdall EV, Christensen L, Hogdall CK, Blaakaer J, Gayther S, Jacobs IJ et al. Prognostic value of estrogen receptor and progesterone receptor tumor expression in Danish ovarian cancer patients: from the 'MALOVA' ovarian cancer study. *Oncol Rep*. 2007;18(5):1051-1059.
- Freed-Pastor WA, Prives C. Mutant p53: one name, many proteins. *Genes & development*. 2012; 26(12):1268-1286.
- Petitjean A, Mathe E, Kato S, Ishioka C, Tavtigian SV, Hainaut P et al. Impact of mutant p53 functional properties on TP53 mutation patterns and tumor phenotype: lessons from recent developments in the IARC TP53 database. *Human mutation*, 2007;28(6):622-629.
- Ringshausen I, O'Shea CC, Finch AJ, Swigart LB, Evan GI. Mdm2 is critically and continuously required to suppress lethal p53 activity in vivo. *Cancer Cell* 2006;10(6):501-514.
- Lee YK, Park NH. Prognostic value and clinicopathological significance of p53 and PTEN in epithelial ovarian cancers. *Gynecol Oncology*. 2009; 112(3):475-480.
- Barnes DM, Smith PJ, Millis RR, Bartkova J, Camplejohn RS, Gullick WJ. Overexpression of the c-erbB-2 oncoprotein: why does this occur more frequently in ductal carcinoma in situ than in invasive mammary carcinoma and is this of prognostic significance. *European Journal of Cancer*. 1992;28(2-3):644-648.
- Tangjitgamol S, Ramirez PT, Sun CC, See HT, Jhingran A, Kavanagh et al. Expression of HER-2/neu, epidermal growth factor receptor, vascular endothelial growth factor, cyclooxygenase-2, estrogen receptor and progesterone receptor in small cell and large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic and prognostic study. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15(4):646-656.
- Rosty C, Couturier JR, Vincent-Salomon A, Genin P, Fréneaux P, Sigal-Zafranet B et al. Overexpression/amplification of HER-2/neu is uncommon in invasive carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol*. 2004; 23(1):13-17.
- Vaz FH, Machado PM, Brandao RD, Laranjeira CT, Eugenio JS, Fernandes AH et al. Familial Breast/Ovarian Cancer and BRCA1/2 Genetic Screening: The Role of Immunohistochemistry as an Additional Method in the Selection of Patients. *Journal of Histochemistry&Cytochemistry*. 2007; 55(11):1105-1113.
- Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2010; 134(7), e48-e72.
- Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M., McShane LM, Allison KH et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2014; 138(2):241-256.
- Lindgren PR, Cajander S, Bäckström T, Gustafsson JA, Mäkelä S, Olofsson JI. Estrogen and progesterone receptors in ovarian epithelial tumors. *Mol Cell Endocrinol*. 2004; 221(1-2):97-104.
- Fujimura M, Hidaka T, Kataoka K, Yamakawa Y, Akada S, Teranishi A et al. Absence of estrogen receptor-alpha expression in human ovarian clear cell adenocarcinoma compared with ovarian serous, endometrioid, and mucinous adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2001; 25(5):667-672.
- DiCioccio RA, Werness BA, Peng R, Allen HJ, Piver MS. Correlation of TP53 mutations and p53 expression in ovarian tumors. *Cancer Genet Cytogenet*. 1998;105(2):93-102.
- Skirnisdottir I, Seidal T. Prognostic impact of concomitant p53 and PTEN on outcome in early stage (FIGO I-II) epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(6).
- McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology*. 2011;43(5):420-432.
- Hogdall EV, Christensen L, Kjaer SK, Blaakaer J, Bock JE, Glud E et al. Distribution of HER-2 overexpression in ovarian carcinoma tissue and Its prognostic value in patients with ovarian carcinoma. *Cancer*. 2003; 98(1):66-73.
- Berchuck A, Kamel A, Whitaker R, Kerns B, Olt G, Kinney R et al. Overexpression of HER-2/neu is associated with poor survival in advanced epithelial ovarian cancer. *Cancer Res*. 1990; 50(13):4087-4091.
- De Graeff P, Crijns APG, Ten Hoor KA, Klip HG, Hollema H, Oien K et al. The ErbB signalling pathway: protein expression and prognostic value in epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2008; 99(2):341-349.
- Saxena R, Dwivedi A. ErbB family receptor inhibitors as therapeutic agents in breast cancer: current status and future clinical perspective. *Med Res Rev*. 2012; 32:166-215.
- Buller RE, Anderson B, Connor JP, Robinson R. Familial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1993; 51(2):160-166.
- Camilleri-Broet S, Hardy-Bessard AC, Le Tourneau A., Paraiso D, Levrel O, Leduc B et al. HER-2 overexpression is an inde-

pendent marker of poor prognosis of advanced primary ovarian carcinoma: a multicenter study of the GINECO group. *Annals of Oncology*. 2004; 15(1):104-112.

30. Thrall M, Gallion HH, Kryscio R, Kapali M, Armstrong DK, DeLoia JA. BRCA1 expression in a large series of sporadic ovarian carcinomas: a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Gynecol Cancer*. 2006, 16, Suppl 1.
31. Swisher EM, Sakai W, Karlan BY, Wurz K, Urban N, Taniguchi T. Secondary BRCA1 mutations in BRCA1-mutated ovarian carcinomas with platinum resistance. *Cancer Research*. 2008; 68(8):2581-2586.
32. Lesnock JL, Darcy KM, Tian C, DeLoia JA, Thrall M M, Zahn C et al. BRCA1 expression and improved survival in ovarian cancer patients treated with intraperitoneal cisplatin and paclitaxel: a Gynecologic Oncology Group Study. *British Journal of Cancer*. 2013; 108(6):1231-1237.

Sağlıklı Genç Erkeklerde Farklı Egzersiz Modalitelerinin El Bilek Eklem Hareket Açıklığı ve El Kavrama Gücüne Etkisi

The Effect of Different Exercise Modalities on Hand Wrist Joint Range of Motion and Hand Grip Strength in Healthy Young Men

Nurullah KELEŞ¹, Tuba Tülay KOCA¹

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, Kahramanmaraş, Türkiye

Özet

Amaç: Egzersiz reçetesi genellikle, belirli bir amaç için tasarlanmış, genellikle sağlıklı veya hasta kişi için bir uzman tarafından geliştirilen özel aktiviteler planını ifade eder. Farklı egzersiz modalitelerinin sağlıklı bireyler üzerindeki faydalarına ilişkin önemli veriler mevcuttur. Burada sağlıklı genç erkeklerde farklı egzersiz modalitelerinin el bilek eklem hareket açıklığına (EHA) ve kavrama gücüne etkisini araştırdık.

Gereç ve yöntemler: Çalışma prospektif, deneysel olarak planlandı. Veriler anket yolu ile aynı deneyimli bir hekim tarafından toplandı. Katılımcılar Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu. Çalışmamıza 20-30 yaşları arasında sağlıklı 50 erkek dahil edildi. Katılımcılar rastgele 5 farklı egzersiz grubuna ayrıldı. Grup 1: izometrik egzersiz (n=10); grup 2: aktif egzersiz (n=10); grup 3: dirençli egzersiz (n=10); grup 4: pasif germe egzersizi (n=10); grup 5: teraband ile egzersiz (n=10). Tüm hastalara 2 dakika ara ile 5 setlik, 10 tekrar şeklinde el bilek ekstensör ve fleksör kas gruplarına farklı egzersiz modaliteleri uygulandı.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalamaları 24.4±2.5 yıl; vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması 24.4±3.3 kg/m² idi. Her grupta 10'ar kişi olacak şekilde egzersiz grupları belirlendi. Tüm egzersiz gruplarında EHA egzersiz sonrası artarken; el kavrama gücünün değişmediği veya azaldığı görüldü. EHA artış değerleri izometrik egzersiz grubunda (median=3.5 derece), takiben teraband egzersiz grubunda (median=4 derece), aktif egzersiz grubunda (median=0.5 derece), pasif germe (median=1.5 derece) ve dirençli egzersiz grubunda (median=1.5 derece) idi (p=0.002). El kavrama güçleri farkı karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.735). Tüm gruplarda el kavrama gücü ve el bilek EHA ile yaş ve VKİ arasında korelasyon saptanmadı.

Sonuç: Tüm egzersiz modaliteleri el bilek EHA'yı artırmakta ve kavrama gücünde ise genel olarak azalmaya sebep olmaktadır. El bilek EHA farkındaki artış en fazla izometrik egzersiz grubunda iken; en az aktif egzersiz grubunda bulundu. Farklı egzersiz modalitelerinin el kavrama gücüne etkisi açısından grupların sonuçları benzerdi.

Anahtar Kelimeler: Egzersiz, Eklem hareket açıklığı, El bilek, El kavrama gücü, Terapötik egzersiz

Abstract

Objective: Exercise prescription commonly refers to the specific plan of activities that are designed for a specified purpose, which is often developed by a specialist for a healthy individual or a patient. Substantial data are available regarding the benefits of different exercise modalities on healthy individuals. Here, we investigated the effect of different exercise modalities on the wrist range of motion (ROM) and grip strength in healthy young men. We compared the different exercise modalities with each other.

Material and Methods: The study was planned as an experimental study. It was collected by the same physician by asking questions. Participants consisted of healthy volunteers who applied to the Physical Medicine and Rehabilitation outpatient clinic. 50 healthy men between the ages of 20-30 years were included in our study. Participants randomly separated to 5 different exercises groups. Group 1: isometric exercise (n=10); group 2: active exercise (n=10); group 3: exercise with resistance (n=10); group 4: passive stretching exercise (n=10); group 5: exercise with thera-band (n=10). Different exercise modalities were applied to the wrist extensor and flexor muscle groups in the form of 5 sets and 10 repetitions at 2 minutes intervals for all participants.

Results: Participants were between the ages of 20-29 years and with a mean of 24.4±2.5 years; with a mean body mass index (BMI) of 24.4±3.3 kg / m². Exercise groups were determined with 10 participants in each group. While the difference in ROM increased after exercise in all exercise groups; it is seen that hand grip strength stayed unchanged or decreased. The increase in ROM was in the isometric exercise group (median=3.5 degree), the teraband exercise group (median=4 degree), the active exercise group (median=0.5 degree), the passive stretching (median=1.5 degree), and the resistant exercise group (median=1.5 degree) (p=0.002). There was no significant difference in hand grip strength among the groups (p=0.735). There was no correlation between hand grip strength, wrist ROM and age, BMI in the whole group.

Conclusion: All exercise modalities caused an increase in wrist ROM and a general decrease in grip strength. The increase in wrist ROM difference was highest during isometric exercise; found the lowest in active exercise group. The comparison of the effect of different exercise modalities to handgrip strength was similar among the groups.

Keywords: Exercise, Hand grip strength, Range of motion, Therapeutic exercise, Wrist

Yazışma Adresi: Nurullah Keleş, MD, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: 05534324200, **Mail:** dr.nknk@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-5443-060X; 0000-0002-4596-858X

Geliş Tarihi: 31.01.2021

Kabul Tarihi: 01.03.2021

DOI: 10.17517/ksutfd.871604

GİRİŞ

El, üst ekstremitenin işlevselliğini etkileyen en önemli yapı olmasının yanı sıra elin fonksiyonları içerisinde kavrama, günlük yaşam aktivitelerinin devamlılığı için önemli bir işleve sahiptir. Bu nedenle kavrama kuvveti ölçümü üst ekstremitte performansının değerlendirilmesinde objektif bir kriter olarak kabul görmektedir (1).

Her iki eldeki kavrama gücü performansı günlük aktivitelerde önemli rol oynar (2). Sınırlı eklem hareket açıklığı (EHA) travma, hastalık ve alçı veya atel ile hareketsizlik nedeniyle oluşur ve günlük yaşam aktivitelerini veya spor performansını düşürebilir.

Eklem hareket açıklığını artırma yöntemleri arasında eklemelerin aktif veya pasif olarak maksimum hareket ettirildiği eklem hareket açıklığı egzersizleri mevcuttur. El ve el bileğini etkileyen hastalık ve yaralanmalarda reçete edilen egzersizlerin amacı hastalığı gidermek veya oluşmasını önlemek, el ve el bileğinin işlevselliğini arttırmak, yaralanma riskini azaltmak ve bireyin genel sağlığına fayda sağlamaktır. Bunun için önerilen hareketler veya pozisyonlandırmalar bazı parametrelere ve sonuç ölçümlerine göre belirlenirler. El-el bileği hastalıklarında terapötik egzersiz reçete ederken hastanın tanısı, yaşı, komorbid hastalıkları, ağrı toleransı, dominant eli, günlük hayatta neyi yapıp neyi yapamadıkları, fonksiyon kaybı olup olmadığı detaylı bir şekilde sorgulanmalıdır (1-3). Terapötik egzersiz, bir bozukluğu düzeltmek, kas-iskelet işlevini iyileştirmek veya bir sağlık durumunu sürdürmek için reçete edilen vücut hareketi olarak tanımlanmaktadır. Vücutun belirli kasları veya bölümleriyle sınırlı yüksek düzeyde seçilmiş aktivitelerden, iyileşmekte olan bir hastayı fiziksel kondisyonunu artıran genel ve şiddetli aktivitelere kadar genişebilir (3). Literatürde farklı egzersiz modalitelerini kıyaslayan çok sınırlı sayıda çalışma ve literatür verisi mevcuttur. Literatürde üst ekstremitte ve elde karpal tünel sendromu, lenfödem ve el osteoartriti ile ilgili çalışmalar gözlenmiştir. Bu çalışmada sağlıklı genç erkeklerde farklı egzersiz modalitelerinin el bilek eklem hareket açıklığı ve el kavrama gücüne etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma deneysel olarak planlandı. Veriler anket yolu ile aynı deneyimli hekim tarafından toplandı. Katılımcılar Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran 20-30 yaşları arasında sağlıklı 50 erkek gönüllüden oluşturuldu.

El bileği zorlayıcı aktivite veya egzersiz öyküsü, el bileği travma veya cerrahi öyküsü, diyabet, miyopati, hipertansiyon, karpal tünel sendromu, polinöropati, hipotiroidi vs. sistemik hastalık varlığı olan kişiler araştırma dışı bırakıldı.

Katılımcılar rastgele 5 farklı egzersiz grubuna ayrıldı. Grup 1: İzometrik egzersiz (kas boyunda değişiklik olmadan kasta gerilim meydana getiren egzersizlerdir) (n=10); grup 2: Aktif egzersiz (katılımcı kişi tarafından yapılan) (n=10); grup 3: Dirençli egzersiz (kas kasılmasına bir kuvvetle karşı koyulmasıyla gerçekleşir) (n=10); grup 4: Pasif germe egzersiz (başka biri tarafından kasların gerilmesi) (n=10); grup 5:

Teraband ile egzersiz (elastik band yardımıyla yapılan egzersiz) (n=10).

Tüm hastalara 2 dakika ara ile 5 setlik, 10 tekrar şeklinde el bilek ekstansör ve fleksör kas gruplarına farklı egzersiz türleri yaptırıldı. Tüm hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, boy, kilo), dominant el kayıt edildi. Bulgular, gonyometre ve Jamar el dinamometresi kullanılarak egzersizden önce ve sonra değerlendirildi. Ölçümler dominant ele ve 1 uygulayıcı tarafından yapıldı. Değerlendirme sırasında katılımcının performansını tam olarak ortaya koyabilmesi için ölçümler sessiz ve sakin bir ortamda, egzersiz öncesi ve sonrası aynı uygulayıcı tarafından gerçekleştirilmiştir. Egzersiz protokolünü tamamlayamayanlar çalışma dışı bırakıldı.

Kavrama Kuvvetlerinin Ölçümü

Katılımcıların tümünün kavrama güçleri dominant elde "American Society of Hand Therapist" tarafından önerilen standart pozisyonda; dirsek 90° fleksiyonda, ön kol ve el bileği nötral, pozisyonda iken Jamar Hidrolik el dinamometresi (Saehan Corporation, 973, Yangdeok-Dong, Masan 630-728, Korea) ile 3 ölçümün ortalaması alınarak değerlendirildi. Ölçümler öncesinde katılımcılar sözlü olarak bilgilendirildi ve dinamometre ile deneme yapmalarına izin verildi. Katılımcılar hazır olduğunda dinamometreyi tüm güçleriyle 3 saniye sıkmaları ve sonra serbest bırakmaları istendi. Ölçümler arasında katılımcılar 1'er dakika dinlendirildi. 3 ölçümün ortalaması alınarak değerlendirildi.

El bileği eklem hareket açıklığı ölçümü

Katılımcıların tümünün dominant el bileği EHA ölçümü universal gonyometre kullanılarak yapıldı. Ölçümler el bileğinin aktif fleksiyon ve ekstansiyon hareketleri için tekrarlandı. Fleksiyon ve ekstansiyon EHA ölçümünde; gonyometrenin sabit kolu ön kola paralel, hareketli kolu beşinci metakarpı izledi, pivot ulnanın styloid çıkıntısı idi. Katılımcılardan el bileklerini sırasıyla maksimum fleksiyon ve ekstansiyona getirmeleri istendi. Tüm ölçümler el bileğinin fleksiyon ve ekstansiyon hareketi için üçer defa tekrarlandı.

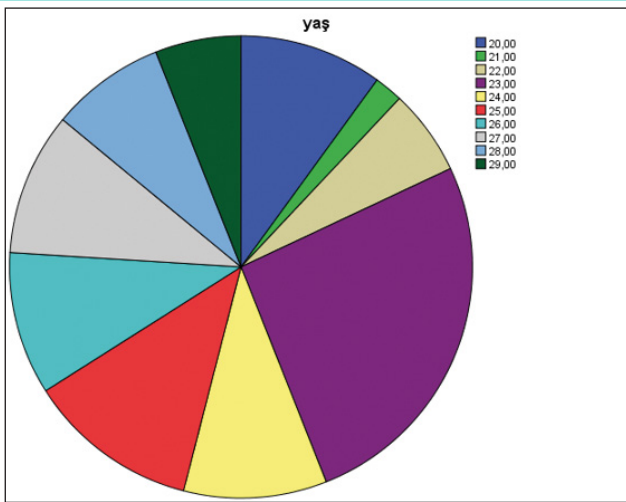
Egzersizler

Egzersizler katılımcılara el bileği kaslarını kuvvetlendirmede faydalanılan standart fizyoterapi egzersizleri uygulaması öncesi ve sonrasında el kavrama gücü ve el bileği fleksiyon ve ekstansiyon açısı değerlendirmesi yapılmıştır. Aktif ve dirençli egzersiz dışındaki tüm egzersizler bizzat araştırmacı tarafından katılımcılara uygulanmıştır. Aktif ve dirençli egzersiz katılımcıya öğretilerek kendisinin uygulaması sağlanmıştır. Hareketler eklem fleksiyon ve ekstansiyon eksenlerinde ayrı ayrı uygulanmıştır. Supinasyon ve pronasyon değerlendirme dışı bırakılmıştır.

Çalışmaya katılan kişilere çalışma hakkında gerekli bilgilendirme yapılarak gönüllü onam formları alındı. Çalışma için Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (protokol numarası: 2019/267) onay alınmış ve çalışma Helsinki deklarasyon prensiplerine göre düzenlenmiştir.

İstatiksel Analiz

Analiz, SPSS 22 istatistik paketi kullanılarak yapılmıştır (Windows için IBM SPSS, sürüm 22, IBM Corporation, Armonk, New York, ABD). Sürekli veriler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler ise yüzde olarak özetlendi. Normal dağılımın değerlendirilmesinde Kolmogorov Smirnov testi ve Histogram analizi kullanıldı. Normal dağılımlı sayısal veriler ortalama ve standart sapma olarak; normal dağılıma uymayanlar ortanca ve minimum/maksimum değerler olarak verildi. Dört grubun değerlendirilmesinde homojen dağılım gösterenler için (Levene $p>0.05$) ANOVA, göstermeyenler için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Veriler normal dağılıma uymadığı ve katılımcı sayısı sebebiyle median değerler dikkate alınmıştır. Gruplar arasındaki farklılığı tespit etmek için posthoc analizi yapıldı. İkili grupların karşılaştırılmasında dağılımlarının normal dağılıma uyup uymamasına göre Mann Whitney U test veya independent samples t test ile değerlendirildi. Korelasyon analizi için Spearman korelasyon testi kullanıldı. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

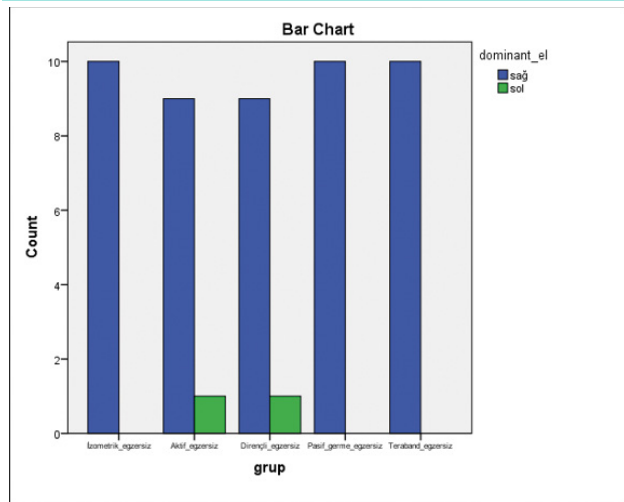


Şekil 1: Çalışmaya katılan kişilerin yaş dağılımı

BULGULAR

Çalışmaya 20-29 yaş aralığında ortalama 24.4 ± 2.5 yıl yaşlarında; VKİ ortalaması 24.4 ± 3.3 kg/m^2 olan 50 sağlıklı erkek dahil edildi. Katılan kişilerin yaş dağılımı Şekil 1'de; dominant el kullanımı Şekil 2'de gösterilmiştir. Çalışmaya katılan kişilerin 48'inde sağ; 2'sinde sol el dominant idi.

Beş gruptaki egzersiz programı sonrası EHA farkı ($p=0.002$) bulunurken; kavrama gücü farkı sonuçları benzerdi ($p=0.735$). Farklı egzersiz grupları birbirleri ile ikili olarak karşılaştırıldı (Tablo 1). İzometrik egzersiz verilen gruptaki EHA farkı dirençli egzersiz ($p=0.003$) ve pasif germe egzersiz ($p=0.014$) grubuna göre izometrik egzersiz grubu lehine anlamlı farklı idi. Dirençli egzersiz ile Terabandlı egzersiz grubu kavrama gücü farkı Teraband egzersizi lehine anlamlı farklı idi ($p=0.001$). Pasif germe egzersizi ve Teraband egzersiz grupları karşılaştırılmasında kavrama gücü farkı Teraband grubu lehine anlamlı farklı idi ($p=0.027$). Korelasyon analizinde el kavrama gücü, EHA farkı ile yaş ve VKİ ile korele bulunmadı.



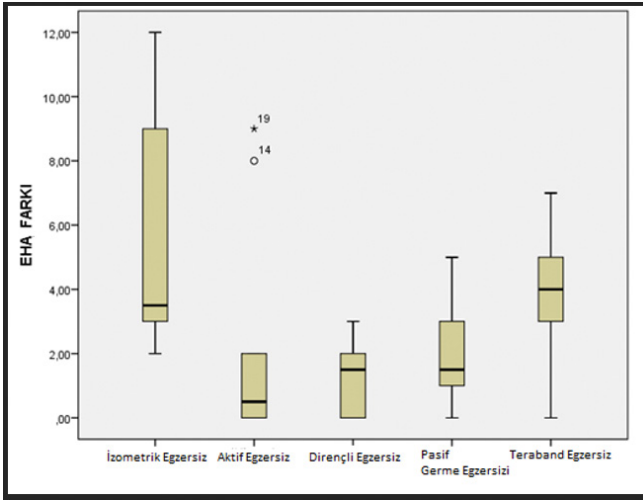
Şekil 2: Çalışmaya katılan kişilerin dominant el kullanım dağılımı

Tablo 1: Farklı egzersiz gruplarının ikili karşılaştırılması

Karşılaştırılan gruplar/parametreler	İzometrik egzersiz ve teraband	İzometrik egzersiz-aktif egzersiz	İzometrik egzersiz-dirençli egzersiz	İzometrik egzersiz-Pasif germe Egzersiz	Aktif egzersiz-Dirençli egzersiz	Aktif egzersiz-pasif germe egzersiz	Dirençli egzersiz-pasif germe	Dirençli egzersiz-teraband	Pasif germe-Teraband	Aktif egzersiz-teraband
Yaş	0.167	0.43	0.033*	0.14	0.33	0.91	0.88	0.44	0.64	0.11
VKİ	0.876	0.92	0.74	0.8	0.45	0.37	0.82	0.67	0.73	0.33
EHA farkı	0.293	0.056	0.37	0.62	0.45	0.72	0.56	0.49	0.78	0.94
Kavrama gücü farkı	1.00	0.39	0.003*	0.014*	0.43	0.87	0.28	0.001*	0.027*	0.16

* $p<0.05$, istatistiksel olarak anlamlı farklılık. VKİ: Vücut kitle indeksi. EHA: Eklem hareket açıklığı

Tüm egzersiz gruplarında EHA farkı egzersiz sonrası artarken; el kavrama gücü azaldığı görülmektedir. EHA artış değerleri izometrik egzersiz grubunda (median=3.5), takiben teraband egzersiz grubunda (median=4), aktif egzersiz grubu (median=0.5), pasif germe (median=1.5) ve dirençli egzersiz grubunda (median=1.5) idi ($p=0.002$) (Şekil 3). Kavrama güçleri farkı karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.735$).



Şekil 3: EHA farkının gruplar arasındaki değişimi

Beş grup içinde izometrik egzersiz grubunda diğer gruplara göre EHA artışı anlamlı yüksek idi. Kavrama güçleri farkı açısından anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 2).

TARTIŞMA

Literatürde farklı egzersiz gruplarının birbirleriyle karşılaştırıldığı az sayıda veri mevcuttur. Var olan çalışmaların pek çoğu karpal tünel sendromu, lenfödem, el bilek osteoartriti gibi bir hastalık durumlarındaki ölçüm verilerine dayanmaktadır. Bizim buradaki sağlıklı genç erkeklerde beş farklı egzersiz modalitesinin el bilek EHA ve kavrama gücüne etkisini araştırmaya yönelik çalışmamızda; katılımcıların çoğunda tüm egzersiz modaliteleri sonrasında EHA artarken; kavrama gücünün aynı kaldığını veya azaldığını saptadık. Kavrama gücündeki azalma egzersize bağlı olarak kasların yorulmasına bağlandı. Uzun dönem egzersiz programları kas gücünde artış ile sonuçlanacaktır. Gruplar arasında EHA yönünden egzersiz modalitelerinin birbirlerinden farklı sonuçlara yol açabileceğini saptadık. Buna göre izometrik egzersiz grubu EHA'da en fazla artışa sebep olmuş görünmektedir. Aktif egzersiz grubunda ise en az EHA artışı saptanmıştır. Gruplar arasında kavrama gücünde değişim açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Grupları ikili gruplar halinde kıyasladığımızda dirençli ve aktif egzersiz grubu; izometrik egzersiz grubuna göre kavrama gücünde azalmaya daha fazla sebep olmuşken; dirençli

Tablo 2. Posthoc analizi: Beş ayrı egzersiz grubunun karşılaştırılması

Bağımlı Değişken	(I) grup	(J) grup	p
EHA Farkı	İzometrik egzersiz	Aktif egzersiz	0.054
		*Dirençli egzersiz	0.007
		*Pasif germe egzersizi	0.035
		Teraband egzersiz	0.735
	Aktif egzersiz	İzometrik egzersiz	0.054
		Dirençli egzersiz	0.932
		Pasif germe egzersizi	1.000
	Dirençli egzersiz	*İzometrik egzersiz	0.007
		Aktif egzersiz	0.932
		Pasif germe egzersizi	0.972
		Teraband egzersiz	0.143
	Pasif germe egzersiz	*İzometrik egzersiz	0.035
Aktif egzersiz		1.000	
Dirençli egzersiz		0.972	
Teraband egzersiz		0.412	
Teraband egzersiz	İzometrik egzersiz	0.735	
	Aktif egzersiz	0.518	
	Dirençli egzersiz	0.143	
	Pasif germe egzersizi	0.412	
El kavrama gücü farkı	İzometrik egzersiz	Aktif egzersiz	0.749
		Dirençli egzersiz	0.997
		Pasif germe egzersizi	0.999
		Teraband egzersiz	1.000
	Aktif egzersiz	İzometrik egzersiz	0.749
		Dirençli egzersiz	0.904
		Pasif germe egzersiz	0.861
		Teraband egzersiz	0.749
	Dirençli egzersiz	İzometrik egzersiz	0.997
		Aktif egzersiz	0.904
		Pasif germe egzersizi	1.000
		Teraband egzersiz	0.997
Pasif germe egzersizi	İzometrik egzersiz	0.999	
	Aktif egzersiz	0.861	
	Dirençli egzersiz	1.000	
	Teraband egzersiz	0.999	
Teraband egzersiz	İzometrik egzersiz	1.000	
	Aktif egzersiz	0.749	
	Dirençli egzersiz	0.997	
	Pasif germe egzersizi	0.999	

EHA: Eklem hareket açıklığı; * $p<0.05$, istatistiksel anlamlı farklılık.

egzersiz grubu teraband grubuna göre daha fazla kavrama gücünde azalmaya sebep olmuştur. Literatürde el bilek ekleminde farklı egzersiz modalitelerini kıyaslayan benzer yayın yoktur.

Nagano K. ve ark. ayak bilek eklemine farklı egzersiz modalitelerini uygulamış, (aktif, fazik, izometrik egzersiz ile kontrol grupları) diz fleksiyon pozisyonunda pasif ve aktif ayak bilek EHA; diz ekstansiyon pozisyonunda pasif ayak bilek EHA'nın başlangıç ve müdahale sonrası değerleri arasında anlamlı farklılık gözlememişlerdir (4). Bununla birlikte, diz ekstansiyon pozisyonundaki aktif EHA, müdahaleden sonra izometrik egzersiz grubunda müdahale öncesine kıyasla önemli ölçüde artmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre bizim çalışmamıza benzer şekilde izometrik egzersizlerin ayak bileği eklem hareket açıklığını artırmada etkili olduğunu gösterilmiştir.

Egzersizden kaynaklanan yorgunluğun EHA'yı azalttığı çeşitli yayınlarda gözlenmiştir (5). Bununla birlikte, her iki çalışmada da egzersiz sonrası EHA'nın hiçbir egzersiz grubu için düşmemesi, her grup tarafından gerçekleştirilen toplam egzersiz miktarının EHA'yı düşürmek için yeterli yorgunluğa neden olmadığını göstermektedir (4). Çalışmamızda tüm egzersiz gruplarında EHA farkı egzersiz sonrası artmış olduğu gözlemlendi. Statik, dinamik germe ve proprioseptif nöromusküler fasilasyon (PNF)'nin karşılaştırıldığı birkaç çalışmada da germinin tek seansta PNF'ye benzer EHA artışları sağladığı gösterilmiştir (5,6).

Hamstring kaslarına pasif germinin uygulandığı bir çalışmada ve bu germe ile artmış EHA'nın kasın mekanik veya viskoelastik özelliklerinde bir değişikliğe değil, artmış germe toleransına atfedilmiştir. Altı haftalık yapılan bir çalışmada kendi kendine yapılan PNF'ye karşı statik germe egzersizinin ardından hem kalça EHA'daki hem de kalça, sırt ve omuz esnekliğindeki eğişiklik incelenmiştir. Statik germe grubu bağımsız olarak incelendiğinde, bu grubun kalça EHA'da herhangi bir kazanımı olmamıştır. Yapılan bir başka germe çalışmasında sağlıklı genç deneklerde haftada 3 gün 30 saniyede 1 tekrar olacak şekilde yapılan statik germede 4 hafta sonunda hamstring uzunluğunu artırdığını göstermektedir (7,8).

Kas kuvvetlendirilmesinde nöromusküler elektriksel stimülasyon ve izometrik egzersizin karşılaştırıldığı bir çalışmada; izometrik egzersiz uygulaması kas kuvvetlerinde ve uyluk çevresinde tedavi sonucu istatistiksel olarak anlamlılık gösteren artış gözlenmiştir. Bu sonuçlar sağlıklı kasın kuvvetlendirilmesinde izometrik egzersizin etkin olduğunu göstermektedir. Yapılış kolaylığı, immobilizasyon durumlarında da uygulanabilmesi ve bir kez daha kanıtlanan etkinliği nedeniyle izometrik egzersizin kullanılmama atrofisini engellemek ve sağlıklı kasta kuvvet artışında önemlidir (9).

Gonartrozlu hastalarda izometrik ve izokinetik egzersizlerin etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; izometrik ve izokinetik egzersiz gruplarının her ikisinde de ağrı, fonksiyonel durum, kas gücü, kas kitlesi, EHA ve yaşam kalitesinde düzleme gözlenmiştir (10). Bizim çalışmamızda beş gruptaki egzersiz sonrası kavrama gücü farkı karşılaştırıldı. Gruplar

arasında anlamlı fark bulunmadı. Düzenli yapılan izometrik egzersizler kas hacmi ve gücünün artmasını sağladılar. Bu egzersiz tipinde yorgunluk daha az oranda görülür (11).

Yapılan başka bir çalışma, düzenli yapılan izometrik egzersizin kas kuvveti artışına olumlu etkisi olduğunu göstermiştir. İzometrik egzersiz uygulananlarda, egzersiz sonrası oluşan bu kas kuvveti artış miktarları, dominant ve dominant olmayan bacakla karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamış (12).

Bizim yaptığımız teraband egzersizinde kas gücünde azalma meydana geldi. Kombine elastik direnç ve serbest ağırlıklı direncin, sadece serbest ağırlıklı direnç eğitimi alan grupla karşılaştırıldığı bir çalışmada; 7 haftalık kombine elastik direnç ve serbest ağırlıklı direnç eğitiminin eğitim sonrası ortalama güç gelişiminin sadece serbest ağırlıklı direnç eğitimi alan gruba göre önemli ölçüde daha fazla attığını gösterdi (12).

Direnç eğitiminin elastik aletlerle (tüpler ve Thera-Bantları) ve geleneksel cihazlarla (ağırlık makineleri ve halterler), kas gücü üzerindeki etkilerini karşılaştıran bir meta-analiz çalışmasında; elastik direnç eğitimi, farklı popülasyon profillerinde ve çeşitli protokoller kullanılarak geleneksel direnç eğitimine benzer güç kazanımlarını teşvik edebilir sonucuna varılmıştır (13). Adölesan kız ve erkeklerde yapılan 8 haftalık dirençli egzersiz çalışmasında: dirençli egzersiz grubundaki erkeklerde egzersizin hem üst hem de alt vücut kas gücünü önemli ölçüde geliştirdiği ve kontrol grubunda gözlemlenen değişikliklerden önemli ölçüde daha fazla saptanmıştır (14).

Elastik direnç egzersizi, sağlıklı yetişkinlerde hiçbir müdahale yapılmamasına kıyasla fonksiyonel performansı ve kas gücünü artırmak için etkilidir. Yaşlı popülasyonda yapılan bir sistematik derlemede: elastik bantlarla yapılan direnç antrenmanı sağlıklı yaşlılarda kas gücü üzerinde güçlü etkiler göstermiş ve bir miktar fonksiyonel yetersizlik ve patolojisi olan yaşlı hastalarda kas gücü üzerinde orta derecede bir etki gösterdiği görülmüş (15). Statik gerilmenin askerlerde eğitimle ilgili yaralanmaları önleyip önleyemeyeceğini değerlendiren bir çalışmada statik germe, kasla ilgili yaralanmaların sıklığını azalttığı, ancak kemik veya eklem yaralanmalarını engellemediği gözlenmiştir (16).

Statik germe egzersizinin farklı ayak bileği eklem pozisyonlarında kas gücünü veya kas yapısını artırmadığı; bununla birlikte, statik germinin ani, zararlı etkileri konusundaki kanıtların aksine, bu sonuçlar üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığı gözlenmiştir (17,18).

Sonuç olarak; tüm egzersiz modalitelerinin hem sağlıklı hem de hasta bireyler üzerine uzun dönem faydaları yıllardır bilinmektedir. Ancak etkileri hakkında literatürde yeterli çalışma yoktur. Ayrıca egzersizlerin akut dönem etkilerinin birbirleriyle karşılaştırıldığı çalışmalar da yeterli değildir. Bizim çalışmamızda sağlıklı genç erkeklerde 5 farklı egzersiz modalitesinin el bilek EHA'yı arttırdığı saptadık. Kas gücü üzerine etkisi ise genel olarak azalma yönündeydi. Kas gücünün azalması kas yorgunluğuna bağlandı. Düzenli spor yapan ve kondisyonlu birkaç kişide yorulma olmadığı için

kas gücü normal kaldı veya arttı. Aktif (aktif ve izometrik) ve asistif (dirençli, pasif germe ve teraband) yaptırılan egzersizler birbirlerinden farklı olarak ele alınmalıdır. El bilek EHA farkındaki artış en fazla izometrik egzersiz grubunda iken; en az aktif egzersiz grubunda bulundu. Farklı egzersiz modalitelerinin kavrama gücüne etkisi açısından beş grubun sonuçları benzerdi. Farklı egzersiz modalitelerinin etkilerini, birbirlerine üstün olup olmadıklarını ve farklı vücut segmenti üzerine etkilerini araştıran yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı: Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

Etik Onam: Çalışma için Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (protokol numarası: 2019/267) onay alınmış ve çalışma Helsinki deklarasyon prensiplerine göre düzenlenmiştir.

KAYNAKLAR

- Narin Ş, Demirbüken İ, Özyürek S, Eraslan U. Dominant el kavrama ve parmak kavrama kuvvetinin önkol antropometrik ölçümlerle ilişkisi. 2009;23(2):81-85
- Lee SC, Wu LC, Chiang SL, Lu LH, Chen CY, Lin CH et al. validating the capability for measuring age-related changes in grip-force strength using a digital hand-held dynamometer in healthy young and elderly adults. *Bio Med Res Inter* 2020,[6936879].doi: 10.1155/2020/6936879
- Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, Carlson SA, Fulton JE, Galuska DA et al. The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA*. 2018;320(19):2020-2028.
- Nagano K, Uoya S, Nagano Y. Effects of antagonistic muscle contraction exercises on ankle joint range of motion. *J Phys Ther Sci*. 2019;31(7):526-529.
- Dashottar A, Costantini O, Borstad J. A comparison of range of motion change across four posterior shoulder tightness measurements after external rotator fatigue. *Int J Sports Phys Ther*. 2014;9(4):498-508.
- Condon SM, Hutton RS. Soleus muscle electromyographic activity and ankle dorsiflexion range of motion during four stretching procedures. *Physic Ther*. 1987;24-30.
- Maddigan ME, Peach AA, Behm DG. A comparison of assisted and unassisted proprioceptive neuromuscular facilitation techniques and static stretching. *J Strength Cond Res*. 2012;26(5):1238-1244.
- Mizuno T. Changes in joint range of motion and muscle-tendon units tiffness after vary ingamounts of dynamic stretching. *J Sports Sci*. 2017;35(21):2157-2163.
- Wicke J, Gainey K, Figueroa M. A comparison of self-administered proprioceptive neuromuscular facilitation to static stretching on range of motion and flexibility. *J Strength Cond Res*. 2014;28(1):168-172.
- Çikler H. İzometrik ve izometrik egzersiz çalışmasının kas gücü ve propriyosepsiyon üzerine etkileri. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Spor Hekimliği Anabilim Dalı Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, 2007.
- Anderson CE, Sforzo GA, Sigg JA. The effects of combining elastic and free weight resistance on strength and power in athletes. *J Strength Cond Res*. 2008 Mar;22(2):567-574.
- Lubans DR, Sheaman C, Callister R. Exercise adherence and intervention effects of two school-based resistance training programs for adolescents. *Prev Med*. 2010;50(1-2):56-62.
- de Oliveira PA, Blasczyk JC, Souza Junior G, Lagoa KF, Soares M, de Oliveira RJ et al. Effects of elastic resistance exercise on muscle strength and functional performance in healthy adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Phys Act Health*. 2017;14(4):317-327.
- Colado JC, Garcia-Masso X, Pellicer M, Alakhdar Y, Benavent J, Cabeza-Ruiz R. A comparison of elastic tubing and isotonic resistance exercises. *Int J Sports Med*. 2010;31(11):810-817.
- Martins WR, de Oliveira RJ, Carvalho RS, de Oliveira Damasceno V, da Silva VZ, Silva MS. Elastic resistance training to increase muscle strength in elderly: a systematic review with meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2013;57(1):8-15.
- Amako M, Oda T, Masuoka K, Yokoi H, Campisi P. Effect of static stretching on prevention of injuries formilitary recruits. *Mil Med*. 2003;168(6):442-446.
- Bacurau RF, Monteiro GA, Ugrinowitsch C, Tricoli V, Cabral LF, Aoki MS. Acute effect of a ballistic and a static stretching exercise bout on flexibility and maximal strength. *J Strength Cond Res*. 2009 Jan;23(1):304-308.
- Sato S, Hiraizumi K, Kiyono R, Fukaya T, Nishishita S, Nunes JP. The effects of statics tretching programs on muscle strength and muscle architecture of the medial gastrocnemius. *Plos One* 2020;15.7: e0235679.

The Effect of Initial Visual Analog Scale Score on Results in Cervical Laser Discectomy

Servikal Lazer Diskektomide Başlangıç Görsel Analog Skala Skorunun Sonuçlara Etkisi

Kutsal Devrim SECINTI

Kahramanmaraş Sutcu İmam University School of Medicine, Department of Neurosurgery, Kahramanmaraş, Turkey

Özet

Amaç: Perkutan lazer disk dekompresyonu (PLDD), dejenere intervertebral diske perkutan olarak ulaşmayı ve disk materyalini ısı etkisi ile koagüle etmeyi amaçlayan bir cerrahi yöntemdir. Endikasyonları net olarak tanımlanmış gibi görünse de, vaka serileri arasındaki tutarsızlıklar hala ek endikasyonlara ihtiyaç duyulduğunun bir göstergesi olabilir. Bu çalışma, kabul anındaki görsel analog skala (VAS) skorunun servikal PLDD sonuçları üzerinde bir etkisinin olup olmadığını ve bunun hasta seçiminde dikkat edilmesi gereken bir veri olup olmadığını araştırmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Servikal PLDD yapılan 67 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi, kriterlere uyan 48 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar, kabul anındaki VAS skorlarına göre Grup-I (n=26) (VAS:3-5), Grup-IIa (n=17) (VAS:6-7) ve Grup-IIb (n=5) (VAS:8-9) olarak 3 gruba ayrıldı. Hastaların kabul anındaki VAS skorları 12 aylık takip süresince elde edilen VAS skorlarıyla karşılaştırıldı. Hasta memnuniyeti ise Odom kriterlerine göre değerlendirildi.

Bulgular: Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde, hastaların %79.16'sı işlemten memnun olduğunu belirtti. Bununla birlikte, memnuniyet oranı Grup-I'de %96.15, Grup-IIa'da % 76.47 ve Grup-IIb'de %0.0 idi. İşlemden memnun olan hastaların ortalama başlangıç VAS skorları 5.08 iken memnun olmayanların 7.30'du. Etkilenen disk sayısı ve hasta yaşının sonuçlar üzerinde etkili olmadığı belirlendi (sırası ile p=0.701 ve p=0.883).

Sonuç: Kabul anındaki VAS skorları, hasta sonuçlarıyla doğrudan ilişkilidir. Başlangıç VAS skoru 5'ten daha yüksek olan hastalara servikal PLDD yapılmamalıdır.

Anahtar kelimeler: Görsel analog skala, Hasta seçimi, Perkutan lazer disk dekompresyonu, Servikal disk herniasyonu

Abstract

Objective: Percutaneous laser disc decompression (PLDD) is a surgical method that aims to reach the degenerated intervertebral disc percutaneously and coagulate the disc material with the effect of heat. Although the indications appear to be clearly defined, inconsistencies between case series may still indicate the need for additional indications. This study aims to investigate whether the visual analog scale (VAS) score at the time of admission has an effect on cervical PLDD results and whether this is a data that should be considered in patient selection.

Material and Methods: Data of 67 patients who underwent cervical PLDD were analyzed retrospectively, 48 patients who met the criteria were included in the study. Group-I (n=26) (VAS:3-5), Group-IIa (n=17) (VAS:6-7) and Group-IIb (n=5) (VAS:8-9) divided into 3 groups. The patients' VAS scores at the time of admission were compared with the VAS scores obtained during the 12-month follow-up. Patient satisfaction was evaluated according to the Odom criteria.

Results: When all patients were evaluated as a single group, 79.16% of the patients stated that they were satisfied with the procedure. However, when they were subdivided into groups, the satisfaction rate was 96.15% in Group-I, 76.47% in Group-IIa, and 0.0% in Group-IIb. The mean initial VAS score of patients who were satisfied with the procedure was 5.08, while those who were not satisfied were 7.30. Number of affected discs and patient age did not affect the results (p=0.701 and p=0.883, respectively).

Conclusion: VAS scores at the time of admission are directly related to patient outcomes. Cervical PLDD should not be performed in patients with an initial VAS score greater than 5.

Key words: Cervical disc herniation, Percutaneous laser disc decompression, Patient selection, Visual analog scale

Yazışma Adresi: Kutsal Devrim SECINTI, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin Cerrahisi ABD, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: 505 605 76 92, **Mail:** devrimsecinti@yahoo.com

ORCID No: 0000-0003-4345-0805

Geliş Tarihi: 19.03.2021

Kabul Tarihi: 04.05.2021

DOI: 10.17517/ksutfd.899891

INTRODUCTION

Performing thermal application by reaching through a percutaneous route with the help of a catheter in the pathological intervertebral disc results in a decrease in discogenic or radicular pain in many patients. This method is known as intradiscal electrotherapy (IDET), but it is called “percutaneous laser disc decompression” (PLDD) if the heat source is a laser device. The effectiveness of PLDD in patients with lumbar and cervical disc disease is controversial (1). There are studies claiming that the procedure is effective and ineffective (2-5). Although many studies have advocated that patient selection is the most important factor, the criteria and parameters of patient selection seems to be insufficient (6). The generally accepted approach for patient selection is that patients with sequestered disc hernias, disc pathologies associated with spinal spondylosis, disc disorders accompanied by annulus tear or myelopathy, and patients with recurrent disc herniation will not benefit from PLDD (1-2,4-6). However, inconsistency in the results of studies excluding such patients also indicate that different additional criteria are still needed for patient selection (2-4,5,7,8).

The studies in the literature are mainly comparing the mean VAS (visual analog scale) scores at the time of admission (also called as “initial VAS scores”) with the mean VAS scores detected during follow-up. If “initial VAS scores” affect patient outcomes, this data will be valuable to identify which group of patients should expect benefit from PLDD. But there is no study focuses on the relationship between “initial VAS scores” and patient outcomes.

In the present study, it was aimed to determine whether the VAS scores of the patient at the time of admission can be used as a selection criterion in the PLDD procedure.

MATERIALS AND METHODS

Patient Selection

After approval of University Ethic Committee (2020/11-09), data of 67 patients who underwent cervical laser disc decompression between June 2010 and August 2019 were retrospectively reviewed. Forty-eight patients with complete follow-up results were included in the study. It was determined that in 29 patients PLDD was performed at one cervical level while two cervical levels for 15 patients, and three cervical levels for four patients (Table 1).

Patients included in the study were selected from patients who had not responded to medical and conservative treatment for at least 6 weeks. Patients with more than three pathological discs, previous surgical history of the same site, annular fissure on MRI, sequestered or fragmented discs, disc height less than 5 mm on X-ray, cervical spondylosis, older than 65 years and pregnant or suspected pregnant were excluded from the study. Forty three patients having criteria (initial VAS scores between 3-7) were included in the study (initial VAS scores were noted as “VAS-0”). Surgery was re-

commended primarily for patients with a VAS score of 8 or more. Five of these patients who did not accept surgical recommendation were included in the study. The VAS scores of all patients were recorded before the procedure.

Laser Device Parameters

A diode laser device (Yuancure Laser Corp. Beijing, China) with a wave length of 960 nm and a power of 10 watts were used. The device power was previously set to 5 Watt and T on: 500 ms, T off: 500 ms.

Surgical Procedure

On the day of the operation, patients were taken to the operating room under appropriate antibiotic prophylaxis. Following sedation, the level of the disc was determined by scopy when the patients were in the supine position and the head was in the neutral position. The surgical area was cleaned with antiseptic solution and covered with sterile drape. Following local anesthetic application, a 18 G needle was inserted to from the anterior aspect of disc under the guidance of scopy. Pain-provoked discs were detected by 0.50 ml of contrast agent injection (Omnipaque™ (Iohexol), GE Healthcare, Cork, Ireland). Patients who were found to have leakage of the contrast agent from annulus fibrosus or patients without any pain-provoked discs were excluded from the study. A minimum of 150 joules and a maximum of 200 joules of energy were applied to each cervical disc via a 0.60 mm diameter fiberoptic cable passed through the needle. The application was continued as long as the patient was not disturbed by the pain caused by the heating of endplates. If the patient felt pain spreading at the application site or back, the procedure was continued by allowing 5-10 seconds for the endplate to cool and the pain resolve. In each painful condition, the procedure was interrupted in the same way for 5-10 seconds. The procedure was deemed unsuccessful in patients who could not reach 150 joules at the end of the procedure. At the end of the procedure, no additional injections such as local anesthetic or steroid were applied to the disc.

The initial VAS scores of patients were recorded as VAS-0. The patients were discharged within 1 hour following the procedure by recording the change in VAS scores (VAS-I). The patients were advised that they should visit for the control at the 1st month, 3rd month, 6th month and 12th month after the procedure (the VAS scores were recorded as VAS-II, VAS-III, VAS-IV and VAS-V respectively). But in case of deterioration of their situation, they were informed about not have to wait for this period. The patients who reject to visit the hospital have been contacted by phone and asked on the basis of VAS score changings. The changes in VAS scores of all patients who visited to the hospital or were contacted by telephone was recorded. Patients who could not contacted even by phone were excluded from the study. Patients who were surgically operated (not benefited from PLDD) were also included in the study if they completed their pre- and postoperative follow-up periods. Study was completed with a

Table 1. Demographic datas of patients

Patient No	Initial VAS	1.day VAS	1.month VAS	3.month VAS	6.month VAS	12.month VAS	Odom Score	Gender	Age	NAD	Affected Disc Level
1	3	0	0	0	1	1	1	M	21	1	C5-6
2	4	1	1	1	2	2	2	M	35	1	C5-6
3	5	0	0	0	0	1	1	F	54	3	C3-4, C4-5, C5-6
4	3	0	0	0	0	0	1	F	39	2	C4-5, C5-6
5	4	1	1	1	0	0	1	F	22	2	C5-6, C6-7
6	4	0	0	1	0	0	1	M	63	1	C6-7
7	4	0	0	1	1	2	2	M	33	1	C5-6
8	5	2	2	1	1	1	1	F	51	1	C5-6
9	5	0	0	0	1	3	3	F	40	2	C5-6, C6-7
10	4	0	0	1	0	0	1	F	41	1	C3-4
11	4	0	0	0	0	0	1	K	29	1	C5-6
12	5	0	0	0	0	0	1	M	32	1	C4-5
13	5	1	1	1	2	2	1	M	43	2	C4-5, C5-6
14	4	0	1	1	1	1	1	F	34	1	C6-7
15	4	0	0	0	0	2	2	F	53	3	C3-4, C5-6, C6-7
16	3	0	0	0	0	1	2	F	49	2	C3-4, C6-7
17	5	5	5	7	7	*	4	F	53	3	C3-4, C5-6, C6-7
18	5	2	1	1	1	1	2	M	43	1	C5-6
19	4	0	0	0	0	0	1	M	36	1	C6-7
20	5	1	1	0	0	0	1	F	57	1	C6-7
21	5	1	1	1	1	1	2	F	61	2	C3-4, C6-7
22	5	0	1	1	1	0	1	F	31	1	C5-6
23	3	0	0	0	0	0	1	F	50	1	C5-6
24	5	0	1	1	1	1	1	M	51	1	C5-6
25	5	0	1	1	1	1	2	F	23	1	C6-7
26	4	3	4	4	4	4	4	M	47	1	C4-5
27	7	0	4	4	6	6	3	M	52	2	C4-5, C6-7
28	7	2	4	4	5	5	3	F	59	1	C6-7
29	6	0	0	0	0	0	1	F	32	2	C5-6, C6-7
30	7	1	7	7	7	*	4	F	40	1	C5-6
31	6	5	5	7	7	*	4	F	31	2	C4-5, C5-6
32	6	6	6	6	6	*	4	M	60	3	C4-5, C5-6, C6-7
33	8	5	5	5	5	*	4	M	44	2	C4-5, C6-7
34	7	0	1	1	2	2	3	F	25	1	C6-7
35	8	7	9	*	*	*	4	F	38	1	C5-6
36	7	0	0	0	1	1	2	F	27	1	C5-6
37	7	1	1	0	0	1	1	M	58	2	C5-6, C6-7
38	7	7	7	*	*	*	4	M	45	2	C3-4, C6-7
39	6	0	0	0	0	0	1	M	26	1	C5-6
40	9	6	9	*	*	*	4	F	25	2	C4-5, 5-6
41	8	2	8	8	*	*	4	F	30	1	C5-6
42	6	0	0	0	0	0	1	F	46	1	C5-6
43	6	0	0	0	0	0	1	M	52	1	C5-6
44	6	1	0	0	1	1	2	F	30	2	C4-5, C5-6
45	7	0	1	1	1	1	1	F	33	2	C4-5, C5-6
46	9	4	9	*	*	*	4	F	38	1	C5-6
47	7	0	0	0	0	0	1	F	42	1	C5-6
48	7	0	1	0	0	0	1	M	40	1	C6-7

VAS: visual analog scale, NAD: Number of affected disc(s), M:Male, F:Female

total of 48 patients who have complete recordings at the end of one year follow-up.

Groups

Initially, the patients were divided into two groups to determine whether the VAS score could be an effective parameter for the selection of patients to be expected to benefit from PLDD. Group 1 (n=26) was consisting of patients having a VAS score of 5 or lower and Group 2 (n=22) was consisting of patients with a VAS score of 6 or higher. In the postoperative period, patients were evaluated with VAS score in the first month, third month, 6th month and 12 months. Additionally, patients were also evaluated according to the Odom criteria at 12th month. When the pre-statistical data were analyzed, it was found that the results of 22 patients in Group 2 were distinct in themselves. Therefore, it was decided to divide Group 2 into two separate subgroups. Thus, the patients were re-grouped as having a VAS score of 5 or less (Group 1, n=26), a VAS score of 6 or 7 (Group 2a, n=17) and a VAS score of 8 or 9 (Group 2b, n=5). Demographic data of the patients are shown in **Table 1**.

