

e-ISSN:2149-7869



Cilt: 23 Sayı: 2 / Nisan 2022

Kocatepe
TIP
DERGİSİ

Kocatepe Medical Journal



KOCATEPE TIP DERGİSİ

KOCATEPE MEDICAL JOURNAL

Yayımlayan / Published by

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Afyonkarahisar Health Sciences University

**Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adına Sahibi
On Behalf of Afyonkarahisar Health Sciences University
Owner and Responsible Manager**

Prof. Dr. Necip BECİT

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekanı
Dean of Faculty of Medicine, Afyonkarahisar Health Sciences University

BAŞ EDİTÖR/EDITOR IN CHIEF

Prof. Dr. Tolga ERTEKİN

BAŞ EDİTÖR YARDIMCISI/ASSOCIATE EDITOR IN CHIEF

Prof. Dr. Sefa ÇELİK

Prof. Dr. İbrahim KELEŞ

Doç. Dr. Mehmet Nuri KONYA

Doç. Dr. Çiğdem ÖZER GÖKASLAN

EDİTÖR YARDIMCILARI/ASSOCIATE EDITORS

Prof. Dr. Ahmet KAHRAMAN

Prof. Dr. Müjgan ÖZDEMİR ERDOĞAN

Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK

Prof. Dr. Özlem Özcan ÇELEBİ

Prof. Dr. Meltem BAYKARA

Prof. Dr. Dağistan Tolga ARIÖZ

Prof. Dr. Atila EROĞLU

Prof. Dr. Berrin ESEN

Prof. Dr. Ayşegül KÖROĞLU

Prof. Dr. Mehmet Sinan EVCİL

Doç. Dr. Ahmet Ali TUNCER

Doç. Dr. Hilal YEŞİL

Doç. Dr. Ferit KULALI

Doç. Dr. Şerife ÖZDİNÇ

Doç. Dr. Halit Buğra KOCA

Doç. Dr. Fehim Can SEVİL

Doç. Dr. Üyesi Emre ATAY

Dr. Öğr. Üyesi Serhat YILDIZHAN

Dr. Öğr. Üyesi Evrim Suna ARIKAN SÖYLEMEZ

YABANCI DİL EDİTÖRLERİ/ FOREIGN LANGUAGE EDITORS

Dr. Öğr. Üyesi Gamze DUR

Öğr. Grv. Hatice EKİZ

Öğr. Grv. Melek ÖLMEZ

ETİK EDİTÖRÜ / ETHICS EDITOR

Doç. Dr. Hasan ERBAY

İSTATİSTİK EDİTÖRÜ / STATISTICS EDITOR

Prof. Dr. Nurhan DOĞAN

BİLİMSEL SEKRETERYA/SCIENTIFIC SECRETARIAT

Doç. Dr. Uğur AKSU

Dr. Öğr. Üyesi Şule ÇİLEKAR

Dr. Öğr. Üyesi Sevda ADAR

Dr. Öğr. Üyesi Nuran EYVAZ

Dr. Öğr. Üyesi Fatma FIRAT

Dr. Öğr. Üyesi Nur Nehir BALTACI

Dr. Öğr. Üyesi Pakize ÖZYÜREK

Dr. Öğr. Üyesi Betül KURTSES GÜRSOY

Öğr. Grv. Dr. Çiğdem KARACA

ULUSLARARASI DANIŞMA KURULU/INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Prof. Dr. Nurullah OKUMUŞ

Prof. Dr. Ferhan EMALİ

Prof. Dr. Elif Günay BULUT

Prof. Dr. Zafer ARIK

Prof. Dr. Hakan UZUN

Prof. Dr. Nader GHOTBI

Prof. Dr. Muhammad Shahid SHAMIM

Prof. Dr. Shamima Parvin LASKER

Prof. Dr. Michiko WATANABE

İsmail Barış TÜRKBEY

Banu BAYRAM

Prof. Dr. Abdoljalal MARJANI

Prof. Dr. Ferhan ATICI

Doç. Dr. Ömer Hıdır YILMAZ

Doç. Dr. Reha ÇELİKEL

TASARIM-DİZGİ/ DESIGNING-EDITING

Ayşe SÜRÜÇ

Cilt/Volume: 23 Sayı/Number: 2 Nisan 2022 Sayısı/ April 2022

Üç ayda bir yayınlanır / Published per three months

KOCATEPE TIP DERGİSİ
KOCATEPE MEDICAL JOURNAL

Yazışma adresi/Correspondence address:

Prof. Dr. Tolga ERTEKİN
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakóltesi Dekanlığı
Zafer Sağlık Külliyesi
Dörttyol Mah. 2078 Sok. No:3
03200, AFYONKARAHİSAR
Tel: 0 272 246 33 01
0 272 246 33 03
e-posta: ktd@afsu.edu.tr
<http://kocatepetipdergisi.afsu.edu.tr/>

Yayın Sekreteri: Ayşe SÜRÜÇ

ISSN 1302-4612
e-ISSN 2149-7869

Cilt/Volume 23 Sayı/Number 2 /Nisan/April 2022

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

EDİTÖRE MEKTUP / LETTER TO THE EDITOR

➤ **Enfeksiyon Hastalıkları Ve Aile Hekimi Uzmanı Gözüyle Covid-19 Normalleşme Süreci**

Fethiye AKGÜL, Pakize Gamze ERTEN BUCAKTEPE.....125-127

ARAŞTIRMA YAZISI / RESEARCH ARTICLE

➤ **Karpal Tünel Sendromu Tanısı Konulan Hastalarda Provakatif Testlerin ve Boston Skalasının Etkinliğinin Değerlendirilmesi**

Ramazan PAŞAHAN, Bora TETİK.....128-132

➤ **Sağlık Lisans Öğrencilerinin Yaşam Kalitesi ve Beden Kütle İndeksinin Karşılaştırılması**

Nazan ERENOĞLU SON.....133-139

➤ **Tıp Öğrencilerinde Akıllı Telefon Bağımlılığı ve Uyku Problemleri Arasındaki İlişki**

Ayşe TOLUNAY OFLU, Ayşegül BÜKÜLMEZ140-145

➤ **Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'na 2016 - 2018 Yılları Arasında Başvuran Anemili Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi**

Mehmet Fatih YÜCEL, İbrahim EKER, Özge VURAL.....146-151

➤ **Ameliyathane Hemşirelerinin İntraoperatif Hasta Bakımı Bilgi Düzeyleri: Afyonkarahisar İli Örneği**

Yeliz CİĞERCİ, Merve AKPINAR YILMAZ.....152-159

➤ **Kardiyak Rehabilitasyonun Fonksiyonel Egzersiz Kapasitesi, Yaşam Kalitesi ve Depresyon Üzerine Etkileri**

Fatma YAMAN, Merve AKDENİZ LEBLEBİCİER, Taner ŞEN.....160-165

➤ **Ön Çapraz Bağ Yaralanması İçin Bir Risk Faktörü Olarak Tibial Tüberkül - Troklear Oluk Mesafesinin ve Patellar Yüksekliğinin Değerlendirilmesi**

Yakup ALPAY, Atakan EZİCİ, Murat ÖNDER, Abdulhamit MISIR, Canan GÖNEN AYDIN, Avni İlhan BAYHAN.....166-170

➤ **Bir Üçüncü Basamak Hastanesinde Primer ve Revizyon Diz Protezi Ameliyatlarından Sonra İzole Edilen Mikroorganizmaların Sıklığının ve Antibiyotik Dirençlerinin Zaman İçerisinde Değişiminin Değerlendirilmesi**

Osman ÇİMEN, Alper KÖKSAL, Ali ÖNER, Ferdi DIRVAR, Muhammed MERT, Cem ALBAY.....171-178

➤ **Cerrahi Debridman İhtiyacı Olan Diyabetik Ayaklı Hastalarda Antibiyotik Direnç Durumu**

Nizamettin KOÇKARA, Petek ŞARLAK KONYA, Seçkin ÖZCAN.....179-182

- **Kronik Lenfositik Lösemi Vakalarında Hücre Yüzey Antijen Ekspresyonlarının Değerlendirilmesi**
Filiz YAVAŞOĞLU, Çiğdem ÖZDEMİR, Tülay KÖKEN.....183-189
- **Koroner Arter Bypass Greftlemeli Hastalarda Gelişen Post Perikardiyektomi Sendromunda Kolşisin Kullanımı ve Cerrahi Müdahale Üzerine Etkisi**
Ziya YILDIZ.....190-195
- Pnömoni Tanısı Alan Çocuk Hastalarda Kan Kültürü ve Kan Parametrelerinin Değerlendirilmesi**
Raziye DUT, Ahmet TAŞKIN.....196-201
- **İyatrojenik Vajen Darlığının Emilebilir Bir Oksidize Rejenere Seluloz İle Genişletilmesi**
Adeviye ELÇI ATILGAN, Ali ACAR, Fedi ERCAN, Şükriye Leyla ALTUNTAŞ, Yunus Emre PURUT.....202-206
- **Total Diz Protezi Uygulanan Hastalarda Obesite Varlığının İntraoperatif ve Erken Postoperatif (Hastanede) Komplikasyonlar Üzerine Olan Etkisi**
Bahattin TUNCALI, Hakan BOYA, Şükrü ARAÇ.....207-212
- **Anormal Uterin Kanamalı Kadınlarda Endometrial Biyopsi Sonuçlarının Menopoz Durumuna Göre Karşılaştırılması**
Hülya ÖZBERK, Samiye METE, Fatma Gül ARI, Selda YETKİN, Mehmet ÖZEREN,
Zekiye ŞAHİN, Gülden DİNİZ.....213-218
- **Kapadokya Bölgesinde Pandeminin Acil Servis ve Poliklinik Başvurularına Etkisi**
Şule YAKAR, Necmi BAYKAN, Funda İPEKTEN.....219-222
- **Trakya Bölgesinde Görülen Retina Ven Kök Tıkanıklıklarında Klinik Seyir ve Prognoz**
Mehmet Hanifi ALP, Vuslat GÜRLÜ, Göksu ALAÇAMLI.....223-230

OLGU YAZISI / CASE REPORTS

- **Tubulin-Specific Chaperone D (Tbcd) Geninde Yeni Bir Mutasyon Tespit Edilen Pebat Sendromlu Olgu**
Muhsin ELMAS, Başak GÖĞÜŞ, Aysegül BÜKÜLMEZ, Mustafa SOLAK.....231-234

DERLEME YAZISI / REVIEW ARTICLE

- **Dudak Damak Yarıklarına Moleküler Yaklaşım**
Deniz AŞLAR ÖNER, Hakkı TAŞTAN.....235-243

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE AİLE HEKİMİ UZMANI GÖZÜYLE COVID-19 NORMALLEŞME SÜRECİ

COVID-19 NORMALIZATION PROCESS' FROM INFECTIOUS DISEASES AND FAMILY MEDICINE SPECIALISTS' EYES

Fethiye AKGÜL¹, Pakize Gamze ERTEN BUCAKTEPE²

¹Batman Bölge Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

²Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Sayın Editör ;

Ülkemizde COVID-19 ile ilgili çalışmalar 10 Ocak'ta başlamış ve 22 Ocak'ta T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Danışma Kurulu'nun ilk toplantısı yapılmış, alınan önlemleri müteakip ilk COVID-19 vakası Avrupa ve İran gibi komşu olduğumuz ülkelerden sonra 11 Mart'ta görülmüştür (1). İlk vakanın tespit edilmesinden bu yana geçen süreçte salgın ile ilgili Sağlık Bakanlığı'nın temel stratejisi, halk sağlığı önlemleri ile vaka görülme hızının düşürülmesi ve salgın eğrisindeki yükselişin yavaşlatılması ile sağlık hizmetine olabilecek yoğun talebin en iyi şekilde yönetilmesi olmuş, nitekim bunda da çok başarılı bir süreç geçirilmiştir. Sağlık Bakanlığı ve ülkemizin her yerinde tüm sağlık çalışanlarımızın özverili çalışmaları ve işbirliği ile COVID-19'a bağlı tıbbi sonuçların ağırlaşmasının önüne geçilme çabaları olumlu sonuçlar vermiştir (2).

Bizler Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde çalışmaktayız. Zorlu pandemi sürecinde hastalığın tanı ve tedavi süreci yanında enfeksiyonun kontrolü ve filyasyon alanlarında da aktif olarak çalışan hekimleriz. COVID-19 uzun süre daha hayatımızın bir parçası olacak gibi görünüyor. Bu viral enfeksiyon ile yaşamayı öğrenmemiz gerekiyor.

COVID-19 dışındaki neredeyse tüm hastalar özellikle de kronik hastalığı olanlar evlerinde beklediler ancak kontrole gelme zamanları geldi ve artık hastanelere başvurmaları gerekti. Dolayısıyla bu süre içinde tedavisi aksayan, tanısı geciken, elektif ameliyatının artık acilen yapılması gereken çok hastamız oldu.

Birinci basamak sağlık hizmetlerinin önemli bir kısmını oluşturan kanser erken teşhis ve tarama merkezleri de bu süreçte çok da aktif çalışmadı. Gebe izlemleri ve aşılama süreçleri ne derece etkilendiğini ileride göreceğiz.

Normalleşme süreci ile beraber:

1. Tam gün çalışmaya geçilmiş olması ve kısıtlamaların kalkması neticesinde hekimlerin iş yükü de arttı.

2. Kısıtlamalar kalktıkça hastanelere ve aile sağlığı merkezlerine (ASM) başvuru sayıları artmaya başladı bu da sosyal mesafe kurallarının uygulanmasını zorlaştırdı.

3. Bölgemizin sıcak iklim koşullarının maske kullanımını etkileme, yani zorlaştırma olasılığı da bulunuyordu (3). İnsanlar maske kullanımının zaten kolay olmadığını, sıcaklığın bunu daha da sıkıntılı hale getirdiğini belirtiyordu. Buna rağmen bölgemizde bazı illerde açık havada dahi maske takma zorunluluğu getirilmesi kullanım oranını arttırdı.

4. Yine tam gün çalışma ve sıcak hava, üstelik salon tipi klimaların da çalıştırılmıyor olması ile birleşince sağlık çalışanlarının koruyucu ekipman kullanımını ve tolerasyonunu da etkilemeye başlamıştı.

5. Sağlık çalışanlarında kişisel koruyucu ekipman ve özellikle yüz maskesi kullanımının yüzde oklüzyon etkisi ile akne ve çeşitli cilt lezyonlarını arttırdığı görüldü (4).

Geliş Tarihi / Received:16.06.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 08.02.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm.Dr.Pakize Gamze ERTEN BUCAKTEPE

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı

E-mail: pagaerten@hotmail.com

Orcid No (Sirasıyla):0000-0001-8518-4598, 0000-0003-0544-4906

6. Birinci basamakta halledilemeyecek sorunları bulunan hastaların ikinci basamağa yönlendirilmesinde sorunlar yaşandı. Hastalar ikinci basamağa başvurmayaya çekindi ya da COVID-19'dan dolayı çalışma planlarını değiştiren ikinci ve üçüncü basamak hastanelere başvuran hastalar mağduriyet yaşadı.

7. Genel olarak tüm hastane ve ASM'lere hastanın tanısı ve yaşı müsaitse sadece kendisi alındı, değilse yanında bir kişiden fazlasının girmesine izin verilmedi. İlgili bölümlere hastalar tek tek ve maskeli bir şekilde alındı. Bu prosedürün düzgün uygulanması yalnızca bu iş için personel görevlendirilmesi gerektirdi.

8. Normalleşme süreci bazı kişiler tarafından kişisel koruyucu önlemlerin gevşetilmesi ve sosyal mesafenin artık gerekmediği olarak algılanmış gibi görüldü; dolayısıyla bu durum vakaların yeniden artmasına neden oldu ve bu durum havaların soğumasıyla da birleşince yeni tedbirlerin alınmasını gerektirdi (5).

9. Servislerde yatan hastaların yakın teması olma ve COVID-19 pozitif çıkma ihtimalleri oldu. Bu durum hastaya hizmet vermiş olan sağlık personelini de olumsuz etkiledi.

10. Her bölüm yaptığı işlemlerin uygunluğu hakkında enfeksiyon hastalıkları uzmanından görüş isteme ihtiyacı duydu. Bazı durumlarda ne yapılacağına dair kesin bir algoritmanın henüz oluşturulamamış olması ve COVID-19 ile ilgili bilgilerin netleşmemiş olmasının yarattığı bilgi kirliliği, tartışma ortamları oluşturdu.

11. COVID-19 dışı servislerde yatan hastaların en ufak bir şikayetinde COVID-19 olma ihtimalleri göz önüne alınarak bilgisayarlı tomografinin istenme ve çekilme oranında artış görüldü.

12. Normalleşme sürecinin başladığı günlere kadar sağlık çalışanlarında COVID-19 bulaş oranlarımız oldukça azdı ancak normalleşme süreciyle birlikte daha çok hasta ve sağlık personelinin temas halinde olması neticesinde maalesef sağlık çalışanlarında bulaş oranında artma olduğunu gözlemledik.

13. Normalleşme sürecinden sonra vaka sayılarının daha da arttığı bu günlerde tekrar kısıtlamalar başladı (6).

14. Tüm bu olumsuzlukların yanında aşı çalışmalarında yüz güldürücü gelişmeler yaşanıyor (7, 8). Umarız bu olumlu gelişme insanlarda rehavete neden olarak sosyal mesafe ve maske kullanımı konusunda özensizliğe neden olmaz.

Pandemi döneminde, salgının yönetimi açısından en önemli unsurlardan biri tabii ki sağlık personelidir. Yaşanabilecek aksaklıklar, hasta sayısının artması ve/veya çalışan personelin de hastalanması vb. gibi durumlar neticesinde iş yükünün artabileceği, bunun sonucu olarak da genel moral ve motivasyonun olumsuz etkilebileceği, dikkatsizliğin ve zorunlu görev değişikliklerinin iş kazalarını arttıracığı göz önünde bulundurularak salgın süresince planlamaların tüm çalışanları ve her olasılığı tek tek ele alacak şekilde titizlikle yapılması gerekmektedir.

Sonuç olarak; sağlık hizmetlerinin önemli bir parçası olan ve salgın yükünün hafifletilmesi konusunda sahada filyasyon için canla başla çalışan ve aynı zamanda birinci basamak çalışmalarını yürüten ve hastanelerde de COVID-19 klinik ile polikliniklerinde ön safhada yer alan aile hekimlerimizin, pandeminin her aşamasında rehber rolü oynayan, enfeksiyon kontrolü için çalışan, her ortamda eğitim veren, hasta tanı ve tedavisini üstlenen enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanlarının, tüm hekimler ve hemşireler başta olmak üzere tüm sağlık elemanlarıyla beraber multidisipliner çalışması başarıyı getirecektir.

KAYNAKLAR

1. Budak F, Korkmaz Ş. COVID-19 pandemi sürecine yönelik genel bir değerlendirme: Türkiye örneği. Sosyal Araştırmalar ve Yönetim Dergisi. 2020;1:62-79.
2. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi/COVID-19_REHBERI_GENEL_BILGILER_EPIDEMIOLOJI_VE_TANI.pdf (Erişim 2 Haziran 2020).
3. Türkiye Ortalama Sıcaklık 2019. <https://mgm.gov.tr/FILES/resmi-istatistikler/parametreAnalizi/Turkiye-Ortalama-Sicaklik-2019.pdf> (Erişim tarihi: 19.11.2020).
4. Goldust M, Kroumpouzou G, Murrell DF, et al. Use of Face Masks in Dermatology Department During the COVID-19 Outbreak. Dermatologic Therapy. 2020;e13521.
5. TC Sağlık Bakanlığı COVID-19 Durum Raporu <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-68443/covid-19-durum-raporu.html>. (Erişim tarihi 18.11.2020).

6. TC İçişleri Bakanlığı Koronavirüs Salgını Yeni Tedbirler <https://www.icisleri.gov.tr/koronavirus-salgini-yeni-tedbirler>. (Erişim tarihi: 19.11.2020).

7. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2021;19 (396):1979-93.

8. Kaur SP, Gupta V. COVID-19 vaccine: a comprehensive status report. *Virus Research*. 2020;15(288):198114.

KARPAL TÜNEL SENDROMU TANISI KONULAN HASTALARDA PROVAKATİF TESTLERİN VE BOSTON SKALASININ ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF PROVACATIVE TESTS AND BOSTON SCALE IN PATIENTS DIAGNOSED WITH CARPAL TUNNEL SYNDROME

Ramazan PAŞAHAN, Bora TETİK

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Üst ekstremitede en sık görülen periferik sinir tuzaklanması el bilek bölgesinde median sinir tuzaklanmasıdır ve karpal tünel sendromu (KTS) olarak adlandırılır. Tanı; anamnez, fizik muayene, Boston skala (fonksiyonel ve duyuşal skorlama) ve EMG ile konmaktadır. Cerrahi tedavi kararı verilmesinde; ameliyat öncesi ve sonrasında klinik ve/veya semptomların karşılaştırılmasında skorlama sistemi önemlidir. Çalışmamızda KTS tanısı alan hastaların ameliyat öncesi provakatif testler (Falen ve Tinel testi) ve Boston skalası ile ameliyat sonrası Boston skalasının etkinliği tartışılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: İnönü Üniversitesi Beyin Cerrahisi kliniğinde 01.01.2016 - 01.05.2020 tarihleri arasında KTS tanısı alan toplam 152 hastadan TOS (torasik outlet sendromu), travma, servikal disk hernisi olmayan 41 hasta dahil edildi. Mini open cerrahi uygulandı. Hastalar; yaş, cinsiyet, taraf bulgusu, EMG, provakatif testler, Boston skalası ve eşlik eden ek hastalıklar açısından değerlendirildi. İstatistiksel olarak Shapiro-Wilk testi, Mann-Whitney U testi, Bağımsız örneklerde t testi, ki-kare testi, Kruskal Wallis testi, Tek Yönlü Varyans analizi kullanıldı. ($p < 0,05$) değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizlerde IBM SPSS Statistics 25.0 programı kullanıldı.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen 41 hastanın, 6'sı (14.6%) erkek, 35'i (85.4%) kadındı. EMG'de orta şiddet 23 hasta (%56,1), ağır KTS 15 hasta (36,6) ve çok ağır 3 hasta (%7,3) tespit edildi. Hastaların ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası ortalama Semptom Şiddet Skalası, Fonksiyonel Kapasitesi sırası ile 34 ± 3 , 12 ± 2 , ve 28 ± 5 , 11 ± 3 'dür Tinel testi 25 (%61) hastada pozitif, Falen Testi 22 (%53,7) hastada pozitif. Ameliyat öncesi Provakif testler, Boston skalası ile ameliyat sonrası Boston skalası arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p < 0,05$).

SONUÇ: KTS'de tanı ve / veya tedavide gecikme kas atrofilerine ve fonksiyon kayıplarına neden olmaktadır. Bu hastalık grubunda provakatif testler, boston skalasının iyi tanımlanması cerrahi karar vermede gecikmeyi önleyeceği ve ameliyat sonrası boston skalasının takiplerde yararlı olacağı düşünülmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Karpal Tünel Sendromu, EMG, Boston Skalası

ABSTRACT

OBJECTIVE: The most common peripheral nerve entrapment in the upper extremity is the median nerve entrapment in the wrist area and is called carpal tunnel syndrome (CTS). The diagnosis is made by anamnesis, physical examination, Boston scale (functional and sensory scoring) and EMG. In the decision of surgical treatment, the scoring system is important in comparison clinical and / or symptoms before and after surgery. In our study, the effectiveness of preoperative provocative tests (Falen and Tinel's test) and Boston scale and postoperative Boston scale in patients diagnosed with isolated CTS were discussed.

MATERIAL AND METHODS: 41 patients without TOS (thoracic outlet syndrome), trauma and cervical disc hernia were included in the total of 152 patients who were diagnosed with CTS between 01.01.2016/ 01.05.2020 in İnönü University Neurosurgery Clinic. Mini open surgery was performed. Patients were evaluated in terms of age, gender, side sign, EMG, provocative tests, Boston scale and comorbidities. Statistically, Shapiro-Wilk test, Mann-Whitney U test, independent samples t test, chi-square test, Kruskal Wallis test, One Way Variance analysis were used. ($P < 0.05$) value was considered statistically significant. IBM SPSS Statistics 25.0 program was used for the analysis.

RESULTS: Of the 41 patients included in the study, 6 (14.6%) were men and 35 (85.4%) were women. EMG revealed moderate severity 23 patients (56.1%), severe CTS 15 patients (36.6%) and very severe 3 patients (7.3%). Preoperative and postoperative mean Symptom Severity Scale and Functional Capacity of the patients were 34 ± 3 , 12 ± 2 and 28 ± 5 , 11 ± 3 respectively. Tinel test was positive in 25 (61%) patients, Falen Test was positive in 22 (53.7%) patients. A statistically significant correlation was found between the preoperative provocative tests, the Boston scale, and the postoperative Boston scale ($p < 0.05$).

CONCLUSIONS: Delay on the diagnosis and/or treatment of CTS causes muscle atrophy and loss of function. In this disease group, we think that provocative tests and a good definition of the Boston scale will prevent delay in surgical decision making and that postoperative Boston scale will be useful in follow-up.

KEYWORDS: Carpal Tunnel Syndrome, EMG, Boston Scale

Geliş Tarihi / Received: 02.09.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 06.01.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr.Öğr.Üyesi Ramazan PAŞAHAN

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

E-mail: r.pasahan@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-3221-1422, 0000-0001-7696-7785

GİRİŞ

Üst ekstremité periferik sinir tuzaklanması en sık el bilek bölgesinde median sinir tuzak nöropatisi olarak karşımıza çıkar ve karpal tünel sendromu (KTS) olarak adlandırılır. Toplumda %1-5 arasında görülen KTS'ü, genellikle 3. -5. dekada daha çok izlenir (1). Kadınlarda erkeklerle oranla 3 kat daha fazla izlenir ve en sık görülen formu idiyoPATİK formudur (2). En önemli risk faktörleri; obezite, metabolik sendromlar (dislipidemi, diabetes mellitus (DM) ve hipotroidi ve kadın cinsiyettir (2, 3). Genellikle sağ elde görülmekle birlikte zamanla iki elde de görülebilir (4). KTS'da median sinirin trasesinde erken dönemde uyuşma, ağrı, uzun dönemde ise kas güçsüzlüğü ve kas atrofisi ile seyreder (5).