Table is representing the demographic data of patients, initial and follow-up period's VAS scores, affected disc numbers and the levels of affected discs. (*) indicates that the patient went under surgery because of the ineffectiveness of the procedure and that's why the VAS follow-up could not be performed). (VAS: visual analog scale, NAD: Number of affected disc(s)).

Statistical Analysis

SPSS for Windows (Version 21) was used for statistical analysis. In the cases of Kolmogorov-Smirnov test was found to be non-normally distributed, nonparametric tests were performed. In the analysis of repeated measurements, Friedman Test was performed and then Bonferroni-corrected Wilcoxon test was used in paired comparisons (Bonferroni corrected p value ($p < 0.008$) was considered as significant). Kruskal-Wallis test was used for the analysis of quantitative values if there is 3 groups to compare or more. But if there is 2 groups to compare, Mann Whitney U test was used. Chi-square test was used in the analysis of qualitative values. Spearman's correlation test was used for correlation analysis. $p < 0.05$ was considered as significant.

RESULTS

General Evaluation

Group I:

Of the 26 patients included in this group, Horner's syndrome was seen in 2 patients but resolved spontaneously within 6-8 hours. There was no complication in the other patients. Surgical discectomy was performed in one patient with an initial VAS score of 5 at the 10th month because the VAS score increased to 7 during follow-up (Table 1, patient no:17).

All other patients were generally satisfied with the procedure. There was a sudden decrease in VAS scores in the early period following the procedure. In the following period, a moderate increase was observed. It was found that the VAS score reached the plateau after 3 months postoperatively. In this group, pre-op, post-op 1st day, post-op 1st month, post-op 3rd month, post-op 6th month and post-op 12th month mean VAS scores were 4.30, 0.65, 0.80, 0.92, 0.96 and 0.96 respectively.

Patients were evaluated according to the Odom criteria at the end of 12th month by excluding one patient who underwent surgical discectomy. Only one patient whom VAS score was decreased to 3 from 5 was scored his final satisfaction as 3 points, but the rest were 1 or 2.

Group II:

When this group was examined before dividing in to subgroups, none of the 22 patients had complications. Nearly all patients were satisfied with the procedure in the first 2 weeks. Only 2 patients with initial VAS score of 8 and 9 were not benefit from the procedure. Surgical discectomy was offered but none of the patients accepted. Until the 3th month some of the patients' condition begun to deteriorate during their follow-up. Eventually, 4 patients in the 4th month, 1 patient in the 7th month, 2 patients in the 10th month and 2 patients in the 11th month underwent anterior cervical discectomy (including the 2 non benefited patients in the beginning). It was noticed that the patients with an initial VAS score of 8 or 9 deteriorated earlier than the others. Thus, dividing to subgroups of this group was decided. When Group II was re-grouped as Group IIa (VAS 6 or 7, n=17) and Group IIb (VAS 8 or 9, n=5), it was seen that only 4 of the 17 patients who constituted Group IIa needed surgery in 1 year follow-up. But all of five patients who constituted Group IIb were needed surgery at the end of the same period.

In Group II, the patients were evaluated according to Odom criteria at the end of 12th month by excluding 9 patients who underwent surgical discectomy. Three of 13 patients scored their final satisfaction as 3 points, 2 were scored as 2 points and 7 were scored as 1 point. Because of all patients in Group IIb went under surgery, Odom criteria was not applied to subgroups individually.

Statistical evaluation

Before grouping

The mean age of the patients was 40.92 ± 11.50 (min:21, max:63). In general, before grouping the patients according to their initial VAS values, it was determined that the average of VAS scores of all patients (n=48) decreased from 5.54 to 1.08 at the end of 12 months. Repetitive VAS measurements were analyzed with the Friedman test and there was a significant difference between the measurements ($p < 0.001$). The changes in the VAS scores of all patients for the follow-up periods before and after the procedure is summarized in **Table 2**.

Table 2. Statistical summary of the study with confidence interval and p values

	N	Mean	95%CI	Median	Std dev.	Min.	Max.	p value for test of normality
Pre PLDD VAS	48	5.54	5.08/6.00	5.00	1.584	3	9	0.001
Post PLDD VAS	48	1.33	0.72/1.95	0.00	2.107	0	7	<0.001
1.month VAS	48	2.04	1.21/2.87	1.00	2.851	0	9	<0.001
3.month VAS	44	1.52	0.82/2.23	1.00	2.328	0	8	<0.001
6.month VAS	43	1.53	0.85/2.22	1.00	2.229	0	7	<0.001
12.month VAS	38	1.08	0.61/1.55	1.00	1.421	0	6	<0.001

VAS: visual analog scale, CI: confidence interval, $p < 0.05$ was considered as significant

Table 3. Bipartid comparisons of VAS measurements at different time intervals

Compared VAS scores	Post PLDD VAS	1. month VAS	3.month VAS	6.month VAS	12. month VAS
Pre PLDD VAS (VAS-0)	Z: -5.867 p< 0.001	Z: -5.535 p< 0.001	Z: -5.508 p< 0.001	Z: -5.461 p=0.000	Z: -5.330 p< 0.001
Post PLDD VAS (VAS-I)		Z: -3.176 p=0.001	Z: -2.744 p=0.006	Z: -2.973 p=0.003	Z: -3.035 p=0.002
Post PLDD VAS (VAS-II)	Z: -3.176 p=0.001		Z: -.812 p=0.417	Z: -1.978 p=0.048	Z: -2.214 p=0.027
Post PLDD VAS (VAS-III)	Z: -2.744 p=0.006	Z: -.812 p=0.417		Z: -1.807 p=0.071	Z: -2.502 p=0.012
Post PLDD VAS (VAS-IV)	Z: -2.973 p=0.003	Z: -1.978 p=0.048	Z: -1.807 p=0.071		Z: -1.933 p=0.053
Post PLDD VAS (VAS-V)	Z: -3.035 p=0.002	Z: -2.214 p=0.027	Z: -2.502 p=0.012	Z: -1.933 p=0.053	

PLDD: percutaneous laser disc decompression, VAS: visual analog scale, $p < 0.05$ was considered as significant

The table shows that the N values (number of patients) of the measurements in different time periods gradually decrease. This is due to the fact that anterior cervical discectomy is performed in some of the patients who did not benefit from the procedure and therefore VAS score evaluation could not be performed in the following period. When all patients are evaluated together, it will be seen that 10 of 48 patients underwent surgical discectomy at the end of 12 months. In the first 3-month follow-up, it is seen in the table that the patients were generally satisfied with the procedure regardless of the initial VAS score, but after this date, some patients were dissatisfied and went under surgery. So that the N values were begun to decrease after the third month. This assessment, which is not made by dividing patients into groups according to their initial VAS scores, concludes that PLDD is an effective procedure with a satisfaction rate of 79.17% (or the success rate of %20.83). As can be seen, these results are nearly consistent with the whole literature. But, this is the common fault of many studies in the literature. This approach does not have the potential to relate patient results to initial VAS scores. Because, when patients divided into groups appropriately according their initial VAS scores, the success ratio would increase. If not, ratio would decrease (also see in Table 4). (a: lower bound/upper bound; b: Kolmogorov-Smirnov; N: number of patients, CI: confidence interval, %95 CI Lb/Ub: represents that confidence interval of lower bound and upper bound is %95).

Bonferroni-corrected Wilcoxon test was performed to compare VAS averages which are measured on different time periods (bipartid comparisons). Bonferroni corrected $p < 0.008$ was considered significant (Table 3). According to this assessment, the VAS scores of patients at all measurement times showed a statistically significant decrease compared to the initial VAS score. Post-op early VAS scores were also significantly lower than previous and subsequent measurements. However, there was no difference between the VAS scores in the post op 1st month and the 3rd month, 6th month and 12th month VAS values.

Bipartid comparisons of VAS measurements at different times with Wilcoxon Signed Ranks Test. It is seen that the VAS scores taken in the 3rd, 6th and 12th months are not statistically significant from the values taken in the 1st month. This situation was interpreted as "1 month followup is enough to decide the PLDD is effective or not" for each individual patient. (The table contains the datas before the patients were divided into groups as Group I, Group IIa and Group IIb).

After Grouping

Patients were grouped according to the initial VAS scores as Group I (initial VAS scores ≤ 5), Group IIa (initial VAS scores 6 or 7) and Group IIb (initial VAS scores 8 or 9). During the 12-month follow-up, there was a significant difference between these VAS groups in terms of surgical requirements (Pearson Chi-square: 23.624; $p < 0.001$). The relationship

between VAS scores at the time of admission and the surgical requirement rates are summarized in **Table 4**.

Table 4. Relationship between the initial VAS scores and surgical discectomy decisions (patient dissatisfactions)

Group	Description	N	Satisfied (%)	Went under surgery (%)
I	VAS ≤5	26	25 (%96.15)	1 (%3.86)
Ila	VAS 6 or 7	17	13 (%76.47)	4 (23.53)
Iib	VAS 8 or 9	5	0 (% 0.00)	5 (%100)
All patients	VAS 3 to 9	48	38 (79.17)	10 (% 20.83)

VAS: visual analog scale

The table is valuable in that it emphasizes the importance of subgrouping patients according to initial VAS scores in evaluating the success of PLDD. As can be seen, the success rate increases when applied to patients with a initial VAS score of 5 or less (first line), and decreases when this rule is not considered (last line).

Patients were further evaluated as those who did not need surgery (those who were satisfied with the procedure) and those who required surgery (those who were not satisfied with the procedure). It was seen that the average VAS scores at the time of admission of patients who are satisfied with the procedure was 5.08 and the VAS average of the dissatisfied patients was 7.30. The data are presented in **Table 5**.

Comparison of VAS scores of patients who were satisfied (did not need surgery) after PLDD with those who needed surgery. Note that the mean initial VAS score of satisfied patients was 5.08 but 7.30 unsatisfied ones. (PLDD: percutaneous laser disc decompression, ACD: anterior cervical discectomy).

Odom criteria

Odom scores of patients with a VAS score of 5 and below (Group I) at the time of admission and those of 6 and above

(Group II) were compared by performing the Mann-Whitney U test after excluding the operated ones ($Z = -0.395$, $p = 0.693$). There was no difference between the groups. By applying Kruskal Wallis test, there was no difference when Odom scores were compared in terms of age ($X^2 = 0.657$; $p = 0.883$). There was no significant difference in Odom values compared to NAD (number of affected discs) (Pearson Chi-Square = 2.559; $p = 0.701$). When Odom scores and VAS scores at the time of patient admission were examined by using Spearmen correlation analysis, no correlation was detected ($\rho = 0.177$; $p = 0.173$). Spearmen correlation analysis revealed a positive correlation between Odom scores and 12th month VAS scores ($\rho = 0.787$; $p < 0.0001$). In addition, no significant correlation was found between the number of affected discs (NAD) and the VAS scores at the time of patient admission [by the Kruskal Wallis test ($X^2 = 1.526$; $p = 0.466$)]. There was no significant difference between the number of affected discs (NAD) between those who had surgery and those who did not ($X^2 = 2.417$; $p = 0.146$).

DISCUSSION

The concept of intra discal electrothermal therapy (IDET) is generally used to describe the methods used to achieve the thermal ablation of the intervertebral discs. This thermal ablation can be achieved with radiofrequency waves or laser energy (1,9). While naming the procedure, the names “percutaneous disc coagulation” (PDC), “anuloplasty”, and “nucleoplasty” are far from explaining what kind of energy ablation is used. But percutaneous laser disc decompression (PLDD) also includes the information that the type of energy used is laser energy (7,10,11). Despite the existence of many studies that argue that the method is effective, the question of how coagulating the nucleus pulposus relieves pain has not been clearly answered. Because, as far as is known, the nucleus pulposus does not have a nerve innervation. Therefore, to explain the mechanism of action, it has been proposed that the evaporation of a small part of the nucleus pulposus by thermal effect decreases the internal disc pressure and this also reduces pain (12). Thus, this hypothesis led to the idea that discs that were sequestered, migrated, or previously sur-

Table 5. Comparison of VAS scores according to success of PLDD

Operation		Pre PLDD VAS	Post PLDD VAS	1.month VAS	3.month VAS	6.month VAS	12.month VAS
PLDD	Mean	5.08	0.42	0.74	0.71	0.89	1.08
	N	38	38	38	38	38	38
	Std. Deviation	1.302	0.758	1.107	1.088	1.391	1.421
ACD	Mean	7.30	4.80	7.00	6.67	6.40	
	N	10	10	10	6	5	
	Std. Deviation	1.337	1.989	1.700	1.033	0.894	
Total	Mean	5.54	1.33	2.04	1.52	1.53	1.08
	N	48	48	48	44	43	38
	Std. Deviation	1.584	2.107	2.851	2.328	2.229	1.421

PLDD: percutaneous laser disc decompression, ACD: anterior cervical discectomy, VAS: visual analog scale.

gically operated should be rejected for PLDD. But was this opinion true?

When this theory did not find much support, new devices have been developed which aiming to coagulate annulus fibrosus (AF) rather than nucleus pulposus, considering that the pain is actually due to degenerated AF. Thus, the systems that are contacting the inner surface of the AF by using guidable catheters and thus coagulating a larger AF region were developed (4,5,9). But in recent studies, contrary to the previously known, it has been shown that there are newly sprouted nerve endings into the degenerated nucleus pulposus (NP) due to degenerative processes, and these new nerve endings may be responsible for discogenic pain (13,14). Theoretically, thermal affect may denervates both the pain fibers of AF and nerve endings of NP which were newly sprouted. And as well, may cause some decrease in intradiscal pressure by evaporating some amount of NP. As is known, both can cause a decrease in discogenic pain. It is still unclear if decreasing the intradiscal pressure or the thermal denervation of pain fibers is more effective in the pain relief.

If recent findings (newly sprouted nerve fibers in to degenerated NP) is capable to explain the mechanism of action of PLDD, presence of contained discs or unruptured annulus fibrosus is not necessary as it was considered before. Although it was not the aim of this study, newly established experimental set-ups that involves such patients will have potential to answer this paradigm. Probably, intra discal thermal applications reduces intradiscal pressure by evaporating some amount of NP. But if sequestered discs or previously surgically operated discs are responding to PLDD, all the past knowledge will have to be re-organized. This knowledge would exclude the “decreasing of intradiscal pressure” theory but support the theory of “denervation of newly sprouted nerve fibers”. If we focus at the literature that argue that PLDD is an effective method, Saal and Saal state that in their prospective studies of 25 patients, a decrease of VAS scores of 3.70 was achieved after 7 months of follow-up (5). In another study conducted by the same workers, 62 patients had a 3.20 point decrease in VAS after 28 months of follow-up (4).

Karasek and Bogduk conducted a study of 36 PLDD and 17 control patients. At the end of 12 months, they detected 3 point decrease in the VAS score in the PLDD group but it was not changed in control group (7). In their study, the success rate of PLDD was reported to be 20-60%. In another study, it was stated that the VAS scores decreased by 3.80 units in the 6-month follow-up of 79 patients who underwent PLDD, and the pain decreased by 50% in 48% of the patients (2). Lee et al. state that the patient satisfaction rate in their series is 63% (15).

On the other hand, there are also studies claiming that PLDD is ineffective. In the series of Davis et al. the rate of dissatisfied patients was 50%, the rate of satisfied patients was 37%, and the rate of those who could not decide was 13% (16). According to Freedman et al. the success rate of IDET was stated as 16%. In the same study, the rate of pa-

tients requiring surgery was reported as 23% since they did not benefit from PLDD (17). The surgical requirement rate after PLDD is 22.50% according to Webster et al. (18). Yektas evaluated the changes in the lower back and leg pain of the PLDD patients at the end of 24-month follow-up. While it did not detect a statistically significant decrease in the VAS value for low back pain, but stated that the decrease in the VAS scores for the leg pain was significant (19).

The inconsistency of the literature can be attributed to many reasons. Limited number of patients, inadequate follow-up time, inadequate patient acceptance and rejection criteria, surgical technique, surgical experience, device used, and parameters used (Watt, Joule etc.), number of affected discs may be some of these.

When the current literature is analyzed, it can be seen that the studies can be gathered under 3 main titles as those who are claiming that IDET is effective, who are claiming that it is ineffective and who are focusing on IDET's mechanism of action. It was noticed that the literature also needs the studies focusing on patient acceptance and rejection criteria. Therefore, in this study, it was examined whether the VAS scores at the time of admission had an effect on patient results, and whether those VAS scores could be accepted as a patient acceptance and rejection criterion.

Considering the results of the study, it can be seen that nearly all patients with a VAS score of 5 and below (Group I) satisfied from cervical PLDD. Some of the patients with a VAS score of 6 or 7 (Group IIa), and none of the patients with a VAS score of 8 or 9 (Group IIb) satisfied from the procedure. In summary, only one patient in Group I (n=26) was operated (anterior cervical discectomy) while 4 patients in Group IIa (n=17) and 5 patients in Group IIb (n=5) were operated.

At the end of 12 months, it will be seen that the average VAS score (VAS-V) in Group I is much lower than that of Group IIa, that is, there is a difference in the satisfaction levels of not operated patients. This situation is also affected the Odom criteria. Since all patients belonging to Group IIb are operated, Odom criteria are not available. In the light of the available datas, the comparison of the groups in terms of Odom criteria was made only among the non-operated patients of Group I and Group IIa. Although the Odom scores were higher in Group IIa, it was not statistically significant.

There was also a significant difference between the post-PLDD early VAS measurements (VAS-I) of patients who are satisfied and who are not satisfied with the procedure at the end of the twelve months (0.42 and 4.80, respectively). This may be a preliminary finding whether patients will benefit from the PLDD at the end of the follow-up period, and this appears to be also related to the VAS score at the time of patient admission.

The fact that the mean initial VAS score of the patients who satisfied from the PLDD was 5.08 but the mean initial VAS score of dissatisfied patients was 7.30 supports this idea.

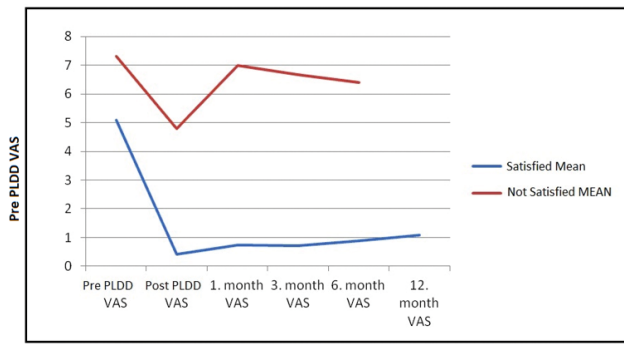


Figure 1. VAS score distribution of patients who were satisfied (not operated) and unsatisfied (operated) after PLDD by months. This graphic is also emphasizes the presence of a “threshold” for accepting or rejecting the PLDD patients.

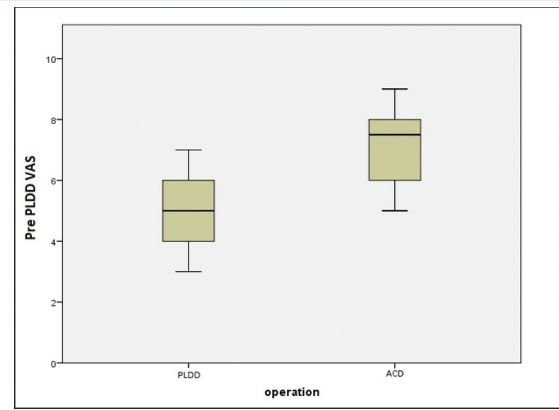


Figure 2. The box graphic of the patients said in Graphic 1. (PLDD: Percutaneous Laser Disc Decompression, ACD: Anterior Cervical Discectomy)

These results indicate that not every patient who is radiologically suitable may not actually be as it is thought for the IDET / PLDD procedure. It seems there is a threshold for the appropriate patient selection in terms of “initial VAS scores” (Figure 1 and Figure 2).

The fact that the “initial VAS scores” are directly related to the need for surgery that occurs at the end of 12 months confirms the hypothesis that there is a “threshold value” for the appropriate patient selection. These data are emphasizing that an initial VAS score of lower than 5 must be a “patient acceptance criterion” or higher than 7 should be a “patient rejection criterion” for PLDD. According to the results of this study, the patients with an “initial VAS scores of 6” are still in grey area and the physician has to decide about the PLDD according to him/her clinical experience.

CONCLUSION

These results showed that the “initial VAS scores” in the cervical disc hernia can be a good “acceptance-rejection criterion” for PLDD. Patients with an “initial VAS score” of 5 (or 6) or less should be accepted but 7 or higher should be rejected.

In addition, although no significant difference was found between Group I and Group II in terms of Odom criteria, it was concluded that this situation should be taken into consideration by the surgeon. The preference should be used in favor of patients with a VAS score of 5 and below if possible. Because of the experimental set-up, Odom criteria did not applied to the surgically operated patients and it is obvious that this would be affect the Odom criteria.

Over all, it was determined that the number of affected discs and patient age did not make a significant difference in terms of patient satisfaction, surgical discectomy rates, VAS and Odom scores. These criteria may be ignored while accepting the patients for PLDD.

Acknowledgment: We would like to thank to Dr. İlke Ev-

rim Seçinti for her contribution to the statistical analysis of the study.

Conflict of Interest and Financial Status: Our study has not been financed by an institution and institution. In this study, there is no conflict of interest among the authors on any subject.

Ethical Approval: This study approved Kahramanmaraş Sutcu Imam University Ethic Committee (2020/11-09)

REFERENCES

- Freeman BJC. IDET: a critical appraisal of the evidence. *Eur Spine J*. 2006;15 (Suppl. 3):448–457.
- Cohen SP, Larkin T, Abdi S. Risk factors for failure and complications of intradiscal electrothermal therapy: a pilot study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003; 28:1142-1147.
- Pauza KJ, Howell S, Dreyfuss P, JH Pelozo, K Dawson. A randomised, placebo-controlled trial of intradiscal electrothermal therapy for the treatment of discogenic low back pain. *Spine J*. 2004;4:27-35.
- Saal JA, Saal JS. Intradiscal electrothermal treatment for chronic discogenic low back pain. A prospective outcome study with a minimum 1-year follow-up. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25:2622-2627.
- Saal JS, Saal JA. Management of chronic discogenic low back pain with a thermal intradiscal catheter: a preliminary report. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25:382-388.
- Ceylan A, Asik I. Percutaneous navigable intradiscal decompression in treatment of lumbar disc herniation: a single-center experience. *Turk J Med Sci*. 2019;49:519-524.
- Karasek M, Bogduk N: Twelve-month follow-up of a controlled trial of intradiscal thermal anuloplasty for back pain due to internal disruption. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25:2601-2607.
- Saal JA, Saal JS. Intradiscal electrothermal treatment for chronic discogenic low back pain. A prospective outcome study with a minimum 2-year follow-up. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2002;27:966-973.

9. Kim SH, Lee SH, Kim NH, Kim MH, Park HJ, Jung YJ et al. Clinical Efficacy of Selective Focal Ablation by Navigable Percutaneous Disc Decompression Device in Patients With Cervical Herniated Nucleus Pulposus. *Ann Rehabil Med.* 2017;41(1):80-89.
10. Chen YC, Lee SH, Saenz Y, Lehman NL. Histologic findings of disc, end plate and neural elements after coblation of nucleus pulposus: an experimental nucleoplasty study. *Spine J.* 2003;3:466-470.
11. Hijikata S. Percutaneous nucleotomy: a new concept technique and 12 years' experience. *Clin Orthop Relat Res.* 1989;238:9-23.
12. Singh V, Piryani C, Liao K, Nieschulz S. Percutaneous disc decompression using coblation (nucleoplasty) in the treatment of chronic discogenic pain. *Pain Physician.* 2002;5:250-259.
13. Binch ALA, Cole AA, Breakwell LM, Michael ALR, Chiverton N, Creemers LB et al. Nerves are more abundant than blood vessels in the degenerate human intervertebral disc. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:370.
14. Wu B, Yang L, Peng B. Ingrowth of Nociceptive Receptors into Diseased Cervical Intervertebral Disc Is Associated with Discogenic Neck Pain. *Pain Med.* 2019;20(6):1072-1077.
15. Lee MS, Cooper G, Lutz GE, Lutz C, Hong HM. Intradiscal electrothermal therapy (IDET) for treatment of chronic lumbar discogenic pain: a minimum 2-year clinical outcome study. *Pain Physician.* 2003;6:443-448.
16. Davis TT, Delamarter RB, Sra P, Goldstein TB. The IDET procedure for chronic discogenic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976).* 2004;29:752-756.
17. Freedman BA, Cohen SP, Kuklo TR, Lehman RA, Larkin P, Giuliani JR. Intradiscal electrothermal therapy (IDET) for chronic low back pain in active-duty soldiers: 2-year follow-up. *Spine J.* 2003;3:502-509.
18. Webster BS, Verma S, Pransky GS. Outcomes of workers' compensation claimants with low back pain undergoing intradiscal electrothermal therapy. *Spine (Phila Pa 1976).* 2004;29:435-441.
19. Yektas A. Perkütan Laser Disk Dekompresyon ve Perkütan Hidrodiskektominin Lomber Disk Protrüzyon ve Bulgingi Olan Hastalarda Etkinliğinin Değerlendirilmesi. *Sinir Sistemi Cerrahisi Der.* 2015;5(1-2):8-18.

Evaluation of Early and Late Period Arthroplasty Results in the Treatment of Incomplex Acetabular Fractures with Coxarthrosis

Koksartrozlu Kalçada Gelişen Kompleks Asetabuler Kırığın Tedavisinde Erken ve Geç Dönem Artroplasti Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Vahit YILDIZ¹, Ali SISMAN², Caner POYRAZ¹, Halil YILDIRIM³, Kadri YILDIZ⁴, Sevki Oner SAVK¹

¹ Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Department of Orthopaedics and Traumatology, Aydın, Turkey

² Istanbul Umraniye Training and Research Hospital, University of Health Sciences, Department of Orthopaedics and Traumatology, Istanbul, Turkey

³ Ercis Sehit Ridvan Cevik State Hospital, Orthopaedics and Traumatology Clinic, Van, Turkey

⁴ Kafkas University Faculty of Medicine, Department of Orthopaedic and Traumatology, Kars, Turkey.

Özet

Amaç: Bu çalışmada koksartrozu mevcut olup kompleks asetabulum kırığı nedeniyle erken ve geç kalça artroplastisi yapılan hastaların klinik sonuçlarını karşılaştırmayı ve klinik sonuçları etkileyen faktörleri araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: 2005 ve 2017 yılları arasında asetabular kırık nedeniyle ameliyat edilen hastalar geriye dönük olarak incelendi. Letournel Sınıflamasına göre kompleks kırıklar ve Kellgren-Lawrence radyolojik kriterlerine göre artrozu olan hastalar, çalışmaya dahil edildi. Hastalar artroplasti yapılmaya zamanlarına göre kırık sonrası erken dönem (grup 1) ve geç dönem (grup 2) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki grup Harris kalça skoru, Visual Analogue Scale (VAS), yaş, artroz, ameliyat süresi ve günlük hayata dönme süresi açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların 20'sinin erken dönemde, 21'inin ise geç dönemde artroplasti geçirdiği belirlendi. Ortalama Harris skoru erken artroplasti yapılanlarda 71.60±13.5, geç artroplasti yapılanlarda 61.23±2.6 idi (p=0.002). Ortalama VAS skoru erken artroplasti yapılanlarda 1.7 (1-3), geç artroplasti yapılanlarda 2.6 (1-5) idi (p=0,102).

Sonuç: Erken artroplasti, koksartroz zemininde kompleks asetabular kırığı olan hastalarda geç artroplastiyeye göre daha iyi fonksiyonel sonuç ve daha düşük komplikasyon oranları ile daha güvenli bir seçenektir. Koksartroz zemininde kompleks asetabular kırığı olan hastalarda, cerrahın erken veya geç artroplasti kararında arada kaldığı durumlarda, erken artroplasti tercih edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Asetabular kırık, Koksartroz, Total kalça replasmanı

Abstract

Objective: We aimed to compare the clinical results of patients who underwent early and late hip arthroplasty due to complex acetabulum fracture with coxarthrosis and investigate the factors affecting the clinical results.

Material and Methods: Patients who were operated on for acetabular fractures between 2005 and 2017 were retrospectively analysed. Patients with complex fractures according to the Letournel Classification and arthrosis according to the Kellgren-Lawrence radiological criteria were included in the study. Patients were divided in to two groups, post-fracture early period (group 1) and late period (group 2), based on when they underwent arthroplasty. Both groups were compared in terms of Harris hip score, Visual Analogue Scale (VAS), age, arthrosis, operation time, and time to return to daily life.

Result: It was determined that 20 of the patients included in the study underwent arthroplasty in the early period and 21 in the late period. The mean average Harris score was 71.60±13.5 in those who underwent early arthroplasty and 61.23±2.6 in those who underwent late arthroplasty (p=0.002). The average VAS score was 1.7 (1-3) in those who underwent early arthroplasty and 2.6 (1-5) in those who underwent late arthroplasty (p=0.102).

Conclusion: Early arthroplasty is a safer option with better functional results and lower complication rates than late arthroplasty in patients with complex acetabular fractures with coxarthrosis. In patients with complex acetabular fractures with coxarthrosis, early arthroplasty should be preferred when the surgeon is not sure about early or late arthroplasty.

Keywords: Acetabular fracture, Coxarthrosis, Total hip replacement.

Yazışma Adresi: Vahit YILDIZ, Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji BD, Aydın, Türkiye

Telefon: +905052932783, **Mail:** dr.vyildiz44@hotmail.com

ORCID No: (Sırasıyla): 0000-0003-3639-0912, 0000-0001-8461-3258, 0000-0002-3169-2455, 0000-0002-6333-8303, 0000-0002-8164-7687, 0000-0003-1647-7260

Geliş tarihi: 06.04.2021

Kabul tarihi: 24.04.2021

DOI: 10.17517/ksutfd.910837

INTRODUCTION

Acetabular fractures develop due to serious trauma, such as an out-of-vehicle traffic accident or falling from a height, with an incidence of 3 in 100,000 (1). Acetabular fractures cause serious injury to the hip joint. Currently, the standard treatment is open reduction and internal fixation (2). Important factors impacting the success of surgical treatment include the patient's age, type of fracture, presence of arthritis, type of injury, damage to the femoral head, success in fracture reduction, development of heterotopic ossification, and timing of the surgery (3). On the other hand, complex fractures involving the posterior wall, severe damage to the femoral head or marginal impaction to the acetabulum have high complication rates and generally result in arthritis (4). Although long-term results are positive with a good open reduction and internal fixation, arthritis develops in 10–80% of patients after acetabular fractures (5). Treatment principles in selected cases with a background of arthritis may vary depending on the age of the patient, the degree of fracture, damage to the femoral head, and the surgeon. Along with internal fixation, arthroplasty also plays an important role in the treatment (5-9).

The risk of developing infections due to the development of additional scar tissue, heterotopic ossification, soft tissue damage, or impaired blood supply of the acetabulum increases when hip arthroplasty is applied to patients whose initial treatment was fixation (10). In this study, we aimed to compare the clinical results of early and late arthroplasty in patients with coxarthrosis with complex acetabular fractures and help surgeons decide the timing of arthroplasty. Additionally, we aimed to investigate the factors affecting the results of early and late arthroplasty.

MATERIALS AND METHODS

Patients with complex acetabular fractures according to the Letournel classification who were treated between 2005 and 2017 in our clinic were analysed retrospectively. Patients with arthritis and complex acetabular fractures according to Kellgren-Lawrence radiological criteria in the preoperative period were included in the study. The patients who underwent internal fixation and early arthroplasty in the first 21 days were assigned to group 1, and the patients who underwent only internal fixation and late-term arthroplasty in their follow-up were assigned to group 2. All operations were performed by a single surgeon (Sevki Oner SAVK). The final decision on implant selection was made during the surgery. In cases where the surgeon was uncertain about performing

early arthroplasty, a random arthroplasty decision was made. In cases with impaction on the acetabular edge, lesions in the femoral head, or where mobilisation was desired as soon as possible, the total hip prosthesis was applied together with internal fixation, considering the degree of bone loss. In cases where fixation was deemed necessary, an acetabular roof was created from the posterior with plate and screws or with screws alone. The number and type of screws were adjusted by the surgeon to ensure stability. After capsulotomy with a posterior approach, the hip was removed and the femoral head was resected in all patients. The femoral head was used as a graft for the acetabulum in cases of acetabular defects. A posterior approach was applied to all cases in the group in which arthroplasty was applied in the late period. The acetabulum was reamerised until the cancellous bone was reached and appropriate containers were placed. During the acetabular reaming, since no screw penetration into the joint was observed and sufficient depth was reached while placing the cup, arthroplasty was performed without any implant removal. Patients in both groups were immediately mobilised. They were called for their first check-up in the fourth week. Patients whose results were not available and whose follow-up period was less than one year were excluded from the study. The fracture type, age, duration of surgery, clinical results, Harris Hip Score, and Visual Analogue Scale (VAS) pain scale were compared between the groups.

This study was approved by the Medical Faculty Ethics Committee (2018/1299). All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008. SPSS 18.0 was used for processing the data. The normality of the data was evaluated using the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro tests. The Mann-Whitney U test was used for variables that did not show a normal distribution and a t-test was used for values that were normally distributed. P values <0.05 were considered statistically significant. Written informed consent was given by the participants.

RESULTS

According to the Kellgren-Lawrence radiological criteria, 41 of 127 patients who were retrospectively examined had moderate/severe arthritis and complex acetabular fracture. Twenty patients underwent early arthroplasty and internal fixation (**Figure 1A-1B**). Twenty-one patients had only internal fixation and late arthroplasty at an average of 28 months (12–42) (**Figure 2**).

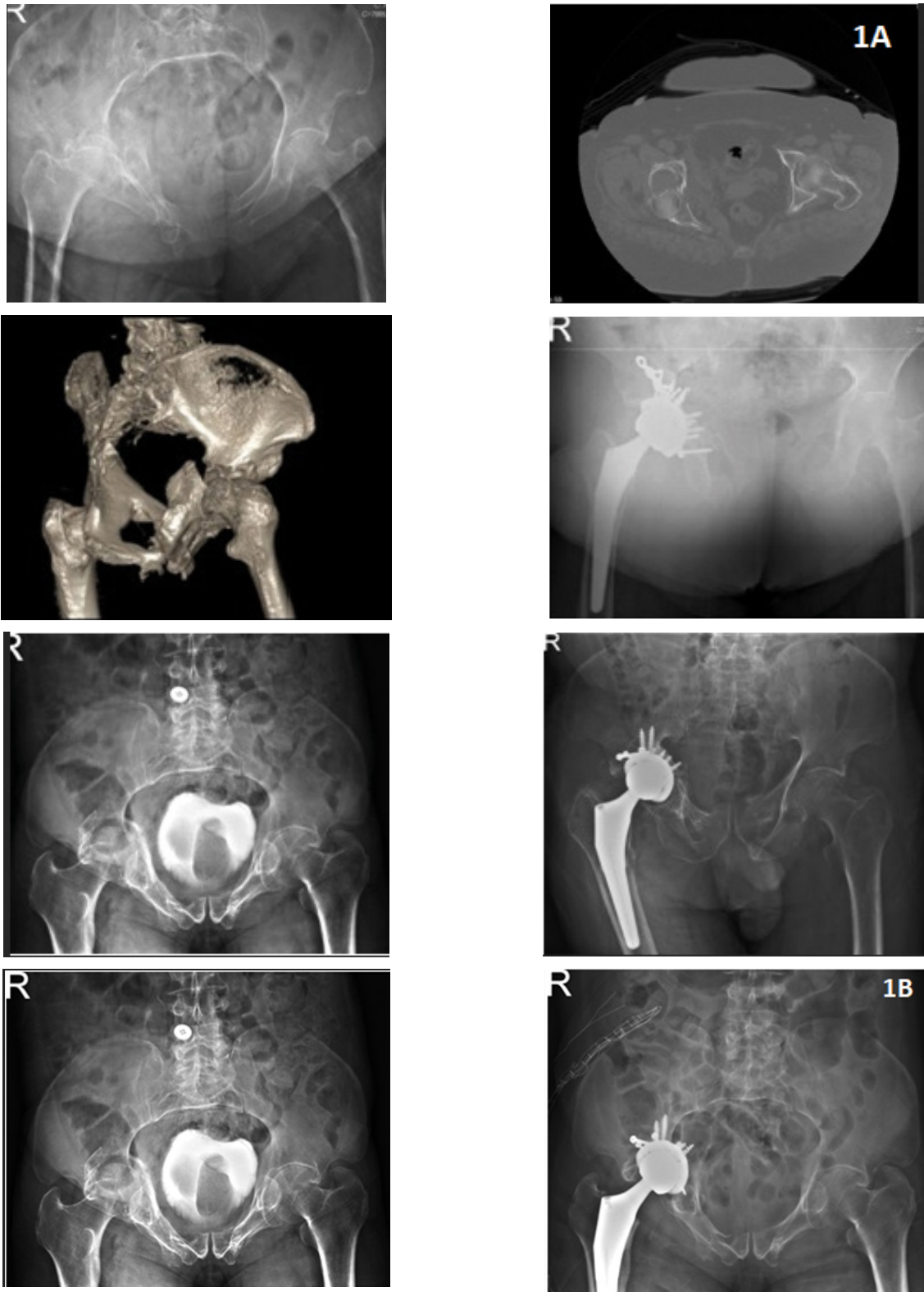


Figure 1A and 1B. Internal fixation and early arthroplasty in a patient with an acetabular fracture with moderate coxarthrosis

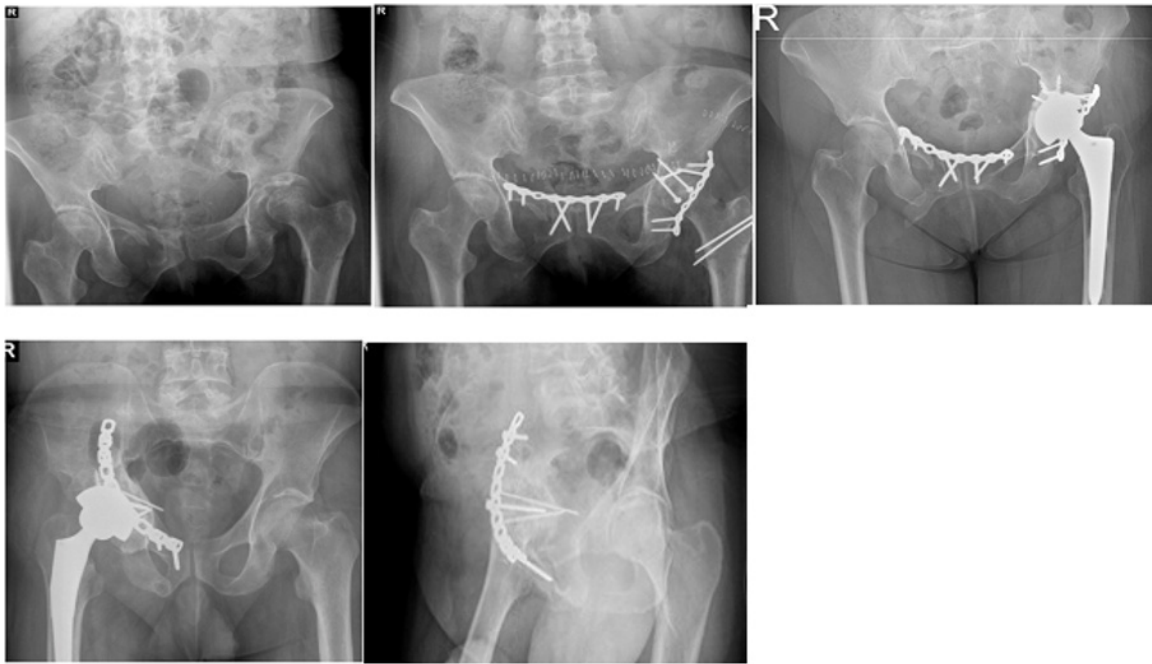


Figure 2. Late arthroplasty

The mean follow-up time was 34.54 ± 11.45 months in the early arthroplasty group and 27.20 ± 9.49 months in the late arthroplasty group ($p=0.128$). In the early arthroplasty group, nine of the patients were female and eleven were male. In the late arthroplasty group, nine patients were female and twelve were male. The mean age was 66.40 ± 6.4 in the early arthroplasty group and 63.22 ± 4.5 in the late arthroplasty group.

When the two groups were compared in terms of age, gender, degree of arthrosis, follow-up time, and fracture types, there was no significant difference between them (Tables 1 and 2).

Table 1. Degrees of arthrosis in the patients

	Early arthroplasty	Late arthroplasty
G0	0	0
G1	1	2
G2	10	13
G3	8	6
G4	1	0

Table 2. Preoperative complex fracture classification of patients

	Early arthroplasty	Late arthroplasty
Posterior column. posterior wall	1(%5)	0
Anterior column. posterior column	5(%25)	7(%33.3)
Transverse. Posterior wall	5(%25)	7(%33.3)
T shape	5(%25)	4(%19)
Anterior column. posterior hemitransverse	4(%20)	3(%14.2)

The mean duration of operation was 157.5 ± 17.67 minutes in the early arthroplasty group and 105.33 ± 25.4 minutes in the late arthroplasty group. There was a statistically significant difference between operation times ($p < 0.001$). The

Table 3. Comparison of Harris score, VAS, operation time, age, and follow-up times of both groups

	Early arthroplasty	Late arthroplasty	p
Harris Score	71.60 ± 13.5	61.23 ± 2.6	0.002
VAS	1.7 (1–3)	2.6 (1–5)	0.102
Operation time	157.5 ± 17.67	105.33 ± 25.4	<0.001
Age	66.40 ± 6.4	63.22 ± 4.5	0.121
Follow up time	34.54 ± 11.45	27.20 ± 9.49	0.128
Back to daily life (months)	5.42 ± 1.39	7.23 ± 2.65	0.153

VAS:visual Analogue Scale, p values <0.05 were considered statistically significant.

mean time for returning to daily life was 5.42 ± 1.39 months in the early arthroplasty group and (7.18 ± 2.85) months in the late arthroplasty group ($p=0.153$). The data from three patients in the late arthroplasty group were not included in this analysis, as they were not performing work that requires physical effort. There was no significant difference between the two groups in terms of time to return to daily life and the VAS scale ($p=0.153$, $p=0.102$) (Table 3).

There was a significant difference between Harris hip scores ($p=0.002$). In the early arthroplasty group, one patient had a dislocation, one patient had a pulmonary embolism, and two patients had heterotopic ossification. In the late arthroplasty group, one patient had sciatic symptoms (drop foot), three patients had an infection, and five patients had heterotopic ossification (Table 4).

Table 4. Frequency of complications seen in both groups

	Early arthroplasty	Late arthroplasty
Postoperative dislocation	1	0
Loosening	0	1
Pulmonary embolism	1	0
Sciatic injury	0	1
Infection	0	3
Heterotopic ossification	2	5

DISCUSSION

Treatment principles in complex acetabular fractures with coxarthrosis vary according to the fracture type, age, and osteoporosis. There are studies in the literature on internal fixation and arthroplasty related to acetabular fracture. However, there is no study comparing the results of early and late arthroplasty on arthrosis in these fractures. In this study, we evaluated the outcomes of patients who had complex acetabular fractures with arthrosis, who underwent either early or late arthroplasty. According to our study, clinical results in patients who underwent early arthroplasty were statistically better than those in the late arthroplasty group. In our opinion, the reason for this may be the further progression of arthrosis due to trauma in the late arthroplasty group, the fact that the patients have had two operations, and the negative effects of complications due to these operations. Alongside the literature reviews, we aimed to support this hypothesis below.

There are many studies in the literature showing that arthrosis increases in patients who have undergone primary internal fixation after acetabular trauma. In a study of 79 cases published by Mesbahi et al, it was reported that 60.8%

of osteoarthritis cases developed after surgery (7). In 2019, Busch et al. compared the rates of arthrosis in patients with simple and complex acetabular fractures, reporting that arthrosis developed in 72% of complex fractures and 50% of simple fractures (11). While the risk of developing coxarthrosis is 13% in fractures with a fracture displacement less than 2 mm, this rate reaches 44% in patients with a fracture displacement of more than 2 mm (12). Letournel reported that severe osteoarthritis and avascular necrosis of the femoral head can develop as a result of internal fixation (5). One of the reasons for the poor clinical outcomes of patients who underwent late arthroplasty may be the further progression of arthrosis as a result of trauma.

Early fixation was found to have high complication rates in patient's with moderate to advanced coxarthrosis pre-fracture, femoral neck fracture, osteoporosis, and multiple comminuted fractures. Also, studies have reported that non-anatomical acetabular reduction and acetabular roof incompatibility after primary fixation have similarly poor results and that arthroplasty should be performed in the early period in complex acetabulum fractures (12-20). Sermon reported that the Harris Hip score results were satisfactory in patients who underwent primary arthroplasty after acetabulum fracture (19). As stated in the literature, unsatisfactory clinical results of primary internal fixation in complex acetabular fractures and satisfactory results of early arthroplasty can be preferred in these cases of early arthroplasty with internal fixation.

The risk of complications such as ossification, infection, fibrotic tissue and adhesions is higher in patients who undergo delayed arthroplasty compared to the early arthroplasty group. This is because the patients in this group had two operations. These complications may cause contracture development, limitation of movement and muscle weakness, and may adversely affect the patient's clinical outcomes. One of the complications that develops after acetabular fracture is heterotopic ossification, with many studies reporting this complication. Giannoudis et al. reported 25.6%, Stibolt et al. reported a 28–63% incidence, and Sermon et al. reported 28% in the early period and 41% in the late period (12,13,18). In their study, Mears et al. reported that, when hip arthroplasty is applied to patients whose initial treatment is fixation, complications such as an extra scar, heterotopic ossification development, soft tissue damage, and infection due to impaired blood supply of the acetabulum may develop, and these results will adversely affect the patient's clinical outcomes (10). In our study, the heterotopic ossification rate in patients who underwent late arthroplasty was % 23.80, whereas it was %10 in the early arthroplasty group. While no infection was observed in any patient in the early arthroplasty group, infection was observed in three (%14.2) patients in the late arthroplasty group.

Early loosening and dislocation of arthroplasty are important complications (18). Herscovici et al. reported that five of 22 patients who underwent arthroplasty due to acetabular fracture had loosening and recurrent dislocation, and

therefore revision surgery was performed (17). In our study, component loosening was observed in one patient in the late arthroplasty group. We attributed this to the fact that the acetabulum was excessively sclerosed, the vessel was placed and osteointegration was not sufficiently reached. Recurrent dislocation was also observed in one (5%) patient in the early arthroplasty group. Closed reduction was performed under anaesthesia three times in this patient. No re-dislocation was observed in the 21st-month follow-up. In our study, heterotopic ossification developed in five (23.8%) of the patients who underwent late arthroplasty and in two (10%) of the patients who underwent early arthroplasty, in parallel with the literature.

Carol et al. reported that there was no statistically significant relationship between the outcomes of patients who underwent early arthroplasty and the type of fracture, patient age, and fixation type (16). In our study, there was no statistically significant difference between the two groups in terms of fracture type, patient age, and gender.

In conclusion, arthrosis increases further after primary internal fixation of complex acetabular fractures in patients undergoing late arthroplasty. Progression of arthrosis may negatively affect the clinical outcome of late arthroplasty. Since the patients undergoing late arthroplasty have two operations, the consequent increase in complications may adversely affect the clinical outcome. The fact that acetabulum reduction is relatively more difficult in complex fractures with primary internal fixation may lead to an inadequate and incorrect reduction and deterioration of the anatomical structure of the acetabular roof. This result may adversely affect the clinical outcome of late arthroplasty. According to our study, the first choice in these cases should be early arthroplasty with internal fixation, due to these factors and the results of arthroplasty applied in the early period. We believe that performing early arthroplasty will shorten the return to daily life, eliminate the need for a second surgery, and reduce the risk of complications and costs.

However, this study has some limitations. The sample size was not high, the post-operative physical therapy was not performed by us, we were unable to determine how much arthrosis progressed after the primary fixation applied to the patients with coxarthrosis, and we could not statistically evaluate the osteoporosis seen in the patients. Both the early and late arthroplasty groups should be investigated in more detail in further studies with more cases. The clinical and functional results of arthroplasty applied in the early period in complex acetabular fractures with coxarthrosis are more satisfactory than in the late period. In complex acetabular fractures, arthroplasty should be performed early, with internal fixation.

Conflict of Interest and Financial Status: Our study has not been financed by an institution and institution. In this study, there is no conflict of interest among the authors on any subject.

Ethical Approval: This study was approved by the Medical Faculty Ethics Committee (2018/1299).

Research Contribution Rate Statement Summary: The authors declare that, they have contributed equally to the manuscript

REFERENCES

- Laird A, Keating JF. Acetabular Fractures: A 16-Year prospective epidemiological study. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87(7):969-973.
- Saterbak AM, Marsh JL, Nepola JV, Brandser EA, Turbett T. Clinical failure after posterior wall acetabular fractures: The influence of initial fracture patterns. *J Orthop Trauma* 2000;14(4):230-237.
- Chen HW, Zhao GS. Surgical treatment of acetabular posterior wall fractures. *Zhonggongguo Gu Shang* 2008;21(9):674-675.
- Tannast M, Najibi S, Matta JM. Two to twenty-year survivorship of the hip in 810 patients with operatively treated acetabular fractures. *J Bone Joint Surg Am* 2012; 94(17):1559-1567.
- Letournel E. Acetabulum fractures: Classification and management. *Clinic Orthop Relat Res* 1980;151(Sept):81-106.
- Frietman B, Biert J, Edwards MJR. Patient-reported outcome measures after surgery for an acetabular fracture. *Bone Joint J.* 2018;100(5):640-645.
- Mesbahi SAR, Ghaemmaghami A, Ghaemmaghami S, Farhadi P. Outcome after surgical management of acetabular fractures: A 7-year experience. *Bull Emerg Trauma* 2018;6(1):37-44.
- Negrin LL, Seligson D. Results of 167 consecutive cases of acetabular fractures using the Kocher-Langenbeck approach: A case series. *J Orthop Surg Res.* 2017;12(1):66.
- Isaacson MJ, Taylor BC, French BG, Poka A. Treatment of acetabulum fractures through the modified stoppa approach: Strategies and outcomes. *Clinic Orthop Rel Res.* 2014;472(11):3345-3352.
- Mears DC and Velyvis JH. Primary total hip arthroplasty after acetabular fracture. *Instr Course Lect.* 2001;50:335-354.
- Busch A, Stöckle U, Schreiner A, de Zwart P, Schäffler A and Ochs BG. Total hip arthroplasty following acetabular fracture: a clinical and radiographic outcome analysis of 67 patients. *Arch Orthop Trauma Surg* 2020;140(3):331-341.
- Giannoudis PV, Grotz MRW, Papakostidis C, Dinopoulos H. Operative treatment of displaced fractures of the acetabulum. A Meta-Analysis. *J Bone Joint Surg* 2005;87(1):2-9.
- Stibolt RD Jr, Harshadkumar AP, Huntley SR, Lehtonen EJ, Shah AB, Naranje SM. Total hip arthroplasty for posttraumatic osteoarthritis following acetabular fracture: A systematic review of characteristics, outcomes, and complications. *Chine J Traumatol.* 2018;21(3):176-181.
- Enocson A, Blomfeldt R. Acetabular fractures in the elderly treated with a primary burch-schneider reinforcement ring, autologous bone graft, and a total hip arthroplasty: A Prospective Study with a 4-year follow-up. *J Orthop Trauma* 2014;28(6):330-337.
- Resch H, Krappinger D, Moroder P, Auffarth A, Blauth M, Becker J. treatment of acetabular fractures in older patients-introduction of a new implant for primary total hip arthroplasty. *Archiv Orthop Trauma Surg.* 2017;137(4):549-556.
- Carol L, Caron J, Schmidt AH, Torchia M, Templeman D. Functional outcomes after total hip arthroplasty for the acute management of acetabular fractures: 1- to 14-Year Follow-Up. *J Orthop Trauma.* 2015;29(3):151-159.

17. Herscovici D Jr, Lindvall E, Bolhofner B, Scaduto JM. The combined hip procedure: open reduction internal fixation combined with total hip arthroplasty for the management of acetabular fractures in the elderly. *J Orthop Trauma*. 2010;24(5):291-296.
18. Sermon A, Broos P, Vanderschot P. Total hip replacement for acetabular fractures. Results in 121 patients operated between 1983 and 2003. *Injury*. 2008;39(8):914-921.
19. Matta JM. Fractures of the acetabulum: accuracy of reduction and clinical results in patients managed operatively within three weeks after the injury. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78(11):1632-1645.
20. Mouhsine E, Garofalo R, Borens O, Fischer JF, Crevoisier X, Pellet S et al. Acute total hip arthroplasty for acetabular fractures in the elderly: 11 patients followed for 2 years. *Acta Orthop Scand*. 2002;73(6):615-618.

İzole Pons İnfarktlarının Topografik Lokalizasyonu

The Topographical Localization of The Isolated Pontine Infarcts

Eylem Özaydın GÖKSU, Sennur Delibaş KATI, Alparslan Melik KAYIKÇI, Fatma GENÇ, Fatma KURTULUŞ

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Antalya, Türkiye

Özet

Amaç: İzole pontin infarktüsü (IPI), diğer beyin bölgelerinin tutulmadığı yaygın bir inme lokalizasyonudur.

Gereç ve Yöntemler: 1 Ağustos 2019- 1 Mart 2020 tarihleri arasında Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi nöroloji kliniğinde hospitalize edilen hastalar retrospektif olarak incelendi. Pons arterlerinin sulama alanlarına bağlı olarak, pons infarktleri anteromediyal, anterolateral, tegmental, bilateral ve tek taraflı çoklu pons infarktleri olmak üzere 5 alt tipe ayrıldı. Pons infarktleri ayrıca üst, orta veya alt bölüm olacak şekilde segmental lokalizasyonuna ayrıldı. Hastaların tüm demografik özellikleri kayıt edildi.

Bulgular: Geriye dönük olarak incelenen 84 hasta içinden kriterlere uygun olan toplam 70 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 64.5 ± 1.19 (min:33 max: 88) idi. Ortalama Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Ölçeği (NIHSS) 3.98 ± 2.8 ve hastaların %70'i erkekti. Risk faktörleri değerlendirildiğinde ilk sırada %78.6 oranında hipertansiyon vardı. İnfarkt lokalizasyonuna göre infarktler; 38 hasta anteromedial (%54.3), 13 hasta anterolateral (%18.6), 11 hastada tegmental (%15.7), 7 hastada unilateral multiple (%10) ve 1 hastada bilateral (%1.4) bölgede gözlemlendi. İnfarktın en sık segmental yerleşimi 31 hasta ile orta ponsta (%44.3) idi.