Tanıda elektromyografi (EMG), provakatif testler (Tinel Bulgusu, Phalen Testi) ve Boston Skalası (fonksiyonel ve duyuşal skorlama) kullanılmaktadır (6). Fakat literatürde kesin tanı için farklı görüşler mevcuttur. Boston skalası; semptom şiddeti ve fonksiyonel kapasiteyi değerlendiren iki ankettir. Semptom şiddet skoru 11 ve fonksiyon kapasite skoru 8 soru bulunmaktadır. KTS 'da EMG'nin önemi; tanıyı kesinleştirmekle birlikte, sinir tuzaklanmasının şiddetini göstermesinde yarar sağlamasıdır (7). EMG'de hafif şiddette median sinir tuzaklanma bulgusu olan hastalarda medikal tedavi, orta şiddette bulgusu olan ancak provakatif testler ve Boston Skalasında destekleyici bulguların varlığına göre medikal veya cerrahi tedavi, şiddetli EMG bulguları olan hastalarda ise cerrahi tedavi önerilmektedir (1, 5, 8). Cerrahi dışı tedavilerde atel uygulanması, medikal tedavi ve fizik tedavi önerilmektedir (9). Araştırmamızda, İnönü Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği'nde izole KTS tanısı alan hastalara cerrahi karar vermede provakatif testler, Boston skalası ve cerrahis sonrası takipte Boston skalasının etkinliği tartışılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

İnönü Üniversitesi Beyin Cerrahisi kliniğinde 01.01.2016 - 01.05.2020 tarihleri arasında KTS tanısı alan 152 hastadan servikal disk hernisi, travma ve torasik outlet sendromu (TOS) birlikteliği olmayan izole KTS'si olan 41 hasta çalışmaya dahil edildi. Mini open cerrahi teknik (Lokal

anestezi ile, transvers karpal ligamanın proksimalinden yaklaşık 1-2 cm'lik insizyon kullanılarak median sinir dekompresyonu) uygulandı. Hastalar poliklinikte ilk değerlendirmede; EMG, ameliyat öncesi semptom şiddet skalası (28 ve üzeri), ameliyat öncesi fonksiyonel kapasite (18 ve üzeri) ve provakatif testler değerlendirilerek cerrahi karar verildi. Ameliyat sonrası dördüncü haftada ameliyat sonrası semptom şiddet skalası ve ameliyatı sonrası fonksiyonel kapasite değerlendirildi. Tüm hastalar; yaş, cinsiyet, taraf bulgusu, EMG, provakatif testler, Boston skalası (Ameliyat öncesi ve sonrası Semptom Şiddet Skalası, fonksiyonel kapasite) ve eşlik eden ek hastalıklar karşılaştırıldı. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile yapıldı.

İstatiksel Analiz

İstatistik analizlerde Mann-Whitney U testi, Bağımsız örneklerde t testi, Pearson ki-kare testi, Fisher kesin ki-kare testi, Kruskal Wallis testi, Tek Yönlü Varyans analizi testi uygun olan yerlerde kullanıldı. (p<0,05) değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizlerde IBM SPSS Statisticians 25.0 programı kullanıldı.

Etik Kurul

Çalışmamız İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Etik kurulu Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 28.07.2020 tarihli 2020/914 sayılı onay alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 41 hastanın 6'sı (14.6%) erkek, 35'i (85.4%) kadındı. Hastaların yaş ortalaması \pm standart sapma 54.59 ± 12.97 'dir. Erkeklerin yaş ortalaması \pm standart sapma 53 ± 24 , kadınların yaş ortalaması \pm standart sapma 55 ± 11 'dir. EMG'de orta şiddette KTS bulgusu olan 23 hasta (%56,1), ağır KTS bulgusu olan 15 hasta (36,6) ve çok ağır KTS bulgusu olan 3 hasta (%7,3) tespit edildi. Sağ el 17 (%41,5), sol el 14 (%34,1), bilateral 10 (%24,4) hastada KTS mevcuttu. Ek hastalığı olmayan 21 (%51,2), DM 6 (%14,6), obezite 6 (%14,6) ve hipotroidi 8 (%19,5) hastada mevcuttu. Tinel testi 25 (%61) hastada pozitif, Falen Testi 22 (%53,7) hastada pozitif (Tablo 1).

Tablo 1: EMG, Taraf, ek hastalıklar ve provakatif testler

Değişkenler	Sayı (%)
EMG Orta düzeyde	23(%56,1)
EMG Ağır düzeyde	15(%36,6)
EMG Çok ağır düzeyde	3(%7,3)
Sağ el	17(%41,5)
Sol el	14(%34,1)
Bilateral el	10(%24,4)
DM	6(%14,6)
Obesite	6(%14,6)
Hipotroidi	8(%19,5)
Pozitif Falen Testi	22(%53,7)
Pozitif Tinnel Testi	25(61,0)

Hastaların ameliyat öncesi (AÖ) ve ameliyat sonrası (AS) Semptom Şiddet Skalası, Fonksiyonel Kapasitesi sırası ile Ortalama± Standart Sapması 34±3, 12±2, 28±5, 11±3 'dür (**Tablo2**).

Tablo 2: Yaş, semptom şiddet skalası Ameliyat öncesi (AÖ), Ameliyat Sonrası (AS), Fonksiyonel kapasite

Değişkenler	Ortalama±Standart Sapma	Ortanca(Minimum- Maksimum)
Yaş	54.59±12.97	57(25-82)
Semptom Şiddet Skalası A.Ö	34±3	34 (28-38)
Semptom Şiddet Skalası A.S.	12±2	12(10-16)
Fonksiyonel Kapasite A.Ö	28±5	28(18-38)
Fonksiyonel Kapasite A.S	11±3	12(8-16)

Semptom Şiddet Skalası A.Ö, Fonksiyonel Kapasite A.Ö. değişkenleri için EMG kod grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır (Kruskal Wallis testi; $p<0.001$)(Tablo 3).

Bu sonuç, Semptom Şiddet Skalası A.Ö, Fonksiyonel Kapasite A.Ö puanlama derecesi ile EMG bulgularının orta, ağır ve çok ağır olanları arasında anlamlı olarak paralellik olduğunu göstermektedir. Semptom Şiddet Skalası, Fonksiyonel kapasite A.S. ile EMG grupları arasında istatistiksel fark bulunmamaktadır($p<0.05$)(**Tablo 3**).

Tablo 3: EMG bulgusu, semptom şiddet skalası ve fonksiyonel kapasite, AÖ: Ameliyat öncesi, AS: Ameliyat sonrası

Değişkenler	Orta	Ağır	Çok ağır	p
Semptom Şiddet Skalası A.Ö (ortanca(min-maks))	32 ^{ab} (28-36)	36 ^b (32-38)	38(36-38)	<0,001
Fonksiyonel Kapasite A.Ö (ortanca(min-maks))	26 ^a (18-30)	32(20-34)	36(36-38)	<0,001
Semptom Şiddet Skalası A.S (ortanca(min-maks))	12(10-16)	12(10-16)	14(14-14)	0,097
Fonksiyonel Kapasite A.S (ortanca(min-maks))	10 ^{a,b} (8-14)	14(8-16)	15(10-15)	0,029

a: Ağır'a göre farklı; b: çok ağır'a göre farklı; min: minimum, maks: maksimum. Kruskal-Wallis test sonucu tümel anlamlı olan değişkenlere ikili karşılaştırmada için Conover testi uygulanmıştır.

Semptom Şiddet Skalası Fonksiyonel kapasite A.Ö. değişkeni için Tinel kod grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır (Bağımsız örneklerde t testi; $p<0.05$). Semptom şiddet skalası A.Ö. değişkeni için Tinnel kod grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır (Mann-Whitney U testi; $p<0.05$). Fonksiyonel kapasite A.Ö değişkeni

için Falen kod grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır (Bağımsız örneklerde t testi; $p<0.05$). Semptom şiddet skalası A.Ö. değişkeni için Falen kod grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır(Mann-Whitney U testi; $p<0.05$). Bu sonuçlar; Semptom Şiddet Skalası A.Ö, Fonksiyonel Kapasite A.Ö. ile Falen ve Tinel testi pozitifliği arasında paralellik olduğunun göstergesidir. Ek hastalık değişkeni için cinsiyet grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (Pearson ki-kare testi; $p>0.05$).

TARTIŞMA

KTS genellikle kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür. 3'üncü ve 5'inci dekatta sık görülmesine rağmen bazı çalışmalarda yaş ile artış gösterdiği belirtilmektedir (1, 2, 10,11). Çalışmamızda kadın oranı daha fazla ve yaş ortalaması 54 olarak değerlendirildi. Literatür ile uyumludur. KTS'nin bilateral elde görülme olasılığı %59-87 arasındadır. Bazı çalışmalarda klinik KTS görülme oranının %87 olmasına rağmen EMG de %50 pozitiflik vardır (12). Dominant elde KTS görülmesi daha sıktır (4). KTS 'nin görülme oranı literatürden sağ el /sol el 1,8 - 1,5 gibi oranlar bildirilmiştir (2). Çalışmamızda sağ el ile sol el oranı 1,2 'dir ve bilateral görülme oranı %24 olup literatüre göre daha düşüktür. Klinik ve provakatif testler KTS tanısında sensitivitesi ve spesifitesi düşüktür. Tinel (%62) ve Falen Testleri (%52) pozitif bulunabilir. KTS'nin şiddeti ile provakatif testlerin pozitifliği arasında korelasyon saptanmamıştır (13, 14). Çalışmamızda literatür ile uyumludur. Aynı zamanda Semptom Şiddet Skalası A.Ö, Fonksiyonel Kapasite A.Ö ve provakatif testlerin pozitifliği arasında anlamlı fark olması, birlikte değerlendirildiğinde cerrahi karar vermede önemli bir belirteç olacağının göstergesidir. KTS tanısında EMG önem arz etmektedir.

Hafif ve hafif orta düzeydeki EMG bulgusu olan hastalarda konservatif tedavi orta, ağır ve çok ağır EMG bulguları olan hastalarda cerrahi tedavi önerilir (5, 15, 16). Çalışmamızda orta, ağır ve çok ağır EMG bulguları olan hastalara cerrahi yapılmıştır. Semptom Şiddet Skalası A.Ö yüksekliği, Fonksiyonel Kapasite A.Ö yüksekliği ile ve EMG bulguları paralellik göstermektedir.

Bu'da A.Ö. Semptom Şiddet Skalası ve Fonksiyonel Kapasitenin EMG bulgularını desteklediğinin göstergesidir. Obezitenin KTS için risk faktörü olduğu bildirilmiş fakat obezitenin artışı ile korelasyon göstermediği gözlenmiştir (17).

Metabolik sendromlu hastalarda KTS sıklığında artış olduğu fakat, yaş ve cinsiyet arasında farklılık saptanmamıştır (2). Çalışmamızda aynı sonuçlara varılmıştır. Cerrahi tedavi kararı verilmesinde; ameliyat öncesi ve sonrasının klinik ve / veya semptomların karşılaştırılmasında skorlama sistemi önemlidir. Levine ve ark. Boston karpal tünel anketini tanımlamış, ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası şiddet skalası ve fonksiyonel kapasitenin değerlendirilmesine standardizasyon getirmiştir. Bu ankete göre ameliyat öncesi ortalama semptom şiddet skalası 36, fonksiyonel kapasite 33'tür. Ameliyat sonrası semptom şiddet skalası 12, fonksiyonel kapasite skalası 13 olarak bildirilmiştir (18, 19). Çalışmamızda A.Ö Semptom Şiddet Skalası ve Fonksiyonel Kapasite 34 - 28 dir ve literatüre göre daha düşüktür. A.S Semptom Şiddet Skalası ve Fonksiyonel Kapasitenin sırası ile 12 - 11 olması tedavinin başarılı olduğunun göstergesidir. Bu çalışmada Fonksiyonel Kapasite ve Semptom Şiddet Skalasının, Provakatif testler ve EMG ile birlikte desteklenerek ameliyat kararının doğruluğu ve cerrahinin başarı derecesini göstermede faydalı olduğu ve çalışma beklentilerini karşılamıştır.

KTS, hastaların yaşam kalitesini etkileyen önemli bir hastalık grubudur. Tanı ve tedavisinin gecikmesi, kas atrofilerine ve fonksiyon kayıplarına neden olacaktır. Bu hastalık grubunda risk faktörlerinin bilinmesi, EMG ve klinik testler iyi tanımlanması gerekmektedir. Klinik testler ölçekler ile ilgili literatürde araştırmalar az sayıdadır ve tartışmalıdır. Bu çalışmada; Ameliyat Öncesi Provakatif Testlerin Boston Skalasının cerrahi karar vermede tek başına yeterli olmadığı fakat EMG ile birlikte değerlendirildiğinde cerrahi karar vermede gecikmeyi önleyeceği ve Ameliyat Sonrası Boston Skalasının takiplerde yararlı olacağı kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Yavaş A, Bıçak N.The Relationship Between Electromyography Findings and Clinical Symptoms and Functionality in Patients with Carpal Tunnel Syndrome. Journal of Physical Medicine and Rehabilitation Sciences. 2020;23(2):83-9.

2. Aydemir U. Ş, Tekeşin A,Yıldırım A. Karpal Tünel Sendromu-Metabolik Sendrom İlişkisi. Bakırköy Tıp Derg. 2019;15:250-8.

3. Grundy SM. Metabolic syndrome: A growing clinical challenge. Medscape Cardiol. 2004;8:1-12.

4. Ertekin C. Pleksus Brakiyalisten Çıkan Sinirler.Santral ve Periferik EMG Anatomi-Fizyoloji-Klinik. İzmir: Meta Basım Matbaacılık. 2006:387-453.

5. Keskin D, Uçan H, Babaoğlu S ve ark. Karpal tünel sendromlu hastalarda klinik, elektromiyografik bulguların ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2008;28:456-61.

6. Levine DW, Simmons BP, Koris MJ, et al. A self-administered questionnaire for the assessment of severity of symptoms and functional status in carpal tunnel syndrome. J Bone Joint Surg. 1993; 75:1585-92.

7. Sen D, Chhaya S,Morris VH.Carpal tunnel syndrome. Hospital Medicine. 2002;63;7:392-5.

8. Heybel N, Özerdemoğlu R, Aksoy A, Mumcu E. Karpal tünel sendromu:Cerrahi tedavi izleminde fonksiyonel ve semptomatik skorlama. Acta Orthop Traumatol Turc. 2001;35:147-151.

9. American Academy of Orthopaedic Surgery (AAOS). Clinical practice guideline on the treatment of carpal tunnel syndrome. 2016;12-15.

10. Becker J, Nora DB, Gomes I,et al. An evaluation of gender, obesity, age and diabetes mellitus as risk factors for carpal tunnel syndrome.Clinical Neurophysiology. 2002;113:1429-34.

11. Zambelis T, Tsvigoulis G, Karandreas N. Carpal tunnel syndrome:associations between risk factors and laterality. Eur Neurol. 2010;63(1):43-7.

12. Bagatur AE, Zorer G:The carpal tunnel syndrome is a bilateral disorder. J Bone Joint Surg Br. 2001;83:655-8.

13. Bickel KD. Carpal tunnel syndrome J Hand Surg Am. 2010;35A:147-52.

14. Srikanteswara PK, Cheluvaiyah JD, et al.The relationship between nerve conduction study and clinical grading of carpal tunnel syndrome. J Clin Diagn Res. 2016;10(7):13-8.

15. İnce B. Karpal tünel sendromu cerrahi zamanlamasında EMG'nin rolü. Selcuk Med. 2019;35:90-3.

16. Tunç A, Güngen BD. Karpal tünel sendromu hastalarında elektrodiagnostik evreleme ile klinik evre, semptom süresi ve vücut kitle indeksi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. Dicle Tıp Derg. 2017;44:159-66.

17. Werner RA, Albers JW, Franzblau A, Armstrong TJ. The relationship between body mass index and the diagnosis of carpal tunnel syndrome. Muscle Nerve. 1994;17:632-6.

18. Mondelli M, Reale F, Sicurelli F, Padua L. Relationship between the self-administered Boston questionnaire and electrophysiological findings in follow-up of surgically-treated carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg.* 2000;25:128-34.

19. Dudley Porras AF, Rojo Alaminos P, Vinuales JI, Ruiz Villamanan MA. Value of electrodiagnostic tests in carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg.* 2000;25:361-5.

SAĞLIK LİSANS ÖĞRENCİLERİNİN YAŞAM KALİTESİ VE BEDEN KÜTLE İNDEKSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARING OF LIFE QUALITY AND BODY-MASS INDEX OF HEALTHCARE UNDERGRADUATE STUDENTS

Nazan ERENOĞLU SON

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada, aynı kampüste farklı sağlık alanlarında eğitimlerini sürdüren öğrencilerin yaşam kalitelerinin karşılaştırılması ve Beden Kütle İndeksi ile ilişkilendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışma Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi'nde Tıp Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon, Hemşirelik ve Sağlık Yönetimi bölümlerinde eğitim gören 490 öğrenci ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılan öğrencilere sosyo-demografik anket formu ve yaşam kalitesi ölçeği kısa formu [Türkçe versiyonu (WHOQOL-BREF-TR)] uygulanmıştır.

BULGULAR: Çalışmaya katılan 490 öğrencinin %28,6'sı erkek, %71,4'i kız, yaş ortalaması $21,00 \pm 1,97$ yıl ve Beden Kütle İndeksi ortalaması $22,53 \pm 3,51$ ağırlık (kg)/boy(m)²'dir. Yaşam kalitesi ölçeği kısa formu; genel sağlık, fiziksel sağlık, psikolojik sağlık, sosyal ilişkiler ve çevre olmak üzere 5 alt boyuttan oluşmaktadır. Ölçeğin alt boyutlarından sadece psikolojik sağlık alanında bölümler arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,006$). Ayrıca ölçeğin beden kütle indeksi çapraz karşılaştırılmasında sosyal ilişkiler alt boyutunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,046$).

SONUÇ: Öğrencilerin eğitim hayatları sırasında yaşam kalitelerinin yüksek olması önemli bir kavramdır. Çünkü daha sonraki yıllarda mesleklerini daha motive ve hevesli bir şekilde sürdürmelerine katkı sağlayabilir. Çalışmamızda öğrencilerin ders yükünün ve pratik uygulamaların artışına paralel psikolojik sağlık ve sosyal ilişki puanlarının düştüğü saptanmıştır. Ayrıca çalışmanın sonuçlarına göre obez ve zayıf olan öğrencilerin ideal kiloya sahip öğrencilere göre yaşam kalitesi daha yüksek bulunmuştur.

ANAHTAR KELİMELE: Yaşam kalitesi, Üniversite öğrencisi, Sağlık eğitimi, Beden kütle indeksi

ABSTRACT

OBJECTIVE: In this study, it was aimed to compare the life quality of students who are studying in different health fields on the same campus and to correlate them with their Body Mass Index.

MATERIAL AND METHODS: The study was carried out with 490 students of Faculty of Medicine, Nutrition and Dietetics, Physiotherapy and Rehabilitation, Nursing and Health Management departments in Afyonkarahisar Health Sciences University. Socio-demographic questionnaire form and quality of life scale short form Turkish version (WHOQOL-BREF-TR) were applied to the students participating in the study.

RESULTS: Of the 490 students participating in the study, 28.6% were boys, 71.4% were girls, mean age was 21.00 ± 1.97 years, and mean Body Mass Index was 22.53 ± 3.51 weight(kg)/height(m)². Quality of life scale short form consists of five sub-dimensions: general health, physical health, psychological health, social relations and environment. Among the sub-dimensions of the scale, only in the field of psychological health ($p = 0.006$), a statistically significant difference was found among departments. In addition, a statistically significant difference was found in the social relations sub-dimension ($p=0.046$) in the cross comparison of the body mass index of the scale.

CONCLUSIONS: It is an important concept that students have high quality of life during their education because it may contribute to them to pursue their profession in a more motivated and enthusiastic way in the following years. In our study, it was determined that the psychological health and social relationship scores of the students decreased in parallel with the increase in the course load and practical applications. In addition, according to the results of the study, the life quality of obese and underweight students was found to be higher than students with ideal weight.

KEYWORDS: Quality of life, University student, Health education, Body mass index

Geliş Tarihi / Received: 16.02.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 19.03.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Doç. Dr. Nazan ERENOĞLU SON

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

E-mail: neson@anadolu.edu.tr

Orcid No : 0000-0003-3614-3604

GİRİŞ

Yaşam kalitesi, birçok kaynakta yaşamdan duyulan keyif, mutluluk, haz olarak tanımlanmaktadır (1 - 5). Aynı zamanda kişilerin toplum içinde kendini konumlaması ve bulunduğu yeri algılaması olarak da ifade edilmektedir (4 - 6).

Bireylerin yaşam kalitesi ölçütleri objektif değil subjektif kavramlardan oluşmaktadır. Çünkü yaşam kalitesinin kapsamında, insanların fiziksel fonksiyonları, psikolojik durumları, bağımsızlık düzeyleri, aile içinde ve dışındaki sosyal ilişkileri, çevreyle etkileşimleri ve inançları yer almaktadır (7). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yaşam kalitesini; bireylerin yaşadıkları kültür ve değerler sistemi içerisinde amaçları, beklentileri, ilgi alanları ve yaşam standartları doğrultusunda hayattaki pozisyonlarını nasıl algıladıkları şeklinde tanımlamış ve yaşam kalitesini ölçmeye, değerlendirmeye yönelik ölçekler geliştirmiştir (8). Literatürde bu ölçeklerden ilk başlarda hastaların hastalıklarıyla ilgili yaşam kalitesini değerlendirmede sıkça yararlanıldığı görülmektedir (9, 10). Son yıllarda ise yaşam kalitesi ölçeklerinden hayatın her aşamasında, farklı iş kolları, farklı yaşlar, öğrenciler, çalışanlar gibi pek çok alanda yararlanıldığı görülmektedir. Yaşamın bir bütün olması nedeniyle yaşam kalitesinin artması ile motivasyonun arttığını dolaylı olarak iş veriminin, odaklanmanın, hazzın, başarının arttığını, gösteren çalışmalar bulunmaktadır (11, 12). Çalışmamız sağlık alanında eğitim alan farklı meslek grubuna mensup olacak öğrencilerin yaşam kalitesi düzeylerini karşılaştırmak amacıyla planlanmıştır. Okul yaşam kalitesi, genel olarak öğrencilerin mutluluğudur. Öğrencilerin beklentileri, okullarının alt yapısı, aldıkları eğitim, yaşadıkları sosyal çevre gibi birçok parametreden etkilenmekte ve oluşmaktadır (13). Okul yaşam kalitesi, öğrencilerin okulda bireysel ve deneyimsel olarak genel iyi olma hali ve öğrencilerin okulun günlük yaşantısından memnuniyet düzeyi olarak da tanımlanmaktadır (8, 14). Okul yaşantısının, gelecekteki mesleki ve toplumsal yaşama katkıda bulunabildiği unutulmamalıdır. Okulun yaşam kalitesi birçok açıdan, öğrencilerin gelecekteki sosyal yaşantılarına bir hazırlık olarak ele alınabilir (14). Gelecekte insanlarla yüz yüze çalışacak sağlık alanında eğitim alan bireylerin eğitim

hayatları boyunca mutlu olmaları meslek yaşamlarına yansiyabilir. Bu çalışmada aynı kam-püste, benzer imkanlara sahip, sağlık alanında eğitim alan farklı meslek grubuna mensup olacak öğrencilerin yaşam kalite düzeylerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca öğrencilerin yaşam kalitesi ile beden kütle indeksi arasındaki bir ilişki bulunup bulunmadığı irdelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma kesitsel tipte bir anket çalışmasıdır. Çalışmanın verileri 2017 - 2018 eğitim öğretim yılında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Sağlık Yüksekokulu'nda sağlık alanında eğitim gören öğrencilere anket uygulayarak elde edilmiştir. Çalışmaya katılan gönüllü öğrenciler (490 kişi) üniversitenin Tıp Fakültesi (TF), Beslenme ve Diyetetik (BD), Fizyoterapi ve Rehabilitasyon (FTR), Hemşirelik (H) ve Sağlık Yönetimi (SY) bölümlerinde eğitimlerini sürdürmektedir. Veriler toplanırken çalışmanın yapıldığı bölümlerde öğrencilere ders öncesi anket formları dağıtılarak çalışmaya katılmak isteyenlerin cevaplamaları istenmiştir. Öğrencilere sosyo demografik verilerden oluşan bir anket formu ve Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Formu [Türkçe Versiyonu (WHOQOL-BREF-TR)] olmak üzere iki bölümden oluşan soru formları uygulanmıştır. Sosyo-demografik özellikleri sorgulamak amacıyla 10 soru oluşturulmuş ve yaş, cinsiyet, boy, kilo, nerede barındıkları (yurt-ev-aile ile), aylık harcama miktarları (500tl ve altı=düşük, 500-1000tl=orta, 1000tl ve üzeri=yüksek), anne ve baba eğitim düzeyleri (ilkokul, ortaokul, lise, üniversite) sorgulanmıştır. Çalışmaya katılan öğrencilerin seyyar yer baskülü ile ağırlıkları, sabit boy ölçer ile boy uzunlukları aynı kişi tarafından ölçülerek formlara kaydedilmiştir. Beden Kütle İndeksi (BKI)'leri ise ağırlık (kg)/boy (m)²'ye bölünmesi formülü ile hesaplanmıştır.

WHOQOL-BREF-TR; DSÖ tarafından geliştirilmiş (8) ve Türkçe geçerlik güvenilirlik çalışması yapılmış bir ölçektir (15). DSÖ tarafından 1980'lerden itibaren yaşam kalitesini ölçmek ve değerlendirmek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Çalışmaları sonucunda kişinin iyilik halini ölçen ve kültürler arası karşılaştırmalara olanak veren geniş kapsamlı 100 ve bunlardan seçilen 26 sorudan oluşan WHOQOL-BREF oluşturul-

muştur (8). Ölçeğin uzun formu (WHOQOL-100) ve kısa formu (WHOQOL-27) olmak üzere iki versiyonu bulunmaktadır (8). 1999 yılında Eser ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (15). Ölçek 5 alt boyuttan oluşmaktadır. Bu alt boyutları Genel Sağlık, Fiziksel Sağlık, Psikolojik Sağlık, Sosyal ilişkiler ve Çevre oluşmaktadır.

Ölçek yaşlı olmayan yetişkinlere uygulanabilmektedir (8). Ölçekte her bir soru 1 - 5 arasında puanlanmaktadır. Her bir alt boyut birbirinden bağımsız olarak kendi alanında yaşam kalitesini ifade etmektedir ve her biri 4 - 20 (minimum-maximum) puan arasında hesaplanmaktadır. Puan arttıkça yaşam kalitesi artmaktadır (15, 16). Ölçeğin orijinalinde güvenilirliğini belirlemek için hesaplanan Cronbach alfa iç tutarlık katsayısı $\alpha=0,89$ 'dur. Ölçeğin alt boyutlarından; Genel sağlık: genel iyilik halini, Fiziksel sağlık: gündelik işleri yapabilme gücü, çalışabilme isteği, fiziksel hareketliliği, Psikolojik sağlık: Beden imgesi ve dış görünüş, olumsuz duygular, bellek, dikkatini toplama, ruhsal sağlığı, Sosyal ilişkiler: çevre ve arkadaşlık ilişkilerini, sosyalleşmeyi, Çevre ise: yaşanılan çevre, okul, ulaşım, yaşanılan yer ve fiziki şartlardan oluşan yaşam kalitesi alanlarını oluşturmaktadır (15, 16).