Sonuç: Çalışmamızda; 5 farklı anatomik bölgeye göre ayrılan izole pons infarktleri en sık anteromedial bölgede (%54.3) gözlenmiş ve eşlik eden en yaygın vasküler risk faktörünün hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HPL) ve diyabetes mellitus (DM) olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: İnme, Pons infarktı, Lokalizasyon

Abstract

Objective: Isolated pontine infarcts (IPI) are seen commonly and known to be without any other cerebral infarcts.

Material and methods: The patients who are hospitalized between August 1 2019- March 1 2020 in Antalya Education and Research Hospital with isolated pontine infarcts (IPI) were analyzed retrospectively. Depending on the distribution area of the pons arteries, pons infarcts are divided into 5 subtypes: anteromedial, anterolateral, tegmental, bilateral and unilateral multiple pons infarcts. The infarcts are also determined segmentally: upper, middle and lower.

Results: 70 patients out of 80 are included in this study. The mean age is 64.5 ± 1.19 (min:33 max: 88). The mean NIHSS is 3.98 ± 2.8 . 70% of the patients are male. The most common risk factor is hypertension (78.6%). 38 patients has anteromedial IPI (54.3%), 13 patients has anterolateral IPI (18.6%), 11 patients has tegmental IPI (15.7%), 7 patients has unilaterally multifocal IPI (10%) and 1 patient has bilateral IPI(1.4%). The most common segmental location is found to be in middle pons (44.3%) while 25 of them in the lower pons (35.9%) and 14 of them in the upper pons (20%).

Conclusion: We found out anteromedial infarcts are the most common localization in this study (54.3%). The most common risk factors are found to be HT, HPL and DM.

Key words: Pontine infarct, Stroke, Localization

Yazışma Adresi: Eylem Özaydın GÖKSU, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Antalya, Türkiye

Telefon: 5054691758, **Mail:** eylemozaydin@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla) : 0000-0001-8851-3094, 0000-0002-7174-3077, 0000-0002-2955-9890, 0000-0002-6062-3694, 0000-0002-8772-6087

Geliş Tarihi: 11.08.2020

Kabul Tarihi: 28.09.2021

DOI: 10.17517/ksutfd.779050

GİRİŞ

İzole pons infarktı, çeşitli klinik semptom ve bulgulara yol açan yaygın bir inme türüdür (1). Pons infarktları tüm iskemik inmelerin yaklaşık %7'sini ve vertebrobaziler sistem infarktlarının yaklaşık %15'ini oluşturur (2). Tek taraflı pontin infarktları genellikle saf motor inme, ataksik hemiparezi veya dizartri-beceriksiz el dahil laküner sendromlarla kendini gösterir (3-5). Diğer beyin bölgelerindeki infarktların varlığına göre: izole ve izole olmayan pons infarktları olmak üzere 2 çeşit pons infarktı vardır.

Dejerine tarafından pons infarktlarının ilk sınıflandırılmasından bu yana kaudal, rostral ve tegmental pons infarktlarının klinik paternleri tanımlanmıştır. Ponsun arter bölgeleri ilk olarak Duret ve Stopford tarafından incelenmiştir ve yirmi yıl sonra, Foix ve Hillemand ilk kez paramedian, tegmental ve lateral pons infarktlarının yeni bir sınıflandırmasını önermiştir. Bilateral pons infarktları Lhermitte ve Trelles tarafından tanımlanmıştır (4,6). 1960'lı yıllarda Miller Fisher (7) saf motor hemiparezi, dizartri-sakar el, ataksik hemiparezi ve krural parezi ile birlikte aynı taraf ataksi dahil izole pons infarktlarının klinik sendromlarını tanımlamıştır. Kim ve ark. (3) ve Bassetti ve ark. (4) manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile kanıtlanmış izole pons infarktı ile sırasıyla 37 ve 36 hastayı incelemiş ve üç ana klinik tablo, ventral, ventrolateral ve tegmental pons sendromlarını tanımlamıştır.

Biz de bu çalışmamızda kliniğimize başvuran izole pons infarktlı hastalarda risk faktörleri ve radyolojik bulguları değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

1 Ağustos 2019- 1 Mart 2020 tarihleri arasında Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi nöroloji kliniğinde hospitalize edilen hastalar retrospektif olarak incelendi. Yerel etik kurul tarafından onam alınan (Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulu karar no:4/6) çalışmada; izole pons infarktı, difüzyon ağırlıklı görüntülerde (DAG) ilgili lezyonlarla ve pons dışında eşzamanlı infarkt olmadan fokal nörolojik defisit olarak tanımlandı.

Bu hastalardan demografik özellikler, vasküler risk faktörleri, klinik, laboratuvar ve nöroradyolojik veriler toplandı. Vasküler risk faktörleri için; bilinen hipertansiyon öyküsü

(HT) veya gözlenen arteriyel kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg olması durumunda hipertansif olduğu, bilinen diyabetes mellitus (DM) öyküsü veya açlık kan şekeri ≥ 126 mg/dl veya glikolize hemoglobinin ≥ 6.4 olması durumunda diyabet olduğu, önceden herhangi bir lipit düşürücü ilaç kullanımı veya açlık toplam kolesterol ≥ 200 mg/dl, düşük yoğunluklu protein (LDL) ≥ 130 mg /dl ve/veya trigliserit (TG) ≥ 180 mg/dl düzeylerinden en az birinin olması durumunda hiperlipidemik olduğu kabul edildi. Koroner arter hastalığı (KAH), sigara kullanımı ve önceki inme öyküsü ile ilgili veriler hastaların tıbbi kayıtlarından elde edildi.

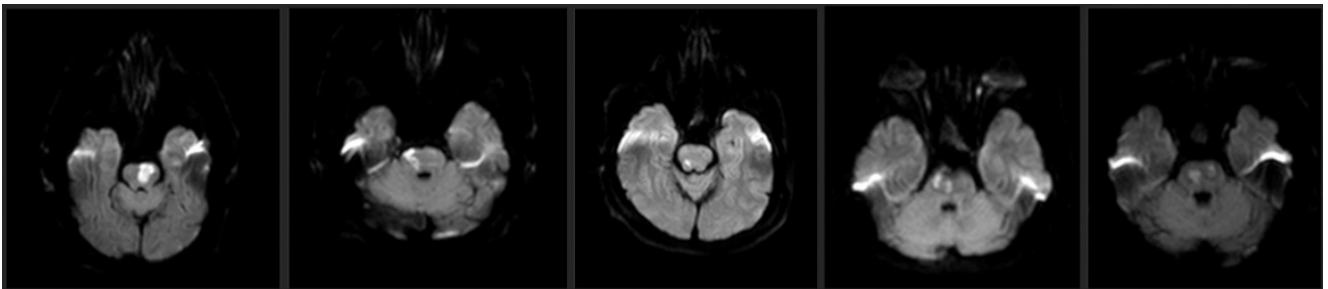
Tüm hastalara beyin MRG yapıldı. Tüm hastaların elektrokardiyografisi (EKG), transtorasik ekokardiyografi (TTE) bulguları incelendi. İnme sonrası etyolojiye yönelik yapılmış (ilk 3 ay içinde) olan 24 saatlik Holter elektrokardiyografi bulguları ve diğer araştırmaları içeren (örn: bilgisayarlı tomografik anjiyografi-BTA, manyetik rezonans anjiyografi-MRA) etiyolojik çalışmalar kayıt edildi. İnfarkt ve BTA görüntülemeleri bu konuda uzman bir nöroloji hekimi tarafından değerlendirildi. İnfarkt yerine göre tüm hastalar etiyolojik alt tiplere ayrıldı. İnme etyolojisi 1993 yılında TOAST "Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment" çalışmasında kullanılan sınıflandırma kriterleri kullanılarak sınıflandırıldı (8).

Kumral ve ark'nın (9) belirlediği şekilde pons arterlerinin sulama alanlarına bağlı olarak, pons infarktları antero-mediyal, anterolateral, tegmental, bilateral ve tek taraflı çoklu pons infarktları olmak üzere 5 alt tipe ayrıldı (**Şekil 1**). Pons infarktları ayrıca üst, orta veya alt bölüm olacak şekilde segmental lokalizasyona da ayrıldı.

İnme şiddetini değerlendirmek için Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Ölçeği (NIHSS) kullanıldı ve acil servise ilk başvuru sırasında kaydedildi. NIHSS <6 ise hafif, NIHSS ≥ 6 ise şiddetli inme olarak kabul edildi. Klinik prezantasyonun ilk 5 gününde NIHSS skoru ≥ 2 artan hastalar ilerleyici motor defisit (İD) olarak tanımlandı (10). İD'si olan hastalar kayıt edildi.

İstatistiksel değerlendirme

Çalışmaya alınan hastalardan elde edilen veriler SPSS 16.0 programına yüklendi. Demografik veriler ile ilgili sıklık analizleri yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov) değerlendirildi. Sürekli değişkenler için orta-



Şekil 1: Pons infarktlarının topografik lokalizasyonu

lama ve standart sapma, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve **çeyrekler arası aralık** ve ordinal değişkenler için frekans hesaplandı. Sıklık ifade eden veriler yüzde olarak belirtildi.

BULGULAR

Geriye dönük olarak incelenen 84 hasta içinden kriterlere uygun olan toplam 70 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 64.5 ± 1.19 (min:33 max: 88) idi. Ortalama NIHSS'u 3.98 ± 2.8 ve hastaların %70'i erkekti. Risk faktörleri değerlendirildiğinde ilk sırada %78.6 oranıyla HT vardı. Sırasıyla HPL (%74.3), DM (%61.4), koroner arter hastalığı (KAH) (%30), geçirilmiş serebrovasküler hastalık (SVH) (%25.7), kompanse böbrek yetmezliği (KBY) (%21.4), sigara (%15.7), periferik arter hastalığı (PAH) (%1.4) gelmekteydi. İnfarkt öncesi herhangi bir antiplatelet kullanan hasta oranı %42.9, statin kullanan hasta oranı %15.7 idi. TOAST'a göre sınıflandırıldığında 27 hastada kriptojenik iskemik inme (%38.6), 10 hastada büyük damara bağlı iskemik inme (%14.3), 27 hastada küçük damar hastalığı (lakün) (%38.6), 4 hastada kardiyembolik inme (%5.7) ve 2 hastada diğer nedenlere bağlı (%2.9) iskemik inme saptandı. İnfarkt lokalizasyonuna göre; 38 hasta anteromedial (%54.3), 13 hasta anterolateral (%18.6), 11 hastada tegmental (%15.7), 7 hastada unilateral multiple (%10) ve 1 hastada bilateral (%1.4) gözlemlendi. İnfarktın en sık segmental yerleşimi 31 hasta ile orta ponsta (%44.3) idi (25 hasta alt pons (%35.9) ve 14 hasta üst ponsta (%20)). İnfarkt lokalizasyonuna göre etyolojik nedenler **Tablo 1**'de gösterilmiştir. 70 hastanın 13'ünde kötüleşme gözlemlendi (%18.5).

Tablo 1. Pons infarktlarının segmental yerleşimine göre infarktın etyolojik nedenleri

	Üst	Orta	Alt	Toplam
Kriptojenik inme	5	10	12	27
Kardiyembolik inme	0	4	0	4
Büyük damara bağlı inme	5	2	3	10
Küçük damara bağlı inme (lakün)	4	13	10	27
Diğer nedenlere bağlı inme	0	2	0	2

TARTIŞMA

Çalışmamızda; 5 farklı anatomik paterne göre ayrılan izole pons infarktları en sık anteromedial bölge de (%54.3) gözlenmiş ve eşlik eden en yaygın vasküler risk faktörünün HT, HPL ve DM olduğu tespit edilmiştir.

İzole pons infarktı, çeşitli klinik semptom ve bulgulara yol açan yaygın bir inme türüdür (1). Daha önce yapılan çalışmalarda pons infarktlarında maksimum infarktüs boyutundaki parametrelerin erken nörolojik kötüleşme ile ilişkili olduğunu göstermiş ve bu durumun akut pons infarktının infarkt lezyonunun kapsamı ile potansiyel patogenezi ile

ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (11). Alt pons infarktlarında yer alan iskemik lezyonların, üst ve orta pons ile karşılaştırıldığında ilerleme eğiliminde olduğunu göstermekle birlikte (12), semptomların kötüleşmesinin iskemik lezyonların hem yatay hem de dikey yöndeki lokalizasyonu ile ilişkili olmadığını gösteren çalışmalar da yer almaktadır (11). Şimdiye kadar birçok kez pons infarktları ile ilgili sınıflama yapılmış, sınıflamalara göre infarkt lokalizasyon sıklığı altgrup analizlerde gösterilmiştir. Baran ve ark.'nın (13) yaptıkları bir çalışmada pons infarktları içinde en sık anterolateral bölge de infarktlar gösterilmiş olmasına rağmen, bizim çalışmamızda infarkt lokalizasyon sıklığımız 2002'de yapılan Kumral ve ark.'nın (9) 150 vakalık çalışma ile benzer olarak en sık anteromedial bölgede saptanmıştır.

Pons infarktlarında eşlik eden en fazla vasküler risk faktörleri arasında daha önce yapılan çalışmalara benzer olarak HT, HPL ve DM (1,9,14,15) tespit edilmiştir.

İskemik pons infarktları çoğunlukla basiler arterin (BA) stenozu veya tıkanması ve özellikle BA dallarının aterosklerozu (%39), ayrıca küçük damar hastalığı (%21) ve daha büyük arteriyel (vertebrobaziler) hastalık (%18) nedeniyle gelişir (16). Hastalar TOAST inme etyolojisine göre sınıflandırıldığında Baran ve ark.'nın (13) yaptıkları çalışmadan farklı olarak çalışmamızda en sık lakuner ve kriptojenik iskemik inme gözlenmiştir. Bu durumu etyolojiye yönelik yeterli tetkikleri olmayan hastaların da kriptojenik iskemik inme olarak sınıflandırmamıza bağladık. Tüm pons iskemik inmelerinin sadece %8'i kardiyembolizmden kaynaklanmaktadır, çünkü genellikle ponsta emboli daha distale yerleşir (9). Bizim çalışmamızda da bu oran %5.7 olarak saptandı. Daha önce yapılan bir çalışmada iskemik beyin sapı infarktlarında diğer nedenlere bağlı iskemik inme %3 oranında gözlenmiş, 7 diseksiyon hastasının 2'inde pons anterolateral ve anteromedial bölgede infarkt gösterilmiştir (13). Bizim çalışmamızda diğer nedenlere bağlı iskemik inme 2 hastada (%2.9) vardı. 2 hasta da diseksiyona bağlı iskemik inme geçirmişti ve 2 hastanın da infarkt lokalizasyonu unilateral multiple pons infarktıydı.

Önceki çalışmalarda ilerleyici motor defisit gösteren hastalarda alt pons infarktları daha fazla gösterilmiş olsa da izole pons infarktları en sık orta ponsta gözlenmiştir (17). Bizim çalışmamızda da nörolojik defisit ile ilişkisine bakılmaksızın infarkt en sık orta ponsta idi.

Nörolojik semptomların kötüleşmesini yansıtan İD, akut pontin infarktlı vakalarda nispeten yaygındır ve İD için tanı ölçütlerine ve semptomların başlamasından önceki zaman aralığına bağlı olarak farklı raporlara göre %14 ila %35 arasında değişmektedir (4,18). Gökçel ve ark. (19) tarafından yapılan çalışmaya benzer şekilde çalışmamızda, izole pons infarktı geçiren hastaların %18.5'inde İD gözlemlendi.

Çalışmamız tek merkezli ve retrospektif dizayn edilen bir çalışmadır. Hasta sayımızın yeterli olmasına karşın etyolojiye yönelik vasküler görüntüleme (BTA veya MRA) veya 24 saatlik holter monitorizasyon gibi ek incelemeler tüm hastalara yapılmamıştır. Bu nedenle tüm hastalar büyük arter

hastalığı (BAH), basiller arter dal hastalığı (BADH), küçük damar hastalığı (KDH) olmak üzere etyolojik olarak 3 alt gruba ayrılamamıştır. 70 hastanın 13'ünde İD gözlenmesine rağmen etyolojik nedenlere yönelik ileri tetkikler yeterli olmadığı için İD gözlenmeyen ve gözlenen hastalar arasında karşılaştırma yapılamamıştır.

İnmede, risk faktörlerinin ve infarkt lokalizasyonunun belirlenmesi ve etiyolojik parametrelerin tahmini, sağ kalım oranlarının ve terapötik yaklaşımların iyileştirilmesine yardımcı olabilir. Topografik konum, pons infarktının olası mekanizmasını göstermektedir (20).

Biz bu çalışmamızda pons infarktlarının en sık anteromedial bölgede yerleştiğini göstermiş olsak da var olan topografik yerleşimle İD'nin, sağkalım ve tedaviye yaklaşımının değerlendirilmesi açısından daha fazla sayıda hastayı içeren prospektif, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı: Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Ju Y, Hussain M, Asmaro K, Zhao X, Liu L, Li J et al. Clinical and imaging characteristics of isolated pontine infarcts: a one-year follow-up study. *Neurological Research* 2013;35(5):498-504.
- Saia V, Pantoni L. Progressive stroke in pontine infarction. *Acta Neurol Scand* 2009;120:213-215.
- Kim JS, Lee JH, Im JH, Lee MC. Syndromes of pontine base infarction: a clinical-radiological correlation study. *Stroke* 1995;26:950-955.
- Bassetti C, Bogousslavsky J, Barth A, Regli F. Isolated infarcts of the pons. *Neurology* 1996;46:165-175.
- Kim JS, Cho KH, Kang DW, Kwon SU, Suh DC. Basilar artery atherosclerotic disease is related to subacute lesion volume increase in pontine base infarction. *Acta Neurol Scand* 2009;120:88-93.
- Stopford JSB. Arteries of pons and medulla oblongata. *J Anat Physiol* 1916 50:255-280.
- Fisher CM. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol* 1968;12(1):1-15.
- Goldstein LB, Jones MR, Matchar D, Edwards LJ, Hoff J, Chilukuri V et al. Improving the reliability of stroke subgroup classification using Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) criteria. *Stroke* 2001;32:1091-1098.
- Kumral E, Bayulkem G, Evyapan D. Clinical spectrum of pontine infarction. Clinical-MRI correlations. *J Neurol* 2002;249(12):1659-1670.
- Kumar AD, Boehme AK, Siegler JE, Gillette M, Albright KC, Martin-Schild S. Leukocytosis in patients with neurologic deterioration after acute ischemic stroke is associated with poor outcomes. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2013;22(7):111-117.
- Li H, Dai Y, Wu H, Luo L, Wei L, Zhou L et al. Predictors of Early Neurologic Deterioration in Acute Pontine Infarction. *Stroke*. 2020 Feb;51(2):637-640.
- Oh S, Bang OY, Chung CS, Lee KH, Chang WH, Kim GM. Topographic location of acute pontine infarction is associated with the development of progressive motor deficits. *Stroke*. 2012;43:708-713.
- Baran G, Gultekin YO, Baran O, Deniz C, Katar S, Yildiz GB, Asil T. Association between etiology and lesion site in ischemic brainstem infarcts: a retrospective observational study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018; 14:757-766.
- Kataoka S, Hori A, Shirakawa T, Hirose G. Paramedian Pontine Infarction: Neurological/Topographical Correlation. *Stroke* 1997;28:809-815.
- Kobayashi, J, Ohara, T, Minematsu K, Nagatsuka K, Toyoda K. Etiological mechanisms of isolated pontine infarcts based on arterial territory involvement. *Journal of the Neurological Sciences* 2014;339(1-2):113-117.
- Caplan LR, Wityk RJ, Glass TA, Tapia J, Pazdera L, Chang HM et al. New England medical center posterior circulation registry. *Ann Neurol* 2004 Sep;56:3,389-98.
- Huang R, Zhang X, Chen W, Lin J, Chai Z, Yi X. Stroke subtypes and topographic locations associated with neurological deterioration in acute isolated pontine infarction. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2016;25(1):206-213.
- Vemmos KN, Spengos K, Tsivgoulis G, Manios E, Zis V, Vassilopoulos D. Aetiopathogenesis and long-term outcome of isolated pontine infarcts. *J Neurol* 2005;252:212-217.
- Gökçal E, Niftaliyev E, Baran G, Deniz Ç, Asil T. Progressive deficit in isolated pontine infarction: the association with etiological subtype, lesion topography and outcome. *Acta Neurol Belg* 2017;117(3):649-654.
- Huang J, Qiu Z, Zhou P, Li J, Chen Y, Huang R et al. Topographic location of unisolated pontine infarction. *BMC Neurology* 2019 Aug 5;19(1):186.

Neovasküler Glokomda İntravitreal Bevacizumabın Etkinliği ve Güvenilirliği

The Effectiveness and Reliability of Intravitreal Bevacizumab in Neovascular Glaucoma

Sebile Üstün ÇOMÇALI, Mehmet ÖNEN, Özlem Evren KEMER, Zeliha YAZAR

Ankara Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Neovasküler Glokomlu olgularda intravitreal bevacizumabın etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Kliniğimizde neovasküler glokom tanısıyla intravitreal bevacizumab uygulanan ve en az 4 ay takip edilen 20 hastanın 23 gözü retrospektif olarak değerlendirildi. Enjeksiyon öncesinde ve sonrasında ön segment renkli resim ve ön segment floresein anjiyografi çekilerek karşılaştırıldı. Enjeksiyon öncesinde maksimum antiglokomatöz medikal tedavi verilen hastalara intravitreal 1.25 mg/0.05 ml bevacizumab uygulandı. Hastalar enjeksiyon sonrası birinci gün, birinci hafta, birinci ayda ve sonrasında aylık kontroller ile takip edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 20 hastanın 8'i kadın, 12'si erkekti. Ortalama yaş 65.13 ± 12.31 (24-87) yılıdır. Ortalama takip süresi 7.44 ± 2.99 (4-10) aydır. Enjeksiyon öncesinde 13 (%56.52) göze panretinal fotokoagülasyon (PRP), 2 (%8.69) göze siklokrioterapi, 1 (%4.34) göze postekvatoryal krioterapi uygulandı. Tüm hastalarda bir ya da iki enjeksiyon sonrasında 24 saat içinde iris ve açı neovaskülarizasyonunda belirgin gerileme tespit edildi. İki (%8.69) gözde 1. haftada, 8 (%34.78) gözde 4-6 hafta içinde olmak üzere 10 (%43.47) gözde tamamen kayboldu.

Sonuç: İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu ön segment neovaskülarizasyonunu geriletmek için etkili bir yöntemdir. Ancak panretinal fotokoagülasyon gibi VEGF salınımını kalıcı olarak inhibe eden yöntemler de tedaviye mutlaka eklenmelidir.

Anahtar kelimeler: Bevacizumab, İntravitreal enjeksiyon, Neovaskülarizasyon, Neovasküler glokom

Abstract

Objective: To evaluate the effectiveness and reliability of intravitreal bevacizumab in patients with neovascular glaucoma.

Material and Methods: Twenty-three eyes of 20 patients who underwent intravitreal bevacizumab for the treatment of neovascular glaucoma in our ophthalmology clinic and were followed for at least 4 months were retrospectively evaluated. Anterior segments were compared using colour image and anterior segment fluorescein angiography before and after injection. Intravitreal bevacizumab of 1.25 mg/0.05 ml was administered to patients who received maximum antiglaucomatous medication prior to the injection. The patients were followed-up on the first day, at the first week, at the first month and then monthly.

Results: Of the 20 patients included in the study, 8 were female and 12 were male. The mean age was 65.13 ± 12.31 (24-87) years. The mean follow-up period was 7.44 ± 2.99 (4-10) months. Prior to the injection, 13 eyes (56.52%) underwent panretinal photocoagulation (PRP); 2 eyes (8.69%) cyclocryotherapy; and 1 eye (4.34%) post-operative cryotherapy. In all patients, significant regression of neovascularization was observed in iris and iridocorneal angle within 24 hours after one or two injections. It totally disappeared in 10 eyes (43.47%), including two eyes (8.69%) within 1 week, 8 eyes (34.78%) within 4-6 weeks.

Conclusion: Intravitreal bevacizumab injection is an effective method for regressing anterior segment neovascularization. However, methods that permanently inhibit VEGF secretion such as panretinal photocoagulation should also be included in the treatment.

Key words: Bevacizumab, Intravitreal injection, Neovascularization, Neovascular glaucoma

Yazışma Adresi: Sebile Üstün ÇOMÇALI, Ankara Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Telefon: 05052538118, **Mail:** sebilecomcali@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0003-0596-1452, 0000-0001-8797-9634, 0000-0001-9480-8470, 0000-0003-1340-543X

Geliş Tarihi: 06.01.2021

Kabul Tarihi: 09.02.2021

DOI: 10.17517/ksutfd.852577

GİRİŞ

Neovasküler Glokom (NVG), retinadaki iskemi sonucu ortaya çıkan vazoproliferatif faktörlerin etkisiyle iris ön yüzünde ve trabeküler ağda anormal yeni damarların oluşumu ile karakterize ciddi bir sekonder glokom tipidir. Aynı zamanda ciddi görme kaybı veya körlükle sonuçlanabilen tedavisi zor bir tablodur (1). NVG, retinal veya oküler iskemi ya da kronik inflamasyona neden olan birçok etkene bağlı olarak gelişebilir. En yaygın nedenleri; diabetik retinopati, iskemik santral retinal ven oklüzyonu ve oküler iskemik sendromdur (2,3). NVG'nin tedavisinde amaç; iskemiye kontrol etmek ve anjiyogenik faktör üretiminin önüne geçmek, vasküler konjesyonu, ağrıyı azaltmak ve aköz hüme yapımını azaltan ilaçlarla göz içi basıncını (GİB) düşürmektir. İris neovaskülarizasyonunun tedavisinde panretinal fotokoagülasyon (PRP) etkili tedavi olmasına rağmen her zaman tam başarı sağlayamamaktadır (4). Anti vasküler endotelial growth faktör (VEGF) tedavi açının açık olduğu olgularda filtrasyonu artırarak, periferik anterior sineşi olan gözlerde ise fibrovasküler dokuyu gerileyerek ve anatomik olarak açının kapanmasını engelleyerek göz içi basıncını düşürmektedir (5,6).

Anti-VEGF ajan olan Bevacizumab (Altuzan, F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel İsviçre) VEGF-A'nın tümünü inhibe eden humanize monoklonal bir ilaçtır (7).

Bu çalışmada NVG'li olgularda intravitreal bevacizumabın etkinliği ve güvenilirliğini araştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada neovasküler glokom tanısıyla intravitreal bevacizumab (İVB) uygulanan ve en az 4 ay takip edilen 20 hastanın 23 gözü retrospektif olarak değerlendirildi. Enjeksiyon öncesinde hastaların demografik özellikleri, sistemik hastalıkları, kullanılan topikal ve sistemik ilaçlar ve ağrı şikayetine varlığı kaydedildi. Tüm olgulardan intravitreal enjeksiyon öncesi imzalı onam formu alındı.

Snellen eşeli ile görme keskinlikleri ölçüldü ve biyomikroskopi ile ön segment muayenesi yapılarak özellikle kornea ödemi, lensin ve pupillanın durumu ve iris neovaskülarizasyonu değerlendirildi. Arka segment muayenesi yapılabilen hastalarda optik disk, retinal patolojiler, retinal lazer fotokoagülasyona ait skarların varlığı, disk ve retinada aktif neovaskülarizasyon varlığı değerlendirildi. Gonyoskopi ile açı muayenesi ve açıda neovaskülarizasyon varlığı değerlendirildi. Göz içi basıncı (GİB) ölçümü Goldmann applanasyon tonometresi ile yapıldı. Enjeksiyon öncesi ve sonrasında renkli resim ve bazı olgularda iris floresein anjiyografisi yapılarak iris neovaskülarizasyonu ve floresein sızıntısı değerlendirildi. Araştırmamız Helsinki deklarasyon ilkelerine uygun olarak yapıldı. Çalışmada her hastadan imzalı onam alındı. Çalışmanın etik onamı Ankara Şehir Hastanesi 1 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan E1/2313 karar numarası ile alınmıştır.

Kontrolsüz sistemik hipertansiyonu olanlar, koroner arter hastalığı ve geçirilmiş serebrovasküler hastalık öyküsü olanlar, kanama bozukluğu olanlar ve antikoagulan ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Intravitreal enjeksiyonlar ameliyathanede steril koşullarda yapıldı. Tüm olgulara enjeksiyon öncesinde GİB'yi düşürmek amacı ile tolere edilebilir maksimum medikal tedavi verildi. GİB düşürülemeyenlerde enjeksiyon sırasında 0.1 cc vitreus aspire edildikten sonra intravitreal 1.25 mg/0.05 ml bevacizumab uygulandı. İlk enjeksiyon sonrası iris neovaskülarizasyonu tekrarlayan olgularda 6 hafta sonrasında ikinci enjeksiyon yapıldı. Hastalar enjeksiyon sonrası birinci gün, birinci hafta, birinci ayda ve sonrasında aylık kontroller ile takip edildi. Kontrol muayenelerinde hastaların şikayetleri sorgulandı. Tam oftalmolojik muayene yapıldı. Görme keskinliği ölçüldü. Biyomikroskopide kornea ödemi olan olgularda ödemin azalıp azalmadığı, iris neovaskülarizasyonunda gerileme olup olmadığı değerlendirilerek ön segment renkli resimleri çekildi. Açıdaki neovaskülarizasyon gonyoskopi ile takip edildi. Göz içi basınçları applanasyon tonometresi ile ölçüldü.

Veriler SPSS 13 programı kullanılarak, farklar t testi ile ilişkiler ise spearman korelasyon testi ile ve tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ile değerlendirildi ve p değeri 0.05'in altında olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

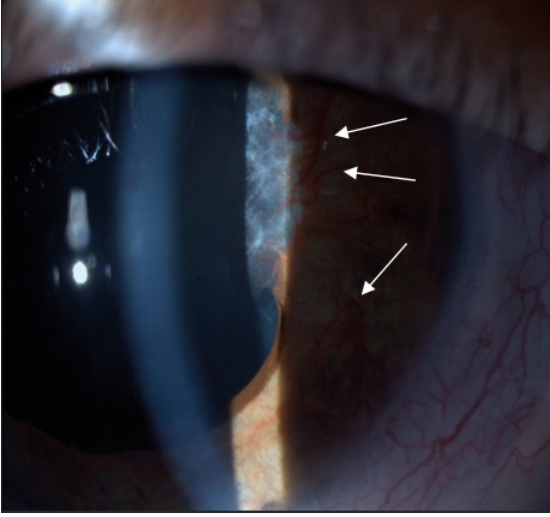
BULGULAR

Çalışmaya alınan 20 hastanın 8'i (%40) kadın, 12'si (%60) erkekti. Ortalama yaş 65.13±12.31 (24-87) yılıdır. On yedi hastanın bir, 3 hastanın iki gözü olmak üzere toplam 23 göze enjeksiyon yapıldı. Ortalama takip süresi 7.44±2.99 (4-10) aydır. Çalışmaya alınan 10 (%50) hastada diabetes mellitus, 6 (%30) hastada sistemik hipertansiyon, 3 (%15) hastada diabetes mellitus ve sistemik hipertansiyon birlikteliği varken, 1 (%5) hastada sistemik hastalık öyküsü yoktu. Çalışma popülasyonunda neovasküler glokoma neden olan hastalıkların dağılımı **Tablo 1**'de görülmektedir.

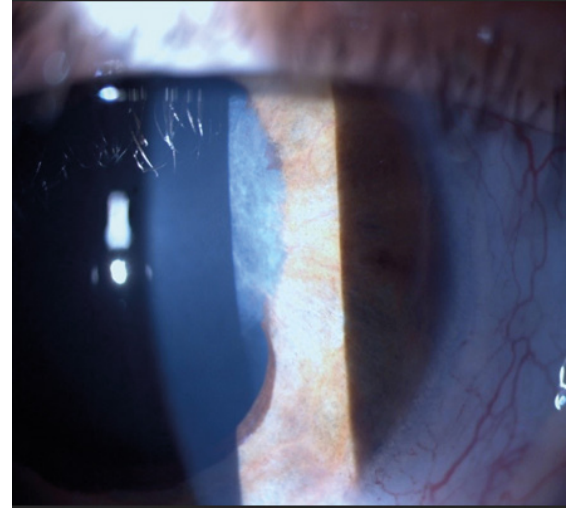
Tablo 1. Neovasküler glokoma neden olan hastalıklar, hastaların enjeksiyon öncesi görme keskinlikleri ve gonyoskopik muayene sonuçları.

	Olgu Sayısı n(%)
Etyolojik Hastalık	
Diabetik Retinopati	14 (60.86)
Santral retinal ven tıkanıklığı	8 (34.78)
Ven Dal Tıkanıklığı	1 (4.34)
Görme keskinliği	
Işık hissi –	13 (56.52)
Işık hissi+/EH	2 (8.69)
20/800-20/1600	4 (17.39)
20/200	2 (8.69)
20/50	1 (4.34)
20/30	1 (4.34)
Gonyoskopik muayene*	
Açık açı	4 (17.39)
Bir kadranda kapalı açı	3 (13.04)
İki kadranda kapalı açı	9 (39.13)
Üç kadranda kapalı açı	2 (8.69)
Dört kadranda kapalı açı	4 (17.39)

* Üç olguda kornea ödeminden dolayı gonyoskopik inceleme yapılamadı.



Resim 1. Enjeksiyon öncesi (ok ile görülen) iris neovaskülarizasyonu



Resim 2. Enjeksiyondan 24 saat sonra (ok ile görülen) iris neovaskülarizasyonunda belirgin gerileme

Enjeksiyon yapılan 17 (%73.91) göz fakik, 5 (%21.73) göz psödo fakik, 1 (%4.34) göz afakikti. 3 gözde psödoeksfoliasyon materyali mevcuttu. Enjeksiyon öncesinde 13 (%56.52) göze panretinal fotokoagülasyon (PRP), 2 (%8.69) göze sikloterapi, 1 (%4.34) göze postekvatoryal krioterapi uygulanmıştı. Enjeksiyon yapılmadan önce tüm gözlerde iris neovaskülarizasyonu, 16 (%69.56) gözde açık neovaskülarizasyon, 12 (%52.17) gözde periferik anterior sineşi (PAS) mevcuttu.

Tüm hastalarda bir ya da iki enjeksiyon sonrasında 24 saat içinde iris ve açı neovaskülarizasyonunda belirgin gerileme tespit edildi ve renkli resim ile belgelendi. İki (%8.69) gözde 1. haftada, 8 (%34.78) gözde 4-6 hafta içinde olmak üzere 10 (%43.47) gözde tamamen kayboldu. On üç (%47.82) gözde iris neovaskülarizasyonu geriledi ancak tümüyle kaybolmadı (**Resim 1-2**).

İki gözde (%8.69) iris neovaskülarizasyonu azaldı ama takiplerde ilk enjeksiyondan 4-6 hafta sonra neovaskülarizasyonun tekrarlaması üzerine ikinci enjeksiyon uygulandı. Olgularımızın birinde de İVB sonrası tedavi uygulanmayan diğer gözde de uygulanan göz kadar olmasa da, iris neovaskülarizasyonunda gerileme tespit edildi. Bir olguya intrakameral 1.25 mg/0.05 ml bevacizumab uygulaması sonrası iris neovaskülarizasyonunda gerileme görülmemesi üzerine 6

hafta sonra ikinci enjeksiyon intravitreal olarak uygulandı. Sonrasında iris neovaskülarizasyonunda belirgin gerileme gözlemlendi.

Enjeksiyon öncesinde ve enjeksiyon sonrasında iris floresin anjiyografisi çekilen gözlerde enjeksiyondan önce iris damarlarından belirgin sızıntı görülürken, sonrasında sızıntıda önemli ölçüde azalma görüldü (**Resim 3**).

Hastaların enjeksiyon öncesi açı muayeneleri ve görme keskinlikleri tablo 1 de izlenmektedir. Enjeksiyon sonrası tüm olgularda görme keskinliğinde değişme olmamıştır. Görme keskinliğinin derecesi ile enjeksiyon sonrası GİB düşüşü arasında istatistiksel olarak bir ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$).

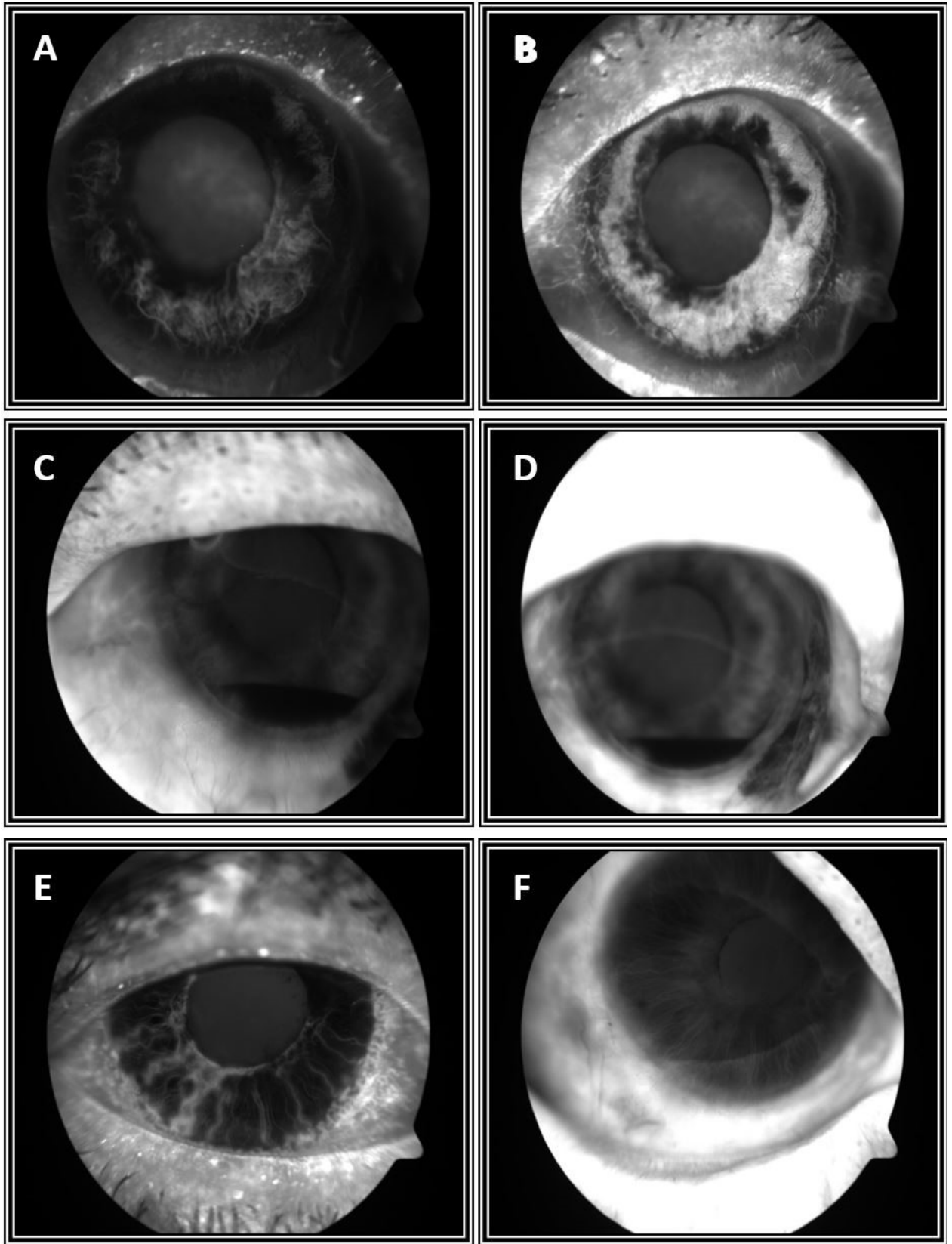
Enjeksiyon sonrası GİB enjeksiyon öncesi ile karşılaştırıldığında, 1. hafta, 1. ay ve 4. ayda istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı ($p<0.05$). Takipteki diğer sürelerde GİB'de istatistiksel olarak anlamlı düşüş olmadı ($p>0.05$). 10. ayda takip edilen 13 gözün 8 (%61.53)'ünde GİB 21 mmHg ve altında tespit edildi. **Tablo 2** ve **Grafik 1**'de göz içi basınç değişimleri gösterilmektedir.

Göz içi basınçları ile açı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak 4. ayda kapalı kadran sayısı ile GİB değerleri arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$). Kapalı kadran sayısı arttıkça GİB değerleri daha yüksek tespit edildi.

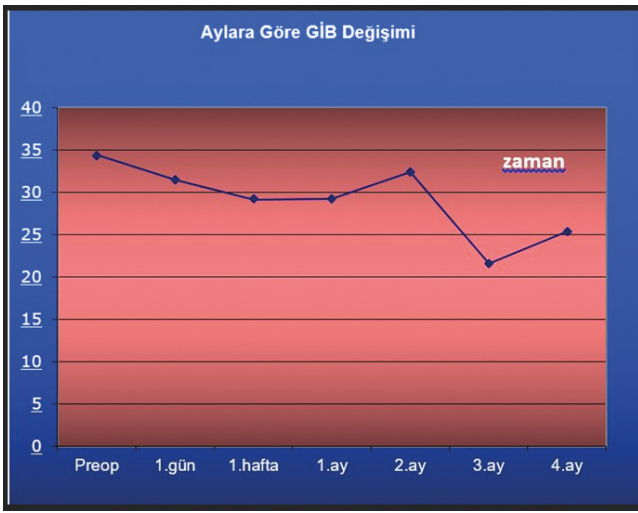
Tablo 2. Enjeksiyon Öncesi ve Sonrası Göz İçi Basıncı Değerleri

GİB	Preop	1.gün	1.hafta	1.ay	2.ay	3.ay	4.ay	5.ay	6-8.ay	10.ay
Ortalama	34.39	31.43	29.17	29.21	32.36	21.58	25.34	37.60	23.00	22.15
Ortanca	38.00	34.00	28.00	32.00	25.00	15.00	21.00	38.00	24.00	21.00
Standart sapma	15.21	14.61	13.40	15.64	17.55	16.08	13.42	9.44	11.31	10.33
Minimum	10.00	6.00	6.00	7.00	10.00	8.00	8.00	24.00	8.00	9.00
Maksimum	60.00	60.00	54.00	60.00	54.00	60.00	52.00	50.00	38.00	38.00
Göz sayısı	23	23	23	23	11	12	23	5	5	13

GİB:Göz içi basıncı



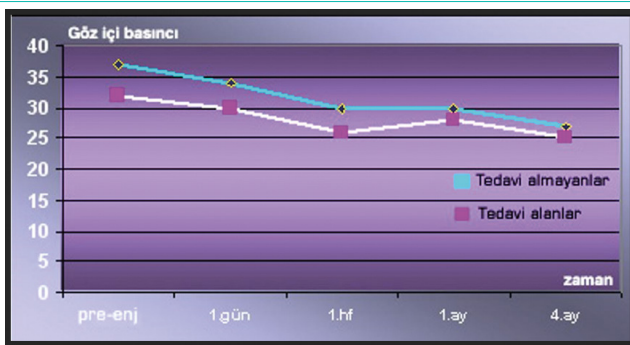
Resim 3. Enjeksiyon öncesinde (A,B,E) iris floresein anjiyografide erken ve geç dönemde sızıntı ve enjeksiyondan sonra (C,D,F) sızıntıda belirgin azalma



Grafik 1. GİB ile zaman ilişkisini gösteren eğri

İki gözde enjeksiyondan sonra 1.ayda GİB'de 10-15 mmHg yükselme oldu. Topikal antiglokomatöz ilaçlarla her iki gözde GİB kontrol altına alındı. Birinci olguda topikal tedavi ile 5 aylık takipte GİB 9-15 mmHg arasında seyrederken, ikinci olguda 10 aylık takipte GİB 30-35 mmHg olarak seyretti. Her iki gözde de gonyoskopide 4 kadranda sineşiyal açığı kapanması mevcuttu.

Enjeksiyon öncesi ve sonrasındaki GİB değerleri ile hastalığın etiyojisi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Daha önce PRP, siklokrioterapi veya postektoryal krioterapi uygulanan hastalarda enjeksiyon öncesi ve sonrasında GİB değerleri uygulanmayanlara göre daha düşüktü. Ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (**Grafik 2**).



Grafik 2. Enjeksiyon öncesi lazer fotokoagülasyon, kriyoterapi gibi tedavi alan ve almayan olgularda zamana göre GİB değişimleri

Enjeksiyon öncesi maksimum medikal tedavi verilen 19 (%82.60) gözde ortalama 3.53 topikal antiglokomatöz ilaç kullanılırken, son kontrolde ise bu değer ortalama 2.53 idi. PDR'e bağlı NVG olan 2 olguya enjeksiyondan 4 hafta sonra mitomisin C (MMC) ile trabekülektomi uygulanarak GİB kontrol altına alındı. Enjeksiyon öncesinde 16 (%69.56) gözde ağrı yakınması varken, 7 (%30.4) gözde ağrı yakınması

yoktu. Enjeksiyon sonrası ağrı şikayeti olan hastaların 11 (%70)'inde ağrı şikayetlerinde azalma olduğu görüldü.

İVB enjeksiyonu sırasında ve sonrasında hiçbir hastada sistemik yan etkiye rastlanmadı. 6 gözde enjeksiyondan sonraki 1.günde hifema, 1 gözde konjonktiva hiperemisi, 1 gözde hafif derecede vitreus hemorajisi, 3 gözde ön kamarada 1+ hücre görüldü. Hifema 1 haftada geriledi. Hiçbir hastada takip süresince endoftalmi görülmedi.

TARTIŞMA

Oshima ve arkadaşları proliferatif diabetik retinopatiye sekonder iris neovaskülarizasyonu nedeniyle İVB uyguladıkları 7 gözün tamamında birinci haftada iris neovaskülarizasyonunun gerilediğini, iki ay sonra iki gözde rekürrens görülmesi üzerine tekrarlanan enjeksiyonlarla stabilizasyon sağlandığını bildirmişlerdir. Ayrıca GİB takip periyodunda 6 gözde kontrol altına alınmıştır ve 4 gözde topikal antiglokomatöz tedavi gerekmediğini bildirmişlerdir (8). Bayar ve arkadaşları NVG tanılı 12 hastanın 18 gözüne İVB uygulamışlar, etyolojide olguların %67'sinde PDR, %33'ünde retinal ven tıkanıklığı olduğunu bildirmişler ve 1.haftada semptomların azaldığını ve neovaskülarizasyonda gerileme olduğunu tespit etmişlerdir (9). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde 14'ü PDR'ye, 9'u retinal ven tıkanıklığına bağlı rubeozis iridis ve NVG'si olan toplam 23 göze İVB uygulanmıştır. Tüm hastalarda iris neovaskülarizasyonunda 24 saat içinde belirgin gerileme olduğu ve olguların %43.47'sinde 4-6 hafta içinde tamamen kaybolduğu görülmüştür. 2 gözde (%8.69) iris neovaskülarizasyonu azalmış ama takiplerde ilk enjeksiyondan 4-6 hafta sonra neovaskülarizasyonun tekrarlaması üzerine ikinci enjeksiyon uygulanmıştır. Bizim olgularımızın 8 (%34.78)'inde ilaç sayısı azaltılmıştır. Bu çalışmada inflamasyon ve herhangi bir komplikasyon görülmemişken, bizim tedavi ettiğimiz 3 (%13.04) gözde ön kamarada 1+ hücre görülmüştür.

İliev ve arkadaşları 1.25 mg/0.05 ml İVB uyguladıkları santral retinal ven oklüzyonuna sekonder iris neovaskülarizasyonu ile birlikte refrakter, semptomatik GİB yüksekliği olan NVG'lu 6 olguyu bildirmişlerdir. 48 saat sonra ön segment neovaskülarizasyonunda belirgin regresyon ve semptomlarda iyileşme görülmüştür. 3 gözde GİB de düşüş saptanmış, diğer 3 gözde adjuvan siklofotokoagülasyon gerekmiştir. Enjeksiyondan 5-12 hafta sonra PRP yapmışlardır. Hastalarda hiçbir yan etki gözlenmemiştir (10). Vatavuk ve arkadaşları tek doz 1.25 mg/0.1 ml İVB uyguladıkları santral retinal arter oklüzyonuna bağlı NVG'li bir vakayı bildirmişlerdir (11).Enjeksiyondan 48 saat sonra iris ve açığı neovaskülarizasyonunda gerileme ve GİB'de anlamlı azalma tespit etmişlerdir. Enjeksiyondan 4 hafta sonra PRP uygulanmıştır. Batıoğlu ve arkadaşlarının bildirdiği santral retinal ven tıkanıklığına bağlı NVG'li bir olguda tek doz İVB sonrası iris, açığı ve retina neovaskülarizasyonunda belirgin düzelme bildirmişlerdir (12). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde enjeksiyondan 24 saat sonra ön segment neovaskülarizasyonunda belirgin gerileme gözlenmiştir. GİB'de enjeksiyondan

sonra 1.hafta, 1.ay ve 4.ayda istatistiksel açıdan anlamlı düşüş saptanmıştır. GİB'i kontrol altına alamadığımız iki (%8.69) olguya adjuvan tedavi olarak siklokrioterapi uygulanmıştır. Bu iki olguda da ışık hissini olmaması ve ağrı yakınması olması nedeniyle siklokrioterapi tercih edilmiştir ve her iki olguda da GİB tek ilaç ile kontrol altına alınmış ve ağrı yakınmaları kaybolmuştur.

Grisanti ve arkadaşları 2'si PDR'ye 1'i iskemik santral retinal ven oklüzyonuna sekonder NVG'li 3 hastanın 6 gözüne 1 mg intrakamaral bevacizumab uygulamışlardır (13). Enjeksiyondan 1 gün sonra iris floresein anjiyografide sızıntıda azalma tespit etmişlerdir. 4 haftalık takipte inflamasyon veya relaps görülmemiştir. Rasier ve arkadaşlarının bildirdikleri PDR'ye sekonder NVG'li olguda eş zamanlı uygulanan intravitreal ve ön kamaraya 1.25 mg bevacizumab sonrası 36 saat sonra bulgulara gerileme ve medikal tedavi ile GİB'de stabilizasyon sağlanmıştır (14). Karadağ ve arkadaşları NVG'li bir olguya seton cerrahisi öncesinde ve cerrahi sırasında ön kamaraya bevacizumab uygulamış ve GİB stabilizasyonunda ve cerrahinin başarısında etkili olduğunu bildirmişlerdir (15). Bizim çalışmamızda ise intrakamaral 1.25 mg bevacizumab uyguladığımız santral retinal ven oklüzyonuna sekonder NVG olan bir olguda ön segment neovaskülarizasyonunda gerileme ve GİB'de düşüş saptanmamıştır. Oysa 6 hafta sonra intravitreal olarak uyguladığımız ikinci enjeksiyondan sonra iris neovaskülarizasyonunda belirgin gerileme görülmüştür. Bunun VEGF'nin arka segment kaynaklı olması ile ilgili olabileceğini düşündük. Yani ön kamaraya verilen bevacizumab ile iris neovaskülarizasyonunun gerilememesi, arka segmentten VEGF'nin salınımının devam etmesiyle veya bevacizumabın gözü ön kamaradan daha hızlı terk etmesi ile ilgili olabilir.

NVG'li hastalarda PRP ile kombine anti-VEGF tedavisinin sadece PRP uygulaması ile karşılaştırıldığı çalışmada bir yıl sonunda görme keskinliğinde, iris damarlarında gerileme, ağrı ve kızarıklıkta azalma ile ilgili olarak gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bunun yanısıra PRP kombine anti-VEGF tedavisi uygulanan grupta 1. yıl sonunda GİB'nin 21 mmHg'nin altında olma oranı %95 iken, yalnızca PRP yapılan grupta bu oran %50 bulunmuştur (16). Demircan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NVG'li hastalara İVB sonrası ilk hafta içinde PRP uygulanmış, GİB yüksek seyredenlere diyot lazer siklostrüksiyon kombine edilmiş ve GİB'nin kontrolünde etkili ve komplikasyon oranı düşük olarak bildirilmiştir (17).

Bizim çalışmamızda 2 (%8.69) gözde enjeksiyondan sonra 1. ayda GİB'de 10-15 mmHg artış oldu. Topikal antiglokomatöz ilaçlarla her iki gözde GİB kontrol altına alındı. Birinci olguda topikal tedavi ile 5 aylık takipte GİB 9-15 mmHg arasında seyrederken, ikinci olguda 10 aylık takipte GİB 30-35 mmHg olarak seyretti. Her iki gözde de gonyoskopide sineşiyal açığı kapanması mevcuttu. İVB enjeksiyonu ile lens iris diyaframının öne itilmesi sonucu mevcut açığı darlığının daha da artmış olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca ön kamarada inflamasyonu artırıp periferik anterior sineşi (PAS)

oluşumunu çoğaltarak da GİB artışına neden olabileceği de düşünülebilir.

Literatürde kısa süreli çalışmalarda İVB'nin iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Bildirilen çeşitli oküler yan etkiler; hafif ön kamar reaksiyonu, subkonjonktival hemoraji, geçici görme bulanıklığı, hafif vitritis, kapak irritasyonu, oküler rahatsızlık yabancı cisim hissi, korneal abrazyon, üveit, geçici iritis, posterior vitre dekolmanı, endoftalmi ve retinal kist rüptürüdür (18). Bizde çalışmamızda komplikasyon olarak 6 gözde enjeksiyondan sonraki 1.günde hifema, 1 gözde intravitreal hemoraji, 3 gözde ön kamar reaksiyonu gördük. Hiçbir hastada takip süresince endoftalmi görmedik.

Oshima ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada görme keskinliği stabil seyretmiş veya artmıştır (8). Bizim çalışmamızda da görme keskinliğinde artma veya azalma olmadı. Ancak olgularımızın %56.52'sinde zaten ışık hissi yoktu. Bu olgularda İVB uygulamadaki amacımız neovaskülarizasyonun gerilemesi yanında GİB'de düşüş sağlayarak hastaların ağrı şikayetlerini dindirmek ve kullanılan topikal ilaç sayısını azaltmaktı. Nitekim olguların %70'inde subjektif olarak ağrı şikayetinde azalma oldu. İVB, yeni damarların regresyonunu sağlayıp GİB düşüşü oluşturarak ve inflamatuvar mediatörlerin sızıntısını azaltarak ağrılı, görmeyen gözlerin tedavisinde faydalı olabilir.

Neovasküler glokomun tedavisinde İVB uygulaması etkili ve güvenilir bir yöntem gibi gözükmektedir. Ancak bu etkinin süresi tam olarak net değildir. PRP, trabeküektomi, siklokriyoterapi ve topikal antiglokomatöz tedavinin yanında adjuvan olarak uygulanması tedavinin başarısını artırabilmektedir. PRP'nin yapılamadığı veya etkili olmadığı az bir hasta grubunda prognoz kötüdür. Bu durumda bevacizumabın önemli rolleri olabilir. Baykara ve arkadaşları trabeküektomi öncesinde İVB uyguladıkları 10 olguda İVB'nin cerrahiye ve GİB kontrolünü kolaylaştırdığını bildirmişlerdir (19).

Neovasküler glokomun tedavisinde ultrasound sikloplasti son yıllarda kullanılmaya başlanmıştır (20). Ultrasound sikloplasti ile siklokrioterapinin karşılaştırıldığı bir hayvan çalışmasında GİB'nin düşüşü benzer bulunmasına rağmen postoperatif komplikasyonlar ve yan etkiler daha az bulunmuştur (21).

Sonuç olarak İVB enjeksiyonu ön segment neovaskülarizasyonunu geriletmek için etkili bir yöntemdir. İlacın mevcut VEGF salınımını ortadan kaldırmadığı, yani alta yatan sebebi düzeltmediği için etkisi de sınırlı bir zaman dilimi içerisinde olmaktadır. Bu nedenle PRP gibi VEGF salınımı kalıcı olarak inhibe eden yöntemler de tedaviye mutlaka eklenmelidir.

İnsan ve Hayvan Hakları Beyannamesi: Bu çalışmada gerçekleştirilen tüm prosedürler, kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına ve 1964 Helsinki Deklarasyonu ve sonraki değişiklikleri veya karşılaştırılabilir etik standartlarına uygundur.

Çıkar çatışması: Yazarlar, aralarında çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Finansal açıklama: Bu çalışma herhangi bir kuruluş tarafından finanse edilmemiştir.

Etik onay: Çalışmanın etik onamı Ankara Şehir Hastanesi 1 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan E1/2313 karar numarası ile alınmıştır.

Yazar Katkı oranı: Yazarlar çalışmaya eşit katkı sunduklarını beyan ederler

KAYNAKLAR

1. Yanoff M, Duker JS. Ophthalmology. Second Edition. Part 12. Chapter 225. Maher MF. Neovascular glaucoma. 2004;1508-511.
2. Sivak-Callcott JA, O'Day DM, Gass JD M, Tsai JC. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of neovascular glaucoma. Ophthalmology. 2001;108:1767-1776.
3. Keklikci U, Ciftci S, Unlu K. The association of Vascular Endothelial Growth Factor and Neovascular Glaucoma and the role of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor in treatment: Review. Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2008;17:124-131.
4. Wand M, Dueker DK, Aiello LM, Grand WM. Effects of panretinal photocoagulation on rubeosis iridis, angle neovascularization and neovascular glaucoma. Am J Ophthalmol.1978;86:332-339.
5. Yazdani S, Hendi K, Pakravan M. Intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for neovascular glaucoma. J Glaucoma 2007;16:437-439.
6. Wasik A, Song HF, Grimes A, Engelke C, Thomas A. Bevacizumab in conjunction with panretinal photocoagulation for neovascular glaucoma. Optometry.2009;80 (5):243-248.
7. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med .2004;350(23):2335-2342.
8. Oshima Y, Sakaguchi H, Gomi F, Tano Y. Regression of iris neovascularization after intravitreal injection of bevacizumab in patients with proliferative diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol 2006;142:155-158.
9. Bayar SA, Küçükerdönmez C, Adıbelli FM, Suveren EH, Yılmaz G, Akman A et al. Neovasküler Glokom tedavisinde intravitreal Bevacizumab uygulamasının uzun dönemdeki etkinliği. Glo-Kat 2009;4:210-215.
10. Iliev ME, Domig D, Wolf-Schnurrbursch U, Wolf S, Sarra GM. Intravitreal bevacizumab in the treatment of neovascular glaucoma. Am J Ophthalmol 2006;142:1054-1056.
11. Vatauvuk Z, Bencic G, Mandic Z. Intravitreal bevacizumab for neovascular glaucoma following central retinal arter occlusion. Eur J Ophthalmol 2007;17:269-271.
12. Batioğlu F, Astam N, Özmert E. Santral retinal ven tıkanıklığına bağlı neovasküler glokomda intravitreal Bevacizumabın etkinliği. Retina-Vitreus 2007;15:221-222.
13. Grisanti S, Biester S, Peters S, Tatar O, Ziemssen F, Bartz-Schmidt KU, for the Tuebingen Bevacizumab Study Group. Intracameral bevacizumab for iris rubeosis. Am J Ophthalmol 2006;142:158-160.
14. Rasier R, Artunay Ö, Yüzbaşıoğlu E, Şengül A, Bahçeci-oğlu H. Neovasküler Glokomlu olguda eş zamanlı intravitreal ve intrakameral Bevacizumab uygulaması. Glokom-Katarakt 2008;3:2.
15. Karadağ R, Aydın B, Hepşen İF. Seton cerrahisi ile birlikte ön kameraya Bevacizumab uygulanan Neovasküler Glokomlu olgu. Glokom-Katarakt 2008;3:3.
16. Simha A, Aziz K, Braganza A, Abraham L, Samuel P, Lindsley KB. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular glaucoma. Cochrane Database Syst Rev. 2020;6:2-8.
17. Demircan A, Alkın Z, Kutlutürk G, Altan Ç, Çakar İ, Gümüş G et al. Neovasküler Glokomda intravitreal Bevacizumab, Panretinal Fotokoagülasyon ve Diyot Lazer Siklodestrüksiyon kombine tedavisi. Türkiye Klinikleri J Ophthalmol. 2019;28(3):161-166.
18. Shalini S, Cheng Christine. Bevacizumab for neovascular ocular diseases. The Annals of Pharmacotherapy 2007;41:614-624.
19. Baykara M, Yalçınbayır Ö, Ulutaş GB, Yıldırım MY, Özçetin H. Neovasküler glokomda intravitreal Bevacizumab sonrası Mitomisin-C'li trabekülektomide erken dönem sonuçlarımız Neovasküler Glokomda İntravitreal Bevacizumab sonrası Mitomisin-C'li trabekülektomide erken dönem sonuçlarımız. Glokom-Katarakt 2010;5:3.
20. Pellegrini M, Sebastiani S, Giannaccare G, Campos E. Intraocular inflammation after ultrasound cycloplasty for the treatment of glaucoma. International Journal of Ophthalmology. 2019;12(2):338-341.
21. Ruixue W, Tao W, Ning L. A. Comparative Study between Ultrasound Cycloplasty and Cyclocryotherapy for the treatment of Neovascular Glaucoma. J Ophthalmol. 2020 Jan 22;2020:4016536.

Evaluation of Coronavirus Phobia and Depression in Patients With Cardiovascular Disease

Kardiyovasküler Hastalığa Sahip Bireylerde Koronavirüs Fobisi ve Depresyonun Değerlendirilmesi

Neslihan CANSEL¹, Yucel KARACA², Fatma Hilal YAGIN³

¹ Inonu University Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, Malatya, Turkey

² Inonu University Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Malatya, Turkey

³ Inonu University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics, Malatya, Turkey

Özet

Amaç: COVID-19 pandemisinin genel popülasyondaki psikolojik etkilerini inceleyen çok sayıda çalışma olmasına rağmen kardiyovasküler hastalığa sahip bireyler üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışma sayısı kısıtlıdır. Bu çalışma mevcut pandemi sürecinde kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde koronavirüs fobisi ve depresif belirtiler ile bunlarla ilişkili olabilecek faktörleri tespit etmeyi amaçlamıştır.

Gereç ve Yöntemler: Kesitsel nitelikteki bu çalışmaya, Kasım-Aralık 2020 tarihleri arasında kardiyovasküler bir hastalık nedeniyle kardiyoloji polikliniğine başvuran hastalar ile herhangi bir kardiyovasküler hastalığı olmayan bireyler dâhil edildi. Katılımcılar sosyodemografik değişkenler, Hasta sağlığı anketi-9 (PHQ-9) ve COVID-19 Fobi Ölçeği (C19P-S)'ye ait sorulardan oluşan bir anketi yanıtladı.

Bulgular: Çalışmaya kardiyovasküler hastalığı olan 213 ve olmayan 159 hasta olmak üzere toplam 372 kişi katıldı. Hasta grubunun C19P-S total ve PHQ-9 total puanları, kontrol grubundan yüksekti. Hastalar en çok aileden birinin korona virüse yakalanma olasılığından korktuğunu ifade etti. Kadın cinsiyette PHQ-9 total, psikiyatrik hastalık öyküsü olanlarda C19P-S ve PHQ-9 total puanlarını yüksekti. Evli hastaların psikolojik, somatik, sosyal alt ölçek puanları ile C19P-S ve PHQ-9 total puanları bekarlardan düşüktü. Eğitim düzeyi yüksekliği C19P-S total, psikolojik ve sosyal alt puanlarını arttırdı. Sigara içenlerin psikolojik ve somatik alt ölçek puanları yüksekken, PHQ-9 total puanları düşüktü. COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle yoğun bakım ünitesinde tedavi görmüş olmak, ekonomik alt ölçek ve C19P-S toplam puanlarını azalttı. Korelasyon analizi C19P-S alt ölçek ve toplam puanları ile PHQ-9 toplam puanları arasında ilişki olduğunu gösterdi.

Sonuç: COVID-19 pandemisi kardiyovasküler hastalığa sahip bireyleri psikolojik olarak etkilemiştir. Oluşan bu etkinin değerlendirilmesi kardiyovasküler hastalığa sahip bireylerin prognozuna ve mortalitesine katkı sağlayacak önlemlerin alınmasında yol gösterici olabilir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, Depresyon, Fobi, Kardiyovasküler hastalık, Pandemi

Abstract

Objective: Although there are numerous studies examining the psychological effects of COVID-19 pandemic on the general population, the number of studies on individuals with cardiovascular disease is limited. This study aimed to determine coronavirus phobia and depressive symptoms and their possible associated factors in cardiovascular disease patients during the current pandemic period.

Material and Methods: In this cross-sectional study, patients applied to the cardiology outpatient clinic due to a cardiovascular disease between November-December, 2020, and individuals without any cardiovascular diseases were included. Participants answered a questionnaire consisting of sociodemographic variables, Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) and COVID-19 Phobia Scale (C19P-S).

Results: A total of 372 people, 213 with cardiovascular disease and 159 without, participated in the study. The C19P-S and PHQ-9 total scores of the patient group were higher than the control group. Patients reported that they most afraid of someone in the family might infected with the coronavirus. PHQ-9 total scores of females, C19P-S and PHQ-9 total scores of those with a history of psychiatric illness were high. Psychological, somatic, social subscale scores, C19P-S and PHQ-9 total scores of married patients were lower than singles. High leveled-education increased C19P-S total, psychological and social sub-scores. While the psychological and somatic subscale scores of the smokers were high, their PHQ-9 total scores were low. Being treated in the intensive care unit for COVID-19 infection decreased the economic subscale and C19P-S total scores. Correlation analysis showed a relationship between the C19P-S subscale, total scores and PHQ-9 total scores.

Conclusion: The COVID-19 pandemic has psychologically affected cardiovascular patients. Evaluation of this effect may guide the taking of measures that will contribute to the prognosis and mortality of patients with cardiovascular disease.

Keywords: Cardiovascular disease, COVID-19, depression, Pandemic, Phobia

Yazışma Adresi: Neslihan CANSEL, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Malatya, Türkiye

Telefon: 905054520206, **Mail:** neslihancansel@yahoo.com.tr

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-5519-205X, 0000-0002-5184-5308, 0000-0002-9848-7958

Geliş Tarihi: 13.09.2021

Kabul Tarihi: 18.10.2021

DOI: 10.17517/kstufd.994994

INTRODUCTION

Declared as a cause of pandemic by the World Health Organization (WHO) shortly after being identified in China in December 2019, COVID-19 continues to spread across continents and affect a high number of people. Today, 218,946,836 people have been infected worldwide and 4,539,723 people have died due to COVID-19 infection (as of 3 September 2021) (1).

COVID-19 causes more medical complications in individuals with chronic illnesses. It has been reported that there is a linear relationship between cardiovascular diseases (CVD), diabetes, chronic lung disease, and diseases requiring immunosuppression therapy, and the severity and mortality of COVID-19 infection (2-4). The results of a study conducted in the USA showed that the riskiest groups among these diseases are CVD, chronic lung diseases, and diabetes (5).

In addition to being shown as a high-risk group in terms of mortality, the unpreventable rate of spread of COVID-19, the lack of a cure, the unscientific news in the media that some drugs cause death, difficulties in benefiting from health services, social isolation, and loneliness, has caused individuals with chronic diseases to be psychologically affected by the pandemic (6). In their recently published study Al Rahimi et al. showed that patients who received immunosuppressive therapy experienced serious fear and anxiety (7). Similarly, in a study conducted in Greece indicated that patients with chronic diseases had higher symptoms of anxiety and somatization (8).

Studies have proven that these psychopathological reactions play a role in the intensification of the underlying physical disease as well as the development of permanent psychiatric diseases over time. For example, a study conducted during the SARS epidemic reported that psychopathological symptoms led to instability of myocardial electricity and secretion of extra catechol amines, which had negative consequences in individuals with CVD (9). Similarly, depression may pose a risk for CVD by increasing sympathetic tonus, decreasing heart rate variability, or triggering mechanisms that activate blood coagulation factors (10).

Despite advances in diagnosis and treatment, CVD are still the leading cause of death worldwide, and psychological stressors have an almost certain impact on prognosis and mortality (11). Therefore, awareness of the fear and depression caused by the pandemic, especially in these patients, is essential for the development of appropriate infection prevention strategies, effective mental health and medical interventions.

In this study, it was aimed to determine the fear and depression levels caused by the pandemic in patients with CVD and the demographic characteristics that may be associated with them. As far as we know, there is no research in our country showing the mental effects of COVID-19 on individuals with CVD.

MATERIALS AND METHODS

This cross-sectional study was first approved by the Inonu University Faculty of Medicine Ethics Committee (2020/1248). The study included literate individuals with cardiovascular disease, aged 18-65, who applied to the Turgut Ozal Medical Center Cardiology outpatient clinic between November-December 2020, and the general population, who were matched with the case group in terms of age and gender, without any cardiovascular disease.

A questionnaire was administered to the participants, questioning their age, gender, education level, marital status, number of children, occupation, history of comorbid psychiatric and chronic diseases (diabetes mellitus, chronic respiratory diseases, rheumatic diseases, malignancy, etc.), their adherence to treatment during the pandemic and their continuation of medical controls, and their treatment/intensive care history due to COVID-19 and the COVID-19 Phobia Scale (C19P-S) was used to measure their COVID-19-related phobias and the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) to measure their depression levels. The participants who agreed to participate in the study were divided into 4 groups by the cardiologist, based on their basic diseases, as hypertension (HT), heart failure (HF), coronary artery disease (CAD), and structural heart disease (SHD). Those younger than 18 years of age, and the ones with psychiatric and neurological diseases that would cause severe cognitive impairment, and mental retardation were not included in the study.

COVID-19 Phobia Scale

The COVID-19 Phobia Scale (C19P-S) is a self-report scale developed by Arpacı et al. to measure the phobia levels for coronavirus (12). In the Likert-type scale consisting of 20 items each item is scored between "strongly disagree (1 point)" and "strongly agree (5 points)". 1st, 5th, 9th, 13th, 17th and 20th items measure the psychological subscale; Items 2, 6, 10, 14, and 18, somatic subscale; 3, 7, 11, 15, and 19, items social subscale; Items 4, 8, 12 and 16 measure the economic subscale. The scores obtained from the scale can vary between 20 and 100. High scores indicate high phobia (mean=65.42, SD=14.09). In the development study of the scale, Cronbach's α coefficient was 0.925 for the all items, 0.876 for the psychological subscale, 0.899 for the psychosomatic subscale, 0.903 for the economic subscale, and 0.851 for the social subscale (12). In this study, Cronbach's α for the overall scale was 0.894.

Patient Health Questionnaire-9

Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) is a self-report scale used to screen depression in patients applying to health services. The scale was first used by Spitzer et al. (13) and its Turkish validity and reliability study was performed by Sarı et al. (14). In the survey consisting of 9 questions, each question is scored from 0 (not at all) to 3 (almost every day). According to the scoring system of the original questionnaire,

scores of 1-4 were rated as minimal, 5-9 mild, 10-14 moderate, 15-19 moderately severe, and 20-27 severe depression. In the Turkish adaptation study, the Cronbach's α internal consistency coefficient of the scale was found to be 0.842 (14). Similarly, the Cronbach α coefficient of 9 items was found to be 0.842 in this study.

Statistical Analyses

Statistical analyzes were performed on IBM SPSS version 25 (IBM, Inc., Armonk, NY, USA). The conformity of quantitative variables to normal distribution was checked with Kolmogorov Smirnov and Shapiro Wilk tests. Quantitative variables that provided the assumption of normal distribution were summarized as mean and standard deviation, and quantitative variables that did not show normal distribution were summarized as median and min-max. Mann Whitney U test and Kruskal Wallis test were used for the variables that did not show normal distribution in the statistical analysis, and the Conover test was used for pairwise comparisons. For the variables with normal distribution, analyzes were performed with t-test in independent groups. Qualitative variables were summarized with number percent and Yates corrected

Chi-Square, Pearson Chi-Square and Fisher's Exact tests were used. Statistical significance level was accepted as $p < 0.05$.

RESULTS

1. Demographic data of the participants

A total of 372 people took part in the study, of which 213 were in the case group and 159 in the control group. While the mean age of the case group was 49.7 ± 9.3 , it was 48.43 ± 8.45 in the control group ($p = 0.15$). There was no significant difference between the groups in terms of age, gender, education level and marital status ($p > 0.05$). In the case group, the number of patients with HT was 102, the number of patients with CAD was 99, the number of patients with HF was 55, and the number of patients with SHD was 29. While 8.5% of the patients have a psychiatric disorder, this rate was 8.8% in the control group. Five people (2.3%) in the case group and 5 (3.1%) people in the control group were hospitalized and treated for coronavirus disease ($p > 0.05$).

One hundred forty nine of the patients (70%) were not able to go to their routine medical controls during the pan-

Table 1. Descriptive statistics of sociodemographic data

Variable	Groups				P	
	Patient group		Control Group			
Age (Mean \pm SD)	49.7 \pm 9.3		48.43 \pm 8.45		0.15*	
	n	%	n	%		
Gender	Female	86	40.4	68	42.8	0.71**
	Male	127	59.6	91	57.2	
Marital status	Married	170	79.8	126	79.2	0.95**
	Widowed/single	43	20.2	33	20.8	
Education level	Literate/primary school	101	47.4	60	37.7	0.14**
	High school	75	35.2	69	43.4	
	University	37	17.4	30	18.9	
Smoking	No	134	62.9	99	62.3	0.83**
	Yes	79	37.1	60	37.7	
Do you have any known psychiatric illness?	No	195	91.5	145	91.2	1*
	Yes	18	8.5	14	8.8	
Do you have any known chronic diseases?	No	139	65.3	80	50.3	0.002*
	Yes	74	34.7	79	49.7	
Have you been hospitalized for coronavirus disease?	No	208	97.7	154	96.9	0.63*
	Yes	5	2.3	5	3.1	
Have you been hospitalized in intensive care for coronavirus disease?	No	210	98.6	159	100	0.26*
	Yes	3	1.4	0	0	
Were you able to come to your controls regularly during the pandemic period?	No	149	70	50	63.3	0.35*
	Yes	64	30	29	36.7	
Have you used your medicines regularly during the pandemic period?	No	84	39.4	28	35.4	0.64*
	Yes	129	60.6	51	64.6	

*Pearson Chi-square test.

** Independent Samples t test

demic period. The patients stated that the most common reason why they could not go to their controls regularly was the concern of being infected with COVID-19 (57%). This was followed by difficulties in getting an appointment (20.1%), having other reasons (22.8%), respectively. While 26.2% of the patients stated that they had difficulty in obtaining their medicines, and 16.7% stated that they did not take their medicines because they were afraid that the medicines would reduce immunity against COVID-19 infection. The remaining patients stated that they were well (32.1%) and did not take it because they did not care (25%). The demographic characteristics of the participants are shown in **Table 1**.

2. Comparison of the scale scores of the case and control groups

There was a statistically significant difference between the patient and control groups in terms of C19P-S total and PHQ-9 total scores, and both C19P-S total and PHQ-9 total scores in the patient group were significantly higher than the control group ($p=0.0001$, $p=0.022$, respectively) (**Table 2**).

In the analysis made among the patient groups; while PHQ-9 total scores of patients with HT were higher than those without HT ($p=0.014$), C19P-S scores of patients with HF were higher than those without HF ($p=0.028$) (**Table 3**).

3. Distribution of patients' responses to C19P-S questions

In the analysis made as "I strongly agree" and "strongly disagree" with the answers given by the patients to the C19P-S scale questions; The first 5 rows in which patients experienced the most distress were as follows: "I am extremely afraid of the possibility of someone in my family become infected by the coronavirus" (27.2%), "The fear of coming down with coronavirus makes me very anxious" (17.4%), "News about coronavirus-related deaths causes me great anxiety" (13.1%), "I am aware that I spend too much time cleaning my hands due to the corona virus" (12.2%), "I run away from people who sneeze on suspicion of coronavirus" (12.2%).

Distribution of the first 5 questions they answered as strongly disagree was "I experience serious stomachaches out of the fear of coronavirus" (42.7%), "I experience tremors in my hands and feet due to the fear of coronavirus" (41.8%), "I experience serious chest pain out of the fear of coronavirus" (41.3%), "I stock up on food for fear of coronavirus" (38%) and, "I'm worried about running out of cleaning supplies due to the corona virus" (37.1%).

Table 2. Comparison of the scale scores of the patient and control groups

Variable		Groups						p
		Patient group Median (Min-Max)	n	%	Control Group Median (Min-Max)	n	%	
C19P-S Total		52 (24-96)	-	-	47(20-85)	-	-	0.0001*
PHQ-9 Total		5 (0-27)	-	-	4 (0-19)	-	-	0.022*
PHQ-9 category	Low	-	176	82.6	-	135	84.9	0.65**
	Medium and above	-	37	17.4	-	24	15.1	

* Mann-Whitney U test

**Pearson Chi-square test

CP19-S:COVID-19 Phobia Scale, PHQ:Patient Health Questionnaire

Table 3. Comparison of scale scores of patient subgroups

Groups		C19P-S Total Median (Min-Max)	p	PHQ-9 Total Median (Min-Max)	p
HT	No	48 (20-96)	0.13*	4 (0-27)	0.014*
	Yes	52 (25-85)		6 (0-22)	
CAD	No	49 (20-85)	0.7*	4 (0-22)	0.56*
	Yes	49.5 (24-96)		4 (0-27)	
HF	No	48 (20-96)	0.028*	4 (0-27)	0.13*
	Yes	55 (33-74)		5 (0-19)	
SHD	No	49 (20-96)	0.63*	4 (0-27)	0.26*
	Yes	48 (27-84)		4 (0-19)	

* Mann-Whitney U test

HT: Hypertension, CAD: Coronary Artery Disease, HF: Heart Failure, SHD: Structural Heart Diseases

Table 4. The relationship between patients' demographic variables and scale scores

Group		Variable median (min-max)					
		Psychological score	Somatic score	Economic score	Social score	C19P-S total	PHQ-9 total
All Patients		18.78 (6-30)	15.85 (6-29)	8.31 (4-19)	14.84 (5-25)	52 (24-96)	5 (0-27)
Gender	Female	18 (7-29)	15 (7-28)	8 (4-16)	14.5 (8-23)	48 (29-85)	5 (0-22)
	Male	19 (6-30)	16 (6-29)	8 (4-19)	15 (5-25)	49 (20-96)	4 (0-27)
p		0.34*	0.21*	0.52*	0.65*	0.66*	0.007*
Marital status	Married	18 (6-30)	15 (6-28)	8 (4-15)	15 (5-23)	48 (20-85)	4(0-22)
	Widowed/ Single	21 (10-30)	17 (11-29)	8 (4-19)	17 (9-25)	54 (34-96)	6(0-27)
p		0.005*	0.009*	0.31*	0.005*	0.002*	0.002*
Education level	Literate/ primary school	18 ^a (7-30)	15 (7-29)	8 (4-19)	15 ^a (7-25)	49 ^a (29-96)	5 (0-27)
	High school	18 ^a (8-29)	15 (7-28)	8 (4-15)	15 ^a (5-23)	48 ^a (24-85)	4 (0-16)
	University	22 ^b (6-30)	17 (6-28)	8 (4-15)	17 ^b (9-25)	54 ^b (20-849)	5 (1-19)
p		0.004**	0.07**	0.68**	0.005**	0.017**	0.054**
Smoking	No	18 (6-30)	15 (6-29)	8 (4-17)	15 (6-25)	49 (20-96)	5 (0-27)
	Yes	20 (10-30)	17 (8-28)	8 (4-19)	15 (5-25)	49 (24-85)	4 (0-22)
p		0.018*	0.008*	0.95*	0.33*	0.31*	0.03*
Do you have any known chronic diseases?	No	19 (6-30)	15 (6-28)	8 (4-19)	15 (6-25)	48 (20-85)	4 (0-22)
	Yes	19 (7-30)	16 (7-29)	8 (4-17)	15 (5-25)	50 (24-96)	4 (0-27)
p		0.52*	0.82*	0.98*	0.33*	0.38*	0.1*
Do you have any known psychiatric illness?	No	19 (6-30)	15(6-28)	8(4-19)	15 (5-25)	48.5 (20-85)	4 (0-22)
	Yes	20.5 (14-30)	17 (11-29)	8 (4-17)	16.5 (9-25)	51.5 (33-96)	6.5 (2-27)
p		0.2*	0.11*	0.5*	0.19*	0.037*	0.0001*
Have you been hospitalized for coronavirus disease?	No	19 (6-30)	15 (6-299)	8 (4-19)	15(5-25)	49 (20-96)	4 (0-27)
	Yes	25(16-27)	22(13-24)	8 (5-13)	21(11-22)	48 (34-79)	8 (2-17)
p		0.15*	0.1*	0.88*	0.22*	0.63*	0.12*
Have you been hospitalized in intensive care for coronavirus disease?	No	19 (7-30)	15.5 (7-29)	8 (4-19)	15 (5-25)	49 (20-96)	4 (0-17)
	Yes	16 (6-17)	13 (6-15)	5 (4-5)	12 (11-12)	40 (27-43)	5 (2-13)
p		0.097*	0.095*	0.017*	0.11*	0.04*	0.76*
Were you able to come to your controls regularly during the pandemic period?	No	19 (7-30)	16 (7-29)	8 (4-19)	15 (5-25)	51 (24-96)	5 (0-27)
	Yes	17 (6-28)	15 (6-24)	8 (4-16)	14 (6-22)	47 (27-96)	5 (0-19)
p		0.004*	0.01*	0.83*	0.004*	0.012*	0.42*
Have you used your medicines regularly during the pandemic period?	No	20 (7-30)	17 (7-29)	8 (4-17)	15 (7-25)	52 (31-96)	4 (0-27)
	Yes	18 (6-30)	15 (6-28)	8 (4-19)	14 (5-22)	48 (24-83)	5 (0-22)
p		0.04*	0.02*	0.57*	0.026*	0.012*	0.93*

a,b: Different characters in each row show a statistically significant difference ($p < 0.05$)

* Mann-Whitney U test, **Kruskal Wallis test.

CP19-S:COVID-19 Phobia Scale, PHQ:Patient Health Questionnaire

4. Comparison of C19P-S and PHQ-9 scores of the case group with demographic characteristics

The mean psychological subscale score of the patients was 18.78 (6-30), the somatic subscale mean score was 15.85 (6-29), the economic subscale mean score was 8.31(4-19), and the social subscale mean score was 14.84 (5-25).

While there was no difference between male and female patients in terms of C19P-S total and subscale scores, women's PHQ-9 total scores were higher than men's ($p=0.007$). Psychological, somatic, social subscale scores and C19P-S and PHQ-9 total scores of married patients were lower than those of single patients ($p=0.005$, $p=0.009$, $p=0.005$, $p=0.002$, $p=0.002$, respectively). In the analysis made according to education levels, there was a statistical difference between psychological, social subscale, and PHQ-9 total scores, and this difference was due to university graduates ($p<0.05$).

While psychological and somatic subscale scores of smokers were significantly higher than nonsmokers ($p<0.05$), PHQ-9 total scores were lower ($p=0.03$). The C19P-S total ($p=0.037$) and PHQ-9 total scores of the patients with a history of psychiatric disease were higher than those without ($p=0.0001$).

Both the economic subscale scores ($p=0.017$) and the C19P-S total scores of those who were hospitalized in intensive care due to COVID-19 disease were lower than those who were not hospitalized in there ($p=0.04$).

Psychological, somatic, social subscale and C19P-S total scores of those who did not come to their doctor controls regularly and who did not use their drugs regularly during the pandemic period were significantly higher than those who could come to their controls and regularly use drugs ($p<0.05$) (Table 4).

In the correlation analysis, there was a significant positive correlation in terms of C19P-S subscale and C19P-S total and PHQ-9 total scores (Table 5).

DISCUSSION

The World Health Organization defines being healthy as "not merely the absence of disease or infirmity, but a state of complete physical, mental and social well-being" (15). In this respect, taking care of the mental health of individuals with chronic diseases as well as their physical health has formed the basis of today's health service. In this study, the relationship between descriptive variables, fear of COVID-19 and depression in patients with CVD was examined and compared with healthy controls.

In our study, it was found that the coronaphobia scores of patients with CVD were higher than the control group, and 17.9% had clinically significant depression. Bakioglu et al., in their study investigating the fear of COVID-19 in individuals with chronic disease, found that those with chronic diseases had higher phobia scores than those without (16).

Considering the intensity of information and sharing that COVID-19 is more mortal in individuals with chronic diseases, it was understandable to see higher fear scores in patients with CVD than in the healthy population. Although the design of our study did not allow us to provide a clear explanation, the high rates of depression in patients suggested that, in addition to the biological effects of physical illness, reasons such as loneliness and social isolation that come with the pandemic may cause an increase in depressive symptoms (17). As a matter of fact, the high depression and phobia scores in single and lonely people supported this idea.

Based on the most accepted answers, the rates of psychological anxiety in our patients outweighed the social, econo-

Table 5. The correlation analysis results

Variable		Gender	C19P-S Total	PHQ-9 Total	Psychological Score	Somatic Score	Economic Score	Social Score
Gender	rho	1.000	-0.013	0.067	-0.049	-0.032	0.051	-0.046
	p	-	0.855	0.334	0.475	0.638	0.460	0.507
C19P-S Total	rho	-0.013	1.000	0.322	0.858	0.890	0.592	0.893
	p	0.855	-	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
PHQ-9 Total	rho	0.067	0.322	1.000	0.227	0.259	0.327	0.250
	p	0.334	0.0001	-	0.001	0.0001	0.0001	0.0001
Psychological Score	rho	-0.049	0.858	0.227	1.000	0.889	0.244	0.832
	p	0.475	0.000	0.001	-	0.0001	0.0001	0.0001
Somatic Score	rho	-0.032	0.890	0.259	0.889	1.000	0.370	0.779
	p	0.638	0.0001	0.0001	0.0001	-	0.0001	0.0001
Economic Score	rho	0.051	0.592	0.327	0.244	0.370	1.000	0.349
	p	0.460	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	-	0.0001
Social Score	rho	-0.046	0.893	0.250	0.832	0.779	0.349	1.000
	p	0.507	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	-

Rho: spearman rho correlation coefficient

CP19-S:COVID-19 Phobia Scale, PHQ:Patient Health Questionnaire

mic and somatic concerns. In the study of El-rahimi *et al.*, it was shown that the psychological fear of the pandemic is high (7). In our study, what caused the most fear in patients was the possibility of a family member getting the coronavirus, while the least was the bodily pain caused by thinking about the coronavirus. In our previous community-based study on pandemics and issues of concern, 82.4% of the participants stated that they were most concerned about the illness of their relatives (18). In fact, as in many countries where the concept of family is valued, this result was completely in line with the value judgments of our society (19).

Contrary to studies showing that coronaphobia is higher in women (16, 20), no difference was found between the coronaphobia scores of male and female patients in this study. In fact, the result was curious considering that women express their emotions more easily, are more easily affected by environmental variables, and are more fragile psychologically due to differences in their biological structure (21,22). This difference may have been due to the changes in the mean age of the studied groups, although the studies were conducted in groups with different clinical and cultural characteristics. As a matter of fact, it is stated in a study that the issues of concern may change with age (23). The fact that the female patients in our study were older than the previous study (16), may have allowed them to develop the maturity to cope with their fears and to be less anxious over time. On the other hand, this result revealed the view that the pandemic may have the same effect in both sexes, beyond all known biological and social factors.

Contrary to studies showing a negative correlation between education level and anxiety and depression, in our study, higher education did not affect depression scores, but it caused an increase in COVID-19 fear scores (7,16). In fact, while increasing the level of education would allow people to have sufficient information about the disease and its course and to reduce the fear of uncertainty (24), our results did not support this view. Perhaps the decrease in effectiveness in social and vocational fields provided by higher education, disconnection from business and social life, more awareness of education, production, and economic losses, etc. caused more fear in these highly educated people. As a matter of fact, the high level of psychological and social anxiety in highly educated people supported our hypothesis.

Another factor that has been shown to be important in the etiology and prognosis of CVD is marriage. A good marriage can contribute positively to the course of CVD (25-27). In this study, it was found that single and widowed patients with cardiovascular disease had higher depression and phobia scores than married ones. Adding other isolating factors such as long quarantine measures, social distance and isolation to the stress of living alone seems to have caused this difference. In addition, considering that having a CVD increases the need for communication, care and spiritual support, this result once again showed that a quality marriage or partnership may be important for the protection of mental health (28).

Contrary to studies (29), which stated that the rates of psychiatric illness increased after discharge in patients receiving inpatient treatment for COVID-19, in this study, both C19P-S total scores and economic anxiety scores of inpatients in the intensive care unit were found to be low. Factors such as the length of stay in the hospital, the medication administered, and the severity of the disease may cause differences between studies as well as the strength of surviving a serious and untreated disease seems to have contributed to the reduction of patients' fears (30). Perhaps this experience was also one reason why patients developed the view that "health is much more important than economic problems".

Another result in our study was that patients with high fear of COVID-19 did not come to their controls regularly and did not take their medications regularly. As a matter of fact, most of the patients (57%) stated that they did not come to their controls because they were afraid of the contagiousness of the virus. 14% of them stated that they stopped their medication because the drugs pose a risk for COVID-19. Disruption of follow-up and treatment can lead to vital problems in these people who are already at risk due to their existing diseases. For this reason, it seems that important contributions would be made if the authorities make the necessary explanations about contamination /treatment/ possible risks/ medication, and integrate technological opportunities into clinical practices in order to ensure the continuity of routine controls and treatment (31).

Despite having CVD, 37.9% of our patients were smokers, and smoking did not affect depression scores, but increased fear scores. Since the relationship between smoking and the development of psychiatric disease has not been fully elucidated (32), we have not been able to make a definitive interpretation. However, this result can be attributed to the increase in anxiety symptoms caused by the physiological effects of hypoxia caused by smoking, or to the fact that smoking is a very risky behavior in terms of COVID-19 (33).

In our study, the presence of HF was found to be a factor causing an increase in coronaphobia scores. HF is a serious disease with symptoms such as shortness of breath, insomnia, edema, and loss of energy (34,35). Increased anxiety in these patients may increase the load on the heart by increasing sympathetic activity, which means the development of serious complications. In addition, depression is a common mental disorder in hypertension patients, as in other cardiovascular diseases. High blood pressure, physical fatigue, neurological complications, and antihypertensive used may cause depression development (36). In our study, the presence of HT caused an increase in the depression scores of the patients. Although our data cannot explain this causality, it has revealed the need to be more careful especially for these two groups of patients.

In this study, a positive correlation was found between depression and phobia scores, and it was found that patients with psychiatric comorbidities had high both phobia and depression scores. Considering that comorbid depression

(37) and anxiety (38) cause an increase in poor prognosis and mortality rates for patients with CVD and that existing psychiatric disease contributes to the development of comorbidities, this correlation we found indicates that the mental and physical effects of the pandemic may be much higher than expected.

LIMITATIONS

Our study has some limitations. First of all, this study was conducted with patients who applied to our hospital, were literate and spoke Turkish. Therefore, the results do not reflect the entire population. The relatively low reliability of the data obtained from the self-report scales may have affected our results. However, despite these limitations, our study may provide preliminary data for future studies.

CONCLUSION

This study evaluated the levels of fear and depression in individuals with cardiovascular disease during the COVID-19 outbreak and explored their possible predictors. In the current COVID-19 outbreak, patients were found to have higher fear and depression scores than healthy individuals. Being a woman, being divorced or widowed, having a chronic comorbid disease were found to be risky for depression, while higher education, smoking, and non-compliance with treatment were risk factors for phobia. The phobia scores of those hospitalized in the intensive care unit due to the coronavirus disease were low.

In conclusion, a comprehensive assessment of the effects of the pandemic on patients with CVD is important not only for maintaining physical health but also for protecting the mental health of these patients. The development of effective interventions and support strategies to increase the resilience and improve the mental health of patients with psychological problems can make significant contributions to the protection of public health, now and in the future.

Conflicts of interest: The authors declare that they have no conflict of interest. Research Contribution Rate Statement Summary

Author contribution statement: The authors declare that, they have contributed equally to the manuscript.

Ethics and Patient Consent: The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Inonu University Faculty of Medicine (2020/1248). Informed consent form was taken from all the patients participating in the study.

REFERENCES

1. WHO. Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available from: <https://covid19.who.int/> (accessed April 5, 2021).
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239-1242.
3. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology*. 2020;5(7):811-818.
4. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2020;109(5):531-538.
5. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Apr 3;69(13):382-386.
6. Chudasama YV, Gillies CL, Zaccardi F, Coles B, Davies MJ, Seidu S et al. Impact of COVID-19 on routine care for chronic diseases: A global survey of views from healthcare professionals. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2020;14(5):965-967.
7. Al-Rahimi JS, Nass NM, Hassoubah SA, Wazqar DY, Alamoudi SA. Levels and predictors of fear and health anxiety during the current outbreak of COVID-19 in immunocompromised and chronic disease patients in Saudi Arabia: A cross-sectional correlational study. *PloS one*. 2021;16(4): e0250554
8. Louvardi M, Pelekasis P, Chrousos GP, Darviri C. Mental health in chronic disease patients during the COVID-19 quarantine in Greece. *Palliat Support Care*. 2020 Aug;18(4):394-399.
9. Pan SF, Zhang HY, Li, C. S, Wang, C. Cardiac arrest in severe acute respiratory syndrome: analysis of 15 cases. *Zhonghua jie he he hu xi za zhi (Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases)*. 2003;26(10):602-605.
10. Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, Denollet J. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jun 29;56(1):38-46.
11. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:953-962.
12. Arpacı I, Karataş K, Baloğlu M. The development and initial tests for the psychometric properties of the COVID-19 Phobia Scale (C19P-S). *Personality and Individual Differences*. 2020; 164:110108.
13. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *Journal of general internal medicine* 2001;16(9):606-613.
14. Sari YE, Kokoglu B, Balcioglu H, Bilge U, Colak E, Unluoglu I. Turkish reliability of the patient health questionnaire-9 Biomedical Research-India. 2016;27:460-462.
15. WHO. Presentation: "Designing the road to better health and well-being in Europe" at the 14th European Health Forum Gastein. Available from: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/152184/RD_Dastein_speech_wellbeing_07Oct.pdf. (accessed April 5, 2021).
16. Bakioglu F, Korkmaz O, Ercan H. Fear of COVID-19 and positivity: Mediating role of intolerance of uncertainty, depression, anxiety, and stress [published online ahead of print, 2020 May 28]. *Int J Ment Health Addict*. 2020;1-14.
17. Oidakowska-Jedynak U, Ryś M, Sztajerwald T, Malyszko J. The importance of mental resilience against loneliness during the COVID-19 pandemic in dialysis patients. *Wiad Lek*. 2021;74(7):1758-1762.
18. Cansel N, Ucuz İ, Arslan AK, Kayhan Tetik B, Colak C, Melez ŞNİ et al. Prevalence and predictors of psychological response during immediate COVID-19 pandemic. *Int J Clin Pract*. 2021;75(5):e13996.
19. Yadigar A. Kültürel ve toplumsal gerçekliğimiz açısından aile

- anlayışlarının ve Türk ailesinin değerlendirmesi. PESA Uluslararası Sosyal Araştırmalar Dergisi. 2015;1(1):15-24.
20. Rodríguez-Hidalgo AJ, Pantaleón Y, Dios I, Falla D. Fear of COVID-19, Stress, and anxiety in university undergraduate students: A predictive model for depression. *Front Psychol.* 2020;11:591797.
 21. Overfield T. *Biological variation in health and illness: Race, age, and sex.* Boca Raton: CRC Press; 2017.
 22. Vlassoff C. Gender differences in determinants and consequences of health and illness. *J Health Popul Nutr.* 2007;25(1):47-61.
 23. Fegg MJ, Kramer M, Bausewein C, Borasio GD. Meaning in life in the Federal Republic of Germany: results of a representative survey with the Schedule for Meaning in Life Evaluation (SMiLE). *Health Qual Life Outcomes.* 2007;22(5):59.
 24. Carleton RN. Into the unknown: A review and synthesis of contemporary models involving uncertainty. *J Anxiety Disord.* 2016;39:30-43.
 25. Greenwood DC, Muir KR, Packham CJ, Madeley RJ. Coronary heart disease: a review of the role of psychosocial stress and social support. *J Public Health Med.* 1996;18(2):221-231. 26. Lam J, Perales F. Chronic illness and mental strain: the moderating role of marital status over the disease cycle. *Longit Life Course Stud.* 2018;9(3):279-298.
 27. Orth-Gomér K, Wamala SP, Horsten M, Schenck-Gustafsson K, Schneiderman N, Mittleman MA. Marital Stress Worsens Prognosis in Women With Coronary Heart Disease: The Stockholm Female Coronary Risk Study. *JAMA.* 2000;284(23):3008-3014.
 28. Robles TF, Slatcher RB, Trombello JM, McGinn MM. Marital quality and health: A meta-analytic review. *Psychol Bull.* 2014;140(1):140-187.
 29. Liu D, Baumeister RF, Veilleux JC, Chen C, Liu W, Yue Y et al. Risk factors associated with mental illness in hospital discharged patients infected with COVID-19 in Wuhan, China. *Psychiatry Res.* 2020;292:113297.
 30. Satici B, Saricali M, Satici SA, Griffiths MD. Intolerance of uncertainty and mental wellbeing: serial mediation by rumination and fear of COVID-19. *Int J Ment Health Addict.* 2020;15:1-12.
 31. Demir B, Guneyesu E, Sancaktar M, Sahin SK, Elboga G, Altindag, A. Effect of the COVID-19 pandemic on medication adherence in psychiatric disorders. *Medicine.* 2021; 10(3):720-4.
 32. Firth J, Solmi M, Wootton RE, Vancampfort D, Schuch FB, Hoare E et al. A meta-review of "lifestyle psychiatry": the role of exercise, smoking, diet and sleep in the prevention and treatment of mental disorders. *World Psychiatry.* 2020;19(3): 360-380.
 33. Lohia P, Sreeram K, Nguyen P, Choudhary A, Khicher S, Yarandi H et al. Preexisting respiratory diseases and clinical outcomes in COVID-19: a multihospital cohort study on predominantly African American population. *Respir Res.* 2021;22(1):37.
 34. Karakoyun S, Gürsoy MO, Topçu S, Kalkan K, Yurttaş M, Gökdeniz T et al. Kalp yetersizliği hastalarında depresyonun sol ventrikül mekanikleri üzerine etkisi. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi.* 2016;7(26):1-8.
 35. Keskin G, Gümüş AB. Kronik Kalp Yetmezliği Olan Hastalarda Anksiyete, Öfke ve Başa Çıkma Tutumlarının İncelenmesi. In *Yeni Symposium.* 2012; 50(3).
 36. Mete HE. Kronik hastalık ve depresyon. *Klinik Psikiyatri.* 2008;11(3):3-18.
 37. Williams MS. Platelets and depression in cardiovascular disease: A brief review of the current literature. *World J Psychiatry.* 2012;22(6):114-123.
 38. Wei H, Gu J, Jiang X, Deng N, Wu J, Zou L et al. Anxiety disturbs the blood plasma metabolome in acute coronary syndrome patients. *Sci Rep.* 2021;11(1):12897.

Intestinal Anti-Inflammatory and Anti-Oxidant Activity of The Aqueous Extract From Arum Dioscoridis in Acetic Acid Induced Colitis in Rats

Ülseratif Kolit Oluşturulan Hayvan Modelinde Arum Dioscoridis Bitki Ekstraktı Uygulamasının Antioksidan ve Anti-inflamatuvar Etkisi

Ahmet Burak AGAOGLU¹, Kadir GİŞİ¹, Murat ISPIROGLU¹, Abdulkadir Yasir BAHAR²,
Fatma Inanc TOLUN³, Bulent KANTARCEKEN¹

¹ Kahramanmaraş Sutcu Imam University School of Medicine, Department of Gastroenterology, Kahramanmaraş, Turkey

² Kahramanmaraş Sutcu Imam University School of Medicine, Department of Pathology, Kahramanmaraş, Turkey

³ Kahramanmaraş Sutcu Imam University School of Medicine, Department of Biochemistry, Kahramanmaraş, Turkey

Özet

Amaç: Arum dioscoridis ülkemizde yetişen oksidasyon, immün sistem, inflamasyon üzerine birçok biyolojik aktiviteyi düzenlediği gösterilmiş bir bitkidir. Bizde çalışmamızda farelerde asetik asit ile oluşturulan deneysel kolitte arum dioscoridisin etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Ağırlıkları 180-210 gr arasında değişen 6 haftalık 56 adet wistar albino cinsi dişi sıçanlar her grupta 8 hayvan olacak şekilde 7 eşit gruba ayrıldı. Grup 1; kontrol grubu. Grup 2 deneysel kolit oluşturulan grup. Grup 3 profilaktik oral arum dioscoridis tedavisi verilerek deneysel kolit oluşturulan grup. Grup 4 deneysel kolit oluşturulan ve etanolü çözücüyle oral arum dioscoridis tedavisi verilen grup. Grup 5 deneysel kolit oluşturulan ve DMSO (Dimetil sülfoksit)'lü çözücüyle oral tedavi verilen grup. Grup 6 deneysel kolit oluşturulan ve DMSO'lu çözücüyle rektal tedavi verilen grup. Grup 7 deneysel kolit oluşturulan ve 2 kat oral tedavi verilen grup. Farelerden alınan doku örneklerinde arum dioscoridisin etkileri makroskopik, histopatolojik ve biyokimyasal olarak değerlendirildi.

Bulgular: Kolit grubunda tedavi gruplarına göre önemli kilo kaybı meydana geldi ($p<0.001$). Arum dioscoridis 2.5 ml oral etanolik solvent tedavisi alan grupta ve 2.5 ml oral profilaksi alan grupta makroskopik ve mikroskopik analizde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme bulundu ($p<0.001$). Asetik asit ile oluşturulan kolit modelinde toplam oksidan durum, tiyol/disülfid, malondialdehit, miyeloperoksidaz seviyelerinde artış ve toplam antioksidan kapasitede azalma tespit edildi.

Sonuç: Bu çalışma, arum dioscoridis'in ratlarda oluşturulan kolit modelinde olumlu etkileri olduğunu ve özellikle etanol ile eritilerek verilen ve profilaksi amaçlı kullanılan gruplarda barsak iltihabını önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Arum dioscoridis, Deneysel kolit, Malondialdehit, Oksidatif stres, Total oksidan durum,

Abstract

Objective: Arum dioscoridis is a plant that has been shown to regulate biological activity on oxidation, immune system and inflammation grown in our country. We aimed to investigate the effects of arum dioscoridis in experimental colitis related to acetic acid in rats.

Material and Methods: In this study 56 Wistar Albino female rats, 6 weeks old, weighing 180- 210 g, were separated into 7 equal groups with 8 animals in each group. Group 1 is the control one without any administration. An experimental colitis has been created on Group 2. Group 3 is treated with prophylactic oral arum dioscoridis before creating experimental colitis. The rats belongs to Group 4 has been received oral arum dioscoridis treatment with ethanolic solvent after creating experimental colitis. Group 5 was given oral treatment with solvent with DMSO (Dimethyl sulfoxide) after experimental colitis was created. Group 6 rectal treatment with solvent with DMSO after experimental colitis has been created. Group 7 was given a 2-fold oral treatment after experimental colitis. In tissue samples taken from mice, the effects of arum dioscoridis were evaluated macroscopically, histopathologically and biochemically.

Results: In the colitis group, significant weight loss occurred compared to the treatment groups ($p<0.001$). Statistically significant improvement was found in macroscopic and microscopic analysis with in the group receiving arum dioscoridis 2.5 ml oral ethanolic solvent treatment and in the group receiving 2.5 ml oral prophylaxis ($p<0.001$). In the colitis model which is created with acetic acid, total oxidant status, thiol/disulfide, malondialdehyde, myeloperoxidase levels increased and a decrease in total antioxidant capacity was detected.

Conclusion: This study showed that arum dioscoridis has positive effects on the colitis model created in rats and it significantly improves intestinal inflammation especially in groups given by dissolving with ethanol and used for prophylaxis purposes.

Key words: Arum dioscoridis, Experimental colitis, Malondialdehyde, Oxidative stress, Total oxidant status

Yazışma Adresi: Kadir GİŞİ, Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: +903443003048, **Mail:** kadirgisi@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0001-5528-7852, 0000-0003-4082-4832, 0000-0002-0655-7235, 0000-0002-6963-3389, 0000-0002-1157-2958, 0000-0003-4214-817X

Geliş Tarihi: 07.01.2022

Kabul Tarihi: 17.01.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1054545

INTRODUCTION

Ulcerative colitis (UC) is a chronic, recurrent inflammatory bowel disease (IBD). The incidence of UC varies by countries. The highest incidences of inflammatory bowel disease are seen in Europe, England and North America. Its prevalence is 286-505 per 100000 people (1). Disease incidence increases in regions where UC is quite rare. For example, in the last 2 decades, the incidence of UC has increased six-fold in Hong Kong. UC peaks between the ages of 15-30 and 60-80 years (2). Mortality is highest in the first year of the disease. The risk of colorectal cancer for any patient with UC is known to be elevated. UC disrupts the quality of life and work performance dramatically. Therefore, UC should be effectively treated and kept in remission.

In the treatment of UC, 5-aminosalicylates, corticosteroids, immunomodulators and biological drugs are used. With these treatments, patients may experience nausea, vomiting, weakness, headache, hepatitis, and infertility problems. According to some recent studies, induction therapy fails in approximately 20-30% of patients (3). Therefore, alternative therapies are being investigated in the treatment of UC.

The result of sustained excessive or false antigenic stimulation by enteric bacteria which leads to pathogenesis of UC. Polymorphonuclear neutrophil infiltration is associated with the primary lesion of colitis and followed by loss of the epithelium, goblet cells and crypt damage. It was shown in recent studies that increased interleukin-1 β , IL-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α), IL-12 and interferon gamma (IFN γ) due to excessive oxidative stress in IBD are correlated with severity of mucosal inflammation. Nuclear Factor kappa B is important in the release of these cytokines and activation of UC. Biochemically and histopathologically, it has been shown that oxidative stress increases and antioxidant activity decreases in colitis models (4). Based on these findings, recently in experimental colitis models; the beneficial effects of antioxidant substances such as Arthrocnemum, alstonia boonei, phloretin have been shown (5-7). Arum dioscoridis; it is a wild plant that grows in the Eastern Mediterranean, Southwestern Anatolia and Cyprus. Arum dioscoridis is an antioxidant and anti-inflammatory agent. Arum dioscoridis has been shown to regulate immunity, inflammation and neoplastic transformation (8). This study aimed to investigate the effects of arum dioscoridis in acetic acid-induced experimental colitis in rats.

MATERIALS AND METHODS

Animals

Female wistar albino rats (Sutcu Imam University School of Medicine Experimental Research Laboratory, Kahramanmaraş, Turkey) weighing between 180-210 g, were used. The rats were housed at least a week to adapt to the new environment with a temperature of 22-25° C and a relative humidity of under a 12h light/dark cycle (Figure 1A). This study was conducted at the Kahramanmaraş Sutcu Imam University

Experimental and Clinical Research Center following the approval by the Ethics Committee for Experimental Animals of Kahramanmaraş Sutcu Imam University (date:2018/12–decision number: 01). Additionally, this study has been funded by the Scientific Research Projects Unit of Kahramanmaraş Sutcu Imam University. This study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki.



Figure 1A. Rats and cages

Induction of colitis and evaluation

Before the induction of colitis, animals were anesthetized with ketamine. Colitis was induced by intrarectal administration of 1 ml of 4% acetic acid aqueous solution through a 6F pediatric catheter (9), which end was inserted into the bowel 6 cm deep from the anal canal and rats were maintained in a trendelenburg position for 45 seconds to limit the expulsion of the solution (Figure 1B).

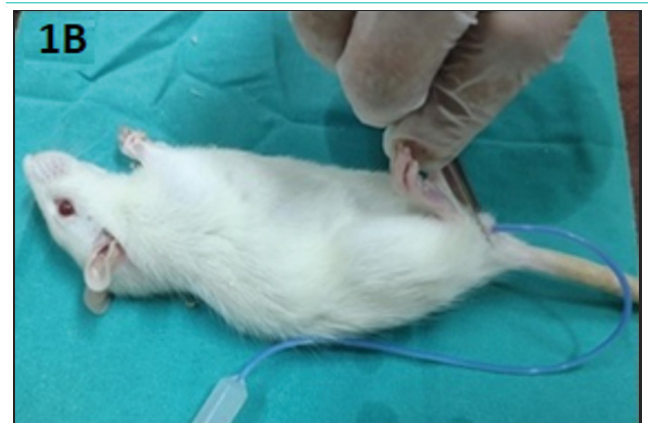


Figure 1B. Colitis induced by intrarectal administration

Rats were randomly divided into seven groups, each group consisting of 8 rats. Rats in the group I (control group) received only distilled water. The rats in group II (colitis group) received 1 ml of 4% acetic acid by intrarectal and then received only distilled water. Following 4 days of acetic acid administration, rats in groups IV (2.5 ml arum dioscoridis extract with ethanol), V (2.5 ml arum dioscoridis extract

with dimethyl sulfoxide (DMSO)), VII (5 ml arum dioscoridis extract with DMSO) received arum dioscoridis orally. At the same time, rats in the group VI were treated with arum dioscoridis rectally (2.5 ml arum dioscoridis extract with DMSO). Rats in group III received 1 day pretreatment orally (2.5 ml arum dioscoridis extract with DMSO) and colitis was induced by intrarectal administration on the 2nd day (Figure 1C).