Etik Kurul

Bu çalışmanın Etik Kurulu Afyon Kocatepe Üniversitesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 04.05.2018 Tarih ve 2018/131 Sayılı karar ile alınmıştır. Ayrıca çalışma Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Veriler tanımlayıcı istatistikler (Aritmetik ortalama, ortanca, standart sapma, yüzde dağılımlar) ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası ortalama karşılaştırırken öncelikle normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk normallik testleri ile değerlendirilmiştir. Bağımsız ölçümlerden oluşan ve normal dağılım gösteren sürekli değişkenlere One Way Analysis of Variance testi yapılmış olup, normal dağılım göstermeyen değişkenlere ise Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks testi ve Mann-Whitney Rank Sum Test uygulanmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek amacı ile Spearman Correlations testi uygulanmıştır.

$p<0.05$ olasılık değerleri önemli olarak kabul edilmiştir. Tüm veri analizleri IBM SPSS Statistics 21 paket programları ile yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya katılan öğrencilerin (490), %28,6'sını erkekler, %71,4'ünü kızlar oluşturmuştur (**Tablo 1**).

Tablo 1: Öğrencilerin bedensel veri dağılımı

	SY (n 73)	H (n 62)	BD (n 130)	FTR (n 86)	TF (n 139)	p	Çoklu Karşılaştırmalar
Yaş	21,73±1,80	20,65±1,24	21,50±2,10	21,22±1,90	20,17±1,96	<0,001	1-2, 1-5, 2-3, 3-5, 4-5
BKİ	22,64±4,00	22,95±3,52	22,11±3,44	22,82±3,84	22,50±3,09	0,494	Ns.

SY: Sağlık Yönetimi H: Hemşirelik BD: Beslenme ve Diyetetik FTR: Fizyoterapi ve Rehabilitasyon TF: Tıp Fakültesi

Yaş ortalamaları $21,00\pm 1,97$ yıl ve BKİ ortalamaları $22,53\pm 3,51$ ağırlık(kg)/boy(m)² olarak tespit edilmiş ve öğrencilerin bölümler arası BKİ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (**Tablo 2**).

Tablo 2: Öğrencilerin sosyo-demografik veri dağılımı

	SY (n 73)	H (n 62)	BD (n 130)	FTR (n 86)	TF (n 139)	Toplam	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n	%
Cinsiyet	Kız	57 (16,3)	45 (12,9)	115 (32,8)	56 (16,0)	77 (22,0)	350 71,4
	Erkek	16 (11,4)	17 (12,1)	15 (10,7)	30 (21,4)	62 (44,3)	140 28,6
	Düşük	22 (11,2)	22 (11,2)	54 (27,6)	33 (16,8)	65 (33,2)	196 40
Harcama	Orta	32 (14,7)	34 (15,7)	62 (28,6)	38 (17,5)	51 (23,5)	217 44,3
	Yüksek	19 (24,7)	6 (7,8)	14 (18,2)	15 (19,5)	23 (29,9)	77 15,7
	Yurt	38 (12,1)	43 (13,7)	94 (29,8)	52 (16,5)	88 (27,9)	315 64,3
Barınma	Ev	32 (25,0)	12 (9,4)	24 (18,8)	26 (20,3)	34 (26,6)	128 26,1
	Aile ile	3 (6,4)	7 (14,9)	12 (25,5)	8 (17,0)	17 (36,2)	47 9,6
	İlik	44 (18,6)	39 (16,5)	67 (28,3)	46 (19,4)	41 (17,3)	237 48,4
Anne Eğitimi	Orta	17 (20,0)	14 (16,5)	17 (20,0)	20 (23,5)	17 (20,0)	85 17,3
	Lise	10 (11,1)	8 (8,9)	27 (30,0)	11 (12,2)	34 (37,8)	90 18,4
	Üniversite	2 (2,6)	1 (1,3)	19 (24,4)	9 (11,5)	47 (60,3)	78 15,9
Baba Eğitimi	İlik	21 (16,0)	25 (19,1)	41 (31,3)	25 (19,1)	19 (14,5)	131 26,7
	Orta	19 (22,6)	16 (19,0)	18 (21,4)	15 (17,9)	16 (19,0)	84 17,2
	Lise	17 (16,7)	9 (8,8)	29 (28,4)	20 (19,6)	27 (26,5)	102 20,8
Üniversite	16 (21,9)	12 (19,4)	42 (32,3)	26 (15,0)	77 (44,5)	173 35,3	

SY: Sağlık Yönetimi H: Hemşirelik BD: Beslenme ve Diyetetik FTR: Fizyoterapi ve Rehabilitasyon TF: Tıp Fakültesi

Çalışmaya katılan öğrencilerin cinsiyet dağılımları TF öğrencilerinde daha homojen iken, SBF öğrencilerinde kız daha fazladır. Çalışmaya katılan öğrencilerin çoğunluğu (%44,3) aylık 500-1000tl arası harcama yaptığını belirtmiştir. Bölümler kendi içlerinde değerlendirildiğinde SY, H, BD ve FTR öğrencileri en çok aylık 500-1000tl harcadığını ifade ederken, TF öğrencilerinin çoğunluğu 500tl ve/veya altında harcama yaptığını ifade etmiştir.

Öğrencilerin çoğunluğu (%64,3) yurtlarda barınmaktadır. Her bölüm kendi içinde değerlendirildiğinde de tüm bölümlerde barınma yeri

olarak en çok yurtların tercih edildiği tespit edilmiştir. Öğrencilerin ailelerin eğitim durumları karşılaştırıldığında çoğunluğun annelerinin ilkokul (%48,4) mezunu, babalarının (%35,3) üniversite mezunu olduğu görülmüştür. Her bölüm kendi içinde değerlendirildiğinde de TF dışında tüm bölümlerde anne eğitim düzeyi çoğunlukla ilkokul iken, TF'deki öğrencilerin çoğunluğunun anne eğitim düzeyinin üniversite olduğu bulunmuştur. Baba eğitim düzeyinde ise SY, H bölümlerinde eğitim gören öğrencilerin çoğunluğunun babası ilkokul mezunu iken, BD, FTR, TF eğitim gören öğrencilerin babalarının üniversite mezunu olduğu görülmüştür (Tablo 1). WHOQOL-BREF yaşam kalitesi ölçeği alt boyutları değerlendirildiğinde Genel sağlık, Fiziksel sağlık, Psikolojik sağlık, Sosyal ilişkiler ve Çevre alanları olmak üzere olmak 5 bölümde de en yüksek puanları SY öğrencilerinin aldığı görülmektedir (Tablo 3).

Tablo 3: Öğrencilerin WHOQOL-BREF yaşam kalitesi ölçeği puanlarının bölümler bazında dağılımı

	SY	H	BD	FTR	TF	p	Çoklu Karşılaştırma
Genel Sağlık	61,47±16,37	57,86±17,71	55,77±19,88	53,34±16,87	56,74±20,54	0,051	Ns.
Fiziksel Sağlık	68,05±12,38	62,56±14,16	65,41±12,81	67,28±14,00	65,67±13,12	0,151	Ns.
Psikolojik Sağlık	63,24±13,83	55,58±13,58	58,17±14,00	56,40±17,55	55,16±14,29	0,006	1-2, 1-5
Sosyal İlişkiler	63,13±16,55	62,10±18,52	59,10±18,52	61,72±18,76	57,55±18,66	0,201	Ns.
Çevre	58,35±12,15	54,49±10,67	55,72±12,95	53,74±13,72	56,83±12,27	0,091	Ns.

Independent Simple Kruskal-Wallis

Bölümler arası istatistiksel karşılaştırmada ise sadece Psikolojik sağlık alanında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (p=0.006). Çoklu karşılaştırmalarda bu farkın SY lehine SY-H ve SY-TF bölümleri arasında olduğu tespit edilmiştir. Ölçekte Genel sağlık alanında en düşük puanı FTR öğrencileri, Fiziksel sağlık alanında en düşük puanı H öğrencileri, Psikolojik sağlık ve Sosyal ilişkiler alanlarında en düşük puanları TF öğrencileri, en son olarak Çevre alanında en düşük puanı FTR öğrencilerinin aldığı bulunmuştur (Tablo 3). Öğrencilerin BKİ'leri zayıf (BKİ<18.5), normal (BKİ=18.5-25.0), fazla kilolu (BKİ=25.0-30.0) ve obez (BKİ>30.0) olmak üzere sınıflandırılmış ve WHOQOL-BREF yaşam kalitesi ölçeği ile arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Genel sağlık ve Fiziksel sağlık alanlarında en yüksek puanı obezler alırken, Psikolojik sağlık, Sosyal ilişkiler ve Çevre alanlarında en yüksek puanı zayıflar almıştır. İstatistiksel ola-

rak karşılaştırmada ise sadece sosyal ilişkiler alanında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. Çoklu karşılaştırmalarda ise bu farkın; zayıfların lehine olmak üzere zayıflar - normal kilolular ve zayıflar - fazla kilolular arasındaki farktan kaynaklandığı tespit edilmiştir (p=0,046)(**Tablo 4**).

Tablo 4: Öğrencilerin WHOQOL-BREF yaşam kalitesi ölçeği ile BKİ arasındaki ilişki

	ZAYIF	NORMAL	FAZLA KİLOLU	OBEZ	p	Çoklu Karşılaştırma
Genel Sağlık	58,73±17,44	56,48±19,30	55,71±19,03	62,50±12,50	0,664	Ns.
Fiziksel Sağlık	68,13±11,29	65,08±13,80	66,58±11,69	70,88±16,29	0,260	Ns.
Psikolojik Sağlık	60,22±15,04	56,95±15,13	57,74±14,01	56,09±13,88	0,615	Ns.
Sosyal İlişkiler	65,41±18,52	59,24±18,87	59,42±15,93	65,38±18,27	0,046	1-2, 1-3
Çevre	57,96±12,75	55,11±12,68	57,51±11,55	57,21±14,62	0,205	Ns.

Independent Simple Kruskal-Wallis

TARTIŞMA

Yaşam kalitesi ruhen, bedenen ve sosyal olarak iyilik halini ifade etmektedir. Bu parametrelerden birinin yetersiz, eksik olması bireyleri mutsuz edebilmektedir. Bu durumda birey günlük işlerinde daha verimsiz ve keyifsiz olabilmektedir. Çalışmamızda sağlık alanında eğitim gören TF ve SBF öğrencilerinin yaşam kaliteleri karşılaştırılarak literatürle ilişkilendirilmiştir. Çalışmaya katılan öğrencilerin çoğunluğu kızlardan oluşmaktadır. Bu durum SBF'lerini kız öğrencilerin daha çok tercih etmesi yönünde değerlendirilmiştir. Nitekim çalışmaya katılan TF öğrencilerinin cinsiyet dağılımı daha homojen görünmektedir. Yapılan literatür taraması ışığında, sağlık alanında eğitim gören öğrencilerle ilişkili yapılan yaşam kalitesi ölçme ve karşılaştırmaya yönelik az sayıda araştırmaya rastlanmıştır. Bu çalışmaların çoğu TF ve H öğrencilerini kapsamaktadır. TF öğrencilerinin prelinik, klinik, intörn düzeylerinde yaşam kaliteleri karşılaştırılmıştır. Çalışmamıza katılan öğrencilerin yaşam kalitesi ölçeği alt boyutlarının tüm alanlarında en yüksek puanı SY öğrencileri almıştır. En düşük puanları ise fiziksel sağlık alanında H, genel sağlık ve çevre alanında FTR, psikolojik sağlık ve sosyal ilişkiler alanında ise TF öğrencileri almıştır. H ve FTR öğrencilerinin fiziksel ve genel sağlık puanlarının düşük olması, bu bölümlerin üniversite eğitimlerinin başından itibaren müfredatlarında yer alan klinik çalışma ve stajlardan kaynaklandığı düşündürmüştür. Literatür taramasında çalışmamızla benzer sonuç taşıyan H öğrencilerinin fiziksel sağlık puanlarının düşük bulunduğu çalışmalar bulunmaktadır. Dokuz

farklı ülkede H eğitimi alan öğrenciler ile yapılar bir çalışmada ise yaş, ikamet edilen ülke ve ailenin aylık gelirinin yaşam kalitesi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı ve çok değişkenli etki gösterdiği ifade edilmiştir (17 - 19). Bizim çalışmamızda H öğrencilerinin çoğunluğu aylık 500-1000tl arası harcama yapmaktadır, çoğunluğu yurttan barınmaktadır ve yine çoğunluğunun anne ve babası ilköğretim mezunudur. Çalışmamızda ölçeğin alt boyutlarından psikolojik sağlık ve sosyal ilişkiler en düşük puanı TF öğrencileri almıştır.

Bu alanda farklı ülkelerde yapılan çalışmaların sonuçlarına baktığımızda çoğunun çalışmamızın sonuçlarıyla benzerlikler taşıdığı görülmektedir (14, 20 - 26). Bazı çalışmalarda; TF öğrencilerinin sürekli yoğun ders çalışma programının yaşam kalitelerini düşürdüğü, bu nedenle bazı sosyal ve spor aktivitelerine yönlendirilerek yaşam kalitelerinin yükseltilebileceği önerisinde bulunmuşlardır (20, 21). Bir başka çalışmada ise bizim çalışmamızla benzer şekilde TF öğrencilerinin yaşam kaliteleri incelendiğinde Psikolojik sağlık ve Kişilerarası İlişkiler puanları en düşük alt boyutu oluşturmuştur (14). Ayrıca temel derslerden kliniğe geçişin öğrencilerin yaşam kalitesini olumsuz etkilediğini açıklamışlardır (14). Brezilyada yapılan bir çalışmada TF öğrencilerinde özellikle kliniklere geçildiğinde fiziksel ve zihinsel sağlığı etkileyen mesleki stresin arttığı bildirilmiştir (26). Bizim çalışmamızın tersine, öğrenciler en yüksek puanı sosyal ilişkiler boyutunda almışlardır. Ancak aynı çalışmada katılımcıların %89.1'inin bazen psikiyatrik tedaviye ihtiyaç duyduğunu ifade ettiklerini de bildirmişlerdir (26). Bir başka çalışmada ise üniversitenin bulunduğu şehirde yaşamını sürdüren öğrencilere göre, şehir dışından gelen öğrencilerin çevre ve kişiler arası iletişim puanları daha düşük bulunmuştur (14).

Bizim çalışmamızda da öğrencilerin büyük çoğunluğu eğitimleri için bu şehirde olup kişilerarası iletişim puanları düşük bulunmuştur. Yukarıda ki çalışmalar ışığında ders yükünün ağır olduğu, hasta ile birebir yüz yüze çalışma gerektiren öğrenim dallarında yaşam kalitesinin daha düşük olduğunu söyleyebiliriz. Nitekim çalışmamızda hasta ile çok yüz yüze gelmeden eğitim alan SY ölçeğin tüm alt boyutlarında

en yüksek puanı almıştır. Ancak yaşam kalitesi ölçeğinin alt boyutlarından sadece psikolojik sağlık alanında gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,006$). Yapılan çoklu karşılaştırmalarda ise bu farklılığın SY lehine SY-H ve SY-TF öğrencileri arasında olduğu tespit edilmiştir. Hasta teması TF, H, FTR öğrencilerine göre daha az olan BD öğrencileri ise ölçeğin alt boyutları değerlendirmesinde hepsinde ortada yer alan puanlar aldıkları gözlenmiştir. Ders yükü ve hasta teması çok olan bölümler için öğrencilik yıllarından itibaren yorgunluk ve yorgunluk yaşamamaları adına, yaşam kalitelerini artıracak aktiviteler önerilmelidir. Çalışmaya katılan öğrencilerin BKİ ile yaşam kalitesi ölçeği çapraz analizi neticesinde psikolojik sağlık, sosyal ilişkiler ve çevre alt boyutunda en yüksek puanları zayıf grup alırken, genel sağlık ve fiziksel sağlık alanında ise obez grup almıştır. Ölçeğin sadece sosyal ilişkiler alt boyutunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.046$). Çalışmamızın bu alanında elde ettiğimiz sonuçlar literatürle paralellik taşımamaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalar obezlerin yaşam kalitesinin düşük olduğunu ve kilo kaybetme ile yaşam kalitesinin arttığını göstermektedir (27 - 29). Çalışmamızda obez grubu kendi içinde değerlendirdiğimizde yaşam kalitesi alt boyutlarında en yüksek puanı fiziksel sağlık alanında, en düşük puanı ise psikolojik sağlık alanında aldıkları gözükmektedir. Bu durum bir yansıtma mıdır? Bu konuda daha kapsamlı çalışmalar yapılmasının uygun olacağı görüşündeyiz.

Çalışmamız sonucunda; alınan eğitimin ağırlığı ile psikolojik sağlık ve sosyal ilişkiler arasında ters orantılı bir ilişki olduğu saptanmıştır. Öğrenci üzerinde ders çalışma yoğunluğu arttıkça psikolojik sağlık ve sosyal ilişki puanları düşmektedir. Ayrıca psikolojik sağlık ve sosyal ilişki puanı düşük olan grup daha az para harcamaktadır. Genel sağlık ve fiziksel sağlık alanlarında ise fiziksel olarak hastanede bire bir hasta bakan ya da staj yapan H ve FTR öğrencilerinin kendilerini daha sağlıksız hissettikleri saptanmıştır. Ölçeğin tüm alt boyutlarında en yüksek puanı SY almıştır. Öğrencilik yaşamında bölümün ders yükünün ağırlığı, staj sorumluluklarının artmasının yaşam kalitelerini olumsuz etkilediği görülmektedir. Çalışmaya katılan öğrencilerin BKİ ile yaşam kalitesi ölçeği çapraz analizi neticesin-

de psikolojik sağlık, sosyal ilişkiler ve çevre alt boyutunda en yüksek puanları zayıf grup alırken, genel sağlık ve fiziksel sağlık alanında ise obez grup almıştır. Ölçeğin sadece sosyal ilişkiler alt boyutunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.046$). Çalışmamızın bu alanında elde ettiğimiz sonuçlar literatürle paralellik taşımamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Panzini RG, Mosqueiro BP, Zimpel RR, et al. Quality-of-life and spirituality. *Int Rev Psychiatry*. 2017;29(3):263-82.
2. Akgün KM. Palliative and End-of-Life Care for Patients with Malignancy. *Clin Chest Med*. 2017;38(2):363-76.
3. Lo Buono V, Corallo F, Bramanti P, et al. Coping strategies and health-related quality of life after stroke. *J Health Psychol*. 2017;22(1):16-28.
4. Fumincelli L, Mazzo A, Martins JCA, et al. Quality of life and ethics: A concept analysis. *Nurs Ethics*. 2019;26(1):61-70.
5. Salman A, Yucelten AD, Sarac E, et al. Impact of psoriasis in the quality of life of children, adolescents and their families: a cross-sectional study. *An Bras Dermatol*. 2018;93(6):819-23.
6. Narang T, Bhattacharjee R, Singh S, et al. Quality of life and psychological morbidity in patients with superficial cutaneous dermatophytosis. *Mycoses*. 2019;62(8):680-85.
7. Arslantas D, Ünsal A, Metintas S ve ark. Life quality and daily life activities of elderly people in rural areas, Eskişehir (Turkey). *Archives of gerontology and geriatrics*, 2009;48(2):127-131.
8. DSÖ Psychol Med. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. 1998;28(3):551-8.
9. Snedden TR, Scerpella J, Kliethermes SA, et al. Sport and Physical Activity Level Impacts Health-Related Quality of Life Among Collegiate Students. *Am J Health Promot*. 2019;33(5):675-82.
10. Costa DG, Carleto CT, Santos VS, et al. Quality of life and eating attitudes of health care students. *Rev Bras Enferm*. 2018;(71):1642-49.
11. Ge Y, Xin S, Luan D, et al. Gao Q. Association of physical activity, sedentary time, and sleep duration on the health-related quality of life of college students in Northeast China. *Health Qual Life Outcomes*. 2019;17(1):124.
12. Solis AC, Lotufo-Neto F. Braz. Predictors of quality of life in Brazilian medical students: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatry*. 2019;41(6):556-67.
13. Newcomb MD and Bentler PM. Impact of adolescent drug use and social support on problems of young adults: A longitudinal study. *Journal of Abnormal Psychology*. 1988;97(1):64-75.
14. Irribarra TL, Mery IP, Lira S MJ, et al. Quality of life scores among 411 medical students. *Rev Med Chil*. 2018;146(11):1294-1303.
15. Eser SY, Fidaner H, Fidaner C, ve ark. Measure of quality of life WHOQOL100 and WHOQOL-Bref. *3P Dergisi*. 1999;7:5-13.
16. Aydemir Ö ve Köroğlu E. Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler. 3. baskı. Ankara. Hekimler Yayın Birliği, 2007; 346-53.
17. Mak YW, Kao AHF, Tam LWY, et al. Health-promoting lifestyle and quality of life among Chinese nursing students. *Prim Health Care Res Dev*. 2018;19(6):629-36.
18. Cruz JP, Felicilda-Reynaldo RFD, Lam SC, et al. Quality of life of nursing students from nine countries: A cross-sectional study. *Nurse Educ Today*. 2018;66:135-42.
19. Aboshaiqah AE, Jonas Preposi Cruz JP. Quality of Life and Its Predictors Among Nursing Students in Saudi Arabia. *J Holist Nurs*. 2019;37(2):200-8.
20. Yorks DM, Frothingham CA, Schuenke MD. Effects of Group Fitness Classes on Stress and Quality of Life of Medical Students. *J Am Osteopath Assoc*. 2017;117(11):17-25.
21. Aziz Y, Khan AY, Shahid I, et al. Quality of life of students of a private medical college. *Pak J Med Sci*. 2020;36(2):255-9.
22. Zhang Y, Qu B, Lun S, et al. Quality of life of medical students in China: A study using the WHOQOL-BREF. *PLoS One*. 2012;7(11):49714-19.
23. Malibary H, Zagzoog MM, Banjari MA, Bamashmous RO and Omer4 AR. Quality of Life (QoL) among medical students in Saudi Arabia: a study using the WHOQOL-BREF instrument. *BMC Med Educ*. 2019;19:344.
24. Paro HBMS, Morales NMO, Silva CHM, et al. Health-related quality of life of medical students. *Med Educ*. 2010;44(3):227-35.
25. Meyer C, Guimarães ACA, Machado Z, Parcias SR. Qualidade de vida e estresse ocupacional em estudantes de medicina. *Rev Bras Educ Med*. 2012;36:489-98.
26. Serinolli MI, Novaretti MC. A cross-sectional study of sociodemographic factors and their influence on quality of life in medical students at Sao Paulo, Brazil. *PLoS One* 2017;12 (7):e0180009.
27. Bottone Jr FG, Hawkins K, Musich S, et al. The relationship between body mass index and quality of life in community-living older adults living in the United States. *J Nutr Health Aging*. 2013;17(6):495-501.

28. Emre N, Öner M. The relationship between obesity, quality of life and psychological state in women living in rural areas. *Turkish Journal of Family Practice*. 2018;22(4):176-184.

29. Zawisza K, Tobiasz-Adamczyk B, Galas A, Jabłońska K, Grodzicki T. Changes in body mass index and quality of life population-based follow-up study courage and courage-polfus, Poland. *Applied Research in Quality of Life*. 2021;(16):501-526.

TIP ÖĞRENCİLERİNDE AKILLI TELEFON BAĞIMLILIĞI VE UYKU PROBLEMLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

THE RELATIONSHIP BETWEEN SMART PHONE ADDICTION AND SLEEP PROBLEMS IN MEDICAL STUDENTS

Ayşe TOLUNAY OFLU, Ayşegül BÜKÜLMEZ

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Günümüzde iletişim, internete erişim ve fotoğraf çekme gibi pek çok alanda kolaylık sağlayan akıllı telefonların kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Bu cihazların kullanıcıya sunduğu yararların yanı sıra uygun süre ve sıklıkta kullanılmamasına bağlı bağımlılık riski oluşturduğu da bildirilmiştir. Bu çalışma ile tıp öğrencileri arasında akıllı telefon bağımlılığı (ATB) sıklığının ve uyku sorunları ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Kesitsel tipte bu çalışma 05.05.2020 - 20.05.2020 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp öğrencileri üzerinde yürütüldü. Katılımcılara sosyodemografik özellikler, uyku sorunları ve gündüz uykululuk davranışlarının sorgulandığı yapılandırılmış anket ve Akıllı Telefon Bağımlılığı Ölçeği-Kısa Formu (ATBÖ-KF) uygulandı.

BULGULAR: ATBÖ-KF ölçek puanı 3. çeyrek değerinde olan 35 (%23,5) öğrencinin muhtemel bağımlı ya da bağımlı olduğu belirlendi. Bağımlı olmayan ve bağımlı olan öğrenciler günlük uyku süresi açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Uyku vakti gelince huzursuz olma, uyuymadan önce beslenme, uykusu gelse de akıllı telefonunu elinden bırakamama, daha çok uyuyabilmek için kahvaltıyı atlama davranışları bağımlı öğrencilerde anlamlı olarak daha yaygındı ($p<0,001$, $p=0,001$, $p<0,001$, $p=0,003$, sırasıyla). Bağımlı öğrencilerde gündüz uykululuk davranışlarının da daha sık olduğu görüldü ($p<0,01$).

SONUÇ: Bu çalışma ile tıp öğrencileri arasında ATB'nin yaygın olduğu ve akıllı telefon bağımlılarında özellikle gündüz uykululuğu gibi uyku sorunlarının daha sık olduğu gözlemlendi.

ANAHTAR KELİMELEER: Akıllı telefon, Bağımlılık, Tıp öğrencisi, Uyku

ABSTRACT

OBJECTIVE: Today, the use of smart phones, which provide convenience in many areas such as communication, internet access and taking photographs, is becoming more and more common. In addition to the benefits of these devices to the user, it has been reported that they pose an addiction risk due to not being used for an appropriate period of time and frequency. This study aimed to investigate the frequency of smartphone addiction (SPA) and its relationship with sleep problems among medical students.

MATERIAL AND METHODS: This cross-sectional study was conducted on medical students at Afyonkarahisar Health Sciences University, Faculty of Medicine between 05.05.2020 - 20.05.2020. A structured questionnaire in which sociodemographic characteristics, sleep problems and daytime sleepiness behaviors were questioned and the Smartphone Addiction Scale-Short Form (SPAS-SF) were applied to the participants.