Figure 1C. Administration of oral therapy and prophylaxis

Preparation of arum dioscoridis extracts

Arum dioscoridis plant used in this study; It is a wild plant that grows spontaneously in the gardens and mountains in and around Kahramanmaras. Its leaves and stems are consumed by the local people as a soup. Plants collected from the countryside of Goksun were confirmed as species at the faculty of agricultural and brought to the laboratory will be left to dry at room temperature. Drying samples were pulverized with a mechanical blender in accordance with aseptic conditions and 5 g cartridges were prepared for extraction in Soxhlet device. The prepared cartridges will be extracted with 100 ml of solvent for 12 hours. In the extraction, 4 groups of DMSO and 1 group of ethanol will be used as solvent. The extracts obtained will be evaporated in rotary evaporator until they remain 1 ml. The extracts prepared in this way will be stored at +4°C until the time of use.

Assessment of the colonic damage:

Rats were sacrificed under general anesthesia with ketamine by cervical decapitation after 4 days of follow-up. Sterilization was not performed in operations. A 2-3 cm incision line was made and the abdomen was opened. The distal 6 cm colon was excised from the rectum to proximal. Resected colon materials opened by longitudinal incision. One of both parts was put into 10% formaldehyde for histopathological examination. Other parts were placed in 2 ml eppendorf tubes for biochemical evaluation and stored at +4°C. The colon materials were scored from 0 to 4 according to the scale (Table 1) organized by Morris et al (10).

Score	Gross morphology
0	No damage
1	Localized hyperemia, but no ulcers.
2	Linear ulcers with no significant inflammation.
3	Linear ulcer with inflammation at one site.
4	Two or more sites of ulceration and/or inflammation.

Histopathological examination

Distal colon samples were collected and fixed distal colon samples with neutral buffered formalin embedded in paraffin and stained with hematoxylin-eosin (HE) for histopathology examination. The severity of epithelial inflammatory cell infiltration and intestinal architecture were evaluated. Microscopic changes were scored between 0-3 values (Table 2) (11).

Biochemical examination

Tissues taken from rats and stored at -80°C are homogenized after dissolution. It was planned to determine the levels of total oxidant status (TOS), total antioxidant status (TAS), thiol/disulfide, malondialdehyde (MDA), myeloperoxidase (MPO), glutathione peroxidase (GPx). MDA level were analyzed using the manual beugea method (12). MPO activity

Inflammatory cell infiltrate		Score	Intestinal architecture	
Severity	Extent		Epithelial changes - Mucosal architecture	
Mild	Mucosa	1	Focal erosions	1
Moderate	Mucosa and submucosa	2	Erosions	2
Marked	Transmural	3	Extended ulcerations±granulation tissue±pseudopolyps	3
Sum of scores 1 and 2:		0-6		

was measured by a modification of the method described by Bradley (13). Protein determination was done by the Lowry method (14). TAS, TOS and thiol/disulfide analysis were using commercial kits. The brand of the commercial kits were Rel Assay diagnostics kits.

Statistical analysis

Data were analyzed using SPSS (Version 20.0). Descriptive statistics were presented as mean±standard deviation and median (min-max) values. The distribution of the groups was evaluated using the Kolmogorov-Smirnov test. One-way analysis of variance (ANOVA) was used to compare the averages of the groups found to be suitable for normal distribution, and the Tukey test was used to determine the differences between the groups. Kruskal-Wallis test was used for non-parametric and non-normal distribution data and Mann-Whitney test for multiple comparisons. $P < 0.05$ value was considered statistically significant in the tests.

RESULTS

In our study, inflammation was classified pathologically according to macroscopic and microscopic features (Table 3).

Table 3. Macroscopic and Histological Scoring under arum dioscoridis treatment and prophylaxis

Groups/Score	Mean Macroscopic Score	Mean Histological Score
Control	1.00±0.00	0.50±0.53
Colitis	3.50±0.53	5.37±0.74
Oral 2.5 ml prophylaxis **	1.25±0.46*	1.50±1.41*
Oral 2.5 ml treatment ***	1.75±0.88*	1.50±0.92*
Oral 2.5 ml treatment **	2.37±1.30	3.87±1.64
Rectal 2.5 ml treatment **	3.00±0.75	4.00±1.30
Oral 5 ml treatment **	2.75±0.88	4.25±1.58

* $p < 0.001$ (statistically significant compared to the control group), ** DMSO + AD(Arum dioscoridis), ***Etanol +AD

In both macroscopic and microscopic evaluation (Figure 2), inflammation was found to be significantly decreased in the group given oral arum dioscoridis prophylaxis and the group treated with ethanol as the solvent ($p < 0.001$). In macroscopic evaluation of inflammation, the best response was observed in the group receiving 2.5 ml oral prophylaxis ($p < 0.001$), while the best response in microscopic evaluation was observed in the group receiving 2.5 ml oral ethanolic solvent ($p < 0.001$).

In all treatment and prophylaxis groups, arum dioscoridis treatment decreased MPO, MDA, tissue TOS and tissue oxidative stress index levels compared to colitis group but the difference in this decrease was not statistically significant ($p > 0.05$). Glutathione levels increased in all treatment and prophylaxis groups compared to colitis group, but the difference in this decrease was not statistically significant ($p > 0.05$) (Figure 3).

In prophylaxis and ethanol treatment groups, arum dioscoridis treatment increased tissue oxidized, natural and total thiol, tissue disulfide and TAS compared to colitis group, but the difference in this increase was not statistically significant ($p > 0.05$) (Figure 4).

Especially in prophylaxis and ethanol treatment groups, it was observed that the results of MDA and tissue oxidative stress index decreased statistically with arum dioscoridis treatment.

It was observed that the weight level in the colitis group was statistically significantly decreased compared to the control group ($p < 0.001$). When the prophylaxis and ethanolic solvent treatment groups were compared with the colitis group (Figure 5), the weight levels of arum dioscoridis increased and the difference in this increase was found to be statistically significant ($p < 0.05$). In the other treatment groups, an increase was observed in weight levels compared to the colitis group. But the difference in this increase was not statistically significant ($p > 0.05$).

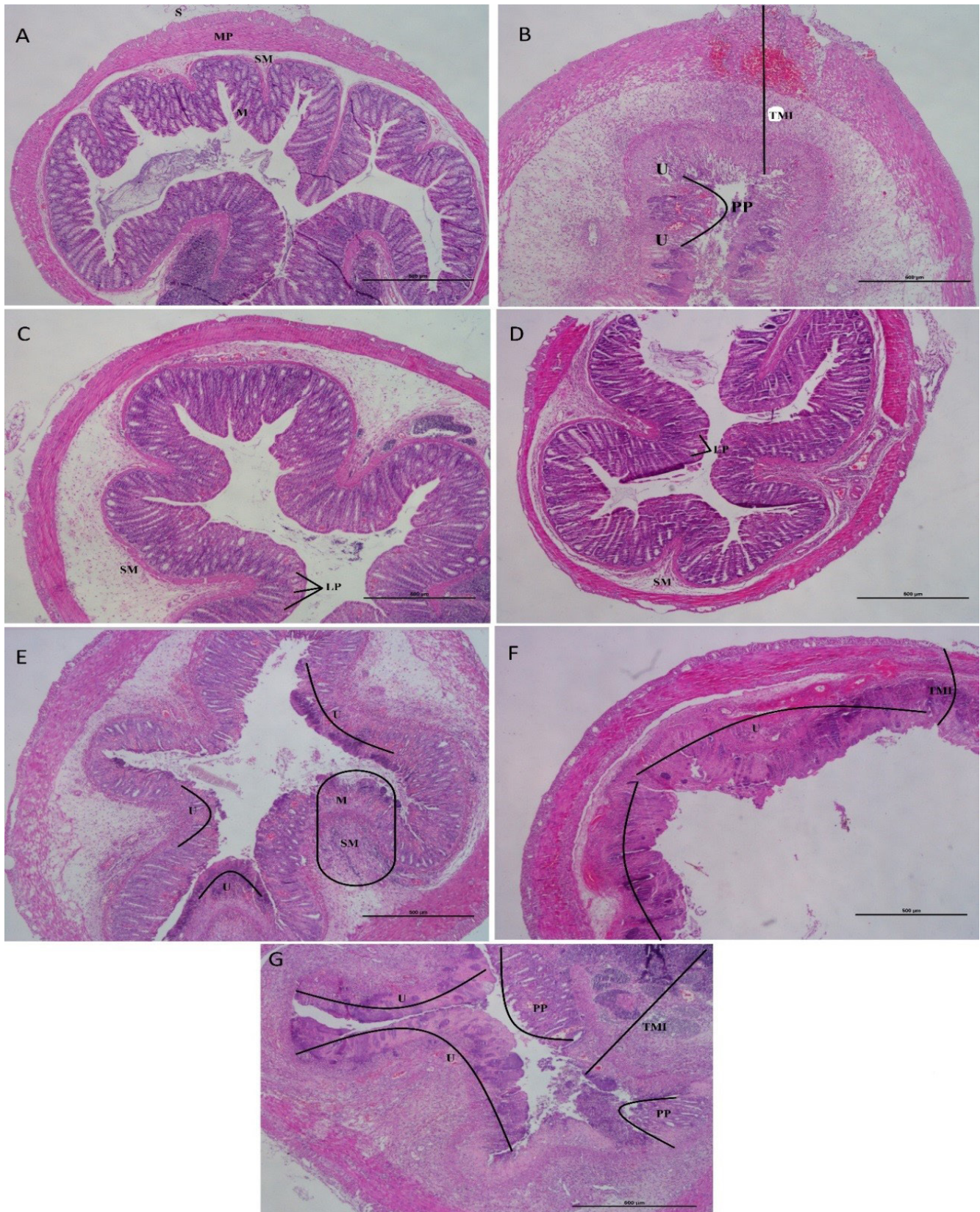


Figure 2. A-G. Microscopic view of the colon (H&E). A: Control group. Full-thickness colon in normal histology. B: Colitis group. In addition to inflammation starting from mucosa to serosa (vertical line), there is mucosal ulceration and pseudopolyp appearance (curve). C: Prophylaxis group. Mild inflammation and submucosal edema in lamina propria. D: Ethanol solvent treatment group. Mild inflammation in lamina propria, with complete tissue integrity. E: Oral 2.5 ml treatment group with solvent with DMSO. Intense inflammatory cell accumulation in the mucosa and submucosa, patched mucosal ulcerations (curves) with regional intact areas. F: Oral 5 ml treatment group with solvent with DMSO. Widespread mucosal ulceration (horizontal curves) with transmural intense inflammatory cell accumulation. G: Rectal treatment group. Transmural severe inflammatory cell accumulation (vertical line) and mucosal ulceration (horizontal curves) and pseudopolyp formations.

Abbreviations: M: Mucosa, SM: Submucosa, MP: Muscularis Propria, S: Serosa, LP: Lamina Propria, TMI: Transmural Inflammation, U: Ulceration, PP: Pseudopolyp. Hematoxylin and eosin stain, 4x objective, Scale bar: 500 µm (micrometer)

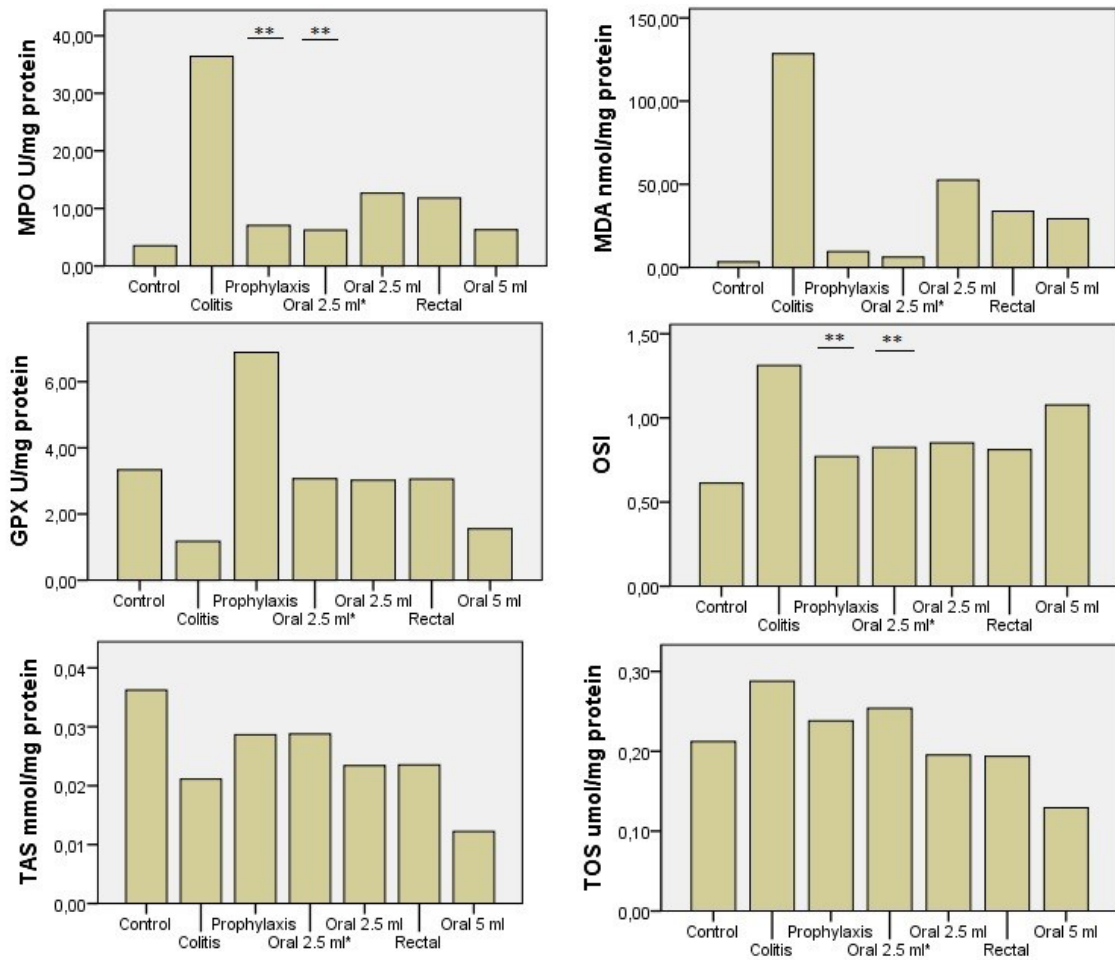


Figure 3. Levels of myeloperoxidase, malonic dialdehyde, glutathione peroxidase, oxidative stress index, total antioxidant status, total oxidant status in gut for rats experienced acute colitis and treated with arum dioscoridis. Data are presented as the means \pm SEM (n:8 per group). The results were analyzed using one-way ANOVA. **p<0.05 compared with the colit group. *extract with etanol

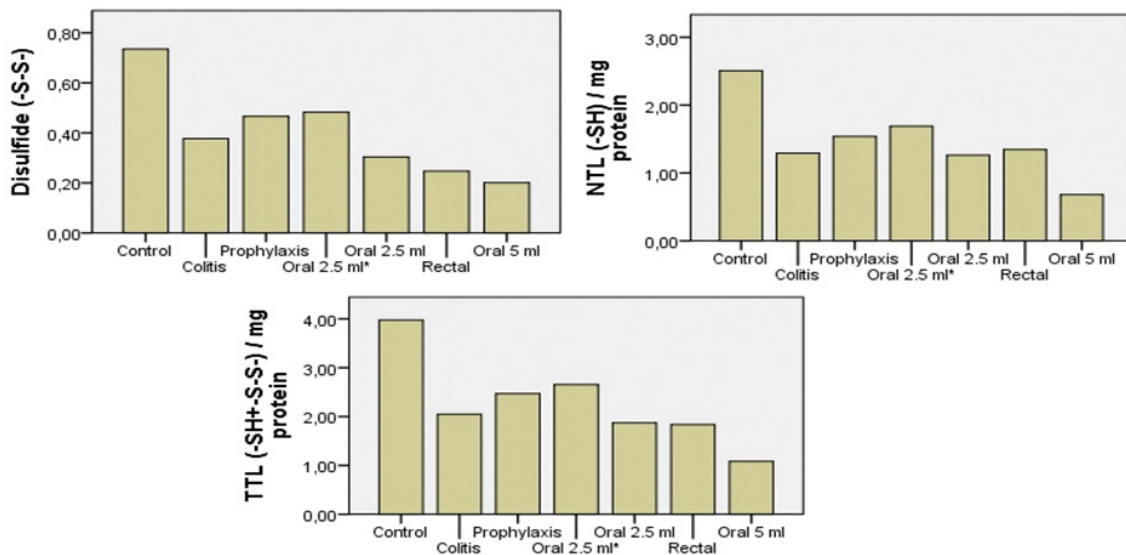


Figure 4. Levels of disulfide, natural thiol and total thiol in gut for rats experienced acute colitis and treated with arum dioscoridis. *extract with etanol

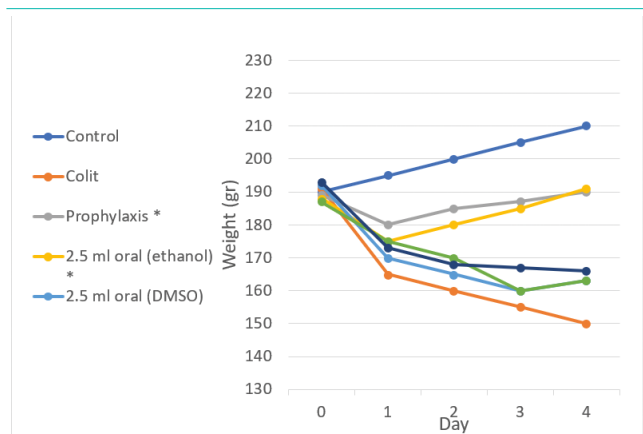


Figure 5. Daily course of weight change in rats with ulcerative colitis under arum dioscoridis treatment and prophylaxis * $p < 0.05$ compared with the colit group.

DISCUSSION

The main features of UC are defined as ulcers in the colon, loss of epithelium, loss of goblet cells and inflammatory cell infiltration of the colon mucosa. However, there is no any specific treatment for UC, our study has led to the new researches for other therapeutic targets on the treatment of UC (15).

Ischemia is induced in the colonic mucosa and mucosal permeability increases with the damage of the colonic mucosa from chemicals such as acetic acid. This mechanism triggers the system and causes the release of the proinflammatory cytokines. The inflammatory process in the intestinal mucosa is characterized by an increase in proinflammatory cytokines such as IL-1 β , IL-6 and TNF- α associated with neutrophil and macrophage infiltration. Proinflammatory cytokines are important for host defense, but overproduction leads to uncontrolled inflammation and damages colon tissue. These proinflammatory cytokines have an important role in pathological angiogenesis formation. The newly formed blood vessels feed the inflamed tissue with oxygen and nutrients. Thus, pathological angiogenesis causes chronic intestinal inflammation to persist (16). Fabia et al. investigated the experimental colitis model that most histopathologically resembles human UC. He stated that creating toxicity with 4% acetic acid in rats is the most similar method to UC in humans, and it can be used to create experimental UC (17). Yamada et al. compared the model of trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS) and acetic acid-induced colitis and showed that even the colitis model induced by TNBS preparations from the same vendor had varying degrees of damage and inflammation (18). For this reason, in our study, the colitis model induced by rectally administered acetic acid was used for colitis induction. The occurrence of IBD has been proven by macroscopic determination of hyperemia, linear ulcers in the colon mucosa and histopathologically loss of mucosal structure, cellular infiltration, decrease in goblet cells and crypt abscess. In particular, a significant increase in the den-

sity of inflammatory cells such as eosinophils and neutrophils has been identified. Similar to the study by Rezayat et al. macroscopic grading score was found to be the highest in the colitis group with the induction of UC with acetic acid (19). According to a recent study, a decrease in the tissue damage in the colon is expected in the antioxidant treatment groups compared to the colitis group (20). In our study, tissue damage in the colon was found to be reduced macroscopically in all treatment groups. However, the difference in this decrease was not statistically significant. Additionally, significant weight loss was found due to the inflammation and diarrhea that developed in the colitis group. These results are similar to the study by Farooq et al. on weight loss observed in patients with UC (21). In the colitis model created with acetic acid in rats, a statistically significant weight loss was observed compared to the control group. It was observed that weight loss was less in all treatment groups compared to the colitis group. It was observed that weight loss was statistically significantly less in the treatment groups given prophylaxis and using ethanolic solvent. This was thought to be caused by increased inflammation and suppression of appetite due to cytokines, diarrhea, and bleeding (22). Weight loss in the groups correlated with microscopically and biochemically confirmed inflammation (23).

Our histopathological studies were performed in accordance with the histomorphological evaluation of Erben et al. on rats with experimental colitis (11). Our histopathological studies correlated with our macroscopic findings. Inflammatory changes such as edema, bleeding, crypt damage, epithelial cell loss, inflammation degree, inflammation severity and necrosis were shown to decrease significantly after treatment. Similar histopathological results were obtained with the study conducted by Johnson et al. demonstrating that phyllanthus nivosus leaf reduces inflammation in rats induced with UC (24). Arum dioscoridis administration significantly reduced leukocyte infiltration in the inflamed colon. Although oral 2.5 mg, oral 5 mg and rectal 2.5 mg treatments using DMSO as solvent were not statistically effective, 2.5 mg prophylaxis dose dissolved with DMSO and 2.5 mg treatment dose using ethanol as solvent showed maximum anti-inflammatory and anti-colitis effects. While arum dioscoridis extract dissolved with DMSO was found to be effective in prophylactic use despite giving one-day prophylaxis, it was statistically insignificant in oral and rectal treatments.

A recent study has shown that arum dioscoridis inhibits the production of inflammatory cytokines in various in vitro and in vivo models (25-28). Excessively secreted inflammatory cytokines play a key role in the pathogenesis of UC (16). Therefore, we evaluated proinflammatory species levels (TOS, oxidized thiol, MDA, and MPO) in colon tissue in the acetic acid-induced colitis model (29,30). In addition, it has been shown that the treatment and prophylaxis of arum dioscoridis in the colon tissue reduces the level of inflammation. In the research of Ozturk et al. investigating the antimetastatic effect of arum dioscoridis, it has been shown that it has an

anti-migrative effect (28). This effect suggests that it may also reduce neutrophil migration and have a role in suppressing inflammation.

Oxidative stress plays an important role in the pathogenesis of UC. It has been reported that there is an increase in free oxygen radicals, oxidative stress and a decrease in antioxidant defense in patients with IBD (20). Oxidative damage with free oxygen radicals triggers the formation of lipid peroxide radicals (31). Thus, inhibition of lipid peroxidation or elimination of free oxygen radicals makes an important contribution to the therapeutic treatment of UC and prevention of disease. Enzymes such as GPx and substances such as thiol and disulfide are part of the natural cell defense system against damage, including oxidative stress (32). Experimental studies have shown an increase in GPx levels in cases recovering from oxidative stress (33). In our study, we found that tissue GPx levels in the colitis group were lower than the treatment groups. This result indicates that cellular defense is initiated against acetic acid induced colon damage.

MDA is the end product of lipid peroxidation showing cellular damage. Increased MDA is considered a sign of damaged tissue generated by free radicals in the inflammatory process (34). In this study, MDA levels increased in the colitis group. Administration of arum dioscoridis to colitis groups has been found to decrease tissue MDA level. Moreover, this decrease was statistically significant in the prophylaxis and ethanolic solvent treatment groups. These results support that arum dioscoridis reduces lipid peroxidation by preserving cell integrity in damaged colonic mucosa. In the study of Guvenc *et al.* (35), investigating the protection of tyrosol in rats with UC, it was shown that MDA increased in the colitis group and these values decreased with treatment. Similar results were found in our study.

MPO shows neutrophil infiltration in tissues in experimental studies, is a direct indicator of inflammation, and gives a rapid response, especially in the acute phase (36). High MPO activity indicates excessive neutrophil infiltration and tissue damage. In our study, a decrease was achieved in tissue MPO levels in the treatment and prophylaxis groups, although it was not statistically significant.

Physiologically, natural thiol, disulfide and total thiol are in an equilibrium. This balance is affected by various conditions such as oxidation and reduction reactions. Reversible disulfide bonds are formed through oxidation reactions of thiol. The disulfide bonds formed are converted by reducing again to thiol groups (37). In our study, the reduction rates of natural thiol, disulfide and total thiol and oxidized thiol were measured. In the study by Neselioglu *et al.* these values were shown to decrease in active phases of UC and approach the healthy population again in remission periods (37). In our study, it was found to be increased in prophylaxis and oral 2.5 ml treatment groups. These values decreased in other groups.

Plasma concentrations of different oxidant and antioxidant species can be measured in laboratories separately, but the measurements are labor-intensive, time-consuming and

costly. Since the measurement of different oxidant and antioxidant molecules separately is not practical and their oxidant and antioxidant effects are additive, the total antioxidant and oxidant capacity of a sample is measured, and these are called TAS and TOS. As a result of the study, it was observed that TOS values increased in the colitis group. A decrease in this value was observed in the treatment groups. This result is similar to the observations of Karimi *et al.* study of the effect of two different vitamin D regimens on oxidant and antioxidant status in UC (38). TAS values were decreased in colitis groups compared to the control group. TAS levels were higher in the prophylaxis and ethanolic solvent treatment groups than in the colitis group. TOS values were significantly higher in the colitis group compared to the control group. There was a statistically significant decrease in the prophylaxis and ethanolic solvent groups after treatment. These findings are consistent with other experimental colitis studies.

The exact mechanism of the anti-inflammatory and anti-colitis effects of arum dioscoridis cannot be determined simply, but some hypotheses can be developed. 15 types of antioxidant substances could be analyzed in arum dioscoridis extracts (**Table 4**) (29). As a result of these analyzes, arum dioscoridis with known flavonoid and phenolic content may have shown anti-colitis and anti-inflammatory effects. Since OH- groups of flavonoids and phenolic substances have higher polarity, they are more soluble in solvents with higher polarity (26,27). Ethanol has higher polarity than DMSO. Therefore, ethanol dissolved arum dioscoridis treatment may have been found to be statistically significant compared to other treatment applications. In addition, the antibacterial activity of the arum dioscoridis plant has been observed (27), so it can be suggested that there is a reduction in bacterial inflammation in the colon. Arum dioscoridis also has anti-cancer activity (28). Thus, it can be effective and protective against UC-related cancer.

This study is the first to examine the effects of arum dioscoridis in an animal model with colitis induced by acetic acid. It is known that the balance between inflammatory and anti-inflammatory cytokines is impaired in UC. Colon biopsies of rats with UC have been reported to have increased inflammatory cytokine levels and decreased anti-inflammatory cytokine levels. It has been observed that arum dioscoridis given with ethanolic solvent for treatment and arum dioscoridis given with solvent with DMSO for prophylaxis has significantly reduced colon inflammation. The findings were provided biochemically and histopathologically. Arum dioscoridis has anti-cancer activity, antimigrative, antibacterial and antiinflammatory effect (25-28). Therefore, arum dioscoridis may play protective role against ulcerative colon injury.

As a conclusion in our study, biochemical, microscopic and macroscopic improvement was achieved in the oral treatment (ethanolic solvent) and prophylaxis group. Our findings suggest the potential application of arum dioscoridis for effective, inexpensive and alternative treatment of UC. In or-

Table 4. Arum dioscoridis plant extracts HPLC analysis

Content	Methanolic extract	Acetone extract	Hexane extract
Gallic acid	-	-	-
Catechin hydrate	-	-	-
Caffeic acid	-	-	-
Epicatechin	-	-	-
p-coumaric acid	5.4±0.8	5.6±0.4	-
Ferulic acid	325.5±2.5	255.9±1.9	-
Vitexin	1125.0±13.4	-	23.4±2.4
Rutin	-	-	-
Naringin	98.4±5.5	19.4±3.2	-
Hesperidin	-	-	-
Rosmarinic acid	-	-	-
Eriodictyol	43.7±3.1	25.0±4.2	5.2±0.7
Quercetin	-	-	-
Naringenin	-	-	-
Carvacrol	-	-	-
Σ Total	1598.0	305.9	34.2

HPLC: Yüksek performanslı sıvı kromatografi

der for arum dioscoridis to be used in UC patients, it should be supported by human-based studies and arum dioscoridis may create an alternative to current treatments for UC.

Acknowledgment: I thank and appreciate the Scientific Research Projects Unit of Kahramanmaraş Sutcu Imam University for their financial support for this research project number (2019/4-19D).

Conflict of interest: The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Ethical Approval: This study was conducted at the Kahramanmaraş Sutcu Imam University Experimental and Clinical Research Center following the approval by the Ethics Committee for Experimental Animals of Kahramanmaraş Sutcu Imam University (date:2018/12–decision number: 01).

Author contribution statement: Author Contributions: Concept – ABA, KG; Design -ABA, KG; Supervision –BK, MI; Resources –ABA, FIT, AYB; Materials – ABA, KG; Data Collection and/or Processing –ABA, AYB, FIT; Analysis and/or Interpretation – ABA, KG, MI; Literature Search –ABA, KG; Writing Manuscript –ABA, KG; Critical Review –BK, ABA, KG

REFERENCES

- Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol E, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017 Dec 23;390(10114):2769-2778.
- Malik TA. Inflammatory Bowel Disease: Historical Perspective, Epidemiology, and Risk Factors. *Surg Clin North Am*. 2015;95(6):1105-v. doi:10.1016/j.suc.2015.07.006
- Langhorst J, Wulfert H, Lauche R, Klose P, Cramer H, Dobos GJ et al. Systematic review of complementary and alternative medicine treatments in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2015;9(1):86-106.
- Amirshahrokhi K. Febuxostat attenuates ulcerative colitis by the inhibition of NF-κB, proinflammatory cytokines, and oxidative stress in mice. *Int Immunopharmacol*. 2019;76:105884.
- Goudarzi R, Partoazar A, Mumtaz F, Yousefi-Manesh H, Abdollahi A, Dehpour A et al. Arthrocen, an avocado-soy unsaponifiable agent, improves acetic acid-induced colitis in rat by inhibition of NF-κB signaling pathway. *J Food Biochem*. 2020;44(7):e13244.
- Adjouzem CF, Gilbert A, Mbiatcha M, Yousseu Nana W, Matah Marthe Mba V, Djuichou Nguemang SF et al. Effects of Aqueous and Methanolic Extracts of Stem Bark of *Alstonia boonei* De Wild. (Apocynaceae) on Dextran Sodium Sulfate-Induced Ulcerative Colitis in Wistar Rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020;2020:4918453.
- Arya VS, Kanthlal SK. Phloretin Ameliorates Acetic Acid induced Colitis through Modulation of Immune and Inflammatory Reactions in Rats. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2021;21(1):163-172.
- Karahan F, Kulak M, Uurlu E, Gözüacık HG, Büyümez T, Şekeröğlü N et al (2015). Total Phenolic Content, Ferric Reducing and DPPH Scavenging Activity of Arum dioscoridis. *Nat Prod Res*. 2015;29(17):1678-1683.
- MacPherson B, Pfeiffer CJ. Experimental colitis. *Digestion*. 1976;14(5-6):424-452.
- Morris GP, Beck PL, Herridge MS, Depew WT, Szewczuk MR, Wallace JL. Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon. *Gastroenterology*. 1989;96(3):795-803.
- Erben U, Loddenkemper C, Doerfel K, Spieckermann S, Haller

- D, Heimesaat MM et al. A guide to histomorphological evaluation of intestinal inflammation in mouse models. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(8):4557–4576.
12. Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol.* 1978;52:302-310.
 13. Bradley PP, Priebat DA, Christensen RD, Rothstein G. Measurement of cutaneous inflammation: estimation of neutrophil content with an enzyme marker. *J Invest Dermatol.* 1982;78(3):206–209.
 14. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951 Nov;193(1):265-75. PMID: 14907713.
 15. Panés J, Alfaro I. New treatment strategies for ulcerative colitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(10):963-973.
 16. Eder P, Korybalska K, Linke K, Witowski J. Angiogenesis-related proteins-their role in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel disease. *Curr Protein Pept Sci.* 2015;16(3):249-258.
 17. Fabia R, Willén R, Ar'Rajab A, Andersson R, Ahrén B, Bengmark S. Acetic acid-induced colitis in the rat: a reproducible experimental model for acute ulcerative colitis. *Eur Surg Res.* 1992;24(4):211-225
 18. Yamada Y, Marshall S, Specian RD, Grisham MB. A comparative analysis of two models of colitis in rats. *Gastroenterology.* 1992;102(5):1524-1534. doi:10.1016/0016-5085(92)91710
 19. Rezayat SM, Dehpour AR, Motamed SM, Yazdanparast M, Chamanara M, Sahebgharani M, et al. Foeniculum vulgare essential oil ameliorates acetic acid-induced colitis in rats through the inhibition of NF-kB pathway. *Inflammopharmacology.* 2018;26(3):851-859.
 20. Rocha J, Direito R, Lima A, Mota J, Gonçalves M, Duarte MP, et al. Reduction of inflammation and colon injury by a Pennyroyal phenolic extract in experimental inflammatory bowel disease in mice. *Biomed Pharmacother.* 2019;118:109351.
 21. Farooq SM, Hou Y, Li H, O'Meara M, Wang Y, Li C, et al. Disruption of GPR35 Exacerbates Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis in Mice. *Dig Dis Sci.* 2018;63(11):2910-292.
 22. Tatiya-Aphiradee N, Chatuphonprasert W, Jarukamjorn K. Immune response and inflammatory pathway of ulcerative colitis. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2018;30(1):1-10.
 23. MacPherson BR, Pfeiffer CJ. Experimental production of diffuse colitis in rats. *Digestion.* 1978;17(2):135–150.
 24. Johnson TO, Odoh KD, Nwonuma CO, Akinsanmi AO, Adegboyega AE. Biochemical evaluation and molecular docking assessment of the anti-inflammatory potential of *Phyllanthus nirous* leaf against ulcerative colitis. *Heliyon.* 2020;6(5):e03893.
 25. Yabalak E. Radical scavenging activity and chemical composition of methanolic extract from *Arum dioscoridis* SM. var. *dioscoridis* and determination of its mineral and trace elements. *JOTCSA.* 2018.;(1):205-218.
 26. Uğuzlar H, Maltas E, Yıldız S. Screening of phytochemicals and antioxidant activity of *Arum dioscoridis* seeds. *Journal of Food Biochemistry.* 2012;36(3):285–291.
 27. Uçan Türkmen F, Mercimek Takcı H , Sarıgullu Onalan F, Sağlam H . *Arum dioscoridis* Ekstraktlarının Toplam Fenolik, Flavonoid İçerikleri ile Antioksidan ve Antibakteriyel Aktivitelerinin Araştırılması. *Harran Üniversitesi Mühendislik Dergisi.* 2019;4(1):102-108.
 28. Öztürk E, Ozcimen A, & Çelik H. (2017). Anti-Metastatic Effect of *Arum dioscoridis* with Tozasertib in CFPAC-1 Pancreas Carcinoma Cell Line.
 29. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004; 37: 277–285.
 30. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005;38(12):1103-1111.
 31. Mouzaoui S, Banerjee S, Djerdjouri B. Low-dose curcumin reduced TNBS-associated mucin depleted foci in mice by scavenging superoxide anion and lipid peroxides, rebalancing matrix NO synthase and aconitase activities, and recoupling mitochondria. *Inflammopharmacology.* 2020 Aug;28(4):949-965.
 32. Hsu JL, Chou JW, Chen TF, Hsu JT, Su FY, Lan JL, et al. Glutathione peroxidase 8 negatively regulates caspase-4/11 to protect against colitis. *EMBO Mol Med.* 2020;12(1):e9386.
 33. Yorulmaz E, Yorulmaz H, Gökmen ES, Altınay S, Küçük SH, Zengi O et al. Therapeutic effectiveness of rectally administered fish oil and mesalazine in trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitis. *Biomed Pharmacother.* 2019;118:109247.
 34. Gegotek A, Skrzydlewska E. Biological effect of protein modifications by lipid peroxidation products. *Chem Phys Lipids.* 2019;221:46-52.
 35. Güvenç M, Cellat M, Özkan H, Tekeli IO, Uyar A, Gökçek I et al. Protective Effects of Tyrosol Against DSS-Induced Ulcerative Colitis in Rats. *Inflammation.* 2019;42(5):1680–1691.
 36. Da Silva S, Keita ÁV, Mohlin S, Pählman S, Theodorou V, Pählman I et al. A Novel Topical PPAR γ Agonist Induces PPAR γ Activity in Ulcerative Colitis Mucosa and Prevents and Reverses Inflammation in Induced Colitis Models. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(4):792–805.
 37. Neselioglu S, Keske PB, Senat AA, Yurekli OT, Erdogan S, Alisik M et al. The relationship between severity of ulcerative colitis and thiol-disulphide homeostasis. *Bratisl Lek Listy.* 2018;119(8):498-502.
 38. Karimi S, Tabataba-Vakili S, Yari Z, Alborzi F, Hedayati M, Ebrahimi-Daryani N et al. The effects of two vitamin D regimens on ulcerative colitis activity index, quality of life and oxidant/anti-oxidant status. *Nutr J.* 2019;18(1):16.

Karpal Tünel Sendromundaki Ağrının Elektrofizyolojik Bulgularla Korelasyonu

Correlation of Pain in Carpal Tunnel Syndrome with Electrophysiological Findings

Ayşe Çağlar SARILAR¹, Büşra Sümeyye ARICA POLAT²

¹ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD, Kayseri, Türkiye

² Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Bölümü, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Karpal tünel sendromu (KTS) median sinirin işlevlerine bağlı olarak parmaklarda uyuşma, parestezi, ağrı ve güçsüzlükle karakterize en sık görülen mononeuropatidir. Bu çalışmanın amacı idiyopatik KTS tanısı alan hastalarda hissedilen ağrı ile elektrofizyolojik bulgular arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Bu kesitsel gözlemsel çalışmaya idiyopatik KTS tanısı alan 106 hasta alındı. Hastaların demografik verileri kaydedildi. Median ve ulnar sinirin motor ve duyu olarak iletim hızları, amplitüdüleri, latansları değerlendirildi. Elektrofizyolojik bulgulara göre KTS evrelemesi "Hafif KTS", "Orta KTS" ve "Şiddetli KTS" olarak yapıldı. Ağrı şiddeti için Görsel Analog Ölçeği (GAÖ) kullanıldı.

Bulgular: Bu çalışmaya KTS tanısı alan 106 hasta (90 kadın (%84.9), 16 erkek (%15.1), ortalama yaş 45.97 yıl±5.28) dahil edildi. Hastaların %63.2'sinde bilateral KTS semptomları vardı. GAÖ'ye göre, hastaların ortalama ağrı şiddeti 5.88±2.29 idi. Hafif KTS grubunda olan hastaların ortalama GAÖ puanı 4.03±1.66, orta KTS grubundakilerin 6.85±1.67, şiddetli KTS grubundakilerin ise 8.83±1.60 idi (p=0.01 ve p=0.02). Tek taraflı KTS'li olanlarda VAS ortalaması 4.46±2.22 iken bilateral KTS'li olanlarda VAS ortalaması 6.23±2.08'di (p=0.01). Bilateral klinik bulgusu olan hastaların %61.2'sinde orta derecede KTS saptandı (p=0.01). Ayrıca hem unilateral hem de bilateral KTS'li olanlarda VAS puanları hafife göre orta evre KTS'li olanlarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0.01/p=0.01).

Sonuç: Bu çalışmada elektrofizyolojik olarak daha ağır olan KTS'de ağrının daha şiddetli olduğu ve bilateral KTS'li olanlarda da ağrının daha fazla olduğu saptanmıştır. Ağrının şiddetinin artması ile hastalığın evresinin artması, günlük pratikte kolay ve çabuk uygulanacak GAÖ'nün hastanın tedavisinin erken ve etkili bir şekilde başlatılabilmesine katkı sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Ağrı, Elektrofizyoloji, Karpal tünel sendromu

Abstract

Objective: Carpal tunnel syndrome (CTS) is the most common mononeuropathy characterized by numbness, paresthesia, pain and weakness in the fingers, depending on the functions of the median nerve. The aim of this study is to investigate the relationship between the pain and electrophysiological findings in patients diagnosed with idiopathic CTS.

Materials and Methods: One hundred and six patients diagnosed with idiopathic CTS were included in this cross-sectional observational study. Demographic data of the patients were recorded. Motor and sensory conduction velocities, amplitudes and latency of the median and ulnar nerves were evaluated. According to electrophysiological findings, staging of CTS was made as "Mild CTS", "Moderate CTS" and "Severe CTS". Visual Analogue Scale (VAS) was used for pain severity.

Results: One hundred and six patients (90 females (84.9%), 16 males (15.1%), mean age 45.97 years±5.28 years) diagnosed with CTS were included in this study. Bilateral CTS symptoms were present in 63.2% of the patients. According to VAS, the mean pain intensity of the patients was 5.88±2.29. The mean VAS score of the patients in the mild CTS group was 4.03±1.66, 6.85±1.67 in the moderate CTS group, and 8.83±1.60 in the severe CTS group (p=0.01 and p=0.02). While the mean VAS was 4.46±2.22 in those with unilateral CTS, it was 6.23±2.08 in those with bilateral CTS (p=0.01). Moderate CTS was detected in 61.2% of the patients with bilateral clinical findings (p=0.01). In addition, the VAS scores of those with both unilateral and bilateral CTS were found to be significantly higher in those with moderate than mild CTS (p=0.01/p=0.01).

Conclusion: In this study, it was determined that the pain was more severe in patients with electrophysiologically more severe CTS and that pain was more in those with bilateral CTS. The increase in the severity of the pain that determined with VAS which can be applied easily and quickly in daily practice and the increase in the stage of the disease may contribute to the early and effective initiation of the patient's treatment.

Keywords: Pain, Electrophysiology, Carpal tunnel syndrome

Yazışma Adresi: Ayşe Çağlar SARILAR, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD, Kayseri, Türkiye

Telefon: 05055716835, **Mail:** acaglarsarikaya@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0001-7818-1209, 0000-0001-9337-4041

Geliş Tarihi: 18.11.2021

Kabul Tarihi: 05.01.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1025318

GİRİŞ

Karpal tünel sendromu (KTS), median sinirin bilekte karpal tünel seviyesinde sıkışması sonucu oluşan bir mononöropatidir. En sık görülen tuzak nöropatisidir ve tüm nöropatilerin %90'ını oluşturur. Kadınlarda erkeklere göre daha sıktır (1). Tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte insidansı genellikle 40-60 yaşlarında pik yapar. Hastaların yarısından fazlasında bilateral tutulum olmaktadır (2). Birçok çalışmada KTS insidansının %1-3.8 arasında olduğu bildirilmiştir (1,3). Karpal tünel sendromunun çoğu idiyopatikdir. Bununla birlikte, hipotiroidi, diabetes mellitus, romatoid artrit, gut, obezite ve periferik ödeme sebep olan sistemik hastalıklar ile çeşitli tümörler, travma ve gebelik KTS için risk faktörleridir. Ayrıca, meslek veya hobi ile ilişkili el ve el bileğinin tekrarlayan sürekli kavrama ve sıkıştırma hareketleri ve karpal tünel üzerinde basınç oluşturan işler de KTS'ye neden olur (4).

Karpal tünel sendromundaki klinik belirtiler etkilenen median sinirin işlevleri ile ilişkilidir. Tipik olarak başparmak, işaret parmağı, orta ve yüzük parmağının radyal tarafında uyuşma, parestezi, ağrı ve güçsüzlük görülür. Hastaların semptomları, özellikle uzun süreli bilek fleksiyonu gerektiren hareketler sırasında ve geceleri kötüleşme eğilimindedir. İlerleyen dönemlerde tenar kaslarda atrofi ve güçsüzlük tabloya eklenebilir (5,6).

Tanı, klinik belirti ve bulguların elektrofizyolojik sonuçlarla desteklenmesi ile konur. KTS'deki tipik elektromiyografi (EMG) bulguları; median duysal iletim uzaması, düşük duysal aksiyon potansiyeli (DAP) amplitüdü, median sinir distal motor latansında (DML) uzama ile bilekten uyarımla tenar kaslardan kaydedilen distal iletim zamanında patolojik uzama ve bu bölgelerde kısmi denervasyon şeklinde özetlenebilir (7). EMG bulgularına göre hastalık şiddeti sınıflandırılır (8).

KTS'nin yönetiminde hastanın nörolojik ve elektrofizyolojik bulgularının yanı sıra, hissedilen ağrı şiddeti de oldukça önemlidir. En sık başvuru sebebi olan ağrı yakınmasının elektrofizyolojik bulgularla ilişkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (9,10).

Bu çalışmanın amacı idiyopatik KTS tanısı alan hastalarda hissedilen ağrı ile elektrofizyolojik bulgular arasındaki ilişkiyi ve bununla ilişkili faktörleri ortaya koymaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu kesitsel gözlemsel çalışmaya öykü, nörolojik muayene ve elektrofizyolojik inceleme sonucunda idiyopatik KTS tanısı alan 106 hasta (90 kadın, 16 erkek) alındı. KTS dışında başka bir nörolojik hastalığı olanlar ile EMG bulgularını etkileyebilecek sistemik hastalık (diyabetes mellitus, romatoid artrit, kanser, gebelik vb) öyküsü bulunanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların yaş, cinsiyet ve etkilenen el (unilateral veya bilateral) bilgisi kaydedildi.

Sinir iletim çalışmaları, EMG laboratuvarında oda ısısında Medelec Synergy (Medelec, Oxford, İngiltere) cihazı kullanılarak, cilt ısısı 32°C olacak şekilde, tek nörolog tarafından uygulandı. Genel standartlara göre üst ekstremitelerde median ve ulnar sinirlerin iletim çalışmaları yapıldı. Motor sinirler için supramaksimal şiddette uyarı ile yüzeyel elektrotlar kullanılarak ortodromik çalışma yapıldı. Aktif elektrot Abdüktör pollicis brevis kasına ve referans elektrot ise kas tendonunun 3 cm distaline yerleştirildi. Uyarı bilekten ve aktif elektrotla 8 cm mesafe olacak şekilde uygulandı. Duyu sinirleri için, aktif elektrot orta parmağa ve referans elektrot ise distal interfalangial fleksiyon bölgesine aralarındaki mesafe 3 cm olacak şekilde yerleştirildi. Uyarı ise antidromik olarak bilekten 10 cm'den az, 14 cm'den çok olmayacak mesafeden verildi. Median ve ulnar sinirin motor ve duyu olarak iletim hızları, amplitüdüleri, latansları kaydedildi. Bulgulara göre KTS evrelemesi şu şekilde yapıldı;

Hafif KTS: Duyusal sinir aksiyon potansiyeli latansında uzama veya amplitüdünün normalin altında olması

Orta KTS: Yukarıdaki bulgulara ilave olarak median motor distal latansında uzama olması

Ağır KTS: Median motor ve duysal distal latanslarında ile beraber DAP'ın elde edilememesi veya birleşik kas aksiyon potansiyelinin olmaması veya düşük amplitüdü olması/ iğne EMG çalışmasında fibrilasyon potansiyelleri, azalmış rekrütman ve motor ünit potansiyel değişimi olması (11).

Ayrıca hastaların ağrı şiddetini değerlendirmek için Görsel Analog Ölçeği (GAÖ) kullanıldı. Hastalardan hiç ağrı olmaması durumunda 0 puan, en şiddetli ağrı olması durumunda 10 puan olacak şekilde, ağrı şiddetlerine göre puanlama yapmaları istendi (12).

Çalışma için Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, 2021/784 numarası ile etik kurul onayı ve katılımcılardan verilerinin bilimsel amaçla kullanılabilmesine dair gerekli yazılı onamlar alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyon 2008 prensiplerine uygun olarak yürütüldü.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizi 'SPSS® (Statistical Package for Social Sciences) for Windows Version 21.0' kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde (%), sürekli değişkenler için ise ortalama±standart sapma (ss), medyan (minimum ve maksimum) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenlerin kıyaslanmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk Testi ile irdelendi ve iki grubun karşılaştırmalarında değişkenler normal dağıldığında Independent Samples T Test ile kıyaslandı. Çok gruplu karşılaştırmalarda, One-Way ANOVA ile değerlendirilme yapıldı. P değeri 0.05'in üstünde olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi.

BULGULAR

Bu çalışmaya KTS tanısı alan 106 hasta (90 kadın (%84.9), 16 erkek (%15.1), ortalama yaş 45.97 ± 5.28 yıl) dahil edildi. Hastaların %63.2'sinde (n=67) bilateral el ve el bileğinde ağrı ve parestezi şeklinde klinik semptomlar vardı.

GAÖ'ye göre, hastaların ortalama ağrı şiddeti 5.88 ± 2.29 idi. Hastalar EMG bulguları sonucunda, hafif derecede KTS (n=52, %49.1), orta derecede KTS (n=48, %45.3) ve şiddetli KTS (n=6, %5.7) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Hafif KTS grubunda olan hastaların ortalama GAÖ puanı 4.03 ± 1.66 , orta KTS grubundakilerin 6.85 ± 1.67 , şiddetli KTS grubundakilerin ise 8.83 ± 1.60 idi (hafif ile orta KTS grubunun karşılaştırılmasında $p=0.01$ ve orta ile şiddetli KTS grubunun karşılaştırılmasında $p=0.02$). Yaş ve cinsiyet açısından ise üç grup benzerdi (Tablo 1).

Tek taraflı KTS'si olanlarda VAS ortalaması 4.46 ± 2.22 iken bilateral KTS'si olanlarda VAS ortalaması 6.23 ± 2.08 'di ($p=0.01$). Bilateral klinik bulgusu olan 67 hastanın 41'inde (%61.2) elektrofizyolojik olarak orta derecede KTS saptandı ve bu durum hafif ve şiddetli KTS'si olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.01$).

Ayrıca tek taraflı ve bilateral KTS'si olanlar ayrı gruba ayrılıp KTS evrelemelerine göre GAÖ skorları karşılaştırıldığında hem unilaterale hem de bilateral KTS'si olanlarda GAÖ skorları hafife göre orta evre KTS'si olanlarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0.01/p=0.01$) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Çalışmamızda elektrofizyolojik evreleme ile ağrı şiddeti arasında ilişki varlığı araştırılmış olup elektrofizyolojik ola-

rak daha ağır olan KTS'de ağrının da daha şiddetli olacağı ve bilateral KTS'si olanlarda ağrının daha fazla olduğu sonuçlarına varılmıştır.

Karpal tünel sendromunda, elde median sinir inner-vasyon bölgelerinde ağrı ve uyuşma şikayetleri olmaktadır (13). Karpal tünel sendromundaki ağrı, periferik sinir hasarı sonucu nöropatik mekanizmalarla veya kas iskelet sistemi hastalığına bağlı nosiseptif mekanizmalarla mikst tipte de olabilmektedir. Ağrının mekanizmasını anlayabilmek uygun tedavi düzenlenmesi ve yaşam kalitesini artırılması açısından önem taşımaktadır.

Bugüne kadar olan çalışmalarda KTS'deki ağrının şiddeti ile elektrofizyolojik korelasyonla ilgili çelişen veriler bulunmaktadır. Alagöz ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ağrı şiddeti ile elektrofizyolojik evreleme arasındaki ilişki hem GAÖ hem de Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) kullanılarak incelenmiş ve GAÖ'nün hem sağ hem de sol elde elektrofizyolojik şiddetle korele olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca GAÖ'nün günlük uygulamada daha değerli olduğu sonucuna varılmıştır (14). Çalışmamızda, sağ ve sol el karşılaştırılması yapılmada da hem tek el hem de bilateral KTS'si olanlarda bu çalışmaya benzer şekilde GAÖ'nün elektrofizyolojik evreleme ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

Yine benzer şekilde, Campos ve ark. da 250 KTS'li hastayı inceledikleri çalışmalarında elektrofizyolojik evreleme ile ağrı şikayetinin korele olduğu ancak diğer subjektif yakınmalardan biri olan uyuşma şikayeti ile ilişki olmadığı sonucuna ulaşmışlardır (15).

Ağrı şiddetinin artmasının KTS evresi ile artıyor olması bulgusu, KTS'nin ağır evrelerindeki olası motor fasikül kom-

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre EMG bulgularının derecelendirilmesi

	Hafif KTS (n= 52)	Orta KTS (n= 48)	Şiddetli KTS (n= 6)	p
Yaş** (yıl). (ort.±ss)	38.02±3.48	41.63±2.25	50.31±1.25	0.24
Cinsiyet***. kadın n. (%)	43 (47.8)	42 (46.7)	5 (5.6)	0.79
Klinik belirti olan el. çift el***.n(%)	22 (32.8)	41 (61.2)	4 (6)	0.01*
GAÖ puanı**. ort.(±ss)	4.03±1.66	6.85±1.67	8.83±1.60	0.01*

KTS: karpal tünel sendromu; ort: ortalama; ss: standart sapma; GAÖ: görsel analog ölçeği; * p değeri < 0.05.±1.53) **Bağımsız örneklem T-testi, ***Ki-kare testi

Tablo 2. Unilateral ve bilateral KTS semptomları olan hastaların KTS evrelemesine göre GAÖ puanlarının karşılaştırılması

	Unilateral KTS			p	Bilateral KTS			p
	Hafif n=30	Orta n=7	Şiddetli n=2		Hafif n=22	Orta n=41	Şiddetli n=4	
Hasta sayısı	30	7	2		22	41	4	
GAÖ puanı* Ortalama ± ss	3.70±1.70	6.28±1.38	9.50±0.70	0.01*	4.50±1.53	6.95±1.71	8.50±1.91	0.01*

KTS: Karpal tünel sendromu; GAÖ: Görsel analog ölçeği; ss: standart sapma; * Bağımsız örneklem T-testi ile hafif ve orta KTS gruplarının karşılaştırılmasındaki p değeri < 0.05.

presyonunun nervi nervorum irritasyonu yapmasına veya denervasyona bağlı kas krampları ve güçsüzlüğüne bağlı olabilmektedir. Bu durum saf motor tutulum yapan posterior interosseöz sendromunda da görülebilmektedir (16).

Ellerdeki şikayetlerle sinir iletim çalışmalarındaki median sinir latanslarında uzama ile ilişkinin kurulmadığı çalışmalar da bulunmaktadır (10,17,18). Keklikoğlu ve ark. bu korelasyonun saptanamamasını, sinir iletim çalışmalarında ince liflerin değil kalın liflerin değerlendirildiği ancak ağrıda ince liflerin tutulduğu ve sinir iletim çalışmalarında sinirlerdeki kalıcı etkilerin ölçüldüğü ancak KTS'nin erken dönemindeki geçici sinir hasarını göstermediği nedenlerine bağlamışlardır (18).

Çalışmamızda KTS evresinin cinsiyet ve yaşla ilişkisi de araştırılmış olup yaş ve cinsiyetle KTS evresi arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda GAÖ ile ölçülen ağrı ile artmış KTS seviyesinin ilişkili bulunması, testin günlük pratikte kısa ve kolay uygulanabilir olması açısından önemlidir. Ayrıca ağrının erken ve etkili bir şekilde tedavisinin düzenlenmesine katkı sağlayabileceğinden ötürü bu sonucun değerli bir bulgu olduğu düşünülmüştür.