RESULTS: It was determined that 35 (23.5%) students whose SPAS-SF scores were above the third quarter value were determined to be probable addict or addict. No significant difference was found when non-addicted and addicted students were compared in terms of daily sleep duration ($p>0,05$). The behaviors of being restless when falling asleep, eating before going to sleep, being unable to leave their smartphones even when drowsy, and skipping breakfast to sleep more were significantly more common in addicted students ($p<0,001$, $p=0,001$, $p<0,001$, $p=0,003$; respectively). Daytime sleepiness behaviors were also found to be more frequent in addicted students ($p<0,01$).

CONCLUSIONS: With this study, it was observed that SPA was common among medical students and sleep problems such as daytime sleepiness were more frequent in smartphone addicts.

KEYWORDS: Smartphone, Addiction, Medical student, Sleep

Geliş Tarihi / Received: 03.12.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 04.05.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr.Öğr.Üyesi Ayşe TOLUNAY OFLU

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

E-mail: ayseoflu@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-5389-2220, 0000-0002-6013-5172

GİRİŞ

Akıllı telefon terimi genellikle bilgisayar benzeri işlevler sunan bir cep telefonunu ifade eder. Akıllı telefonlar internete bağlanma yeteneği, taşınabilirlik ve erişilebilirlik gibi ileri işlevsellik ve uygulama özellikleri ile birçok insan için günlük yaşamın vazgeçilmezi olmuştur (1). Akıllı telefonlar hemen her durumda kullanıcıya eşlik edecek kadar küçük olması ve çok çeşitli fonksiyonlar içermesi nedeniyle kullanıcı dostudur (2). Her ne kadar kullanıcı dostu olsalar da akıllı telefonların, gençlerin sosyal davranışları, öğrenme becerileri, başarıları ve hatta çevre ile ilişkileri üzerinde olumsuz etkileri de bulunmaktadır. Başka bir deyişle, insanların hayatlarına sağladığı faydalara rağmen, bu cihazların problemlili kullanımına bağlı olarak ciddi sorunlar geliştirebilmektedir.

Akıllı telefon kullanımının yol açtığı en önemli sorunlardan biri davranışsal bağımlılık olasılığıdır (3). Akıllı telefonun yakınlığı ve rahatlığı, aşırı kullanım riskini beraberinde getirmekte ve bu zamanla bağımlılık davranışlarına yol açabilmektedir (4). Bilgisayar, telefon ve internet bağımlılığı gibi akıllı telefon bağımlılığı (ATB) de insanların kendilerini iyi hissettiren ve hoşnutluk veren duyguları açığa çıkarmak için davranışlarının tekrarlaması temeline dayanmakta; diğer bağımlılık türlerinde olduğu gibi akıllı telefon kullanımına zamanla tolerans gelişmekte ya da kullanımının engellenmesi durumunda gerginlik, huzursuzluk ve yoksunluk belirtileri ortaya çıkmaktadır (5). Türkiye’de yapılan bir çalışmada gençlerde ATB prevalansı yaklaşık %39,8 olarak saptanmıştır (6). Akıllı telefonun aşırı kullanımını düşük akademik ve iş performansı, azalmış sosyal etkileşim, trafik kazaları ve mental sağlık sorunları (depresyon ve anksiyete, psikolojik iyilik halinde azalma) gibi bir dizi olumsuz sosyal ve sağlık sorunlarıyla ilişkilendirilmiştir (7). Bu sorunlar belki de aşırı akıllı telefon kullanımının doğrudan uyku süresini ve kalitesini bozmasından ya da aşırı gündüz uykululuğuna neden olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çünkü yeterli uyku süresi ve kaliteli uyku emosyonel ve fiziksel iyilik halinin devamı için son derece önemlidir (8). Gündüz uykululuk hali, subjektif şikayetlere yol açtığı veya normal işlevselliği engellediğinde aşırı olarak nitelendirilmektedir.

Aşırı gündüz uykululuk, özellikle gündüz saatlerinde özellikle pasif ve sedanter durumlarda uykuya dalma ve uyanıklık gerektiğinde uyanık kalamama eğilimi olarak tanımlanmaktadır. Gençlerde gündüz uykululuk prevalansının %11,2 olduğu ve internet bağımlı grupta prevalansın arttığı (%37,7) bildirilmiştir (9, 10).

Bu çalışma ile akıllı telefon bağımlılığının uyku problemlerine yol açacağı varsayımından yola çıkarak tıp fakültesi öğrencileri arasında ATB sıklığının saptanması, ATB saptanan ve saptanmayan öğrencilerde uyku sorunları sıklığının karşılaştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın Tasarımı

Bu çalışma kesitsel tipte bir araştırma olarak planlanmış olup 05.05.2020 - 25.05.2020 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi’nde gerçekleştirildi. Bu çalışmada örneklem büyüklüğü OpenEpi uygulaması kullanılarak (N:1080, P:%39,8 (6), GA:%95) yaklaşık 151 olarak hesaplandı. Çalışmaya tıp fakültesine devam eden öğrencilerden her sınıftan rastgele yöntemle seçilen 25 öğrenci dahil edildi. Gönüllü olmayan öğrenciler ile kronik fiziksel ve ruhsal hastalık öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı. Öğrencilerden onam alınmasının ardından e-posta yolu ile ulaştırılan yapılandırılmış anket formunun ve ‘ATB Ölçeği-Kısa Formu (ATBÖ-KF)’nin doldurulması istendi. Yapılandırılmış anket formu ile öğrencilerin sosyodemografik özellikleri (yaş, cinsiyet, ikamet durumu), staj dönemi, okul başarıları (not ortalaması; >75=iyi, 75-60=orta, <60=kötü) akıllı telefon kullanımı özellikleri (kullandığı toplam süre, günlük kullandığı süre), internet erişimi durumu, uyku alışkanlıkları (uyku süresi, uyumadan önce beslenme gibi alışkanlıkları ile sınıftayken uyuya kalma veya uykulu olma gibi gündüz uykululuk davranışları) sorgulandı (9 - 11).

Akıllı Telefon Bağımlılığı Ölçeği-Kısa Formu (ATBÖ-KF)

ATBÖ-KF, Kwon ve arkadaşları (12) tarafından gençlerde ATB riskini ölçmek için geliştirilen, 10 maddeden oluşan altılı Likert tipi bir ölçek olup ölçek maddeleri 1’den 6’ya doğru puanlandırılmıştır. Ölçek puanları 10-60 arasında değişmektedir. Ölçekten alınan puanın artması bağımlı-

lilik riskinin arttığına işaret etmektedir. Ölçek bir faktörlü olup alt ölçekleri yoktur. Erkekler için kesme puanı 31 (3. çeyrek değer), kadınlar için 33 (3. çeyrek değer) olarak bildirilmiş olup özgün formunun iç tutarlılık ve eş zamanlı geçerliliğinin Cronbach Alfa katsayısı 0,91 olarak saptanmıştır. ATBÖ-KF'nin Türk üniversite öğrencileri üzerinde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Noyan ve arkadaşları tarafından yapılmış olup güvenilirliği gösteren Chronbach Alfa katsayısı 0,867, test/tekrar test güvenilirlik katsayısı 0,926 olarak bulunmuştur.

Araştırmacılar eş zamanlı geçerliliği göstermek için kullandıkları İnternet Bağımlılığı Ölçeği (13) ile ATBÖ-KF arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (14).

Etik Kurul

Kesitsel tipte olan bu çalışma için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (2020/197).

İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler tanımlayıcı istatistikler (Aritmetik ortalama, standart sapma, yüzde dağılımlar) ile değerlendirildi. Katılımcıların ATB bağımlılığı durumu; muhtemel bağımlı ve bağımlı olmak üzere iki grupta kategorize edildi, kesme puanı ATBÖ-KF ölçek puanı 3. Çeyrek değeri olarak belirlendi. Kategorik verilerin gruplar arası yüzde dağılımlarını karşılaştırırken Ki Kare testi kullanıldı. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılması için Bağımsız Gruplar t-testi, normal dağılmayan verilerin karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Verilerin analizinde SPSS 22 programı kullanılırken, $p < 0,05$ düzeyi anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya kronik ruhsal ve fiziksel hastalığı olmayan ve anket bilgilerinde eksiklik olmayan toplam 149 öğrenci dahil edildi. Seçilen öğrencilerden dışlama kriterleri nedeniyle çalışma dışı bırakılan 4 öğrenci yerine yedek katılımcı çalışmaya dahil oldu. Katılımcıların yaş ortalaması $21,9 \pm 1,9$ yıl bulundu.

ATBÖ-KF ölçek puanı incelendiğinde ortalama \pm SD $33,1 \pm 9,1$, ortanca değeri 33 (En küçük:14–En büyük:55), 3. çeyrek değeri 39 olarak saptandı. ATBÖ-KF ölçek puanı 3. çeyrek değer üzerinde olan 35 (%23,5) öğrencinin muhtemel bağımlı ya da bağımlı olduğu belirlendi. ATB olan ve olmayan katılımcılar sosyodemografik özellikler (yaş, cinsiyet, okul dönemi, ikamet durumu) ve okul başarısı açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında sıklıklar benzer bulundu ($p > 0,05$). Her iki grubun düzenli spor ve fiziksel egzersiz alışkanlıkları karşılaştırıldığında ise düzenli spor ve fiziksel egzersiz alışkanlığının bağımlı olmayan katılımcılarda % 29,3 oranında daha sık olduğu gözlemlendi ($p = 0,019$). Günlük akıllı telefon kullanma süreleri karşılaştırıldığında bağımlı grupta sürenin anlamlı olarak daha uzun olduğu saptandı ($p = 0,016$) (**Tablo 1**).

Tablo 1: Akıllı telefon bağımlılığı olan ve olmayan katılımcıların sosyodemografik ve genel özelliklerinin karşılaştırılması

		Toplam, n(%) ^a		ATB* durumu, n(%) ^b		p
		Bağımlı değil	Muhtemel bağımlı /Bağımlı	Bağımlı değil	Muhtemel bağımlı /Bağımlı	
Yaş (yıl), ortalama \pm SD**		21,9 \pm 1,9	21,9 \pm 2,0	22,3 \pm 1,7		0,271
Cinsiyet, n(%)	Kız	91 (61,1)	67(73,6)	24(26,4)		0,298
	Erkek	58 (38,9)	47(81,0)	11(19,0)		
Dönem, n(%)	Staj öncesi dönem	59 (33,6)	48(81,4)	11(18,6)		0,225
	Staj dönemi	90 (60,4)	66(73,3)	24(26,7)		
İkamet durumu, n(%)	Allesi ile birlikte	23 (15,4)	15(65,2)	8(34,8)		0,054
	Öğrenci Yurdunda	48 (32,9)	42(85,7)	7(14,3)		
	Öğrenci evinde	49 (32,2)	32(66,7)	16(33,3)		
	Diğer	29 (19,5)	25(86,2)	4(13,8)		
Okul başarı durumu, n(%)	İyi	42 (28,2)	34(81,0)	8(19,0)		0,491
	Orta	99 (66,4)	73(73,7)	26(26,3)		
Düzenli egzersiz/ spor alışkanlığı, n(%)	Kötü	8 (5,4)	7(87,5)	1(12,5)		0,019
	Var	50 (33,6)	44	6		
Sürekli internet bağlantısı, n(%)	Yok	99 (66,4)	70	29		0,848
	Var	135 (90,6)	103(76,3)	32(23,7)		
Akıllı telefon kullanım durumu, n(%)	Yok	14 (9,4)	11(78,6)	3(21,4)		
	Evet	149 (100)				
Akıllı telefona sahip olma süresi (yıl), ortalama \pm SD	Hayır	-				
		7,1 \pm 2,1	6,9 \pm 2,2	7,7 \pm 2,2		0,071
Günlük akıllı telefon kullanım süresi (saat), ortalama \pm SD		4,7 \pm 2,3	4,4 \pm 2,0	5,5 \pm 3,1		0,016
		7,4 \pm 1,2	7,4 \pm 1,1	7,7 \pm 1,3		0,200

^aSütun yüzdesi

^bSatır yüzdesi

*Akıllı telefon bağımlılığı

**Ortalama \pm Standart deviasyon

Akıllı telefon bağımlılığı olan ve olmayan katılımcıların günlük uyku süreleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmazken ($p > 0,05$), uyku vakti gelince huzursuz olma, uyumadan önce beslenme, uykusu gelse de akıllı telefonunu elinden bırakamama, daha çok uyuyabilmek için kahvaltıyı atlama alışkanlıklarının bağımlı katılımcılarda anlamlı olarak daha sık olduğu bulundu (sırasıyla; $p < 0,001$, $p = 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,003$). ATB olan ve olmayan katılımcıların uyku alışkanlıkları açısından karşılaştırılması görülmektedir (**Tablo 2**).