SONUÇ

Karpal tünel sendromunun toplumda en sık görülen tuzak nöropati olduğu ve yaşanan ağrının günlük yaşam fonksiyonlarını etkileyerek yaşam kalitesini düşürdüğü bilinmektedir. Ağrının şiddetinin artması ile hastalığın evresinin artması bulgusuna dayanarak, klinisyenlerin günlük pratikte kolay ve çabuk uygulayacakları GAÖ uygulanması hastanın tedavisinin erken ve etkili bir şekilde başlatılabilmesine katkı sağlayabileceği sonucuna varılmıştır.

İnsan ve Hayvan Hakları Beyannamesi: Çalışma Helsinki Deklerasyon 2008 prensiplerine uygun olarak yürütülmüştür.

Çıkar çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Finansal açıklama: Bu çalışma için herhangi bir kuruluş tarafından finansal destek alınmamıştır.

Etik onay: Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2021/784).

Yazar Katkı oranı: Yazarlar çalışmaya eşit katkı sunduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

- İnanç Y, İnanç Y, Ay H, Arlier Z, Kocatürk Ö. Karpal Tünel Sendromu: 126 Olgunun Demografik Açısından Değerlendirilmesi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2014;11(3):242-246.
- Hegmann KT, Merryweather A, Thiese MS, Kendall R, Garg A, Kapellusch J et al. Median nerve symptoms, signs, and electrodiagnostic abnormalities among working adults. *J Am Acad Orthop Surg*. 2018;26(16):576-584.
- Carlson H, Colbert A, Frydl J, Arnall E, Elliot M, Carlson N. Current options for nonsurgical management of carpal tunnel syndrome. *Int J Clin Rheumatol*. 2010;5:129-142.
- Newington L, Harris EC, Walker-Bone K. Carpal tunnel syndrome and work. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015;29(3):440-453.
- Sevy JO, Varacallo M. Carpal Tunnel Syndrome. [Updated 2021 Sep 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448179/>
- Yang C, Chen HH, Lee MC, Kao HK, Lin YT, Chen CT et al. Risk Factors of Carpal Tunnel Syndrome in Taiwan: A Population-Based Cohort Study. *Ann Plast Surg*. 2021 Jul 13. Online ahead of print.
- Rosario NB, De Jesus O. Electrodiagnostic Evaluation Of Carpal Tunnel Syndrome. [Updated 2021 Sep 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562235/>
- Sucher BM. Grading severity of carpal tunnel syndrome in electrodiagnostic reports: why grading is recommended. *Muscle Nerve*. 2013;48(3):331-333.
- Seror P. Electrodiagnosis, a real added value for the evaluation of upper limb paresthesiae and pains. *Clin Neurophysiol Pract*. 2018;3:89-90.
- Ntani G, Palmer KT, Linaker C, Harris EC, Van der Star R, Copper C et al. Symptoms, signs and nerve conduction velocities in patients with suspected carpal tunnel syndrome. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:242.
- Stevens, JC. (1997). AAEM minimonograph #26: The electrodiagnosis of carpal tunnel syndrome. *Muscle & Nerve*, 20(12):1477-1486.
- Güzeldemir ME. Ağrı değerlendirme yöntemleri. *Sendrom*. 1995;7:11-21.
- Padua L, Padua R, Lo Monaco M, Aprile I, Tonali P. Multiperspective assessment of carpal tunnel syndrome: a multicenter study. Italian CTS Study Group. *Neurology*. 1999;53:1654-1659.
- Alagöz AN, Aras Y, Acar BA, Acar T. Comparison of Severity of Pain and Electrophysiological Severity Degree in Patients with Carpal Tunnel Syndrome. *Bosphorus Medical Journal*. 2019;6(1):1-8.
- De Campos CC, Manzano GM, Leopoldino JF, Nobrega JA, Sanudo A, De Araujo Peres C. The relationship between symptoms and electrophysiological detected compression of the median nerve at wrist. *Acta Neurol Scand* 2004;110:398-402.
- Modi CS, Ho K, Hegde V, Boer R, Turner SM. Diagnosis of motor fascicle compression in carpal tunnel syndrome. *Orthopaedics&Traumatology: Surgery&Research*. 2010;485-489.
- Ferry S, Silman AJ, Pritchard T, Kenan J, Croft P. The association between different patterns of hand symptoms and objective evidence of median nerve compression. *Arthritis Rheum* 1998;41(4):720-724.
- Keklikoğlu HD, Çolpak Aİ, Solak EB, Yoldaş TK. Karpal Tünel Sendromunda Ağrı ve Elektrofizyolojik Bulgular. *Türk Norol Derg* 2009;15:188-193.

Testosteron Tedavisinin Hipogonad Hastalardaki Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Üzerine Etkisinin Fibroscan ile Değerlendirilmesi

Evaluation of the Effect of Testosterone Treatment on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Hypogonad Patients with Fibroscan

Murat İSPİROĞLU

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bölümü, Kahramanmaraş, Türkiye

Özet

Amaç: Hipogonadizm, metabolik sendrom ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) ile yakın ilişki içindedir. Çalışmamızda hipogonad hastalara uygulanan testosteron tedavisi ile non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ilişkisini Fibroscan ve laboratuvar verileri ile incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 18-60 yaş arasında, yeni tanı veya son 6 aydır androjen replasman tedavisi almayan 40 hipogonad erkek (hasta grubu) ve yaş, vücut kitle indeksi (VKİ) benzer 36 eugonad erkek (kontrol grubu) alındı. Tüm katılımcıların VKİ, bel çevresi ölçüldü. Laboratuvar parametrelerinden açlık plazma glukozu, açlık insülin değeri, karaciğer fonksiyon testleri, hormon ve lipid paneli ölçüldü. Ayrıca tüm katılımcıların Fibroscan® (Transient elastografi) işlemi yapılarak, hepatosteatoz düzeyi (CAP skoru) değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda hipogonad grupta kontrol grubuna göre ortalama (CAP skoru) hepatosteatoz düzeyi daha yüksek izlendi (sırasıyla, 274.72 ± 78.69 dB/m ve 207.41 ± 52.82 dB/m, $p < 0.001$). Testosteron tedavisi sonrası hipogonad grup ortalama bel çevresi, hepatosteatoz düzeyi ve laboratuvar değerlerinde (Aspartate aminotransferaz (AST), Alanin aminotransferaz (ALT) açlık plazma glukoz, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserit, insülin) gerileme izlendi. Ancak bunlardan AST, ALT, LDL, trigliserit, total testosteron düzeyi, bel çevresi ve ek olarak vücut kitle indeksi direk ortalama hepatosteatoz düzeyi ile korelasyon gösterdi. Lojistik regresyon analizi yapıldığında hepatosteatozu predikte eden en anlamlı parametrenin total testosteron düzeyi olduğu saptandı (OR: 0.004, %95 C.I: 0.988-0.998).

Sonuçlar: Hipogonadizmli erkek hastalarda eugonad erkeklere göre NAYKH sıklığı artmıştır. Total testosteron düzeyi, VKİ, bel çevresi artışı NAYKH gelişiminde bağımsız risk faktörleridir. Bu nedenle testosteron replasman tedavisinin NAYKH ve eşlik eden metabolik sendrom parametrelerini iyileştirebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Fibroscan, Hipogonadizm, Non-Alkolik yağlı karaciğer hastalığı, Testosteron

Abstract

Objectives: It is closely associated with hypogonadism, metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). In our study, we aimed to examine the relationship between testosterone treatment applied to hypogonad patients and non-alcoholic fatty liver disease using Fibroscan and laboratory data.

Materials-methods: Forty hypogonads and 36 eugonads aged 8-60 years without treatment were included in the study. Body mass index (BMI) waist circumference and laboratory measurements (glucose, liver function tests, hormone and lipid panel) of all participants were measured. In addition, hepatosteatoz level was evaluated with Fibroscan® (transient elastography) procedure.

Results: In our study, the mean (CAP score) hepatosteatoz level of the hypogonad group was higher than the control group (274.72 ± 78.69 dB/m and 207.41 ± 52.82 dB/m, $p < 0.001$, respectively). After testosterone treatment, a decrease was observed in the mean waist circumference, hepatosteatoz level and laboratory values (aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), fasting plasma glucose, total cholesterol, low density lipoprotein (LDL) trigliserit, insulin) of the hypogonad group. However, of these, AST, ALT, LDL, trigliserit, total testosterone level, waist circumference and additionally body mass index were directly correlated with the mean hepatosteatoz level. When logistic regression analysis was performed, the most significant parameter predicting hepatosteatoz was found to be total testosterone level (OR: 0.004, 95% CI: 0.988-0.998).

Conclusions: The incidence of NAFLD is increased in male patients with hypogonadism compared to eugonad males. Total testosterone level, BMI, Waist Circumference are independent risk factors for the development of NAFLD. Therefore, we think that testosterone replacement therapy can improve NAFLD and accompanying metabolic syndrome parameters.

Key words: Fibroscan, Hypogonadism, Non-alcoholic fatty liver disease, Testosterone

Yazışma Adresi: Murat İSPİROĞLU, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bölümü, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: 05053461832, **Mail:** muratispiroglu@yahoo.com

ORCID No (Sırasıyla) : 0000-0002-0655-7235

Geliş Tarihi: 09.01.2022

Kabul Tarihi: 25.01.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1055412

GİRİŞ

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), dünyada obezite sıklığı ile paralel olarak artan halk sağlığı sorunudur (1). NAYKH, hepatik steatozdan fibrozis ve siroza kadar uzanan bir süreç gösterebilmektedir (2). Obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi ciddi komorbiditeler ve artan mortalite ile ilişkilidir (3-6). Daha önemlisi, NAYKH dünya genelinde nüfusun hemen hemen dörtte birinde görülse de, şimdilik kesin bir tedavisi mevcut değildir (7).

Son zamanlarda, bazı kaynaklarda NAYKH terimi yerine metabolik disfonksiyon ile ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD) teriminden bahsedilmektedir (8,9). Bu isimlendirmedeki değişikliğin NAYKH'nın çok faktörlü patogenezi daha iyi yansıtaacağı düşünülmektedir (10). Obezite ve Tip 2 DM dışında, NAYKH, erkeklerde hipogonadizm dahil olmak üzere endokrin ve metabolik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (11-13). Erkeklerde hipogonadizm, testislerin sperm yapımı ya da testosteron üretimi veya her ikisinde yetersizlik sonucu izlenebilen klinik durumdur (14). Erektile disfonksiyon, libido azalması, infertilite gibi seksüel patolojiler dışında metabolik ve kalp damar hastalıkları riskinde de artış izlenebilir. Çalışmalarda, erkeklerde düşük serum testosteron seviyelerinin artmış obezite, metabolik sendrom (metS) ve insülin direnci (IR) ile ilişkisi gösterilmiştir (15-17). Benzer şekilde, klinik çalışmalardaki sınırlı veriler, erkeklerde düşük testosteron ve NAYKH arasında bir ilişkiyi göstermektedir, çünkü serum testosteron konsantrasyonları yüksek olanlara kıyasla düşük olan erkeklerde NAYKH sıklığı daha yüksek izlenmiştir (18-20).

NAYKH tanısı yukarıda bahsedilen çalışmaların çoğunda abdominal ultrasonografiye (USG) dayandırılmıştır, bu nedenle steatozun ancak kalitatif bir tahmini yapılabilmektedir (21). Biyopsi, hepatik steatozun teşhisi ve kantitasyonu için altın standart olarak kabul edilmesine rağmen, özellikle aşırı karaciğer hastalığı olmayan asemptomatik bireylerde, invaziv olması ve olası örnekleme hatası nedeniyle klinik pratikte kullanımı son derece sınırlıdır. Bu nedenle, USG klinik uygulamalarda birinci yöntem önerilebilmektedir (22). Ancak FibroScan® düşük dereceli steatozun saptanması için daha yüksek hassasiyet ve steatoz sınıflaması ile iyi bir korelasyon gösterir. FibroScan® cihazında uygulanan kontrollü zayıflama parametresi (CAP-Controlled Attenuation Parameters) özelliği, ultrason dalgasının karaciğerden geçerken iletimdeki yavaşlamasını ölçer (23). Bu nedenle, CAP ölçümü karaciğer yağlanması için iyi bir non-invaziv biyobelirteç oluşturur ve subklinik aşamada NAYKH'nın erken ve non-invaziv saptanmasını sağlar (24-26).

Bu çalışmanın amacı, hipogonad yetişkin erkeklerde testosteron konsantrasyonları ile NAYKH arasındaki ilişkiyi, non-invaziv yöntem olan fibroscan ile değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma; Aralık 2020 ile Aralık 2021 tarihleri arasında, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (KSÜ) Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı/Gastroenteroloji poliklini-

ğine kontrol için başvuran hipogonad tanısı almış hastalarda yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce KSÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alındı (Tarih: 22.03.2021; Karar Numarası:02, Oturum:2021/11). Çalışmaya katılan gönüllülerin imzalı onamları alınmıştır.

Protokol ve çalışmaya dahil edilme kriterleri

Gastroenteroloji polikliniğimize karaciğer incelenmesi için refere edilen 18-60 yaş arasında yeni tanı almış veya son 6 ay testosteron replasman tedavisi almayan 40 hipogonad erkek hasta çalışmaya alındı. Ayrıca gastroenteroloji polikliniğine başvuran, yaş ve VKİ benzer 36 ögonad erkekte kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Androjen seviyesini ve karaciğeri etkileyebilecek ek ilaç kullanımı olanlar (statin, steroid, metotreksat, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar vb.), diğer hipofizer hormon eksikliği olanlar, malignite öyküsü, etanol tüketimi >20 g/gün, ek karaciğer hastalığı öyküsü (viral hepatit, otoimmün hepatit, primer sklerozan kolanjit, primer biliyer siroz, ilaca bağlı karaciğer hastalığı, hemokromatoz, Wilson hastalığı, alfa1- antitripsin eksikliği), Tip 1 diabetes mellitus, akut veya kronik pankreatit, kontrolsüz hipotiroidizm veya hipertiroidizm, adrenal yetmezlik, yakın tarihte parenteral beslenme (taramadan <1 ay önce), ileri derecede psikolojik sorunları ya da psikiyatrik hastalığı olan veya mental retardasyonu olanlar ve kadın hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların testosteron replasman tedavisi başlamadan ve başladıktan 12 ay sonraki laboratuvar ve fibroscan verileri değerlendirildi. Araştırmaya katılan her hipogonad ve ögonad erkeğin eğitim durumu, sigara kullanımı, komorbid durumu, yaş, boy, kilo, bel çevresi (BÇ) kaydedildi. Tüm bireylerden bir gecelik açlık sonrası açlık plazma glukozu (APG), Alanin aminotransferaz (ALT), Aspartat aminotransferaz (AST) total bilirubin (T. Bil.), Alkalin Fosfat (ALP), Gama-glutamil transferaz (GGT), total kolesterol (Total-K), HDL kolesterol (HDL-K), trigliserid (TG), LDL kolesterol (LDL-K) düzeyleri ölçüldü. Ayrıca hormon düzeyleri (FSH, LH, Total testosteron (TT) ve İnsülin) ölçüldü.

Tüm katılımcılara karaciğer fibroscan yapılarak karaciğer yağlanması (CAP skoru) değerlendirildi. Katılımcıların işlem öncesi en az 3 saatlik aç kalmaları istendi. Fibroscan işlemi, standart bir M probu ile FibroScan 530 compact (Echosens, Paris, Fransa) cihazı kullanılarak deneyimli tek bir operatör tarafından gerçekleştirildi. Karaciğer yağlanması ölçümü (CAP skoru) 10 başarılı ölçümün medyan değeri olarak elde edildi. 10 başarılı ölçüm uygulandığında CAP skoru güvenilir olarak kabul edildi. NAYKH hastaları; CAP < 233 dB/m (Steatoz yok, S0), CAP 234–269 dB/m (Hafif steatoz, S1), CAP 270–300 dB/m (Orta derece steatoz, S2) ve CAP ≥301 dB/m (Ciddi Steatoz, S3) şeklinde FibroScan'e göre steatoz sınıflaması (S0,S1,S2,S3) yapıldı (27,28).

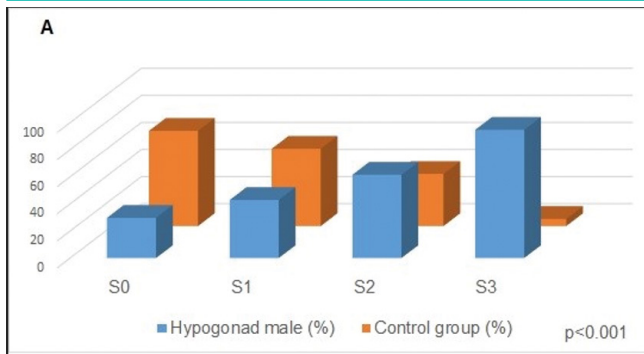
İstatistiksel Yöntemler

Normal dağılan veriler ortalama±standart deviasyon (SD) olarak ifade edildi. Verilerin, IBM SPSS 25 (Statistical

Package for Social Sciences) paket programı ile analizi yapıldı. Parametrik testlerin uygulanması için, örneklerin normal dağılımı ve varyansların homojen olup olmadığını incelemek için Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılımlı veriler de, 2 grup karşılaştırılmasında Independent Sample T-test, normal dağılım göstermeyen verilerde ise non-parametrik bir test olan Mann-Whitney U kullanıldı. Ayrıca ikiden fazla grup için One-Way Anova testi kullanıldı. Gruplar arasında farklılık gösteren veriler post-hoc analiz ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin frekans dağılımları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Ki-Kare testi kullanıldı. Varyasyonlar arasındaki doğrudan ilişki Pearson ve Spearman korelasyon testi ile incelendi. Demografik ve laboratuvar değişkenlerin, hepatosteatoz üzerine etkilerini incelemeye lojistik regresyon analizi yapıldı. Göreceli oranlar, odd oranı (OR) ve güven aralığı (CI) olarak ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Kontrol grubu ile hipogonad grubun, demografik ve laboratuvar verilerini karşılaştırdığımızda, hipogonad hasta grubunda laboratuvar değerlerinden APG, ALT, GGT, Total-K, LDL-K, insülin düzeyleri anlamlı yüksek ($p<0.1$), T.bil., LH ve TT ($p<0.001$) düzeyleri anlamlı düşük izlendi (Tablo 1). Fibroscan incelemede CAP skoru ile uyumlu olarak steatoz gradelemesinde, hipogonad grupta karaciğer yağlanması kontrol grubundan anlamlı yüksek izlendi ($p<0.001$) (Tablo 1, Şekil 1).



Şekil 1. Hipogonad ve kontrol grubunun CAP skoruna göre steatoz sıklığı

Hipogonad hastaların, tedavi başladıktan ortalama 12 ay sonraki kontrollerinde laboratuvar ve fibroscan verileri incelendiğinde laboratuvar değerlerinde (AST, ALT, APG, Total-K, LDL-K, TG, TT, insülin) anlamlı düzelme ($p<0.05$) ve fibroscan CAP skoru ve steatoz grade düzeylerinde anlamlı gerileme olduğu gözlemlendi (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.026$) (Tablo 2, Şekil 2).

Tablo 1. Hipogonad ve kontrol gruplarının demografik, laboratuvar ve fibroscan verilerinin karşılaştırılması

Parametreler	Hipogonad erkekler n=40	Kontrol grubu n=36	p
Yaş (yıl) ^a	31.40±7.30	29.91±7.30	0.115
VKİ(kg/m ²) ^a	28.38±6.21	26.67±3.64	0.153
Bel Çevresi (cm) ^a	105.67±17.61	98.88±13.34	0.106
Komorbidite, n (%) ^b	10 (55.5)	8 (44.5)	0.522
Eğitim, n (%) ^b			0.813
İlkokul	32 (53.3)	28 (46.7)	
Yüksek Okul	8 (50)	8 (50)	
Sigara, n (%) ^b	8 (80.0)	2 (20.0)	0.062
APG (mg/dL) ^a	92.57±11.30	86.00±12.06	0.017
AST (U/L) ^c	23.05±11.72	21.50±9.67	0.530
ALT (U/L) ^c	28.35±15.93	20.75±7.71	0.009
T. bil (mg/dL) ^a	0.49±0.18	0.61±0.28	0.038
GGT (U/L) ^a	34.67±18.89	24.80±18.35	0.024
Total-K (mg/dL) ^a	185.95±34.63	164.50±30.01	0.005
LDL-K (mg/dl) ^a	136.07±26.56	115.22±32.48	0.003
HDL-K (mg/dl) ^a	43.20±6.96	44.19±9.52	0.602
TG (mg/dl) ^c	132.67±52.55	110.80±49.36	0.065
FSH (mIU/L) ^a	3.65±1.73	3.67±1.91	0.953
LH (mIU/L) ^a	3.74±1.47	5.58±2.37	0.000
TT(ng/dl) ^c	179.35±44.60	458.08±129.27	0.000
İnsülin (µU/mL) ^c	16.28±6.84	12.35±8.52	0.031
CAP (dB/m) ^a	274.72±78.69	207.41±52.82	0.000
Steatoz grade ^b (CAP değerine göre)			0.000
S0	11 (29.7)	26 (70.3)	
S1	3 (42.9)	4 (57.1)	
S2	8 (61.5)	5 (38.5)	
S3	18 (94.7)	1 (5.3)	

Kontrol grup, ögonad erkekler

Sürekli değişkenler ortalama±SD olarak ifade edildi; kategorik değişkenler sayı (yüzde) olarak ifade edildi.

a:Independent Samples T-test, b:Chi-square χ^2 test, c:Mann-Whitney U test

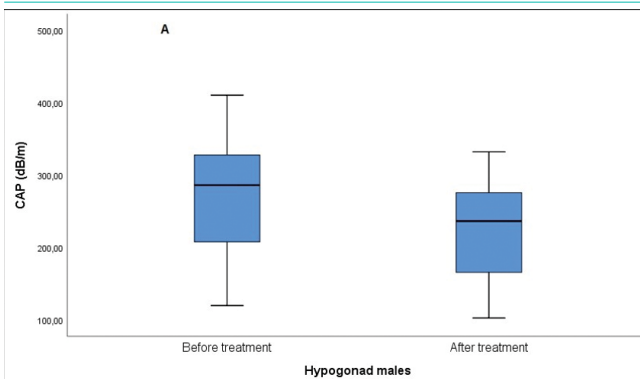
VKİ: Vücut kitle indeksi, APG: Açlık plazma glukozu, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, GGT:Gamma glutamil transferaz, Total-K: kolesterol, LDL-K: Düşük dansiteli kolesterol, HDL-K:Yüksek dansiteli kolesterol, TG:Trigliserit, TT: Total testosteron CAP: Controlled Attenuation Parameter, FSH: Folikül Stimüle Edici Hormon

Tablo 2. Hipogonad erkeklerin tedavi öncesi ve sonrası antropometrik, laboratuvar ve fibroscan verilerinin karşılaştırılması

Parametreler	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
VKİ(kg/m ²) ^a	28.38±6.21	26.97±5.77	0.069
Bel Çevresi(cm) ^a	105.67±17.61	102.82±15.86	0.028
APG (mg/dL) ^a	92.57±11.30	89.57±10.01	0.041
AST (U/L) ^c	23.05±11.72	19.52±5.74	0.012
ALT (U/L) ^c	28.35±15.93	23.85±10.79	0.019
T. bil (mg/dL) ^a	0.49±0.18	0.48±0.24	0.602
GGT (U/L) ^a	34.67±18.89	28.70±14.63	0.063
Total-K (mg/dL) ^a	185.95±34.63	167.87±32.14	0.011
LDL-K (mg/dl) ^a	136.07±26.56	113.65±29.06	0.000
HDL-K (mg/dl) ^a	43.20±6.96	42.70±7.51	0.691
TG (mg/dl) ^c	132.67±52.55	112.37±41.95	0.003
TT(ng/dl) ^c	179.35±44.60	472.05±113.15	0.000
İnsulin (μU/mL) ^c	16.28±6.84	10.76±6.84	0.000
CAP (dB/m) ^a	274.72±78.69	225.40±60.14	0.000
Steatoz grade ^b			0.002
S0	11 (36.7)	19 (63.3)	0.026
S1	3 (37.5)	5 (62.5)	
S2	8 (38.1)	13 (61.9)	
S3	18 (85.7)	3 (14.3)	

Sürekli değişkenler ortalama±SD olarak ifade edildi; kategorik değişkenler sayı (yüzde) olarak ifade edildi.

a:Independent Samples T-test, b:Chi-square χ^2 test, c:Mann-Whitney U test.

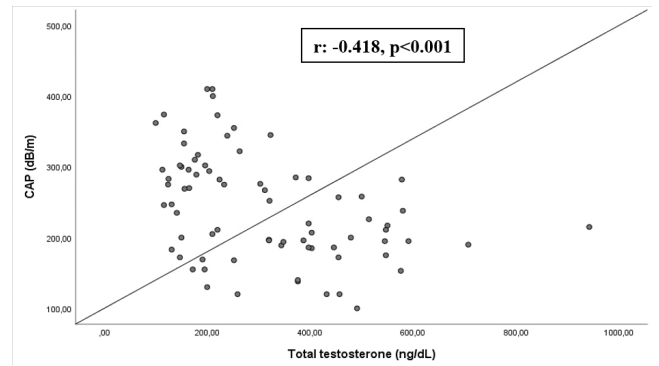
**Şekil 2.** Hipogonad erkeklerin tedavi öncesi ve sonrası CAP skoru incelemesi

Hipogonad hastalarda demografik ve laboratuvar verilerinin CAP skoru ile korelasyon analizi Tablo 3'te kıyaslanmıştır. VKİ (vücut kitle indeksi), BÇ, AST, ALT, LDL-K, TG düzeyleri CAP skoru ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdi ($p<0.05$). TT düzeyi ise CAP düzeyi ile negatif korelasyon gösterdi ($p<0.001$) (Tablo 3, Şekil 3).

Tablo 3. Hipogonad hastalarda CAP düzeyi ile laboratuvar ve demografik özelliklerin korelasyonu

Parametreler	CAP (r;p)
Yaş (yıl) ^a	0.094;0.417
VKİ(kg/m ²) ^a	0.376;0.001
Bel Çevresi(cm) ^a	0.379;0.001
APG (mg/dL) ^a	0.142;0.220
AST (U/L) ^b	0.272;0.017
ALT (U/L) ^b	0.309;0.007
T. bil (mg/dL) ^a	-0.125;0.282
GGT (U/L) ^a	0.107;0.356
Total-K (mg/dL) ^a	0.206;0.074
LDL-K (mg/dl) ^a	0.348;0.002
HDL-K (mg/dl) ^a	-0.118;0.312
TG (mg/dl) ^b	0.295;0.010
TT(ng/dl) ^b	-0.418;0.000
İnsulin (μU/mL) ^b	0.165;0.153
CAP (dB/m) ^a	-

a:Pearson correlation test; b:Sperman correlation test
VKİ: Vücut kitle indeksi, APG: Açlık plazma glukozu, AST: Aspartate aminotransferase ALT: Alanine aminotransferase, Tbil: Total bilirubin, GGT: Gamma glutamyl transferase, Total-K: Total kolesterol, LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserit, TT: Total testostereone, CAP: Controlled attenuue parameters

**Şekil 3.** Total testostereone ve CAP skoru arasındaki ilişki

Hipogonad hastalarda NAYKH'ı etkileyebilecek demografik ve metabolik faktörler açısından değerlendirildi. CAP skoru ile anlamlı korelasyon saptanan laboratuvar ve demografik parametrelerin lojistik regresyon univaryant analizinde VKİ (OR:1.164, $p=0.01$), BÇ (OR:1.058, $p=0.002$), AST (OR:1.082, $p=0.015$), ALT (OR:1.051, $p=0.023$), LDL-K (OR=1.017, $p=0.043$), TG (OR:1.010, $p=0.032$), TT (OR:0.993, $p<0.001$) düzeylerindeki değişim NAYKH için bağımsız risk faktörleri olarak saptandı. Buna ek olarak multivaryant analizde TT (OR:0.993, $p=0.004$) düzeyi anlamlılığı belirgin olarak devam etmekteydi (Tablo 4).

Tablo 4. Hepatosteatozu predikte eden parametrelerin univaryant ve multiple lojistik regresyon analizleri

Değişkenler	Univariate Analiz			Multivariable Analiz		
	p	OR	95% C.I.	p	OR	95% C.I.
VKİ(kg/m ²)	0.010	1.164	1.037-1.305			
Bel Çevresi(cm)	0.002	1.058	1.022-1.096	0.070	1.110	0.992-1.241
AST (U/L)	0.015	1.082	1.016-1.153	0.071	1.087	0.993-1.190
ALT (U/L)	0.023	1.051	1.007-1.097			
LDL-K (mg/dL)	0.043	1.017	1.001-1.033			
TG (mg/dL)	0.032	1.010	1.001-1.020			
TT (ng/dL)	0.000	0.993	0.989-0.997	0.004	0.993	0.988-0.998

Steatoz (CAP skoru) ile ilgili tüm değişkenler incelendi ve tek değişkenli analizde sadece p<0.05 düzeyinde anlamlı olanlar kullanıldı. Enter metodu ile tek değişkenli analizdeki tüm değişkenler multiple lojistik regresyon analizinde kullanıldı. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Multiple lojistik regresyon analizinde anlamlı olmayan değişkenler tabloda gösterilmemiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda yeni tanı veya en az 6 ay tedaviyi bırakmış hipogonad erkekleri, benzer yaş ve VKİ sahip sağlıklı ögonad erkeklerle kıyasladığımızda daha yüksek NAYKH sıklığı saptadık. Hipogonad hastalardaki düşük total testosteron ile hepatosteatoz (CAP skoru) düzeyi arasında negatif ilişki bulduk. Buna ek olarak tedavisi altında hepatosteatoz ve metabolik parametrelerde belirgin düzelme olduğunu gözlemledik. Bunun sonucunda NAYKH gelişiminde düşük testosteron seviyesi ve VKİ, BÇ, AST, ALT, LDL-K, TG düzeyleri artışının bağımsız risk faktörü olduğunu gösterdik. Bulgularımız uygun hastalarda NAYKH tedavisinde testosteron preparatlarının denenebilmesi için yol gösterici olduğunu düşündük.

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, yaygın görülen karaciğer patolojisidir (29). NAYKH ve metabolik sendromun diğer bileşenleri olan diyabet, aşırı kilo ve hipelipidemi arasında açık bir ilişki vardır (30). Aynı zamanda düşük testosteron seviyesi ile NAYKH arasında da ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Yapılan bir deneysel çalışmada infertil hale getirilmiş ratlarda diğer normal olanlara kıyasla belirgin hepatosteatoz olduğu gözlenmiş ve bunun nedeninin androjen eksikliğine bağlı olduğu saptanmıştır. Devamında testosteron replasmanı yapıldığında vücut yağ indeksinde azalmayla birlikte, NAYKH ve karaciğer hücre apoptozunun iyileştiği görülmüştür (31). Retrospektif bir çalışmada ise katılımcılarda testosteron düzeyleri düşük olanlardaki USG'de saptanan hepatosteatoz sıklığının daha fazla olduğu gözlenmiştir (19). Biz çalışmamızda karaciğer yağlanmasında kantitatif veri sağlayan non-invaziv ve daha hassas bir yöntem olarak fibroscan cihazını kullandık. Böylelikle USG'de saptanmayan veya USG'de kalitatif ölçümden kaynaklanan farklılıkları ortadan kaldırmış olduk (23).

Bir çalışmada ise düşük testosteron düzeyinin hepatosteatoz artışı ile bağımsız ilişkisinden bahsedilmiştir (32). Bizde çalışmamızda, Fibroscan CAP skor ortalamalarını incelediğimizde hipogonadlar da, hepatosteatoz sıklığını benzer yaş ve VKİ'ne sahip ögonad sağlıklı erkeklerle anlamlı düzeyde

yüksek saptadık (274.72±78.69 ve 207.41±52.82, p<0.001). Buna paralel olarak yaptığımız korelasyon testlerinde CAP skoru ile total testosteron arasında anlamlı negatif korelasyon, VKİ, BÇ, AST, ALT, TG, LDL-K düzeyleri ile anlamlı pozitif korelasyon olduğunu gözlemledik (**Tablo 3, Şekil 3**).

Hipogonadizmde, metabolik sendrom ve obezite riski artmıştır. TT ile VKİ arasında negatif korelasyon saptanan çalışmalarda obezite ve metabolik sendrom riskinde en fazla, testosteron düzeyinin en düşük olduğu grupta gözlenmişler. Başka bir çalışmada ise bu sonucun düşük testosteron düzeyinin periferde insülin direnci oluşturmaya bağlı olabileceği düşünülmüş (33-35). Elde ettiğimiz bulgular da, literatürle benzer şekilde düşük testosteron seviyesinin NAYKH riskinde artışa neden olduğunu ve testosteron tedavisi başlandığında hepatosteatoz (CAP skoru), BÇ ve laboratuvar değerlerinde (APG, AST, ALT, LDL-K, Total-K, TG, İnsülin) düzelmeye neden olduğunu gözledik (Tablo 2). Hepatosteatoz düzeyi (CAP skor) ile BÇ, AST, ALT, VKİ, LDL-K, TG arasında korelasyon var iken CAP skoru ile insülin, APG düzeyleri arasında korelasyon izlenmedi (**Tablo 3**). Bunun da katılımcı sayısı veya takip süresinin kısa olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

NAYKH hastalığı olanlarda yağ dokusu düzeyinde insülin direncine paralel olarak serbest yağ asitlerinin insülin ile baskılanmasında patoloji olduğu gözlenmiştir. Ve neticede karaciğere aşırı serbest yağ asit kümülasyonu ile hepatik steatoza neden olabileceği düşünülmüştür (36). Diğer bir çalışmada ise intra-abdominal yağlanmanın özellikle insülin direnciyle ilişkisi olduğunu ve serbest yağ asit kaynağı olarak NAYKH patogenezinde önemli rolü olduğunu göstermişlerdir (37). Bizde çalışmamızda, CAP skoruna göre NAYKH saptadığımız hipogonad grupta insülin seviyesini ve LDL-K, Total-K düzeylerini kontrol gruptan anlamlı yüksek saptadık (p<0.05) (Tablo 1).

NAYKH hastalarının belirlenmesi, ilerlemesinin tahmini ve erken müdahale için radyolojik (USG, MR, BT vb) veya klinik non-invaziv belirteçler (ALT, FIB-4 skor vb.) kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemlerde komorbid durumlar veya ek

ilaç kullanımı sonucu etkileyebilmektedir. Radyolojik yöntemlerde ise yüksek maliyet veya değerlendiren kişiye bağlı olarak sonuç farklılıkları nedeniyle kullanımı pratik bulunmamıştır. Çalışmamızdaki fibroscan ile değerlendirme non-invaziv bir yöntem olup standart bir veri olarak hepatosteatoz seviyesini kantitatif olarak ölçmemizi sağlayan bir yöntemdir (23). Bazı çalışmalarda hepatosteatoz incelemesinde karaciğer biyopsisine yakın veriler sunabildiği gözlenmiştir (38). Hepatosteatoz seyrini böylelikle daha hassas ve hızlı bir şekilde takibini yaptık.

Literatürde hipogonad hastalara uygulanan testosteron tedavisinin, hastalardaki NAYKH üzerine etkisinin Fibroscan®(transient elastografi) ile değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Biz çalışmamızda, hipogonad erkeklere uygulanan testosteron replasman tedavisinin NAYKH'na da belirgin faydası olduğunu Fibroscan inceleme sonuçları ile gözlemledik. Testosteron düzeyi ile hepatosteatoz arasında anlamlı düzeyde negatif bir korelasyon olduğunu gördük.

Sonuç olarak, hipogonadizmli erkek hastalarda ögonad erkeklere göre NAYKH sıklığı artmıştır. TT düşüklüğü, NAYKH gelişiminde bağımsız risk faktörüdür. Bu veriler ışığında çalışmamızın, NAYKH ve eşlik eden metabolik sendrom tedavisinde, testosteron preparatlarında incelenebileceği yeni çalışmalara öncü olabileceği kanatındeyiz.

Finansal açıklama: Bu çalışma herhangi bir kuruluş tarafından finansal olarak desteklenmemiştir.

Etik onay: Bu çalışma Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 22.03.2021; Karar Numarası:02, Oturum:2021/11). Çalışmaya katılan gönüllülerin imzalı onamları alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Loomba R. & Sanyal A. J. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013 Nov;10(11):686–690.
2. Fernando B, Kenneth C. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The New Complication of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016 Dec;45(4):765–781.
3. Blachier M, Leleu H, Peck M, Valla D, Roudot F. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *J Hepatol.* 2013;58:593–608.
4. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2010;363:1341–1350.
5. Stefan N, Kantartzis K, Haring HU. Causes and metabolic consequences of Fatty liver. *Endocr Rev.* 2008 Dec;29(7):939–960.
6. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(6):330–344.
7. Polyzos SA, Kang ES, Boutari C, Rhee EC, Mantzoros CS. Current and emerging pharmacological options for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Metabolism* (2020), Article 154203, 10. 1016/j. metabol. 2020. 54203154203.
8. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Gomez MR et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1):202–209.
9. Eslam M, Sanyal AJ, George J. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease *Gastroenterology.* 2020;158 (7):1999– 2014.
10. Polyzos SA, Mantzoros CS. Making progress in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) as we are transitioning from the era of NAFLD to dys-metabolism associated fatty liver disease (DAFLD). *Metabolism* 2020, 154318, 10. 1016/j. metabol. 2020. 154318.
11. Polyzos SA: Endocrine and metabolic disorders interplaying with non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Endocrinol.* 2017;42 (2):89–91.
12. Mintziori G, Poulakos P, Tsamatis C, Goulis DG. Hypogonadism and non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Endocrinol.* 2017;42(2):145–150.
13. Lonardo A, Mantovani A, Lugari S, Targher G. NAFLD in some common endocrine diseases: prevalence, pathophysiology, and principles of diagnosis and management. *Int J Mol Sci.* 2019;20 (11):2841.
14. Snyder PJ, Causes of primary hypogonadism in males. 2020 UpToDate. www.uptodate.com. Date of Access: Dec 13, 2019.
15. Brand JS, Rovers MM, Yeap BB, Schneider HJ, Tuomainen TP, Haring R et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome in men: An individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2014;9(7): doi: 10. 1371/journal.pone.0100409.
16. Derby CA, Zilber S, Brambilla D, Morales H, McKinlay JB. Body mass index, waist circumference and waist to hip ratio and change in sex steroid hormones: The Massachusetts Male Ageing Study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65(1):125–131.
17. Rao PM, Kelly DM, Jones TH. Testosterone and insulin resistance in the metabolic syndrome and T2DM in men. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(8):479–493.
18. Barbonetti A, Vassallo MRC, Cotugno M, Felzani G, Francavilla S, Francavilla F. Low testosterone and non-alcoholic fatty liver disease: evidence for their independent association in men with chronic spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2016;39 (4):443–449.
19. Kim S, Kwon H, Park JH, Cho B, Kim D, Oh SW et al. A low level of serum total testosterone is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:69.
20. Yim JY, Kim J, Kim D, Ahmed A. Serum testosterone and non-alcoholic fatty liver disease in men and women in the US. *Liver Int.* 2018;38(11):2051–2059.

21. Polyzos A, Mantzoros CS. Necessity for timely noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease *Metabolism*,2014;63 (2):161-167.
22. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology* 2011;54(3):1082–1090.
23. Sasso M, Beaugrand M, Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Poupon R et al. “Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes,”*Ultrasound in Medicine & Biology*, 2010;36(11):1825–1835.
24. Myers RP, Pollett A, Kirsch R, Pomier-Layrargues G, Beaton M, Levstik M et al. Controlled Attenuation Parameter (CAP): a noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography. *Liver Int* 2012;32(6):902–910.
25. Kwak MS, Chung GE, Yang JI, Yim JY, Chung SJ, Jung SY et al. Clinical implications of controlled attenuation parameter in a health check-up cohort. *Liver Int* 2018;38(5):915–923.
26. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, de Lédighen V et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *Journal of hepatology*, 2017;66(5):1022–1030.
27. Wong VW, Vergniol J, Wong G, Foucher J, Chan H, Le Bail B et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51(12):454–462.
28. Karlas T, Petroff D, Garnov N, Böhm S, Tenckhoff H, Wittekind C et al. Non-invasive assessment of hepatic steatosis in patients with NAFLD using controlled attenuation parameter and H-MR spectroscopy. *PLoS ONE*. 2014;9:
29. Bellentani Stefano. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver international*. 2017;37:81–84.
30. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. 2012;55(6):2005-2023.
31. Nikolaenko L, Jia Y, Wang C, Arjonilla MD, Yee JK, French SW et al. Testosterone Replacement Ameliorates Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Castrated Male Rats. *Endocrinology*. 2014;155(2):417–428.
32. Velde FV, Bekaert M, Hoorens A, Geerts A, T’Sjoen G, Fiers T et al. Histologically proven hepatic steatosis associates with lower testosterone levels in men with obesity. *Asian Journal of Andrology*. 2020;2(3):252– 257.
33. Jensen TK, Andersson AM, Jorgensen N, Andersen AG, Carlsen E, Petersen JH et al. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1558 Danish men. *Ferti Steril*. 2004;82(4):863–870.
34. Li C, Ford ES, Li B, Giles WH, Liu S. Association of testosterone and sex hormone-binding globulin with metabolic syndrome and insulin resistance in men. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1618-1624.
35. Osuna JA, Gómez-Pérez R, Arata-Bellabarba G, Villaroel V. Relationship between BMI, total testosterone, sex hormonebinding-globulin, leptin, insulin and insulin resistance in obese men. *Arch Androl*. 2006;52(5):355-361.
36. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50(8):1844-1850.
37. Cnop M, Landchild MJ, Vidal J, Havel PJ, Knowles NG, Carr DB, et al. The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations: distinct metabolic effects of two fat compartments. *Diabetes* 2002;51(4):1005-1015.
38. Tavaglione F, De Vincentis A, Bruni V, Gallo IF, Carotti S, Tuccinardi D et al. Accuracy of controlled attenuation parameter for assessing liver steatosis in individuals with morbid obesity before bariatric surgery. *Liver Int*. 2022;42(2):374-383

COVID-19 Pandemisinde Gebelerin Psikolojik Sağlık Sonuçları: Tanımlayıcı alışmaların Sistemik Bir Derlemesi

Psychological Health Outcomes of Pregnant Women in the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review of Descriptive Studies

Pınar KARA¹, Evşen NAZİK²

¹ Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Zübeyde Hanım Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Niğde, Türkiye

² Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Özet

Amaç: Bu sistemik derleme, 2019 koronavirüs pandemisinde gebelerin psikolojik sağlık (stres, anksiyete ve depresyon) sonuçlarına ilişkin çalışmaları değerlendirmek amacıyla yapıldı.

Gereç ve Yöntemler: Literatür taraması 10 Haziran 2020 tarihine kadar İngilizce dilinde gerçekleştirildi. Tarama, PubMed, Scopus, EBSCOHost, Web of Science ve Science of Direct elektronik veritabanlarında gerçekleştirildi. Literatür taraması için, “COVID-19”, “gebelik”, “stres”, “anksiyete” ve “depresyon” sözcükleri için referans anahtar kelimeleri belirlendi ve bu kelimelerle “AND/OR” kullanılarak, çeşitli tarama kombinasyonları oluşturuldu. Araştırmaya dahil edilme ölçütlerine uyan çalışmaların iki araştırmacı tarafından kalite değerlendirmesi yapıldı. Elde edilen araştırmaların verileri tablolaştırılarak sunuldu.

Bulgular: Bu sistemik derlemeye, 4 Nisan-22 Mayıs 2020 tarihleri arasında İngilizce dilinde yayımlanan, tanımlayıcı ve tanımlayıcı/kesitsel tipteki 4 araştırma makalesi ile 2 editöre mektup olmak üzere toplam 6 çalışma alındı. Araştırmalar toplam 6392 gebe ile yapılmış olup, örneklem büyüklüğü 11-4124 arasında değişmektedir. Edinburgh Postnatal Depresyon Skalası (EPDS)’nin en sık kullanılan öz-değerlendirme aracı olduğu belirlendi. COVID-19 tanısı olan gebelerle yapılan bir çalışma bulundu. Gebelerin travma sonrası stres bozukluğunun, disosiyatif belirtilerinin ve kaçınma davranışlarının olduğu saptandı. Çalışmalarda depresyon riski prevalansının %26 (EPDS≥10) ile %34.2 (EPDS>13) arasında değiştiği, gebelerin anksiyete semptomlarının ve yüksek prenatal distres düzeylerinin olduğu tespit edildi.

Sonuç: Koronavirüs-19 pandemisindeki gebelerin stres ve travma sonrası stres bozukluğu yaşadıkları, anksiyete semptomları gösterdiği ve depresyon açısından risk altında olduğu sonucuna ulaşıldı.

Anahtar kelimeler: COVID-19, Pandemi, Gebelik, Stres, Anksiyete, Depresyon

Abstract

Objective: This systematic review was conducted to evaluate the studies on the psychological health outcomes (stress, anxiety and depression) of pregnant women in the 2019 coronavirus pandemic.

Material and methods: Literature search was carried out until 10 June 2020 in English language. PubMed, Scopus, EBSCOHost, Web of Science and Science of Direct electronic databases were searched. The reference keywords for “COVID-19”, “pregnancy”, “stress”, “anxiety” and “depression” were determined and their various search combinations were created using “AND/OR” with these words in the literature search. The quality assessment of the studies meeting the inclusion criteria was made by two researchers. The data of the studies obtained were presented by tabulating.

Results: This systematic review included a total of 6 studies, including 4 research articles of descriptive and descriptive / cross-sectional type, and 2 letter to the editor, published in English between April 4 and May 22, 2020. The studies were conducted with total 6392 pregnant women, and the sample size ranged from 11-4124. Edinburgh Postpartum Depression Scale (EPDS) was determined to be the most commonly used self-assessment tool. A study was found with pregnant women with COVID-19. It was determined that the pregnant women had post-traumatic stress disorder, dissociation symptoms, and avoidance behaviors. It was found that the prevalence of depression risk ranged from 26% (EPDS EP≥10) to 34.2% (EPDS>13), and pregnant women had anxiety symptoms and high prenatal distress levels in studies.

Conclusions: It was concluded that pregnant women in the Coronavirus-19 pandemic experienced stress and post-traumatic stress disorder, showed anxiety symptoms, and were at risk for depression.

Keywords: COVID-19, Pandemic, Pregnancy, Stress, Anxiety, Depression

Yazışma Adresi: Pınar KARA, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Zübeyde Hanım Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Derbent Yerleşkesi, 51200, Merkez, Niğde, Türkiye

Telefon: 03882112812, **Mail:** karapinar@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla) : 0000-0001-6710-6713, 0000-0001-5464-4467

Geliş Tarihi: 30.12.2020

Kabul Tarihi: 03.03.2021

DOI: 10.17517/ksutfd.849930

GİRİŞ

COVID-19, Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan kentinde yüksek ateş, kuru öksürük, gastrointestinal belirtiler ve yorgunluk ile karakterize nedeni bilinmeyen pnömoni vakaları olarak ortaya çıkmıştır (1). Kasım 2019'un sonlarında görülme-ye başlanan vakaların ardından, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) gelişen bu durum hakkında 31 Aralık 2019'da kamuoyunu bilgilendirmiştir (2). Yedi Ocak 2020 tarihinden itibaren şimdiye kadar tanımlanmış koronavirüs türlerinden farklı bir suç olması nedeniyle bu virüs COVID-19 olarak adlandırılmıştır (3). COVID-19 günümüz itibarıyla Amerika, Avrupa, Doğu Akdeniz, Güneydoğu Asya, Batı Pasifik ve Afrika olmak üzere küresel boyutta birçok ülkeye yayılmıştır (4). DSÖ'nün 29 Aralık 2020 tarihinde açıkladığı son rakamlara göre, bugüne kadar COVID-19 onaylanmış vaka sayısının 79931215 ve ölüm sayısının 1765265 olduğu bildirilmektedir (3). Birkaç sistematik derlemede koronavirüs-19'un (COVID-19) maternal, fetal ve neonatal olumsuz sağlık sonuçları bildirilmiştir (5-7). Yapılan çalışmaların COVID-19 ile enfekte olan gebelerin fiziksel sağlık sonuçlarına odaklandığı ve COVID-19 pandemisinde gebelerin psikolojik sağlıklarına yönelik bulguların sınırlı olduğu görülmüştür (8-13). Gebelik fizyolojik değişimlerin yanı sıra psikolojik yanıtlara da yol açmaktadır. Özellikle son trimesterde ortaya çıkan yüksek düzeyde duygusal dalgalanmalar, fobik ve obsesif kompulsif kaygılarla endişeli eğilimlere neden olabilmektedir (14). Salgının öngörülemez psikolojik yansımaları, bulaşı önlemeye yönelik tavsiyelerin sonuçları ve bunların oluşturabileceği ruhsal etkilerin (15), gebe kadınların COVID-19 salgınının yaratacağı herhangi bir etkiye karşı savunmasız kalabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla pandemi sürecinde gebelerin ruh sağlıklarına ilişkin mevcut kanıtların değerlendirilmesinin maternal, fetal ve yenidoğan sağlığının geliştirilmesine katkı sağlayacağına inanılmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırmanın Amacı ve Araştırma Soruları

Bu sistematik derlemede COVID-19 pandemisinde gebelerin psikolojik sağlıklarıyla ilgili dünyada yapılan çalışmaların sonuçlarının sunulması amaçlandı. Gebelerin stres, anksiyete ve depresyona ilişkin mental sağlık çıktılarıyla ilgili yapılan çalışmalar değerlendirildi. Çalışmada, "Gebelerin COVID-19 pandemisinde stres, anksiyete ve depresyon sonuçları nelerdir?" sorusuna cevap arandı. Araştırma sorusuna ek olarak, COVID-19 sürecinde gebelerin sağlık kaygıları, davranışları, tutumu ve psikolojik sağlıklarına ilişkin bildirilen diğer sonuçlar incelendi.

Çalışmaya Dahil Edilme ve Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri,

- Gebelerle yapılan,
- COVID-19 pandemisine yönelik olan,
- Gebelerin stresini ve/veya anksiyetesini ve/veya depresyonunu içeren,
- 10 Haziran 2020 tarihine kadar yayınlanan,
- İngilizce dilinde olan,
- Tanımlayıcı ve tanımlayıcı/kesitsel çalışmalar,
- Araştırma makaleleri ve editöre mektuplardır.

Bu sistematik derlemede, dahil edilme ölçütleri dışında kalan çalışmalar, araştırma kapsamına alınmadı.

Tarama Stratejisi

Konuya ilişkin yayınların taranması, retrospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışma kapsamına alınan makaleler, 10 Haziran 2020 tarihine kadar PubMed, Scopus, EBSCOHost, Web of Science ve Science of Direct elektronik veritabanlarında "COVID-19", "pregnancy", "stress", "anxiety" ve "dep-

Tablo 1. Sistematik derlemenin çalışma arama stratejisinde kullanılan anahtar kelimeler

Kavram 1 COVID-19	Kavram 2 Pregnant	Kavram 3 Distress		
		Stress	Anxiety	Depression
COVID-19	Pregnant	Stress	Anxiety	Depression
COVID-19 infection	Pregnant women	Mental stress	Concern	Mental health
COVID-19 disease	Pregnancy	Psychological stress	Worry	
Coronavirus	Antenatal	Distress	Disquiet	
Coronavirus infection	Prenatal	Mental distress	Agitation	
Coronavirus disease	Antepartum	Psychological distress		
Coronavirus-related pneumonia	Maternal	Tension		
Coronavirus-related	Gestation	Tenseness		
acute respiratory distress syndrome		Tensity		
SARS-CoV-2 disease		Distress		
SARS-CoV-2-related pneumonia		Anxiousness		
SARS-CoV-2-related				
acute respiratory distress syndrome				
SARS-CoV-2 infection				

ression” sözcükleri için referans anahtar kelimeleri belirlendi (Tablo 1). Tarama kombinasyonları, Tablo 1’de verilen kelimelerle “AND/OR” kullanılarak oluşturuldu.

Çalışmaların Belirlenmesi ve Seçimi

Yapılan literatür taramasında tanımlayıcı, tanımlayıcı/kesitsel araştırma makaleleri ve editöre mektuplara ulaşıldı. Bu sistematik derlemede değerlendirilecek çalışmaların belirlenmesi ve seçimi iki araştırmacı tarafından yapıldı. Çalışmaların ilk aşamada başlıkları ve özetleri, daha sonra tam metinleri dahil edilme kriterlerine göre değerlendirildi. Ulaşılan çalışmalar her bir basamakta araştırmacılar tarafından incelendi, dahil edilme ölçütlerini karşılayan çalışmaların özetleri belirlendi ve tam metinleri indirildi. Son aşamada tam metinler, araştırmacılar tarafından metodolojik kalite açısından incelendi ve kodlama yapılarak tablolaştırıldı. 4 Nisan-22 Mayıs 2020 tarih aralığında İngilizce dilinde yayınlanan, COVID-19 salgınındaki gebelerin stres ve/veya anksiyete ve/veya depresyon sonuçlarını bildiren, tam metnine ulaşılan, tanımlayıcı, tanımlayıcı/kesitsel nitelikteki çalışmalar ve editöre mektuplar bu sistematik derlemeye alındı.

Çalışmaların Metodolojik Kalitesinin Değerlendirilmesi

Çalışmaların kalite değerlendirmesinde “Nicel Çalışmalar için Kalite Değerlendirme Aracı (NÇKDA)” kullanıldı. NÇKDA, çalışmaların seçim yanlılığı, çalışma tasarımı, karıştırıcılar, körleme, veri toplama yöntemi, çalışma dışı kalma/çalışmayı terk özelliklerini değerlendirmektedir. Ayrıca incelenen çalışmalardaki girişim bütünlüğü ve analizler hakkında da incelemeye olanak sağlamaktadır. Bu araç ile çalışmaların metodolojik kalitesi “zayıf”, “orta” ve “güçlü” olarak sınıflandırılabilir. Değerlendirmede, her bir alanın puanlaması yapıldıktan sonra hiç zayıf puanın olmaması çalışmanın metodolojik açıdan “güçlü”, bir adet zayıf puanın olması “orta” ve çalışmanın iki ya da daha fazla sayıda zayıf puan alması “zayıf” olarak nitelendirilmektedir (16). Bu ölçüm aracı seçim yanlılığı kategorisinde dış geçerliliğe odaklanmakta ve saha çalışmalarında aktif olarak kullanılmaktadır. Literatürden elde edilen çalışmaların tamamının kliniklerde yapılması nedeniyle seçim yanlılığı değerlendirmesinden kaynaklanacak veri kaybını önlemek, buna ek olarak COVID-19 pandemisindeki gebelerin mental sağlıklarını inceleyen çalışma sayısının sınırlı olması ve bu küresel krizin üstesinden gelinmesine yönelik önlemlerin çalışmaların kalitesine olan olumsuz etkisi düşünülerek, tüm makaleler örneklem büyüklüğü kısıtlanmadan bu sistematik derlemeye dahil edildi.

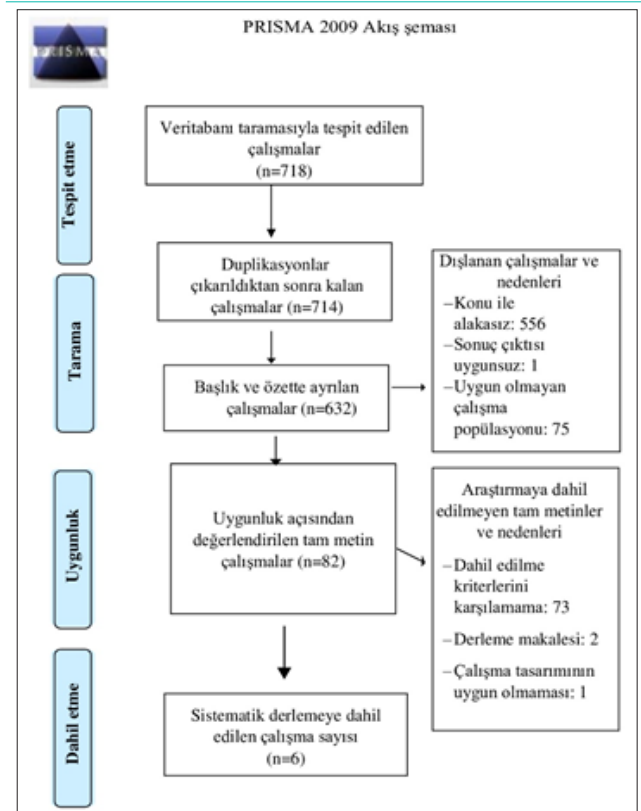
Verilerin Kodlanması

Bu sistematik derlemeye dahil edilen çalışmaların kodlama tablosu, çalışmanın yazarları, çalışmanın türü, amacı ve tasarımı, örneklem büyüklüğü, çalışmanın yapıldığı ülke/bölge/tarih, COVID-19 tanınması, çalışma grubu, çalışma-

larda kullanılan ölçme ve değerlendirme araçları ile veri toplama yöntemi ve çalışmaların ana sonuçlarından oluşmaktadır (Tablo 2).

Verilerin Raporlanması

Derlemenin protokolünün oluşturulması ve raporlanmasında PRISMA Bildirimi’nden (PRISMA Statement–Sistematik Derleme ya da Meta-Analiz Araştırma Raporunun Yazımında Bulunması Gereken Maddelerle İlgili Kontrol Listesi) yararlanıldı (17). Tarama sonuçları ve makale seçimi sürecindeki adımlar akış diyagramında (PRISMA 2009 Akış Şeması) verildi (Şekil 1).



Şekil 1. Sistematik Derlemenin çalışma seçimindeki akış şeması (Flow Diyagram)

SONUÇLAR

Tarama Sonuçları

Elektronik veri tabanlarında yapılan tarama sonucunda ilk aşamada toplam 718 yayına ulaşıldı. Bu çalışmalardan 4’ü duplikasyon nedeniyle elendi ve 714 makale elde edildi. Daha sonra araştırmacılar tarafından yapılan çalışma başlıklarının ve özetlerinin konuya uygunluğunun değerlendirilmesinde toplam 632 yayın daha elendi ve 82 araştırma ikinci aşamada incelendi. Son olarak makalelerin tam metinleri araştırmaya dahil edilme ölçütlerine göre değerlendirilerek, bu aşamada seçilme ölçütlerini karşılamayan 76 yayın daha elendi ve toplam 6 çalışma bu sistematik derlemeye alındı. Çalışmaların taranması, kalite değerlendirmesi ve veri çekme sürecinin

Tablo 2. Sistematiik derlemeye dahil edilen çalışmaların bulguları

Yazarlar	alışma Türü	alışmanın Amacı/Tasarımı/Örneklem Büyüklüğü	alışmanın Yapıldığı Ülke/Bölge/Tarih	COVID-19 Tanısı/alışma grubu	çalışmada Kullanılan Veri Toplama Araçları/Veri Toplama Yöntemi	alışmaların Ana Sonuçları
Duranus ve Aksu	Araştırma Makalesi	- COVID-19 pandemisinin gebe kadınlarda anksiyete ve depresif belirtiler üzerine etkilerinin belirlenmesi. - Tanımlayıcı - 260	- Türkiye - Belirtilmemiş	- Belirtilmemiş - Belirtilmemiş	- Edinburgh Postnatal Depresyon Skalası (EPDS) - Beck Anksiyete Envanteri (BAE) - Beck Depresyon Envanteri (BDE) - evirimii veri toplama	- Depresyon riski: 34.2(EPDS>13) - Depresyon riski prevalansını artıran etkenler: COVID-19 ile sosyal izolasyon psikolojisi, mevcut BAE ve BDE puanları - Depresyon riski prevalansı ile ilişkili etkenler: COVID-19 hakkında bilgi sahibi olmak, COVID-19 ile sosyal izolasyon psikolojisi, BAE ve BDE puanları (p<0.05)
Wu ve ark.	Araştırma Makalesi	- COVID-19 salgınının depresif ve anksiyete semptomlarının yaygınlığı üzerindeki etkisinin ve indeki gebe kadınlarda risk faktörlerinin incelenmesi. - Tanımlayıcı-Kesitsel - 4124 (Grup 1=1-20.1. 2020 Grup 2=21.1-9.2.2020)	- Çin/15 İ ve 25 Hastane - 1 Ocak-9 Şubat 2020	- Belirtilmemiş - COVID-19'un insandan insana bulaşının inde duyurulmasından önce ve sonra üçüncü trimesterdeki gebeler	- Edinburgh Postnatal Depresyon Skalası (EPDS) - Yüz yüze veri toplama	- Depresif belirti riski: Duyuru öncesinde %26, sonrasında %29.6 (EPDS≥10) - Depresyon riskini artıran etkenler: • Yarı-zamanlı çalışma yaklaşık olarak 1.4 kat (RR=1.43; %95 CI=1.17-1.74, p<0.001), • alışmaya 1.4 kat (RR=1.40, %95 CI=1.15-1.70; p=0.001), • Araştırmanın yapıldığı Çin eyaletlerinde onaylanan toplam vaka sayısının ≥500 olması • Yıllık hane gelirinin orta/yüksek olması, • Bireye ayrılan yaşam alanının <20 m ² olması, • Aile desteğinin kötü olması, • Gebeliğinde plasenta previanın olması, • Üniversite ve üzeri eğitim alınması, • Haftalık <7 saat egzersiz yapılmaması
Kotabağı ve ark.	Editöre Mektup	- COVID-19 gebeliklerinin anksiyete ve depresyon düzeylerinin belirlenmesi. - Tanımlayıcı-kesitsel - 11	- İngiltere / Londra - 1 Mart-11 Mayıs 2020	- COVID-19 pozitif gebeler - Üçüncü trimesterdeki gebeler	- İngiltere Hasta Sağlığı Anketi-9 (PHQ-9), - Genel Anksiyete Ölçeği (GAÖ) Belirtilmemiş	- Gebelerin anksiyete ve depresyon düzeyleri: • Pandeminin 11 haftalık sürecinde (1 Mart-15 Mayıs) hafif anksiyete (medyan=3) ve depresyon (medyan=2) düzeyleri

Corbett ve ark.	Editöre Mektup	<ul style="list-style-type: none"> - COVID-19 pandemisi sırasında gebe kadınların sağlık kaygısı ve davranış değişikliğinin belirlenmesi. - Tanımlayıcı-Pilot - 71 	<ul style="list-style-type: none"> - Belirtilmemiş - 17-27 Mart 2020 	<ul style="list-style-type: none"> - COVID-19 tanısı olmayan gebeler - İkinci ve üçüncü trimesterdeki gebeler 	<ul style="list-style-type: none"> - Belirtilmemiş - Belirtilmemiş 	<ul style="list-style-type: none"> - Endişe sonuçları: <ul style="list-style-type: none"> • %83.1'nin kendi sağlıkları hakkında daha önce hiç endişe etmemekte • Pandemiyle birlikte %50.7'si endişe etmekte • Tutum ve davranışlar: <ul style="list-style-type: none"> • %32.4'ü COVID-19 ile ilgili korkular nedeniyle işe gitmemekte • %19.7'si evden çalışmaya başlamış • %46.5'i birincil ulaşım yollarını değiştirmiş • %66.2'si gıda, %42.3'ü el dezenfektanı, %25.4'ü banyo malzemeleri, %9.9'u yakıt, % 8.5'i koruyucu kişisel ekipman stoklamış • %23.9'u çocuklarına bakmak için evde kalmakta • %11.3'ü çocuklarına büyükanne ve büyükbabaları bakım vermekte • %5.6'sı çocuklarına bakmaları için arkadaşlarından yardım almakta • TV Haberleri, çeşitli yerel ve uluslararası bilgi kaynakları ile faklı iletişim kanallarını kullanarak COVID-19 ile ilgili bilgiye ulaşmakta
Yassa ve ark.	Araştırma Makalesi	<ul style="list-style-type: none"> - Gebeliğin son trimesterinde olan gebelerin COVID-19 salgını hakkındaki tutumu, endişesi ve bilgi durumunun belirlenmesi. - Tanımlayıcı - 172 	<ul style="list-style-type: none"> - Türkiye - 18-28 Mart 2020 	<ul style="list-style-type: none"> - COVID-19 tanısı olmayan gebeler - >30 gestasyonel haftasında olan gebeler 	<ul style="list-style-type: none"> - Araştırmacılar tarafından oluşturulan anket formu - Belirtilmemiş 	<ul style="list-style-type: none"> - Endişe sonuçları: <ul style="list-style-type: none"> • %80.2'si COVID-19 nedeniyle endişe duymakta • %54.6'sı COVID-19 olduğu/olabileceğini düşündüğü için endişeli - Diğer ruhsal sonuçlar ve tutumlar: <ul style="list-style-type: none"> • %51.7'si kendisini savunmasız hissetmekte • %87.2'si kendisini izole etmekte
Berthelot ve ark.	Araştırma Makalesi	<ul style="list-style-type: none"> - 2019 pandemisi koronavirüs hastalığı sırasında gebelerde distres ve psikiyatrik semptomatolojide yükselişin belirlenmesi - Tanımlayıcı-kesitsel - 1754 	<ul style="list-style-type: none"> - Kanada - Nisan 2018-Mart 2020 ve - (n=496) - 2-13 Nisan 2020 (n=1258) 	<ul style="list-style-type: none"> - COVID-19 tanısı olmayan gebeler - 4-41 gestasyonel haftalarda olan gebeler 	<ul style="list-style-type: none"> - Kessler Distres Ölçeği (K10), - Travma Sonrası Stres Bozukluğu Kontrol Listesi (PCL-5), - Dissosiyatif Deneyimler Ölçeği (DES-II), - Olumlu ve Olumsuz Etki Programı (PANAS). - Pandemi öncesi yüz yüze ve koronavirüs süreci - Çevrimiçi veri toplama 	<ul style="list-style-type: none"> - Coronavirus -19 pandemisinde distress/stres sonuçları: <ul style="list-style-type: none"> • Yüksek prenatal distress, • Travma sonrası stres belirtileri - Anksiyete semptomları sonuçları: <ul style="list-style-type: none"> • Gebelerde şiddetli anksiyete semptomları • Yaşamlarının herhangi bir zamanında psikiyatrik yüklerinin, düşük eğitim düzeyinin ve hane halkı gelirinin olması, anksiyete semptomlarının önemli birer belirleyicisi Ruh sağlığına ilişkin diğer sonuçlar: <ul style="list-style-type: none"> • Yaşam boyu psikiyatrik bir bozukluğun olması, eğitim düzeyi ve hane geliri ruh hali ile ayrılma semptomlarının önemli prediktörleri • Psikiyatrik tanı almış olma, eğitim düzeyi ve gestasyonel hafta düşük pozitif duygulanım için önemli değişkenler

her aşaması araştırmacılar tarafından birbirinden bağımsız olarak yapıldı. İki araştırmacının elde ettikleri sonuçlar için ortak noktalar, farklı görüşler değerlendirildi. Yapılan kalite değerlendirmesi sonuçları çalışmaların zayıf kalitede olduğunu gösterdi. Araştırmalarda bildirilen tek ortak sonucun gebelerin kendi izolasyon kurallarını uygulamaları olduğundan, sadece bu verinin birleştirilmiş yüzdesi verildi ve diğer bulguların gebelerin bu süreçteki farklı ruhsal sağlık çıktılarına değerlendirmesi nedeniyle birleştirilmiş hesaplamaları yapılamadı.

Çalışmaların Özellikleri

Yayınlanan makalelerin dördü araştırma makalesi (8,9,12,13), ikisi editöre mektup (10,11) niteliğinde ve üçü kesitsel (9,10,13) tasarımı yapılmıştır. Yapılan çalışmalar farklı birkaç ülkede ve tek/çok merkezli olarak gerçekleştirilmiştir. Makalelerde çalışmaların yapıldığı ülkeler Türkiye (8,12), Çin (9), İngiltere (10) ve Kanada (13) olarak bildirilmiştir. Çalışmaların örneklem büyüklüğü 11 (10) ile 4124 (9) arasında değişmektedir. Yalnızca bir çalışma COVID-19 pozitif gebelerle yapılmıştır (10). Çalışmalarda gebelerin stres, anksiyete ve depresyon ile ilgili sonuçları gebeliğin çeşitli gestasyonel haftalarında ve farklı çıktılar sunulmuş olarak incelenmiştir. Araştırmalar çoğunlukla ikinci ve üçüncü trimesterlerindeki gebelerle gerçekleştirilmiştir.

Çalışmalarda veriler her ülkenin kendi kültürü ve dilinde geçerli ve güvenilir kabul edilen ölçekler ve araştırmacıların geliştirdiği anketler kullanılarak, öz bildirim dayalı olarak toplanmıştır. Distres düzeylerini belirlemek için Kessler Distres Ölçeği (K10), post-travmatik stres bozukluğunu değerlendirmek için Travma Sonrası Stres Bozukluğu Kontrol Listesi (PCL-5) (13), anksiyete düzeyleri ve semptomlarının değerlendirilmesinde Beck Anksiyete Envanteri (BAE) (8), Edinburgh Postnatal Depresyon Skalası (EPDS) (8,9), Genel Anksiyete Ölçeği (GAÖ) (10) ve araştırmacılar tarafından geliştirilen anket formu (12), depresyon düzeyleri için Beck Depresyon Envanteri (BAE) (8), Edinburgh Postnatal Depresyon Skalası (EPDS) (8,9), İngiltere Hasta Sağlığı Anketi (10) ve diğer ruhsal durumları değerlendirmek için Disosiyatif Yaşantılar Ölçeği (DES-II) ve Olumlu ve Olumsuz Etki Programı (PANAS) (13) kullanılmıştır. Yapılan dört çalışma gebelerin distress (stres, anksiyete ve depresyon) (8,10-12) semptomları veya düzeyleri ile COVID-19 sürecindeki tutum, korunma davranışı ve stresör algılarına yönelik bilgiler verirken, iki çalışma COVID-19 pandemisi sırasındaki depresif, anksiyete semptomları ve diğer ruhsal sağlık durumlarına ilişkin karşılaştırılmış sonuçları (13) sunmaktadır.

COVID-19 Pandemisinde Gebelerin Distres/Streslerini Değerlendiren Çalışma Bulguları

Berthelot ve ark.'nın çalışmasında, gebelerin distresleri ve psikiyatrik semptomatolojisine yönelik çoklu değerlendirme sonuçları rapor edilmiştir. Ayrıca COVID-19 salgını öncesindeki ve sırasındaki gebelerin post-travmatik stres belirtileri yaş, gebelik yaşı, eğitim düzeyi, hane halkı geliri, yaşam

boyu psikiyatrik tanı öyküsü sabitlenerek incelenmiştir. Elde edilen analiz sonuçları, COVID-19 pandemisindeki gebelerin prenatal distreslerinin daha yüksek olduğunu ve daha fazla travma sonrası stres belirtileri (TSSB) sergilediklerini göstermiştir. COVID-19 pandemisindeki gebelerin TSSB tanı kriterlerinden biliş ve duygudurum ile uyarılma ve reaktivite değişikliklerinin daha fazla, TSSB'lerinin travmaya bağlı olarak gelişen saldırı belirtileri ve kaçınma davranışları olduğu rapor edilmiştir (13).

COVID-19 Pandemisinde Gebelerin Anksiyetelerini/Anksiyete Semptomlarını Değerlendiren Çalışma Bulguları

COVID-19 pozitif 11 gebeyle yapılan Kotabagi ve ark.'nın çalışmasında, pandeminin 11 haftalık sürecinde (1 Mart-15 Mayıs 2020) gebe kadınların hafif düzeyde anksiyetelerinin (medyan=3) ve depresyonlarının (medyan=2) olduğu belirtilmiştir (10). Berthelot ve ark.'nın araştırması, COVID-19 pandemisindeki gebelerin anksiyete semptomlarının daha şiddetli olduğunu ortaya koymuştur. Buna ek olarak, COVID-19 pandemisinde gebelerin yaşamlarının herhangi bir zamanında psikiyatrik öykülerinin, düşük eğitim düzeyi ile hane halkı gelirin olmasının, anksiyete semptomlarının önemli birer belirleyicisi olduğu rapor edilmiştir (13). Corbett ve ark.'nın çalışması gebelerin koronavirüs-19 hakkındaki sağlık kaygılarını ve davranışlarını değerlendirmiştir. Çalışmaya katılan gebelerin %83.1'inin sağlıkları hakkında daha önce kaygı duymadıkları, koronavirüs süreci nedeniyle %50.7'sinin (36/71) endişeli oldukları, %83.3'ünün (55/66) yaşlı akrabaları, %66.7'sinin çocukları (28/42) ve %63.4'ünün doğacak çocukları (45/71) ile ilgili anksiyete yaşadıkları belirtilmiştir (11). Yassa ve ark.'nın çalışmasında, yaklaşık olarak her iki gebeden birinin (%52) pandemi sürecinde gebe olmaları nedeniyle kendilerini savunmasız hissettikleri ve beşinden dördünün (%80) bu süreçte endişe duydukları tespit edilmiştir (12).

COVID-19 Pandemisinde Gebelerin Depresyonlarını/Depresif Semptomlarını Değerlendiren Çalışma Bulguları

COVID-19 sürecindeki gebelerin depresyon riskinin %26.0 (EPDS \geq 10) (9) ile %34.2 (EPDS $>$ 13) (8) arasında olduğu bildirilmiştir. Durankuş ve Aksu'nun çalışmasında, eğitim düzeyinin, COVID-19'un psikolojik ve sosyal izolasyon etkileri ile mevcut anksiyete semptomlarının depresyon riskine yol açtığı belirtilmiştir. Buna ek olarak, ilk gebeliği olan, COVID-19'un gebeliğini etkileyeceğini düşünen ve çalışan kadınların depresyon riskinin olduğu ifade edilmiştir (8). Wu ve ark.'nın çalışmasında, Çin'de koronavirüsün insandan insana bulaştığının duyurulmasından sonra gebelerin depresyon riski prevalansının %29.6 (EPDS \geq 10) olduğu, depresyon riskini yarı zamanlı çalışmanın (RR=1.43, %95 CI=1.17-1.74, p<0.001) ve çalışmamanın yaklaşık olarak 1.4 (RR=1.40; %95 CI=1.15-1.70, p=0.001) kat artırdığı belirlenmiştir. Araştırmanın yapıldığı Çin eyaletlerinde onaylanan toplam vaka sayısının \geq 500 olmasının, yıllık hane geliri orta/yüksek, bireye ayrılan yaşam alanı $<$ 20 m², aile desteği kötü ve gebeliğinde plasenta previası olanların, üniversite ve üzeri

eğitim alan ile haftalık <7 saat egzersiz yapan gebelerin depresyon riskinin daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (9).

COVID-19 Pandemisinde Gebelerin Sağlık Kaygıları, Davranışları, Tutumları ve Psikolojik Sağlıklarını Değerlendiren Çalışma Bulguları

Yapılan iki çalışmanın birleştirilmiş sonuçları gebelerin %71.4'ünün (%35.2, 25/71; % 87.2, 150/172) kendi izolasyon kurallarını uyguladıklarını bildirmektedir (11,12). Yassa ve ark.'nın çalışmasında, gebelerin yaklaşık olarak üçte birinin enfekte olabileceğini/olduğunu (%35.5) veya bebeklerinin doğduktan sonra enfekte olabileceğini (%31.4) ve onda dördünün doğum sırasında/sonrasında enfekte olabileceğini düşündüğü (%42) bildirilmiştir. Gebelerin yarısının (%50), salgın sırasında emzirme konusunda hiçbir fikri olmadığı ya da emzirmenin güvenli olmadığını, yaklaşık olarak %45'inin doğum şeklinin pandemiden etkilenip etkilenmeyeceği konusunda şaşkın veya şüpheli olduğu tespit edilmiştir. Katılımcıların büyük bir kısmının COVID-19'un doğumsal anomalilere (%76) veya erken doğuma (%64.5) neden olup olmayacağını bilmediği rapor edilmiştir. Gebelerin %31.4'ü COVID-19 salgını nedeniyle herhangi bir vitamin veya besin takviyesi kullanmaya başladığını ifade etmiştir (12). Corbett ve ark.'nın çalışmasında, yaklaşık olarak her 3 gebeden birinin çalışma hayatından uzaklaşarak, evde kaldıkları (%32.4, 23/71), beş kadından birinin (%19.7, 14/71) evden çalışmaya başladıkları bildirilmiştir. Araştırmadaki kadınların neredeyse yarısının (%46.5, 33/71) birincil ulaşım yöntemlerini değiştirdiği, %66.2'sinin gıda, %42.3'ünün el dezenfektanı, %25.4'ünün banyo malzemeleri, %9.9'unun yakıt ve %8.5'inin koruyucu kişisel ekipman stokladıkları rapor edilmiştir. Ayrıca %23.9'unun çocuklarına bakmak için evde kaldığı tespit edilmiştir. Gebelerin COVID-19 ile ilgili haber alma kaynakları olarak TV Haberleri (%80.3, 57/71), Sağlık Hizmetleri Yönetici web sitesi (%63.4, 45/71), ulusal haber telefonu uygulamaları (%49.3, 35/71), gazete (%25.4, 18/71), DSÖ web sitesi (%16.9, 12/71), Twitter (%4.2, 3/71) veya diğer sosyal medya (%11.3, 8/71) araçlarını kullandıkları bildirilmiştir (11). Berthelot ve ark.'nın çalışmasında, koronavirüs salgını sırasında gebelerin ruh hali ile disosiyatif semptomlarının önemli belirleyicilerinin, yaşam boyu psikiyatrik bir bozukluğun olması, eğitim düzeyi ve hane geliri olduğu rapor edilmiştir. Buna ek olarak, gebelerin düşük pozitif ve negatif duygulanımlarının, disosiyatif/dayanmalarının ve disosiyatif/benlik yitiminin daha şiddetli olduğu tespit edilmiştir. Disosiyatif semptomları ve düşük pozitif duygulanımlarının önemli değişkenlerinin psikiyatrik tanı almış olma, eğitim düzeyi olduğu, gestasyonel haftadaki değişimlerin düşük pozitif duygulanımlarını olumsuz etkilediği belirtilmiştir (13).

TARTIŞMA

Bu sistematik derleme, COVID-19 pandemisinde gebelerin stres düzeyleri, anksiyete semptomları/düzeyleri, depresyon riskleri ve ruhsal durumlarına ilişkin diğer sağlık çıktılarını bildiren 6 tanımlayıcı çalışmanın sonuçlarını sunmaktadır. Araştırmalarda en sık kullanılan öz değerlendirme

aracı Edinburgh Postpartum Depresyon Skalası olup, çalışmalardaki örneklem büyüklüğü 11 (10) ile 4124 (9) arasında değişmektedir. Berthelot ve ark.'nın çalışmasında, pandemi sürecinde gebelerin distress düzeylerinin yüksek ve travma sonrası stres bozukluklarının olduğu, travmaya bağlı uyarıların saldırı belirtileri ve kaçınma davranışlarına yol açtığı rapor edilmiştir (13). COVID-19'un gebeler üzerindeki psikolojik etkilerini belirlemek üzere yapılan travma sonrası stres bozukluğu, disosiyatif semptomlar ve duygu durum değerlendirmeleri gebelerin, pandemi sürecinde daha fazla ruhsal sorunlar yaşadığını düşündürmektedir. Çalışmada kullanılan değerlendirme araçlarının klinik tanı koyduracak nitelik taşıdığı, gebelerin sosyo-demografik ve psikiyatrik öykülerine ilişkin mevcut durumları göz önünde bulundurularak, yapılan karşılaştırmaların literatüre daha fazla katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Fakat literatürde, kullanılan bu ölçeklerin, gebeler de dahil olmak üzere bireylerin geçmişinden bugüne ruhsal sorun yaşamış olacağını ve bunların etkisiyle ortaya çıkan sorunları belirlemeyi amaçlandığı bildirilmektedir (18,19). Berthelot ve ark.'nın çalışmasında (13), farklı zamanlarda ve gebelerden elde edilen psikolojik sağlık sorunlarını etkileyen faktörleri kontrol etmeye yönelik kovaryans analizi yapılmış ve psikiyatrik tanı öyküsü sorgulanmış olsa da, değerlendirilen gebelerin tanılanmamış ruhsal sorunlarının olabileceği, yaşam olaylarının her bireyde zaman ve sürece bağlı olarak değişebileceği, bunların da bildirilen sonuçları değiştirebileceği akla gelmektedir. Nitekim, ICD-11 psikiyatrik tanı sınıflaması strese özel olarak gelişen bozuklukların yeni gruplandırmasında, stresli veya travmatik bir olaya maruz kalmayla doğrudan ilişkili bozukluklar veya bir dizi olay veya olumsuz deneyimlerin dahil olacağını bildirmektedir (20). COVID-19 hastalığı küresel bir kriz olması nedeniyle stres yaratsa da (15), çalışmada gebelerin bu süreçte mental sağlıklarını etkileyebilecek farklı değişkenler hakkında çok az verinin sunulduğu görülmektedir. Bu nedenle, COVID-19'un gebelerin ruhsal sağlığına etkisinin mevcut krizle ilişkili parametrelerle değerlendirilmesinin, daha kesin ve gerçekçi kanıtlar sunacağı düşünülmektedir.

Pandemi, gebelerin yarısından fazlasının (%52) kendilerini savunmasız hissettiklerini, çoğunun (%80) yoğun endişe yaşamalarına neden olduğunu, doğum, postpartum süreç ve aile yakınları hakkında kaygı yaşadıklarını ortaya koymuştur. Ayrıca her on kadından yaklaşık olarak üçünün COVID-19'dan korktuğu için iş yaşamının aksadığı, ulaşım tercihlerinin değiştiği, bireysel hijyen malzemeleri stokladıkları bildirilmiştir (12). Bu süreçte sosyo-demografik ve ekonomik olarak orta-üst grupların depresyon semptomlarının daha fazla olduğu ifade edilmiştir (9). Bunun yanı sıra sosyal izolasyonun, pandemi psikolojisinin ve anksiyetenin, depresyon semptomlarını artırdığı rapor edilmiştir (8). Yapılan araştırmalar pandemi sürecindeki gebelerin ruhsal durumlarına yönelik bazı bilgiler vermektedir. Ayrıca COVID-19 ile enfekte gebelerden elde edilen anksiyete düzeyleri ve depresif semptom riski sonuçlarının COVID-19 salgınının 11 haftasında izlem yapılarak verilmesi, gebelerin COVID-19'a ilişkin mental sağlıklarıyla ilgili dikkati çeken bir sonuçtur (10). Bu

bağlamda, özellikle COVID-19 salgının psikolojik etkisine bağlı risklerin dikkate değer olduğu ve zamanında alınacak önlemlerle sağlık sonuçlarının iyileştirileceği açıktır. Ancak anksiyete-depresyon düzeyleri ile semptomlarına ve riskine yönelik olarak ve EPDS, BAÖ, BDÖ, GAÖ ve PHQ-9 değerlendirme araçlarıyla elde edilen bulguların olması, kaliteli sağlık hizmeti alması savunulan COVID-19 pandemisindeki gebelerin psikolojik sağlık durumları hakkında kısıtlı bilgiler sunmaktadır. Bunun yanı sıra, sadece Berthelot ve ark.'nın çalışmasında tüm trimesterlerdeki gebeler değerlendirilmiş (13), üç çalışma (9,10,12) son trimesterinde olan gebelerle yapılmış ve Durankuş ve Aksu'nun çalışmasında hem gestasyonel dönem hem de gebelerin COVID-19 maruziyeti belirtilmemiştir. Gebeliğin doğası gereği her trimesterde kadınların farklı psikolojik adaptasyon geliştirmesi gerekmektedir (14). Mevcut sonuçlar gebelerin mental sağlıklarına ilişkin genel olarak bilgi sunsa da, gebeliğin her evresinde ve dışsal faktörler de ele alınarak bildirilen sonuçların sınırlı olduğu dikkat çekmektedir. Ayrıca verilerin çoğunlukla çevrimiçi anketlerle elde edilmesi, çalışmaların kalite düzeylerinin zayıf olması, bu sonuçların gebelerin ruhsal sağlıklarına ilişkin atılacak ulusal ve uluslararası stratejik adımlar için kanıtların yeterli olmadığını düşündürmektedir. Bugün gelinen noktada, küresel olarak COVID-19'un yaygınlığının arttığı bilinmekte, sağlığın korunması ve yükseltilmesine yönelik adımların atılmasının önemi vurgulanmaktadır (3). Böylesi kriz durumlarında maternal-fetal sağlık bakımının kalitesinin artırılması için gebelerin fizyolojik gereksinimleriyle birlikte, psikolojik olarak optimal sağlık ihtiyaçlarının da belirlenmesi ve desteklenmesi gerekmektedir (21). Bu hedeflere yönelik olarak, DSÖ, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi ve dünyada birçok ülke gebelere yönelik tavsiyelerde bulunmakta ve rehberler yayınlamaktadır (21-24). Rehberlerde maternal mental sağlığa yönelik tavsiye ve bilgilerin artırılması için kanıt düzeyi yüksek çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak; COVID-19 pandemisinde maternal, fetal neonatal ve toplum sağlığının korunması, geliştirilmesi, salgının mental sağlık boyutundaki olumsuz etkilerinin üstesinden gelinmesi ve gebelerin gerekli olduğu durumlarda psikiyatri klinikleri ve/veya psikolojik danışma merkezlerine yönlendirilmesi için daha kapsamlı sonuçların güçlü kanıtlarla ortaya koyulmasının, akılcı bir yol haritası çizilmesinde yardımcı olacağı düşünülmektedir.

Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı: Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Wu YC, Chen CS, Chan YJ. The Outbreak of COVID-19: An Overview. *J Chin Med. Assoc* 2020;83:217-220.
2. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic> Son Erişim Tarihi: 29.12.2020.
3. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov> Son Erişim Tarihi: 29.12.2020.
4. <https://covid19.who.int/> Son Erişim Tarihi: 29.12.2020.
5. Elshafeey F, Magdi R, Hindi N, Elshebiny M, Farrag N, Mahdy S et al. A Systematic Scoping Review of COVID-19 During pregnancy and childbirth. *Int J Gynecol Obstet.* 2020;1-6.
6. Qianchenga X, Jianb S, Linglingc P, Leib H, Xiaogana J, Weihua L. Coronavirus Disease 2019 in Pregnancy. *International Journal of Infectious Diseases* 2020;95:376-383.
7. Della Gatta AN, Rizzo R, Pilu G, Simonazzi G. Coronavirus Disease 2019 During Pregnancy: A Systematic Review of Reported Cases. *American Journal of Obstetrics&Gynecology* 2020 June;36-41.
8. Durankuş F, Aksu E. Effects of the COVID-19 Pandemic on anxiety and depressive symptoms in pregnant women: A preliminary study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2020. [Epub ahead of print] Doi: <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1763946>.
9. Wu Y, Zhang C, Liu H, Duan C, Li C, Fan J et al. Perinatal depressive and anxiety symptoms of pregnant women Along with COVID-19 outbreak in China. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2020 Aug;223(2):240.
10. Kotabagi P, Fortune L, Essien S, Nauta M, Yoong W. Anxiety and depression levels among pregnant women with COVID-19. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2020;99:953-954.
11. Corbett GA, Milne SJ, Hehir MP, Lindow SW, O'Connell MP. Health anxiety and behavioural changes of pregnant women during the COVID-19 Pandemic. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2020;249:96-97.
12. Yassa M, Biroła P, Yirmibes C, Usta C, Haydar A, Yassa A et al. Near-term Pregnant Women's Attitude Toward, Concern About and Knowledge of the COVID-19 Pandemic. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2020;33(22):3827-3834.
13. Berthelot N, Lemieux R, Garon-Bissonnette J, Drouin-Maziade C, Martel É, Maziade M. Uptrend in distress and psychiatric symptomatology in pregnant women during the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99:848-855.
14. Bjelica A, Cetkovic N, Trninc-Pjevic A, Mladenovic-Segedi L. The phenomenon of pregnancy-a psychological view. *Ginekologia Polska* 2018;89(2):102-106.
15. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/facing-mental-health-fallout-from-the-coronavirus-pandemic> Son Erişim Tarihi: 29.12.2020.

16. Ergin E, Akın B. The turkish adaptation of a quality assessment tool for quantitative studies: validity and reliability analyses. *Turkiye Klinikleri J Nurs Sci.* 2018;10(4):292-308.
17. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 Statement. *Systematic reviews* 2015;4(1):1.
18. Watson D, Clark LA, Tellegen A. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS Scales. *J Pers Soc Psychol.* 1988;54:1063.
19. Larøi F, Billieux J, Defeldre AC, Ceschi G, Van der Linden M. Factorial Structure and Psychometric properties of the French adaptation of the Dissociative Experiences Scale (DES) in Non-Clinical Participants. *Eur Rev Appl Psychol.* 2013;63:203-208.
20. Bucci P. ICD-11 Draft Diagnostic Guidelines Open to Input by Mental Health Professionals. *World Psychiatry* 2017;16:115-116.
21. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/pregnancy-breastfeeding.html> Son Erişim Tarihi: 29.12.2020.
22. https://www.who.int/maternal_child_adolescent/links/covid-19-mncah-resources-for-pregnancy-childbirth-postnatal-care/en/ Son Erişim Tarihi: 29.12.2020.
23. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/coronavirus-pregnancy/> Son Erişim Tarihi: 29.12.2020.
24. https://www.gfmer.ch/Guidelines/Maternal_neonatal_infections/Coronavirus.html Son Erişim Tarihi: 29.12.2020.

The Importance of Oral and Dental Health in Cardiovascular System Diseases

Kardiyovasküler Sistem Hastalıklarında Ağız ve Diş Sağlığının Önemi

Besime Ahu KAYNAK

Toros University, Faculty of Health Sciences, Mersin, Turkey

Özet

Günümüzde ağız ve diş sağlığının önemi, genel sağlık üzerindeki etkisi toplumun büyük kesiminin bildiği bir konudur. Dişlerin insan yaşamında, özellikle kaliteli bir hayat sürmek adına fonksiyon, fonasyon ve estetik açıdan çok büyük önemi vardır. Bu gerçeğe rağmen ülkemizde yetişkin nüfusunda yüksek oranda diş ve dişeti hastalıklarının bulunduğu, ağız hijyeninin yeterli olmadığı da maalesef gerçektir. Bireylerin kötü ağız hijyeni ve bunun doğal sonucu olarak meydana gelen periodontal hastalıkların kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı yönünde görüşler özellikle son yıllarda daha fazla taraftar bulmuştur. Bu konuda yapılan araştırma sayısının oldukça artması da bunu desteklemektedir.

Son yıllarda yapılan araştırmalar periodontitisin kardiyovasküler hastalıkların ilerlemesiyle ilişkili olabileceğini yönde sonuçlar ortaya koymuşlardır. Kardiyovasküler hastalıklar yirminci yüzyılın başlarından itibaren özellikle sanayileşmiş ülkelerde morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerindendir

Anahtar Kelimeler: Kardiyovasküler hastalık, Oral patoloji, Periodontitis

Abstract

Today, the importance of oral and dental health and their impact on general health are widely accepted facts known by the majority of society. Teeth have great importance in human life, especially in terms of function, phonation, and aesthetics in order to lead a quality life. However, there is still a high proportion of dental and gingival diseases and insufficient oral hygiene in adult population in Turkey. The view that poor oral hygiene and periodontal diseases increase the risk of cardiovascular disease has been gaining popularity in recent years. The increase in the number of research studies on this subject also supports this outcome.

Previous studies have demonstrated that periodontitis may be related to the progression of cardiovascular diseases. Cardiovascular diseases have been one of the most important causes of morbidity and mortality especially in industrialized countries since the beginning of the twentieth century.

Keywords: Cardiovascular disease, Oral pathology, Periodontitis

Yazışma adresi: Besime Ahu KAYNAK, Toros Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Mersin, Türkiye

Telefon: +905304457762, **Mail:** ahu.kaynak@toros.edu.tr

ORCID No: 0000-0001-5874-8802

Geliş Tarihi: 15.12.2020

Kabul Tarihi: 03.03.2021

DOI: 10.17517/ksutfd.841244

INTRODUCTION

Similar to developed countries, modern medical applications have been transforming drastically from remedial medicine to preventive medicine in Turkey. The most concrete examples of this pleasing development in protective medicine appear in cardiovascular diseases. Today, almost all segments of society have established awareness of “protecting the heart”. Society has been informed about the things to be done and the measures to be taken in various ways. In this respect, one of the major factors affecting the cardiovascular health is oral and dental health. Cardiovascular diseases (CVD) which cover a wide spectrum and affecting the brain and other vital organs are the leading reasons of morbidity and mortality in the 20 th century in industrialized countries (1).

Today, the importance of oral and dental health and its impacts on the general health is an issue that is known to the majority of society. Teeth have a great importance in human life in terms of function, phonation, and aesthetics, especially in order to maintain a quality life. Despite this reality, there is a high rate of dental and gingival diseases in the adult population in Turkey and oral hygiene is largely inadequate. This can have multiple reasons. Dental and gingival diseases, especially periodontitis, is a bacterial infection that can affect other dynamics of the body as well as intraoral dynamics (**Figure 1a, Figure 1b**). Periodontal diseases are known as the most important cause of the loss of dental and supportive tissues in adults, and they affect 90% of the world population (2).

Cardiovascular diseases are the most important causes of morbidity and mortality in Turkey and even in developed countries, and unfortunately the number of deaths related to cardiovascular diseases has been increasing globally. The effects of chronic viral and bacterial infections, as well as environmental and genetic factors, should not be neglected in the etiology of cardiovascular diseases, which affect the brain and other vital organs (3,4).

Particularly in recent years, there has been more support for the view that poor oral hygiene, and thus periodontal diseases, increase the risk of cardiovascular disease. The increase in the number of research studies on this subject also supports this reasoning. Different studies in many different countries and regions have found that atherosclerosis and acute thromboembolic diseases are associated with chronic oral infections, especially periodontal diseases (5,6). In these studies, Gram-negative periodontal pathogens have been detected in atheroma plaques (4).

PERIODONTAL DISEASES- CARDIOVASCULAR DISEASES

General Overview

Periodontal disease is a very stubborn bacterial disease that negatively affects the hard and soft tissues around the teeth and causes the destruction of these tissues. The most important cause of tooth loss in adults is the destruction of these supporting tissues (7). The bacteria that cause periodontitis primarily are *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) and *Porphyromonas gingivalis* (Pg), which are called Gram (-) periodontal bacteria. In addition, the involvement of some other bacteria such as Gram (+) *Peptostreptococcus micros* and *Streptococcus intermedius* may cause a mix of chronic infection (8). These bacteria were also observed in plaque control in patients undergoing atherosclerosis. Many studies have shown that, on average, advanced periodontitis occurs in 10% of the adult population and 30% of those who are 50 years or older (9).

Atherosclerosis is a developing multifactorial disease, due to chronic inflammatory conditions. Cardiovascular Atherosclerosis, which is part of the disease, is the leading cause of deaths in developed countries and of deaths for almost half of Europe’s citizens (10). Recent studies have shown that periodontitis may be related to the progression of cardiovascular diseases. Based on their results, proteins and bacteria causing



Figure 1.a. Periodontitis clinical overview,



b. Healthy gum clinical overview

inflammation in the periodontal tissue mix into the system through blood circulation and cause various negative effects in the cardiovascular system. Another research showed that an increase in blood vessel thickening level is associated with the presence of bacteria causing periodontitis in the dental bacterial plaque (11). Therefore, the bacteria plaque accumulated on the teeth and gums endangers both oral-dental as well as the general health in individuals with a poor oral hygiene and who do not receive adequate dental care.

In a study conducted in Turkey, Cetinkaya et al. concluded that periodontal diseases play a significant role in the etiology of cardiovascular diseases (CVD). Acute-phase proteins, C-reactive protein (CRP), and fibrinogen, known as cardiovascular risk factors, have also been associated with inflammatory conditions such as periodontal diseases. In this study, it is considered that the increased CRP level is an important cardiovascular risk factor affecting the severity of the periodontal disease. In addition, no correlation was found between other risk factors, such as total cholesterol, triglyceride, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol levels, and periodontitis (12). Another study examining acute phase proteins and other risk factors (such as age, smoking, diabetes, cholesterol, high body mass index, and low socioeconomic status) concluded that there was a strong correlation between CRP and fibrinogen levels and the severity of periodontal disease; however, its correlation with total cholesterol was weak. No relationship was reported with the other factors (13).

Cardiovascular diseases, the most common of which are coronary heart diseases and stroke (narrowing, blockage or hemorrhage of the cerebrovascular system), are the most important cause of morbidity and mortality since the early twentieth century, especially in industrialized countries (14). According to reports published by the World Health Organization (WHO), 20% of the world's mortality (which corresponds to approximately 14 million people) is caused by cardiovascular diseases. This ratio, which is mostly made up of adults, can reach up to 50% in developing countries (15).

Although common risk factors such as smoking, obesity, hypertension, and diabetes are known as the main causes of coronary artery deaths, these factors are not 100% responsible for all losses caused by cardiovascular diseases (16). It has been a research topic for many years that infectious diseases are also a risk factor in the etiology of CVD. Numerous studies have been conducted on this subject in the last 30 years and, as a general result, chronic infectious diseases have been found to be risk factors for atherogenesis and CVD (17).

THE EFFECT OF PERIODONTAL DISEASES ON CARDIOVASCULAR DISEASES

In many studies investigating the relationship between periodontal and cardiovascular diseases, it is reported that advanced periodontitis poses a very wide range (25%-90%) of CVD risk (18). Many publications, especially in recent years, directly or indirectly link the role of pathogen-related infections and inflammatory consequences associated with

periodontal diseases in the development of cardiovascular diseases (19).

The activation of a systemic inflammation is thought to be important for causes of increased risk of the rupture of atherosclerotic plaques and the start of acute coronary syndromes (10,20,21). A joint report was published in 2009 in the American Journal of Cardiology and Periodontology about relationships between periodontitis and atherosclerotic cardiovascular diseases. In this consensus report it is recommended that patients with moderate and severe periodontitis should be informed about the possible risks of cardiovascular diseases and those with multiple risks should be evaluated medically (22).

Cardiovascular diseases and periodontal diseases are reported to be commonly seen in middle-aged, low-educated men with an inadequate income, who are smokers, stressful, and therefore mostly isolated from social settings. These studies have shown that the prevalence of periodontal disease is high in patients with myocardial infarction. Another remarkable result is the prevalence of atherosclerosis in people with periodontitis. The association between periodontal diseases and CVD is estimated to be atherothrombogenesis, caused by increased cytokine, CRP, and fibrinogen levels (23). In a study by Mattila et al., in myocardial infarction patients and healthy control subjects, it was observed that caries, periodontitis, periapical lesion, and pericoronitis occurred substantially more in patients compared to controls. The same group of researchers continued to evaluate such patients over the years and concluded that poor oral health posed a risk factor for coronary artery problems, especially in terms of progression (24).

As a result of extensive reviews, The American Heart Association (AHA) has revealed that periodontal diseases are associated with atherosclerotic vascular diseases regardless of other factors and that this relationship is level A evidence. Recent publications have directly or indirectly associated the role of infection caused by periodontal pathogens and the inflammatory response that occurs due to these in the development of CVS (25).

THE EFFECT OF DENTAL CARIES ON CARDIOVASCULAR DISEASES

Although dental caries is an easily preventable disease, it is one of the most common chronic diseases in the world. The World Health Organization (WHO) World Oral Health reports highlight the impact of oral-dental health on general health and focused on studies and policies to improve it (26).

Untreated tooth decay in the initial stage causes pulpitis in time. Pulp and periodontal attachment are the two most important and necessary tissues for dental health in the oral cavity (**Figure 2**).

Lesions involving the alveolar bone and the periodontal ligament surrounding the root of the tooth comprise inflammation in the periodontium and pulp tissue (27). The causes

of inflammation of the pulp, other than caries, are the entry of bacteria and bacterial toxins into the pulp during a trauma or operative interventions. Physiopathologically these diseases are very similar to periodontitis. Eventually, they are all infectious diseases, caused by a microbial flora composed mainly of anaerobic Gram-negative bacteria, which are very similar with each other. Therefore, due to the similar physiopathological characteristics of periapical infections caused by tooth decay or trauma, it is considered that interactions in systemic diseases may be caused by periodontitis and similar diseases and biochemical parameters are evaluated (28).

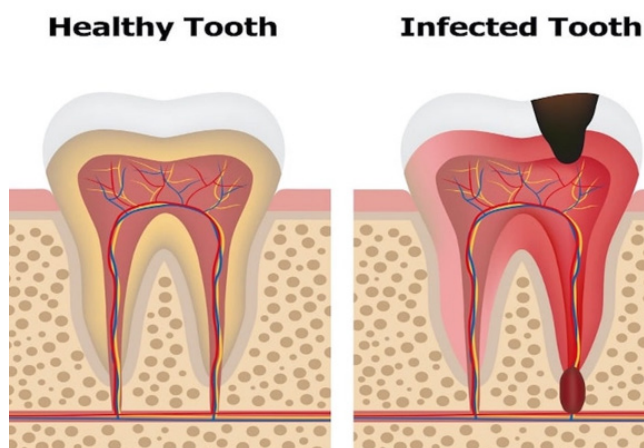


Figure 2. Schematic overview of healthy and diseased tooth

Bacteria present in the mouth may enter into the body through the circulatory system via various reasons, even during a slight chewing movement, and cause undesirable consequences, such as endotoxemia. The severity and prevalence of the condition may vary depending on the severity of the infection (29). There is also the possibility that bacteremia may occur during dental treatments and even when the person is brushing his/her teeth. This is directly proportional to the severity of the present oral pathology. Bacteria and bacterial products that spread into the body may play a role in triggering cardiovascular pathologies, such as hypercoagulability and atherosclerotic formation (30).

Numerous studies have shown that there is a strong inflammatory component in the process of atherosclerosis. Elevated levels of systemic inflammation are known to be a precursor for cardiovascular diseases. Systemic inflammation markers, such as CRP, are also high in individuals with periodontitis or other oral infectious diseases. Following the treatment of these diseases, the CRP level decreases to a normal level. Transient bacteremia and the infusion of bacterial products, such as lipopolysaccharide, into the circulatory system trigger a systemic inflammatory response. There are various mechanisms in the relationship between CVD and periodontal disease. Firstly, the direct effect of periodontal pathogenic microorganisms can be considered. These mic-

roorganisms were found to damage the endothelial cells by themselves and exacerbate platelet aggregation and thromboembolic events (31). Apart from this direct effect, the role of the common risk factors for CVD and periodontal disease can be considered. Acute-phase proteins, CRP and fibrinogen, are especially noteworthy in the relationship between these two diseases. Many different studies have shown that infection and inflammation caused by periodontal disease increase the risk of CVD (32). In a study in which other risk factors in cardiovascular diseases were controlled, a significant relationship was found between tooth brushing habit and CRP/fibrinogen level and CVD. It was also reported that patients with poor oral hygiene, which results in a high accumulation of calculus and bacterial plaque in the mouth, are twice as likely to develop CVD (33).

A comparative assessment of 63 studies investigating the relationship between periodontal and cardiovascular diseases revealed a strong relationship between the development of subclinical atherosclerosis and periodontal disease. Therefore, it is important to evaluate oral and dental health, especially in terms of periodontal disease, as well as general risk factors such as age, sex, and smoking in cardiovascular diseases. It has been observed that, in patients with periodontitis, a systemic immune response may be induced as a result of long-term chronic bacteremia (34). This outcome has increased the interest in the subject. The link between cardiovascular diseases and oral pathologies has continued to be examined. Studies conducted in more than 100.000 adult female and male patients in different groups in many different localities yielded results supporting the relationship between these two disease groups (35).

The European Periodontal Health and Cardiovascular Disease Consensus Report supports the view that oral and dental health is an important component in the prevention of CVD (36). The basis of the relationship between periodontitis and CVD has been shown to be systemic inflammation that initially begins as a local inflammatory attack (37).

RESULT

The importance of the relationship between cardiovascular disease and oral-dental health, more accurately oral infections, is increasing, especially because the incidence of these diseases is quite common in society. Especially periodontal and cardiovascular diseases are the most common diseases in adult individuals worldwide. Various studies have shown that patients with periodontitis have a higher risk for developing CVD than other individuals and that oral infections (such as periodontitis, acute pulpitis, and apical infections) may cause coronary disorders in predisposed individuals because systemic bacteremia and periodontal pathogens caused by periodontitis are considered to be biologically appropriate risk factors.

Of course, it is not possible to conclude from this information that cardiovascular diseases can be prevented only by treating or preventing periodontal diseases. It should be

noted that cardiologists and dentists should remind patients that these common diseases may be related. Maintaining oral and dental health in particular is quite simple, through daily maintenance, perhaps not lasting more than five minutes in total. Awareness should be raised by reminding society at every opportunity. By spreading the preventive medicine in all areas of health, many problems will be solved before they occur, especially when this consciousness is established from a young age. To this end, dentists, medical doctors, and all members of society should cooperate.

Disclosure statement: The authors declare no conflict of interest. Funding

The authors received no financial support for this research.

Research Contribution Rate Statement Summary: The authors declare that, they have contributed equally to the manuscript.

REFERENCES

- Luepker RV. Cardiovascular disease: rise, fall, and future prospects. *Annu Rev Public Health* 2011;32:1-3.
- Philstrom B, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal disease. *Lancet* 2005;366:1809-20.
- Lowe GDO. The relationship between infection, inflammation, and cardiovascular disease: An overview. *Ann Periodontol* 2001;6:1-8.
- Haraszthy VI, Zombon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol* 2000;71:1554-1560
- Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesäniemi YA, Syrjälä SL et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ* 1989;298:779-781.
- Mattila KJ, Valle MS, Nieminen MS, Valtonen VV, Hietaniemi KL. Dental infections and coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1993;103:205-211
- Özcan E, Atuş Özcan SS. Periodontal Rejenerasyonda kök hücrenin yeri. *Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg.* 2010;20(2):123-130.
- Dave S, Van Dyke T. Special review in periodontal Medicine. The link between periodontal disease and cardiovascular disease is probably inflammation. *Oral Disease* 2008;14:95-101.
- Socransky S, Haffajee A, Cugini M, Smith C, Kent R. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 1998;25:134-144.
- Kjellström B, Ryden L, Klinge B, Norhammar A. Periodontal disease-important to consider in cardiovascular disease prevention. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2016;14:987-989.
- Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, Boden-Albala B, Jacobs DR, Sacco RL et al. Periodontal microbiota and carotid intima-media thickness: the oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST). *Circulation* 2005 Feb 8;111(5):576-582
- Çetinkaya BÖ, Keleş GÇ, Köprülü D, Keskiner I, Yeşiladağ O, Açıkgöz G. Periodontal hastalığın Kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ile ilişkisi. *19 Mayıs Üniv. Diş Hek Fak. Derg.* 2005;6(2):77-82.
- Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Falkner KL, Dorn JP, Sempos CT. Examination of the relation between periodontal health status and cardiovascular risk factors: serum total and high density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and plasma fibrinogen. *Am J Epidemiol* 2000;151:273-282
- Luepker RV. Cardiovascular disease: rise, fall, and future prospects. *Annu Rev Public Health* 2011;32:1-3.
- Nieto FJ. Infections and atherosclerosis: new clues from an old hypothesis? *Am J Epidemiol* 1998;148:937-948
- Dorn BR, Dunn WA, Proquleske-FoxA. Invasion of human coronary artery cells by periodontal pathogens. *Infect Immun* 1999;67:5792-5798.
- Persson GR, Persson RE. Cardiovascular disease and periodontitis: an update on the associations and risk. *J Clin Periodontol* 2008;35:362-379
- Janket S-J, Baird AE, Chuang SK, Jones JA. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg. Med Oral Pathol Radiol Endod* 2003;95:559-569.
- Li C, Lv Z, Shi Z, Zhu Y, Wu Y, Li L et al. Periodontal therapy for the management of cardiovascular disease in patients with chronic periodontitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 15; CD009197. doi:10.1002/14651858. CD009197.
- Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014:epidemiological update. *Eur Heart J* 2014;35:2950-959.
- Friedewald VE, Kornman KS, Beck JD et al. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology Editors' Consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2009;104(1):59-68.
- Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanism linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol* 2013;40:51-69.
- Bahekar AA, Singh S, Saha S, Molnar J, Arora R. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: A meta-analysis. *Am Heart J* 2007;54:830-837.
- Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanism linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol* 2013;40:51-69.
- Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesäniemi YA, Syrjälä SL et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ* 1989;298:779-781
- Petersen PE. The World Oral Health Report 2003: continuous improvement of oral health in the 21st century-the approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Community Dent Oral Epidemiol* 2003;31:3-24.
- Anand PS, Nandakumar K. Management of Periodontitis associated with endodontically involved teeth: a case series. *J Contemp Dent Pract.* 2005;15:118-129.
- Dülger O, Külekçi G. Apikal Periodontitis-Kardiyovasküler hastalık. *Ankem Derg.* 2011;25(Ek 2):66-69.
- Geerts SO, Nys M, De MP, Charpentier J, Albert A, Legrand V et al. Systemic release of endotoxins induced by gentle mastication: association with periodontitis severity. *J Periodontol* 2002;73:73-78
- Famer L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol* 2006;3:401-407.
- Herzberg MC, Meyer MW. Effects of oral flora on platelets: possible consequences in cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996;67:1138-1142
- Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996;67:1123-1137

33. Oliveria C, Watt R, Hamer M. Tooth brushing, inflammation and risk of cardiovascular disease: results from scottish health survey. *British Medical Journal* 2010;340:1-6.
34. Batista R M, Zandonade E, Roelke L H. Association between periodontal disease and subclinical atherosclerosis: asystematic review. *Journal Vascular Brasileiro* 2011;10(3):229-238
35. Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, Boden-Albala B, Jacobs Jr DR, Papapanou PN et al. Relationship between periodontal disease, tooth loss, and carotid artery plaque: the oral infections and vascular disease epidemiology study (invest). *Stroke* 2003;34:2120-2125
36. Bouchard P, Boutouyrie P, D'Aiuto F. European workshop in periodontal health and cardiovascular disease consensus document. *European Heart Journal* 2010;Supplements 12(Supplement B):13-22.
37. Glurich I, Grossi S, Albini B, Ho A, Shah R, Zeid M et al. Systemic inflammation in cardiovascular and periodontal disease: comporative study. *Clinical Diagnostic Laboratory Immunology* 2002;9(2):425-432.

A Rarely Seen Lung Tumor: Inflammatory Myofibroblastic Tumor

Nadir Görülen Bir Akciğer Tümörü: İnflamatuvar Myofibroblastik Tümör

Fatoş KOZANLI¹, Abdulkadir Yasir BAHAR²

¹ Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Medical Faculty Thoracic Surgery Department, Kahramanmaraş, Turkey

² Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Medical Faculty Patology Department, Kahramanmaraş, Turkey

Özet

İnflamatuvar myofibroblastik tümör (IMT), nadir görülen bir yumuşak doku tümörüdür. Çoğunlukla benign karakterli olmakla birlikte biyolojik davranışı tartışmalıdır.

Öksürük şikayeti ile polikliniğimize başvuran kadın hastayı radyolojik ve histopatolojik olarak değerlendirdik. Sağ akciğer alt lobda tespit ettiğimiz kitle lezyonun histopatolojik tanısı inflamatuvar myofibroblastik tümör olarak raporlandı. Radyolojik olarak malign tümörlerden ayırt edilemeyen bu nadir olguyu literatür bilgileri eşliğinde sunmayı amaçladık.

İnflamatuvar myofibroblastik tümörlerin radyolojik bulgularla malign tümörlerden ayırt edilmesi güçtür. Total rezeksiyonla hem tanı hem de tedavisi mümkündür.

Anahtar Kelimeler: Akciğer, İnflamatuvar myofibroblastik tümör, Kitle lezyon, Wedge rezeksiyon

Abstract

Inflammatory myofibroblastic tumor (IMT) is a rarely seen soft tissue tumor. Although it is mostly benign, its biological behaviour is controversial.

We radiologically and histopathologically evaluated a female patient admitted to our outpatient clinic due to complaint of cough. Histopathologic diagnosis of mass lesion identified at lower lobe of right lung was reported as inflammatory myofibroblastic tumor. We aimed to present this rare case which is not radiologically differentiable from malignant tumors along with literature data. Differentiating Inflammatory myofibroblastic tumor from malignant tumor with radiologic findings is difficult. Both treatment and the diagnosis are possible with total resection.

Key Words: Inflammatory myofibroblastic tumor, Lung, Mass lesion, Wedge resection

Yazışma Adresi: Fatoş KOZANLI, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: +90 505 2231984, **Mail:** opdrfatoskozanli@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0001-7664-2657, 0000-0002-6963-3389.

Geliş Tarihi: 29.01.2021

Kabul Tarihi: 18.04.2021

DOI: 10.17517/ksutfd.869381

INTRODUCTION

Inflammatory myofibroblastic tumor (IMT) which is also known as inflammatory pseudotumor is a benign tumor consisted of fibrous tissue, myofibroblasts and inflammatory cell proliferation with indefinite etiology. Making diagnosis of IMT before surgery is difficult due to various radiologic findings. Risk of distant metastasis is low although it has tendency towards local recurrence. Intra-thorax IMTs are typically present as small peripheral tumors and account for 0.7-1% of all lung tumors. Inflammatory myofibroblastic tumor (IMT) behavior is an indistinct, rare, borderline neoplasm (1).

In this paper, we aimed to present the diagnosis and treatment of rarely seen IMT which is frequently confused with malignancy along with literature data.

CASE

A 22-year old female patient admitted to our outpatient clinic with the complaint of cough. She had no history of smoking and there was no significant findings in her physical examination. Computerized tomography imaging was performed after identifying mass lesion at middle zone of right lung on chest roentgenogram (Figure 1).

It was observed that there was an irregular parenchymal nodular lesion sized 20x13 mm at the near of fissure in superior of lower lobe of right lung. Fluorodeoxyglucose (FDG) involvement (Suvmax: 5,4) of the lesion sized approximately 2 cm at the superior segment of lower lobe of right lung was consistent with malignancy. Patient was planned for thoracoscopic biopsy. Lesion was excised with wedge resection under uniportal videothoroscopic technique. Result of material sent to frozen section was benign. Operation was finished after this result. A gray-white solid lesion sized 2x2x2 cm which was adjacent to parietal pleura and was well-demarcated in lung parenchyma, was identified in macroscopic examination of the material. Fusiform cell proliferation which was rich in vasculature and was mostly in fascicular pattern and partially in storiform pattern accompanied by lymphoid follicles and infiltrates with abundant plasma cells, was observed in microscopic evaluation of paraffine sections of lesion. Fusiform cells had pale eosinophilic cytoplasm, irregular cell demarcation, and vesicular nuclei without atypia (Figure 2). Fusiform cells were immunohistochemically evaluated and resulted as follows: pan-cytokeratin: negative, actin: negative, p53: weak positive, desmin: focal positive, cyclin D1: positive, TTF-1: negative, CD68: focal positive, ALK: positive, CD117: weak isolated positive, CD34: negative, Ki-67 pro-

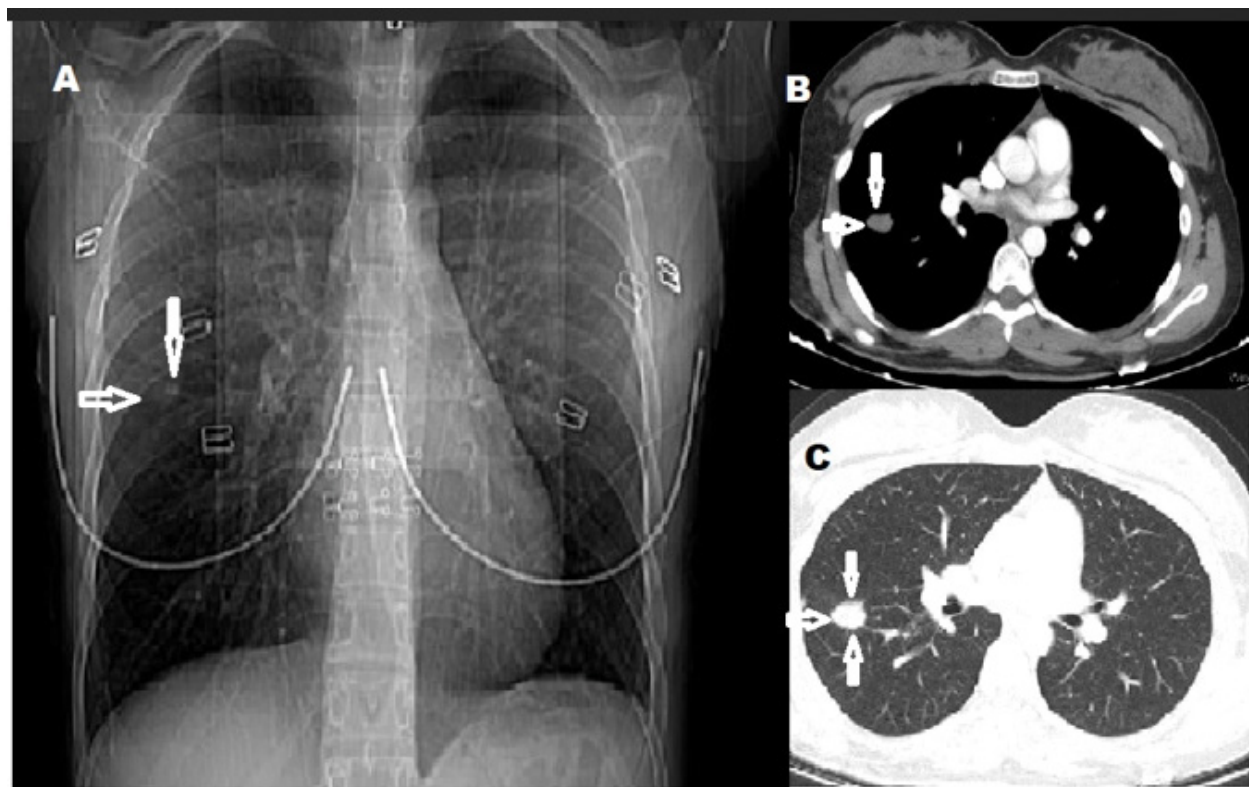


Figure 1. Chest roentgenogram and parenchymal-mediastinum sections of thoracic computerized tomography imaging of case

A. Opaque lesion in the middle zone of the right lung on chest radiography(area marked by arrows). B. An opaque lesion with spicular extension in the lower lobe of the right lung on the mediastinal window in the thoracic tomography (area marked by arrows). C. Opaque lesion with spicular extension in the lower lobe of the right lung in the parenchymal window on computed tomography of the thorax (area marked by arrows).

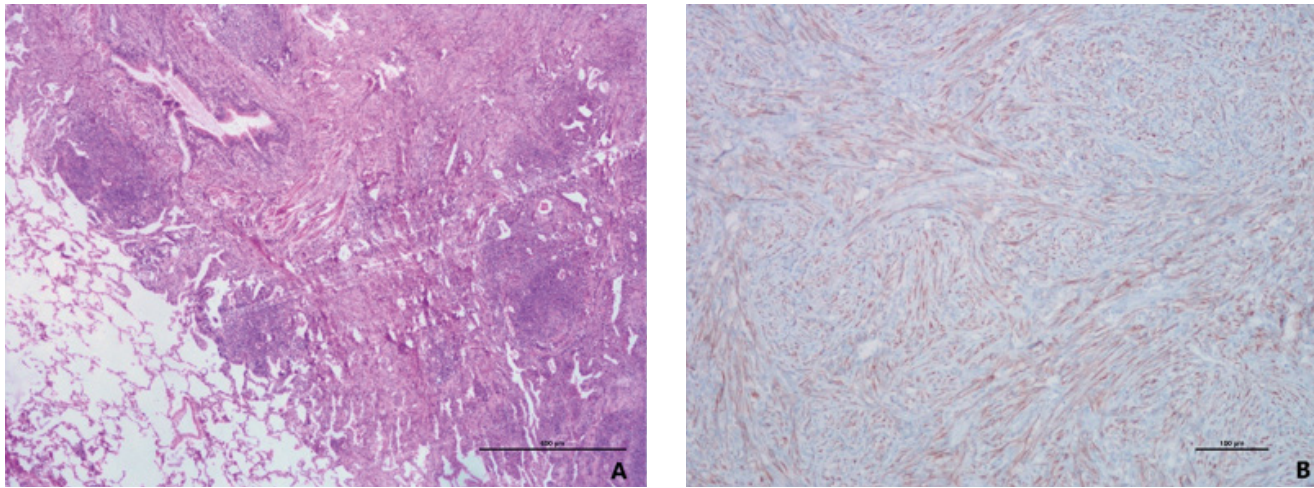


Figure 2. Histopathological views of the lesion

A: Fusiform cell proliferation with chronic inflammatory infiltrate which is rich in lymphoid follicles and plasma cells is seen in adjacent to pleura and normal lung peripheral parenchyma (lower left) (hematoxylin-eosin, 40x magnification).

B: Fusiform cells are immunohistochemically positive for ALK (immunohistochemistry, 100x magnification).

liferation index:1%. The case was diagnosed with IMT. No recurrence or distal organ metastasis were observed after 1 year of follow-up.

DISCUSSION

IMT is a rarely seen lung disease. Incidence rate of IMT among patients undergone lung resection is 0.04% and 26% of patients are under 18 years of age (2). Both genders are affected equally and there has been no reported tendency for geography or ethnicity (3).

About half of the patients are asymptomatic and 26-56% of the patients have complaints of cough, hemoptysis, dyspnea and chest pain. Our case had no symptom except cough. Sometimes weight loss, fever and obstructive airway syndrome may also be seen in some cases (1). In our case, there was no weight loss and obstructive airway symptoms.

Mass lesion is incidentally identified in chest roentgenogram (4). Its slow growth and local invasion pattern have been known (3). In our case, a mass was detected incidentally in the chest x-ray taken due to cough, similar to the literature.

Only 6.3% of IMT cases are diagnosed when based only on analysis of biopsy samples. In addition, distinguishing IMT from other neoplasms in PET scan is generally difficult due to high FDG intake of IMT (5). FDG involvement was 5.4 in the PET scan taken in our case. Pathological FDG involvement was differentiated from malignant tumor. Preferred treatment is surgical resection. Wedge resection with video support or open technique are appropriate for curative objectives. When wedge resection is technically not possible, only other option is major resection (3). In our case, wedge resection performed with uniportal video thoracoscopic technique was sufficient for both diagnosis and treatment. Size of lesion was 2x2 cm and size of resected area was 4x4.5 cm

in diameter with clear surgical margin. Prognosis of IMT is dependent on size of tumor (3 cm or smaller) and complete surgical resection. Total 3-year survival rate is approximately 82% and total 5-year survival rate is approximately 74%. Recurrence after complete resection is rare. Outcomes in patient's undergone radical resection are generally good (3).

Tumor has been named with different names as plasma cell granuloma or tumor, xanthogranuloma, plasma cell/histiocytoma complex or post-inflammatory pseudotumor according to dominant cell type in the lesion (2). Matsubara et al. grouped IMT in three groups according to cellular types and main histological features: A) organized pneumonia occurred due to gradually recovered intraalveolar exudation (44%), B) fibrous histiocytoma (44%), C) lymphoplasmacytic type occurred due to aggregation of both plasmocytes and lymphocytes (12%) (4). In accordance with the literature, our case was lymphoplasmacytic IMT which is rich in both plasmocytes and lymphocytes. Diameter of tumor was smaller than 3 cm and it was completely resected. We think that small diameter of tumor and its complete resection may provide beneficial effect on prognosis of patient.

CONCLUSION

Although IMT is rarely seen, it must be considered in differential diagnosis of space-occupying lesions. Its radiological differentiation from malignant tumors is difficult. Total resection for diagnosis and treatment may be beneficial due to its involvement in PET/CT which is mostly consistent with malignancy and its low chance of diagnosis on biopsy materials. It is generally a benign lesion, however, it must be kept in mind that it also has a potential for local invasion and recurrence. Diagnosis and prognosis are dependent on complete resection.

Conflict of Interest and Financial Situation: Our study was not funded by an institution or organization. There is no conflict of interest between the authors in this study.

Author Contribution rate: The authors declare that they have contributed equally to the study.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the patient who participated in this case.

REFERENCES

1. Ufuk F, Herek D, Karabulut N. Inflammatory Myofibroblastic Tumor of the Lung: Unusual Imaging Findings of Three Cases. *Pol J Radiol.*2015;80:479-482.
2. Ekinçi GH, Hacıomeroglu O, Sen AC, Alpay L, Guney PA, Yilmaz A. Inflammatory Myofibroblastic Tumor of the Lung. *J Coll Physicians Surg Pak.*2016 Apr;26(4):331-333.
3. Demirhan O, Ozkara S, Yaman M, Kaynak K. *Respir Med Case Rep.*2013;8:32-35.
4. Matsubara O, Tan-Liu NS, Kenney RM, Mark EJ. Inflammatory pseudotumors of the lung: progression from organizing pneumonia to fibrous histiocytoma or to plasma cell granuloma in 32 cases. *Hum Pathol.*1988;19(7):807-814.
5. Lee HJ, Kim JS, Choi YS, Kim K, Shim YM, Han J et al. Treatment of inflammatory myofibroblastic tumor of the chest: The extent of resection. *Annals of Thoracic Surgery.* 2007;84:221-222.

Brachial Plexus Injury After Internal Jugular Vein Catheterization

Internal Jugüler Ven Kateterizasyonu Sonrası Brakiyal Pleksus Yaralanması

Ali GUNDOĞDU¹, Sumeyra KOYUNCU¹, Cihan UYSAL¹, Yakup PATAT², İsmail KOCYIGIT¹, Murat Hayri SIPAHOĞLU¹, Bulent TOKGOZ¹, Oktay OYMAK¹

¹ Nephrology Department, Erciyes Medical Faculty, Kayseri, Turkey

² Department of Internal Medicine, Erciyes Medical Faculty, Kayseri, Turkey

Özet

Santral venöz kateterler genellikle hem akut hem de kronik böbrek yetmezliği hastalığında hemodiyalize ihtiyaç duyan üremik hastalar için bir vasküler erişim olarak kullanılır. Farklı lokasyonlar arasında, kateter için en çok tercih edilen erişim, daha az yan etkisinden dolayı internal juguler vendir (IJV). Burada perkütan IJV kateterizasyonunun bir komplikasyonu olarak brakiyal pleksus yaralanması olgusunu sunuyoruz. 25 yaşındaki gebe bir kadında lupus nefritine bağlı akut böbrek yetmezliği gelişikten sonra; lupus alevlenmesi ve hastadaki komplikasyonlar nedeniyle gebelik sonlandırıldı ve hemodiyaliz tedavisi uygulandı. IJV kateterinin yerleştirilmesinden sonra brakiyal pleksus hasarı meydana geldi. Yeterli deneyime sahip olduğunda, IJV kanülasyonu güvenli bir prosedürdür. Kateterizasyon sonrası ipsilateral üst ekstremitte hareketlerinde güçsüzlük gelişirse, klinisyenlerin brakiyal pleksus yaralanmasından şüphelenmesi gerekir.

Anahtar Kelimeler: Brakiyal pleksus zedelenmesi, İnternal juguler ven, Sistemik lupus eritematozus

Abstract

Central venous catheters are often used as a vascular access for uremic patients who need hemodialysis in both acute and chronic renal failure disease. Among different locations, the most preferable access for catheter is internal jugular vein (IJV) due to its less adverse effects. Herein, we present case of brachial plexus injuries (BPI) as a complication of percutaneous IJV catheterization. After the development of acute renal failure due to lupus nephritis in a 25-years-old pregnant woman; lupus exacerbation and pregnancy terminated due to complications in the patient and hemodialysis treatment was applied. BPI occurred after the insertion of IJV catheter. IJV catheterization is safe procedure, when have enough experience. If weakness develops in ipsilateral upper extremity movements after catheterization, clinicians should be suspected of BPI.

Keywords: Brachial plexus injury, Internal jugular vein, Systemic lupus erythematosus,

Yazışma Adresi: Ali GUNDOĞDU, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Semiha Kibar Organ Nakli ve Diyaliz Hastanesi, Gazi Yaşargil Sokak, No:6 38039, Melikgazi, Kayseri, Türkiye

Telefon: +90-5358802561, **Mail:** drali_ant@hotmail.com

ORCID NO (Sırasıyla): 0000-0002-6968-0337, 0000-0002-1159-5818, 0000-0002-6214-0354, 0000-0001-7602-9481, 0000-0002-6654-4727, 0000-0003-3293-2104, 0000-0003-0880-3396, 0000-0003-3256-1745

Geliş Tarihi: 09.01.2021

Kabul Tarihi: 24.02.2021

DOI: 10.17517/ksutfd.856895

INTRODUCTION

Critically ill patients often require renal replacement therapy (RRT) presence of severe electrolyte derangements, uremia, acidemia, and hypervolemia. Urgent vascular access for acute dialysis indication requires the placement of a dual lumen temporary hemodialysis (HD) catheter in a large central vein. The cannulation of the vascular access was originally described by English et al. and they suggested IJV safer than subclavian, femoral, or antecubital veins in 1969 (1). IJV cannulation is also attempted to obtain central venous access for hemodynamic monitoring (such as central venous pressure), long-term administration of fluids, total parenteral nutrition, antibiotics, chemotherapy medications commonly (2). The success rate of IJV cannulation procedure is about 90% in literature (3). Safe puncture of the IJV is achieved by using anatomical landmarks on the skin's surface and thus passing the needle along the anticipated line of the vein (4). Complications for IJV cannulation include carotid artery perforation, hematoma, BPI, pneumothorax, and hemothorax (5). Perforation of the IJV for placement of a central venous catheter carries the risk of complications in approximately 5–10% of patients (6).

In this case report, we described a case of BPI after the IJV cannulation in patients.

CASE

A 25-years-old woman was hospitalized at the 14th week of her pregnancy due to hyperemesis gravidarum. She had a history of deep vein thrombosis 14 years ago and cerebrovascular occlusive disease 12 years ago. She was also diagnosed with antiphospholipid antibody syndrome and systemic lupus erythematosus (SLE). The patient had a history of twice spontaneous abortion. In physical examination; she was dyspneic, tachycardic (heart rate 121 pm), her blood pressure was 100/60 mmHg, breath sounds were normal, no pretibial edema. Her nausea improved after intravenous hydration. Acute renal failure and dyspnea developed in the patient's during follow-up. Laboratory results showed that patient had C3: 67 mg/dL (RR 79-152), C4: 8 mg/dL (RR 16-38), ANA:1/100 positive (cytoplasmic staining was positive with a homogeneous and granular pattern), Anti-ds DNA: 23.18 IU/mL (negative) (RR 0-100), ANCA: negative, Anticardiolipin IgM: 2 U/ml (RR 0-12) Anticardiolipin IgG: 4U/ml (RR 0-12), antiphosphatidylserine IgM <2RU/ml (RR 0-12), antiphosphatidylserine IgA <2RU/ml (RR 0-12), antiphosphatidylserine IgG <2 RU/ml (RR 0-12), anti-beta 2-glycoprotein IgA: 14 RU/ml (RR 0-20), anti-beta 2-glycoprotein IgG: 3 RU/ml (RR 0-20), anti-beta 2-glycoprotein IgM: 9 RU/ml (RR 0-20), lupus anticoagulant (ratio):2.62 (RR 0.8-1.2), vitamin B12: 402 pg/mL (RR 197-771), folic acid > 20 ng/mL (RR 3.89-26.8), Creatinine: 3.67 mg/dL (basal creatini-

ne value: 0.68) (RR 0.5-0.9), BUN: 45 mg/dL (Previous level of BUN was 6,9) (RR 6-20), Ca: 8.95 mg/dL (RR 8.6-10.2), Phosphorus: 7.23 mg/dL (RR 2.5-4.5), Mg: 0.93 mmol/L (RR 0.66-1.07), Na: 136 mmol/L (RR 136-145), Cl: 99 mmol/L (RR 98-107), K: 4.96 mmol/L (RR 3.5-5.1), Hemoglobin: 9 g/dL (RR 12-16), Platelet: 55.000/ μ L (RR 130.000-400.000), WBC: 6.52/ μ L (RR 4.8-10.7), APTT: 25.1 s (25–36), PT: 10.6 s (8.8–14), INR: 0.86 (0.8–1.2).

After clinical deterioration, pregnancy was terminated considering SLE exacerbation. After uremic symptoms, hemoptysis and hypervolemia, hemodialysis was started through right femoral venous catheter. Pulse intravenous cyclophosphamide and 1gram daily intravenous pulse metilprednisolone treatment was given for 3 days to the patient after considering SLE exacerbation.

Computerized tomography (CT) of thorax was revealed alveolar hemorrhage. Pulse oxygen saturation levels decreased and she was transferred to intensive care unit (ICU). In ICU, metabolic acidosis was developed and the patient has been intubated for mechanical ventilation. Her femoral venous catheter removed and right temporary IJV cannulation was inserted. After the insertion of the right IJV cannulation, the patient was developed weakness in the right upper limb. Cranial CT and cranial magnetic resonance imaging (MRI) were performed. In cranial CT: No acute pathology, Diffusion Cranial MRI: No acute pathology and Cervical vertebra MRI: No pathology. No pathology was detected in the right upper extremity Doppler ultrasonography (USG). After the observation of alveolar hemorrhage regression, the patient was extubated and patient has been transferred to nephrology department. In nephrology department, physical examination showed that right arm and front arm had 4/5 muscle power, right hand had 0/5 muscle power (**Figure 1**).

Electromyography (EMG) was performed with the suspicion of brachial plexus damage during jugular insertion in intensive care. EMG results was compatible with right brachial plexopathy interpretation (**Figure 2**).

In this EMG; in the sensory study, the right median and ulnar sensory nerve action potential (SNAP) amplitudes were obtained significantly lower than the left. In sensory study, right median and ulnar motor low compound muscle action potential (CMAP) amplitudes were obtained, radial motor response could not be obtained. In motor conduction study, musculocutaneous nerve with Erb point stimulation CMAP amplitude are extremely low on the left and normal limits on the right. In needle EMG, denervation potentials were obtained in the muscles examined in the upper right and diffuse neurogenic lesion findings were obtained. Conclusion: These findings were evaluated to be compatible with right brachial plexopathy



Figure 1. Right dropped hand of the patient due to brachial plexus injury

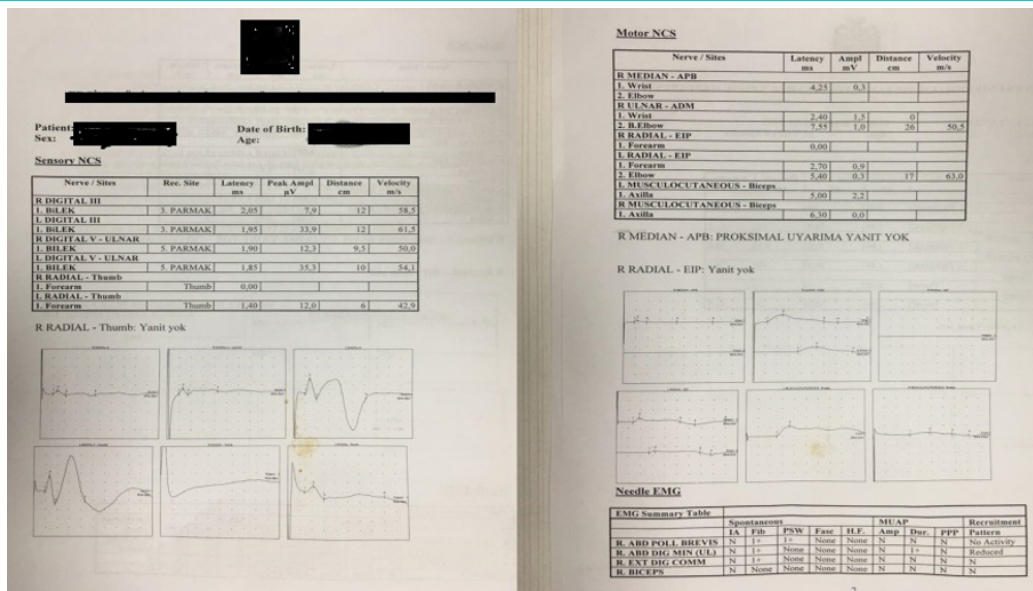


Figure 2: In this EMG; In the sensory study, the right median and ulnar sensory nerve action potential (SNAP) amplitudes were obtained significantly lower than the left. In sensory study, right median and ulnar motor low compound muscle action potential (CMAP) amplitudes were obtained, radial motor response could not be obtained. In motor conduction study, musculocutaneous nerve with Erb point stimulation CMAP amplitude are extremely low on the left and normal limits on the right. In needle EMG, denervation potentials were obtained in the muscles examined in the upper right and diffuse neurogenic lesion findings were obtained. Conclusion: These findings were evaluated to be compatible with right brachial plexopathy.

DISCUSSION

The use of doppler ultrasonography to assist cannulation of the IJV was reported as early as 1984, after that the ultrasound method has compared favorably with the landmark technique in all studies (7). It has been shown that performing catheterization through the IJV under ultrasonographic guidance may cause a decrease in complication rates (4,6,8-12). Carotid artery puncture is the most common complication associated with landmark-guided IJV catheterization. IJV

has located in proximity to several nerves in the neck. This location may explain why the majority of neurological complications have been associated with IJV cannulation in literature (13). The list of neurological damage after IJV cannulation has been reported; lesions of the cervical sympathetic chain, brachial plexopathies, phrenic or recurrent nerve palsies, cerebral damage following venous air embolism, carotid artery embolism or obstruction, lesions of the IX, X, XI, and XII cranial nerves by local hematoma compression (13-15).

BPI is a severe nerve injury of the extremities, resulting in functional dysfunction of the upper limb (16). Etiologies of BPI including; severe traumatic neck injury, vehicular accident accounts for >90% of cases, industrial trauma deliberate as in tumor surgery involving nerve roots (17-19). Diagnosis of BPI consist of; physical examination, EMG Myelography, CT-myelography and MRI (17,20,21).

There is no specific treatment for BPI. Improvement in treatment may take up to 6 months in some patients, whereas in some patients may be resistant to treatment (22-24).

Delayed diagnosis may lead to a worsened prognosis in patients with brachial plexus palsy, physicians should exercise vigilance to detect and manage early the potentially serious and fatal complications of brachial nerve injury.

CONCLUSION

IJV without USG guidance may lead to complications in patients who need acute dialysis. Therefore, in patients requiring emergency vascular access, it should be performed by experienced staff, as much as possible, with imaging. If there are weakness, numbness, loss of sensation, pain, loss of movement in the upper extremity after catheterization; should take into consideration for BPI.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the patient who participated in this case.

Conflict of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Author Contribution rate: The authors declare that they have contributed equally to the study

REFERENCES

1. Onuigbo MAC, Agbasi N, Sarki B, Khan S, Wahlberg K. Pseudo-arterial Temporary Hemodialysis Catheter Placement in the Left Internal Jugular Vein Ipsilateral to a Preexisting Brachio-axillary Arteriovenous Graft. *Indian Journal of Nephrology*. 2020;30(1):29.
2. Turker G, Kaya FN, Gurbet A, Aksu H, Erdogan C, Atlas A. Internal jugular vein cannulation: an ultrasound-guided technique versus a landmark-guided technique. *Clinics*. 2009;64(10):989-992
3. Cuhaci B, Khoury P, Chvala R. Transverse cervical artery pseudoaneurysm: a rare complication of internal jugular vein cannulation. *American journal of nephrology*. 2000;20(6):476-482.
4. Karakitsos D, Labropoulos N, De Groot E, Patrianakos AP, Kouraklis G, Poularas J et al. Real-time ultrasound-guided catheterisation of the internal jugular vein: a prospective comparison with the landmark technique in critical care patients. *Critical Care*. 2006;10(6):1-8.
5. Leung J, Duffy M, Finckh A. Real-time ultrasonographicall-y-guided internal jugular vein catheterization in the emergency department increases success rates and reduces complications: a randomized, prospective study. *Annals of emergency medicine*. 2006;48(5):540-547
6. Mey U, Glasmacher A, Hahn C, Gorschlüter M, Ziske C, Mergelsberg M et al. Evaluation of an ultrasound-guided technique for central venous access via the internal jugular vein in 493 patients. *Supportive care in cancer*. 2003;11(3):148-155
7. Denys BG, Uretsky BF, Reddy PS. Ultrasound-assisted cannulation of the internal jugular vein. A prospective comparison to the external landmark-guided technique. *Circulation*. 1993;87(5):1557-562
8. Hrics P, Wilber S, Blanda MP, Gallo U. Ultrasound-assisted internal jugular vein catheterization in the ED. *The American journal of emergency medicine*. 1998;16(4):401-403
9. Slama M, Novara A, Safavian A, Ossart M, Safar M, Fagon J-Y. Improvement of internal jugular vein cannulation using an ultrasound-guided technique. *Intensive care medicine*. 1997;23(8):916-919
10. Stone MB, Nagdev A, Murphy MC, Sisson CA. Ultrasound detection of guidewire position during central venous catheterization. *The American journal of emergency medicine*. 2010;28(1):82-84
11. Brass P, Hellmich M, Kolodziej L, Schick G, Smith AF. Ultrasound guidance versus anatomical landmarks for internal jugular vein catheterization. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(1).
12. Shin H-J, Na H-S, Koh W-U, Ro Y-J, Lee J-M, Choi Y-J et al. Complications in internal jugular vs subclavian ultrasound-guided central venous catheterization: a comparative randomized trial. *Intensive care medicine*. 2019;45(7):968-976
13. Defalque RJ, Fletcher MV. Neurological complications of central venous cannulation. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 1988;12(4):406-409
14. Briscoe C, Bushman J, McDonald W. Extensive neurological damage after cannulation of internal jugular vein. *British medical journal*. 1974;1(5903):314.
15. Garcia EG, Wijdicks EF, Younge BR. Neurologic complications associated with internal jugular vein cannulation in critically ill patients: a prospective study. *Neurology*. 1994;44(5):951-952
16. Yoshikawa T, Hayashi N, Yamamoto S, Tajiri Y, Yoshioka N, Masumoto T et al. Brachial plexus injury: clinical manifestations, conventional imaging findings, and the latest imaging techniques. *Radiographics*. 2006;26(suppl_1):133-143.
17. Thatte MR, Babhulkar S, Hiremath A. Brachial plexus injury in adults: Diagnosis and surgical treatment strategies. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2013;16(1):26.
18. Ferrante MA. Brachial plexopathies: classification, causes, and consequences. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*. 2004;30(5):547-568.
19. Kaiser R, Waldauf P, Ullas G, Krajcovic A. Epidemiology, etiology, and types of severe adult brachial plexus injuries requiring surgical repair: systematic review and meta-analysis. *Neurosurgical review*. 2020;43(2):443452
20. Chanlalit C, Vipulakorn K, Jirattanapochai K, Mairiang E, Chowcheun P. Value of clinical findings, electrodiagnosis and magnetic resonance imaging in the diagnosis of root lesions in traumatic brachial plexus injuries. *J Med Assoc Thai*. 2005;88(1):66-70.
21. Ochi M, Ikuta Y, Watanabe M, KIMOR K, Itoh K. The diagnostic value of MRI in traumatic brachial plexus injury. *Journal of Hand Surgery*. 1994;19(1):55-59.
22. Ünlü Y, Velioglu Y, Koçak H, Becit N, Ceviz M. Brachial plexus injury following median sternotomy. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2007;6(2):235-237
23. Narakas A. The treatment of brachial plexus injuries. *International orthopaedics*. 1985;9(1):29-36.
24. Nagano A. Treatment of brachial plexus injury. *Journal of Orthopaedic Science*. 1998;3(1):71-80.

Chryseobacterium indologenes'e Bağlı Bir Sepsis Olgusu

A Case of Sepsis due to Chryseobacterium indologenes

Filiz ORAK¹, Büşra PEMBE¹, Kasım Zafer YÜKSEL², İbrahim Seyfettin ÇELİK³

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

² Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Servisi, Kahramanmaraş, Türkiye

³ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Biyomühendislik ve Bilimleri, Kahramanmaraş, Türkiye

Özet

Chryseobacterium indologenes doğada yaygın olarak bulunmasına karşın insanlarda nadiren enfeksiyona neden olan fırsatçı bir patojendir. Bu çalışmada altmış sekiz yaşında bir erkek hastada Chryseobacterium indologenes'e bağlı nadir olarak gelişen sepsis olgusu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Chryseobacterium indologenes, Parsiyel genom dizileme, Sepsis

Abstract

Although Chryseobacterium indologenes is common in nature, it is an opportunistic pathogen that rarely causes infection in humans. In this study, a rare case of sepsis due to Chryseobacterium indologenes was presented in a sixty-eight-year-old male patient.

Key words: Chryseobacterium indologenes, Partial-genome sequencing, Sepsis

Yazışma Adresi: Filiz ORAK, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: 0 344 3003392, **Mail:** drfilizorak@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0001-5153-739, 0000-0003-3501-1642, 0000-0002-9234-5908, 0000-0001-6946-4477

Geliş Tarihi: 02.12.2020

Kabul Tarihi: 31.03.2021

DOI: 10.17517/ksutfd.835130

GİRİŞ

Gram negatif bir basıl olan *Chryseobacterium indologenes* hareketli, non-fermantatif, oksidaz-pozitif bir mikroorganizmadır (1). Doğada yaygın olarak bulunan ve insan florasının bir bileşeni olmayan bu mikroorganizmalar nemli ve ıslak yüzeylerde bulunmaktadır (1,2). Daha önceleri *Flavobacterium* adıyla bilinen *Chryseobacterium* hastanelerin su sistemlerinde ve musluk sularında bulunabildiği için enfeksiyon oluşturabilen fırsatçı bir patojen olarak görülmektedir (3,4). Hastane ortamında kullanılan vasküler kateterler, beslenme tüpleri, entübasyon tüpleri, nem aygıtları, yenidoğan inkübatörleri gibi su ile ilişkili tıbbi cihazlar *Chryseobacterium* türleri için uygun rezervuarlardır (1,3). Klinik örneklerden en sık izole edilen *Chryseobacterium* türleri *Chryseobacterium indologenes* ve *Chryseobacterium meningosepticum*'dür (4). *Chryseobacterium meningosepticum*'ün yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde ve daha çok bağışıklık sistemi baskılanmış erişkin bireylerde enfeksiyona yol açtığı belirtilmiştir (5). *Chryseobacterium indologenes* ise sıklıkla komorbiditesi olan hastalarda enfeksiyona yol açabilen ve çoklu antibiyotiğe dirençli bir mikroorganizmadır (6). Olguda travma nedeniyle takip edilen altmış sekiz yaşında bir erkek hastada *Chryseobacterium indologenes*'e bağlı bir sepsis olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

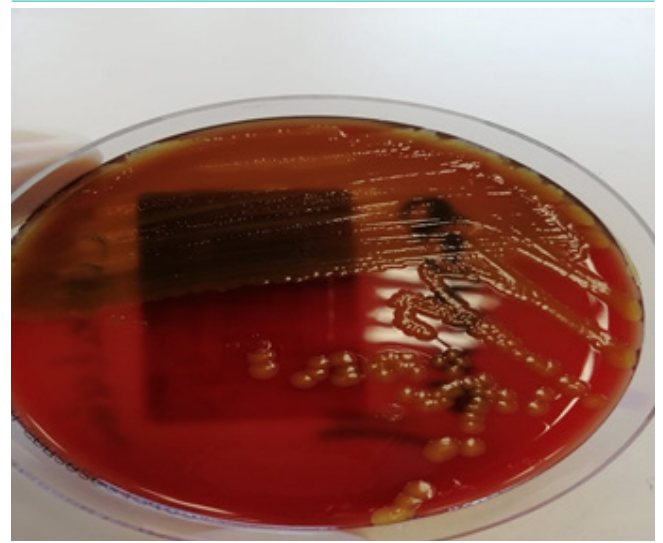
2019 yılı Eylül ayında altmış sekiz yaşında bir erkek hasta yüksekten düşme nedeniyle üçüncü basamak hastanesi acil polikliniğine başvurmuştur. Hastanın acil polikliniğinde yapılan ilk değerlendirmesinde; parapleji, C7-T1 bölgesinde dislokasyon, her iki el bileğinde kırık olduğu belirlenmiş ve medulla spinalis basısı izlenmiştir. Hasta, beyin ve sinir cerrahi doktoru tarafından yoğun bakım ünitesine alınmış ve operasyon için planlama yapılmıştır. Beş gün sonra hastaya C7 korpektomi ve anterior stabilizasyon uygulanmış ve defektif olan dura tamir edilmiştir. Operasyon sonrası yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastaya, yaklaşık 2 ay sonra trakeostomi açılmıştır. Komorbiditesi olmayan hastada, uzun süreli immobilizasyona bağlı sakral dekübit ülseri gelişmiştir. Dekübit yarasından alınan sürüntü örneği kültüründe *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* üremesi saptanmıştır. Hastaya kültür sonucu sonrası 2x150 mg polimiksin E verilerek tedaviye başlanmıştır. Ayrıca rutin olarak çekilen akciğer grafisinde ateletazi görüntüsüne rastlanmış, kan gazı değerlerinin de bozulması üzerine bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesi yapılmıştır. BT kesitlerinde ateletazi ve mukoid sekresyon görünümü saptanmıştır. Hastadan alınan trakeal aspirat kültüründe; *Pseudomonas aeruginosa* ve idrar kültüründe; *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Providencia rettgeri* üremesi saptanmıştır. Çoklu enfeksiyon odağı belirlenen hastaya meropenem 2x1gr+ vankomisin 2x1gr başlanmıştır. Bu sırada vital bulguları 41 OC ateş, 140/dk nabız, 105/40 mmHg kan basıncı olan hastaya, kan basıncının daha da düşmesi üzerine 100 mg prednol yapılmış olup steradin ve dobutamin başlanmıştır. Laboratuvar

incelemelerinde WBC 12790/mm³, hemoglobin 10,1 gr/dL, prokalsitonin 8 µg/L, CRP değeri 90 mg/L olarak saptanmıştır. Hastanın rutin takipleri için alınan kan kültürlerinde *Chryseobacterium indologenes* üremesinin saptanması sonucu tedaviye levofloksasin 1x750mg de eklenmiştir. Genel durumunda düzelmeye görülmeyen ve vital bulguları bozulan hasta exitus olmuştur.

Çalışma için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 29.04.2020 tarih, Karar No:01 ve Oturum:2020/08 ile onay alınmıştır.

Mikrobiyolojik analiz

Hastanın rutin takipleri sırasında mikrobiyoloji laboratuvarına toplam 5 set kan kültür örneği gönderilmiştir. Alınan aerob ve anaerob kan kültürleri BD Bactec FX (Becton Dickinson, USA) kan kültür sisteminde inkübe edilmiştir. Üreme tespit edilen kan kültürü örneklerine Gram boyama yapılmış ve mikroskopik incelemede Gram negatif basillere rastlanmıştır. Pozitif üreme sinyali tespit edilen aerob kan kültürleri % 5 koyun kanlı agar (BD, ABD) ve EMB (BD, ABD) agara pasajlanarak 37°C'de 24 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi sonunda %5 koyun kanlı agarda sarı pigmentli kolonilerin ürediği görülmüştür (**Şekil 1**).



Şekil 1. %5 Koyun kanlı agarda *Chryseobacterium indologenes* kolonilerinde flexirubin pigmentasyonu

Mikroorganizmanın konvansiyonel yöntemler ile hareketsiz, oksidaz-pozitif ve katalaz-pozitif olduğu saptanmıştır. İzolatın tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık testi için BD Phoenix 100 (Becton Dickinson, USA) otomatize sistemi kullanılmıştır. *Chryseobacterium indologenes* olarak tanımlanan mikroorganizma EUCAST kriterlerine göre amikasin (>32 µg/ml), polimiksin E (>4 µg/ml), gentamisin (>8 µg/ml), imipenem (>8 µg/ml), meropenem (>8 µg/ml), piperasilin/tazobaktam (>16/4 µg/ml), sefepim (>8µg/ml), seftazidim(>8 mg/µl)'e dirençli; levofloksasin (<=0.5 µg/ml), siprofloksasin (0.5 µg/ml) ve trimetoprim/sulfometoksazol (0.5 µg/ml)'e duyarlı olarak saptanmıştır.

Hastanın rutin takibi sırasında alınan aerob kan kültürlerinin tamamında *Chryseobacterium indologenes* üremesi üzerine 16S rRNA PCR moleküler analiz yöntemi ile tür tanımlama yapılmıştır. Bu amaçla, kültürden izole edilen mikroorganizma moleküler çalışma yapılana kadar yağsız sütte -20 °C'de stoklanmıştır. DNA ekstraksiyonu daha önce tarif edildiği gibi single cell lysing buffer (SCLB) yöntemi kullanılarak yapılmıştır (7).

16S rRNA PCR yöntemi için BAK2 (5'GGACTAC[C/T/A]AGGGTATCTAAT) ve BAK11w (5'-AGTTTGATC[A/C]TGGCTCAG) evrensel primerleri kullanılmıştır (8). 3130xl Genetic Analyzer (Applied Biosystem) cihazı kullanılarak Sanger Sekanslama ile nükleotid dizisi belirlenmiştir. Mikroorganizmaya ait nükleotid dizisi GenBank veri tabanında taranarak, KSU-Cifo adı ve MT256386 aksesyon numarası altında kaydedilmiştir. ([https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/MT256386.1?report=gen-bank&log\\$=nucleotide&blast_rank=1&RID=P3SGYD7D016](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/MT256386.1?report=gen-bank&log$=nucleotide&blast_rank=1&RID=P3SGYD7D016)).

TARTIŞMA

Chryseobacterium türleri toprak, su ve çeşitli gıdalarda bulunan Flavobacteriaceae ailesine ait bakterilerdir. Yeterli ölçüde klorlama yapılsa bile klorlanmış şebeke sularında bulunabilen klorlamaya dirençli bakterilerdir. Hastane ortamında kullanılan su ile ilişkili tıbbi cihazların kontaminasyonu ciddi enfeksiyonlara neden olabilmektedir. *Chryseobacterium indologenes* türleri kültürde flexirubin pigmentinin üretimine bağlı olarak koyu sarı renkli koloniler oluşturmaktadır. *Chryseobacterium* düşük patojeniteye sahip, altta yatan hastalığı olan ve hastanede yatan hastalarda enfeksiyonlara neden olabilmektedir (6). Agarwal ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, yoğun bakım ünitesinde yatan interstisyel akciğer hastalığı ve hipertansiyonu olan 68 yaşında ve meme kanseri olan 61 yaşında iki kadın hastada *Chryseobacterium indologenes*'in neden olduğu sepsis olgusu bildirilmiştir (9). Wood ve ark. 29 yaşında kalp yetmezliği olan bir erkek hastanın kan kültürlerinde *Chryseobacterium indologenes* ürediğini ve hastada bu organizmaya bağlı olarak bakteriyemi meydana geldiğini bildirmiştir (10). Olgumuzda yer alan ve travma nedeniyle acil polikliniğine başvuran 68 yaşındaki hastanın ek hastalığı bulunmamaktadır. Uzun süre yoğun bakım ünitesinde yatan hastada, *Chryseobacterium indologenes*'e bağlı bakteriyemi gelişmiş, ilerleyen süreçte hasta sepsise girerek vital bulgularının da bozulması ile kaybedilmiştir.

Chryseobacterium'lar yabancı materyaller üzerinde biyofilm oluşturabilen mikroorganizmalardır. Biyofilm oluşturma özelliği ve proteaz aktivitesi mikroorganizmanın virülans faktörlerindedir. *Chryseobacterium meningosepticum*, *Chryseobacterium* cinsi içindeki en patojenik türdür ve hastalarda tespit edilen enfeksiyonlar çoğunlukla bu tipten kaynaklanmaktadır. Bunun yanı sıra enfeksiyona sebep olan ve literatürde bildirilen diğer tür ise *Chryseobacterium indologenes*'tir (2). Fırsatçı bir patojen olan *Chryseobacterium* türleri tüm yaş gruplarındaki bireylere, yenidoğanlara ve bağımsızlık sistemi baskılanmış kişilere bulaşabilmektedir. 1997-

2001 SENTRY Antimikrobiyal Sürveyans Programı sonuçlarına göre 50 izolat içerisinde en yüksek *Chryseobacterium* prevalansının yaşlılarda saptandığı bildirilmiştir. Ayrıca bu 50 izolatın 20 tanesinin *Chryseobacterium indologenes* olduğu görülmüştür (11). Yadav ve ark. çeşitli klinik örneklerden toplam 20 izolatın 18'ini *Chryseobacterium indologenes* olarak tanımlamıştır. İzole edilen *Chryseobacterium indologenes* izolatlarının 9'u kan, 8'i idrar ve biri bronkoalveolar lavaj örneğinden elde edilmiştir (12). Olgumuzda yer alan geriatrik yaş grubundaki hastada, yoğun bakım ünitesinde yatış süresinin uzaması, kan kültürlerinde *Chryseobacterium indologenes* üremesi, vital bulgularında bozulma ve laboratuvar incelemelerinde prokalsitonin, WBC ve CRP değerlerinde artış gözlenmesi sepsis nedeni olarak kabul edilmiştir.

Chryseobacterium türleri normal insan florasının bir üyesi değildir. Bu bakterilerin hastane enfeksiyonu etkeni olmalarındaki en önemli neden çoklu ilaç direncine sahip olmalarıdır (1). *Chryseobacterium indologenes* suşlarının yeni kinolonlara (garenoksasin, gatifloksasin ve levofloksasin) ve trimetoprim-sulfametoksazol'e duyarlı olduğu ve bu antibiyotiklerin en uygun antibiyotikler olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bakterinin karbapenemlere ve aminoglikozitlere dirençli olduğu belirtilmiştir (11). Birçok antibiyotiğe dirençli olan *Chryseobacterium*'lar beta-laktamaz üreten mikroorganizmalardır ve beta-laktam grubu antibiyotiklere dirençlidir (2). Hsieh ve ark. olgu sunumlarında uzun süreli antibiyotik tedavisi sonrası *Chryseobacterium indologenes* keratinitinin ortaya çıkabileceğini ve bu bakterilerin çoklu antibiyotik direncinden dolayı tedaviye yanıt vermeyen vakalarda tanı için düşünülmesi gerektiğini bildirmiştir (13). Bhagavati ve ark.'nın bildirdiği kanser vakasında, *Chryseobacterium indologenes*'in önceki çoklu ilaca dirençli enfeksiyon varlığında ve bunlara karşı geniş spektrumlu antibiyotik kullanımında nozokomiyal bakteremiye neden olabileceği belirtilmiştir (14). Çeviker ve ark. tarafından bildirilen bir vakada, sürekli periton diyalizi uygulanan 68 yaşındaki erkek hastada *Chryseobacterium indologenes* peritoniti gelişmiş ve siprofloksasin ile tedavi edilmiştir (15). İzolatımızda da çoklu antibiyotik direnci görülmüştür. Mikroorganizma levofloksasin, siprofloksasin, trimetoprim/sulfametoksazol'e duyarlı; amikasin, polimiksin, gentamisin, imipenem, meropenem, piperasilin/tazobaktam, sefepim ve seftazidime dirençli bulunmuştur.

Sonuç olarak, *Chryseobacterium indologenes* özellikle nemli ve ıslak ortamlarla temas sonucunda insanlarda hastane kaynaklı enfeksiyonlara sebep olabilen fırsatçı bir patojendir. Hastanelerde su ile ilişkili tıbbi ekipmanların kullanımı sırasında sterilizasyon ve dezenfeksiyon kurallarına dikkat edilmelidir. Ayrıca *Chryseobacterium* türlerine bağlı kontaminasyonlara sık rastlanması sebebiyle, enfeksiyon-kontaminant ayırımında hızlı davranılması ve uygun antibiyotiğin seçimi morbidite ve mortalite riskini düşürecektir.

Çıkar Çatışması Beyanı: Makale yazarları aralarında herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını beyan ederler.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

Bilgilendirilmiş Onam: Bu yazıda sunulan hastadan yazılı hasta onamı alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Küçüktağ S, Saba R, Temizkan K, Öngüt G, Özhak B, Ündar L. Yüksek Dereceli Non-Hodgkin Lenfomalı Bir Hastada Chryseobacterium indologenes Bakteriyemisi. *Flora Dergisi* 2006;11(3):159-161.
2. Çelik AD, Yuluğkural Z, Durmuş G, Kuloğlu F, Sarıdoğan K, Akata F. Chryseobacterium indologenes'in Etken Olduğu Nozokomiyal Septik Artrit Olgusu. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)* 2009;23(3):133-135.
3. Ceylan A, Güdücüoğlu H, Akbayram S, Bektaş A, Berktaş M. Hidrosefalisi Olan Bir Olguda Chryseobacterium indologenes ile İlişkili Sepsis. *Mikrobiyoloji Bülteni Dergisi* 2011;45(4):735-740.
4. Zer Y, Demir Y, Şahin HH, Sönmez A, Pehlivan M, Karşılığ T. İmmünsüpresif Bir Hastada Chryseobacterium meningosepticum'un Neden Olduğu Bakteriyemi Olgusu. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 2013;43(3):112-114.
5. Taktak A, Akbaş Y, Çapanoğlu M, Tanır G, Erkek N. Daha Önce Sağlıklı Olan Bebek Hastada Toplum Kaynaklı Chryseobacterium meningosepticum İlişkili Fatal Pnömoni ve Sepsis. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2016;30 (2):99-102.
6. Teke TA, Öz FN, Metin Ö, Bayhan Gİ, Aydın ZGG, Oğuz M et al. Case Report Chryseobacterium indologenes Septicemia in an Infant. *Hindawi Publishing Corporation Case Rep Infect Dis.* 2014;2014:270521.
7. Marmur J. A procedure for the isolation of deoxyribonucleic acid from microorganisms. *Journal of Molecular Biology* 1961;3(2):208-218.
8. Bosshard PP, Abels S, Zbinden R, Böttger EC, Altwegg M. Ribosomal DNA sequencing for identification of aerobic gram-positive rods in the clinical laboratory (an 18-month evaluation). *Journal of Clinical Microbiology* 2003;41:4134-4140.
9. Agarwal S, Kakati B, Khanduri S. Severe Sepsis Due to Chryseobacterium indologenes, a Possible Emergent Multidrug-Resistant Organism in Intensive Care Unit-Acquired Infections. *Indian Journal Critical Care Medicine* 2018;22(11):817-819.
10. Wood T, Abbote A, Tchoukina I, Stevens MP. Chryseobacterium Bacteraemia in a Patient with Heart Failure: Case Report and Literature Review. *European Heart Journal-Case Reports* 2020;4:1-6.
11. Kirby JT, Sader HS, Walsh TR, Jones RN. Antimicrobial Susceptibility and Epidemiology of Worldwide Collection of Chryseobacterium spp: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). *Journal of Clinical Microbiology* 2004;42:445-448.
12. Yadav VS, Das BK, Mahapatra S, Ahmed MN, Gautam H, Kapil A et al. Clinical Correlation and Antimicrobial Susceptibility Pattern of Chryseobacterium spp: A Three Year Prospective Study. *Intractable & Rare Diseases Research* 2021;10 (1):37-41.
13. Hsieh MC, Yang SY, Liu YL, Lin CP. Chryseobacterium indologenes Keratitis- A Case Report. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences* 2020;36:563-564.
14. Bhagawati G, Bhardwaj A, Sajikumar R, Singh SP, Prajapati S. Bacteremia by Chryseobacterium indologenes in a Patient with Lung Cancer: A Clinical and Microbiological Investigation. *Indian Journal of Critical Care Medicine* 2019;23(3):157-159.
15. Çeviker SA, Günel Ö, Kılıç SS, Tahmaz A. Chryseobacterium indologenes Peritonitis in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Patient Treated with Ciprofloxacin: Case Report. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi/ Duzce Medical Journal* 2019; 21 (1):66-68.