Tablo 2: Akıllı telefon bağımlılığı olan ve olmayan katılımcıların uyku alışkanlıklarının karşılaştırılması

		ATB* durumu, n(%)		p
		Bağımlı değil	Muhtemel bağımlı /Bağımlı	
Günlük uyku süresi	<7 saat	66 (80,5)	16 (19,5)	0,205
	>7 saat	48 (71,6)	19 (28,4)	
Uyku saati gelse de uyumaktan kaçınma	Sıklıkla	37 (68,5)	17 (31,5)	0,083
	Nadiren/ Hiçbir zaman	77 (81,1)	18 (18,9)	
Uyku vakti gelince huzursuz olma	Sıklıkla	22 (55,0)	18 (45,0)	<0,001
	Nadiren/ Hiçbir zaman	92 (84,4)	17 (15,6)	
Uyumadan önce beslenme	Sıklıkla	16 (53,3)	14 (46,7)	0,001
	Nadiren/ Hiçbir zaman	98 (82,4)	21 (17,6)	
Uyumadan önce kafeinli içecek tüketme	Sıklıkla	13 (65,0)	7 (35,0)	0,192
	Nadiren/ Hiçbir zaman	101 (78,3)	28 (21,7)	
Uykusu gelse de akıllı telefonunu elinden bırakamama	Sıklıkla	30 (53,6)	26 (46,4)	<0,001
	Nadiren/ Hiçbir zaman	89 (90,3)	9 (9,7)	
Akıllı telefonu başucunda uyuma	Sıklıkla	79 (73,8)	28 (26,2)	0,218
	Nadiren/ Hiçbir zaman	35 (83,3)	7 (16,7)	
Uykuya dalmakta zorlanma	Sıklıkla	28 (71,8)	11 (28,2)	0,419
	Nadiren/ Hiçbir zaman	86 (78,2)	24 (21,8)	
Daha çok uyuyabilmek için kahvaltıyı atlama	Sıklıkla	31 (62,0)	19 (38,0)	0,003
	Nadiren/ Hiçbir zaman	83 (83,8)	16 (16,2)	

*Akıllı telefon bağımlılığı

Akıllı telefon bağımlılığı olan ve olmayan katılımcıların gündüz uykululuk durumu davranışları karşılaştırıldığında (**Tablo 3**), ödevlerini yaparken uyuya kalma ya da uykulu olma, gün boyunca yorgun ve huysuz olma, sabahları yataktan kalkmakta zorlanma, sabah uyandıktan sonra tekrar uyuya kalma, sabahları uyandırması için birine ihtiyaç duyma, daha fazla uykuya ihtiyacı olduğunu düşünme gibi davranışların bağımlı olan grupta daha sık olduğu saptandı ($p<0,01$).

Tablo 3: Akıllı telefon bağımlılığı olan ve olmayan katılımcıların gündüz uykululuk alışkanlıklarının karşılaştırılması

		ATB* durumu, n(%)		p
		Bağımlı değil	Muhtemel bağımlı /Bağımlı	
Sınıftayken uyuya kalma veya uykulu olma	Sıklıkla	30 (69,8)	13 (30,2)	0,216
	Nadiren/ Hiçbir zaman	84 (79,2)	22 (20,8)	
Ödevlerimi yaparken uyuya kalma ya da uykulu olma	Sıklıkla	13 (48,1)	14 (51,9)	<0,001
	Nadiren/ Hiçbir zaman	101 (82,8)	21 (17,2)	
Gün boyunca yorgun ve huysuz olma	Sıklıkla	16 (53,3)	98 (46,7)	0,001
	Nadiren/ Hiçbir zaman	14 (82,4)	21 (17,6)	
Sabahları yataktan kalkmakta zorlanma	Sıklıkla	67 (67,7)	47 (32,3)	<0,001
	Nadiren/ Hiçbir zaman	32 (94,0)	3 (6,0)	
Sabah uyandıktan sonra tekrar uyuya kalma	Sıklıkla	30 (62,5)	18 (37,5)	0,005
	Nadiren/ Hiçbir zaman	84 (83,2)	17 (16,8)	
Sabahları uyandırması için birine ihtiyaç duyma	Sıklıkla	17	15	<0,001
	Nadiren/ Hiçbir zaman	97	20	
Daha fazla uykuya ihtiyacı olduğunu düşünme	Sıklıkla	69	30	0,006
	Nadiren/ Hiçbir zaman	45	5	

*Akıllı telefon bağımlılığı

TARTIŞMA

Bu çalışma ile tıp fakültesi öğrencileri arasında ATB (bağımlı ya da muhtemel bağımlı) oranı %23,5 olarak saptandı. Türkiye'de yaş ortalaması 20,5 yıl olan 319 üniversitesi öğrencisi ile yapılan bir başka çalışmada ATB ölçek puanı medyan puanın üzerinde olan %39,8 oranında öğrencinin akıllı telefon bağımlısı olduğu bildirilmiştir (6). Dört yüz on dört Çinli üniversite öğrencisi ($19 \pm 2,6$ yıl) arasında yapılan bir çalışmada ise öğrencilerin %13,5'i akıllı telefon bağımlısı olarak tanımlanmıştır (15). Tayland'da

yapılan bir çalışmada ise aşırı akıllı telefon kullanıcılarının oranı %45,8 olarak bulunmuştur (7). Amerika Birleşik Devletleri'nde 200 üniversite öğrencisi arasında yapılan bir çalışmada muhtemel bağımlıların oranı yaklaşık %34 bağımlıların oranı ise %10 olarak bildirilmiştir (16).

Hindistan'da tıp öğrencileri üzerinde yapılan bir prevalans çalışmasında ise ATB sıklığı oldukça yüksek (%46,1) olarak bulunmuştur (17). Bu çalışmalarda bildirilen oranların değişkenliği ATB tespitinde kullanılan metodun değişkenliği ile ilişkili olabilir.

ATB'nin farklı ülkelerde kıyaslanabilir olması için standart ölçeklerle ve metotlarla yapılan prevalans çalışmalarına ihtiyaç vardır. Yine de bu çalışmalar göstermektedir ki genç bireyler arasında ATB oldukça sıktır ve gençler ATB ile ilişkili problemler açısından risk taşımaktadır.

Bu çalışmada ATB sıklığı cinsiyetler arasında benzer bulundu. Akıllı telefonların kullanım amaçları ve internet erişiminin varlığı gibi ATB'nin olası alt bileşenlerinde bireysel farklılıklar olsa da bu farklılığın cinsiyet düzeyinde bağımlılık sıklığını nasıl değiştirdiği konusundaki literatür verileri çelişkilidir. Önceki bazı çalışmalar tarafından bu çalışmaya benzer şekilde cinsiyet ile ATB durumunun değişmediği gösterilse de (4, 18 - 21), kimi çalışmalarda kız öğrencilerde ya da genç kadın bireylerde ATB sıklığının erkeklere göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (22, 23). Literatürde erkeklerde ATB'nin daha sık olduğunu gösteren bir çalışma ise bulunmamaktadır. Bu çalışmada 7 saatten az günlük uyku süresine sahip olma sıklığı ATB olan ve olmayan gruplar arasında benzer bulunurken, uyku vakti gelince huzursuz olma, uyumadan önce beslenme, uykusu gelse de akıllı telefonunu elinden bırakamama, daha çok uyuyabilmek için kahvaltıyı atlama gibi olumsuz uyku alışkanlıklarının ATB olan öğrencilerde daha sık olduğu saptandı.

Önceki bir çalışmada bilgisayar ve akıllı telefon gibi elektronik cihazların gece kullanımına bağlı depresif belirtilerin ortaya çıktığı ve uyku süresinde azalma meydana geldiği saptanmıştır (8).

Üniversite öğrencileri üzerinde yapılan bir çalışmada ATB ile öznel ve global uyku kalitesi arasında anlamlı bir ilişki olduğu, bağımlı grupta uyku kalitesinin bozulduğu bildirilmiştir (6).

Aker ve ark.'larının yaptığı çalışmada ise benzer şekilde ATB'nin insomni ile pozitif yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir (24). Türkiye'de birinci sınıf tıp öğrencileri arasında yapılan bir çalışmada ATB ile uyku düzeninin bozulması arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (25). Yine tıp öğrencileri arasında yapılan bir çalışmada akıllı telefon bağımlılığının uyku kalitesini önemli ölçüde etkilediği ve erkeklerin aşırı akıllı telefon kullanımı nedeniyle özellikle düşük uyku kalitesi açısından daha fazla risk taşıdığı sonucuna varılmıştır (26). Hindistan'da tıp öğrencileri ile yapılan bir başka prevalans çalışmasında ATB'nin katılımcılarda düşük uyku kalitesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (27). Bu çalışmada uyku süresi ile ATB arasında anlamlı bir ilişki bulunmaması tıp fakültesi öğrencilerinin ders çalışma saatlerindeki yoğunluğun da uyku süresini azaltmasına bağlanabilir. Bununla birlikte uyumadan önceki olumsuz uyku alışkanlıklarının bağımlı grupta daha sık olması; akıllı telefon kullanımının uyku süresini azaltmasa bile ideal uyku saatlerinden sapmaya eğilim yaratmasına bağlı olabilir. Bu çalışma ile tıp fakültesi öğrencileri arasında bağımlı ya da muhtemel bağımlı öğrencilerde bağımlı olamayanlara göre gündüz uykululuk problemlerinin (ödevlerini yaparken uyuya kalma ya da uykulu olma, gün boyunca yorgun ve huysuz olma, gibi) daha sık olduğu saptandı. Adolesanlarda yapılan bir çalışmada ATB'nin gündüz uykululuk üzerinde olumsuz etkisi olduğu saptanmıştır (10). Lübnanlı üniversite öğrencileri arasında yapılan bir başka çalışmada öğrencilerin % 35,9'unun gece akıllı telefon kullanımı nedeniyle gündüzleri yorgun hissettikleri, % 38,1'inin uyku kalitesinin düştüğü ve % 35,8'inin akıllı telefon nedeniyle en az bir gece olmak üzere dört saatten az uyuduğu gösterilmiştir (28).

Bu çalışmada ayrıca, ATB sıklığının düzenli spor ve fiziksel egzersiz alışkanlığı olan öğrencilerde bu alışkanlığa sahip olmayan öğrencilere kıyasla daha düşük olduğu bulundu. Literatürde bu ilişkiyi araştıran az sayıda çalışma bulunmakla birlikte sonuçlar bu çalışma ile benzerdir. Kim ve ark. (29) ATB'nin günlük yürüyüşte azalma gibi azalmış fiziksel aktivite ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Lepp ve ark. (30) aşırı cep telefonu kullanımının sedanter yaşamı artırdığını, fiziksel aktivite ve kardiyovasküler kapasiteyi azalttığını bildirmiştir. Haripriya ve ark. (31) akıllı telefonla-

rın riskli kullanıcılarında uyku kalitesi ile birlikte fiziksel aktivitenin de azaldığını saptamıştır. Bu çalışmanın güçlü yönü, akıllı telefon bağımlılığı olan ve olmayan tıp fakültesi öğrencilerinde uyku sorunları sıklığını karşılaştıran bir çalışma olmasıdır.

Çalışmanın kısıtlılıkları; çalışmada ATB standart bir ölçekle test edilirken, birden fazla ölçeğin doldurulması sırasında katılımcı uyumunun azalabileceğinden uyku alışkanlıklarının standart ölçekle test edilmemesi, uyku üzerine etkisi olabilecek diğer ekran temaslarının sorgulanmaması ve tanılanmamış psikopatolojilerin psikiyatrik muayene ile ekarte edilmemiş olmasıdır. Günümüzde akıllı telefon kullanımı sıklığının artmasıyla birlikte farklı yaş grupları ve farklı topluluklarda ATB sıklığı da artış göstermektedir. Bu çalışmada her dört tıp fakültesi öğrencisinden birinde ATB olduğu ve ATB olan öğrencilerde uyku sorunları sıklığının ATB olmayan öğrencilere göre daha yüksek olduğu saptandı.

Akıllı telefon bağımlılığı prevalansını, ATB'nin uyku problemleri ile ilişkisini ve ATB gelişimine neden olan risk faktörlerini araştıran yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Matar Boumosleh J, Jaalouk D. Depression, anxiety, and smartphone addiction in university students- A cross sectional study. PLoS One. 2017;12(8):e0182239.
2. Lachmann B, Sindermann C, Sariyska RY, et al. The Role of Empathy and Life Satisfaction in Internet and Smartphone Use Disorder. Front Psychol. 2018;9:398.
3. Kumcagiz H, Gündüz Y. Relationship between Psychological Well-Being and Smartphone Addiction of University Students. Int J High Educ. 2016; 5(4):144-56.
4. Jo H, Na E, Kim D. The relationship between smartphone addiction predisposition and impulsivity among Korean smartphone users. Addict Res Theory. 2018; (26):77-84.
5. Aktürk Ü, Budak F, Gültekin A, Özdemir A. Comparison of smartphone addiction and loneliness in high school and university students. Perspect Psychiatr Care. 2018;54(4):564-70.
6. Demirci K, Akgönül M, Akpınar A. Relationship of smartphone use severity with sleep quality, depression, and anxiety in university students. J Behav Addict. 2015;4(2):85-92.
7. Tangmunkongvorakul A, Musumari PM, Thongpibul K, et al. Association of excessive smartphone use with psychological well-being among university students in Chiang Mai, Thailand. PLoS One. 2019;14(1):e0210294.

8. Lemola S, Perkinson-Gloor N, Brand S, Dewald-Kaufmann JF, Grob A. Adolescents' electronic media use at night, sleep disturbance, and depressive symptoms in the smartphone age. *J Youth Adolesc.* 2015;44(2):405-18.
9. Choi K, Son H, Park M et al. Internet overuse and excessive daytime sleepiness in adolescents. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2009; 63(4): 455-62.
10. Chung JE, Choi SA, Kim KT, et al. Smartphone addiction risk and daytime sleepiness in Korean adolescents. *J Paediatr Child Health.* 2018;54(7):800-6.
11. Ekinci Ö, Çelik T, Savaş N, Toros F. Association Between Internet Use and Sleep Problems in Adolescents. *Noro Psikiyatr Ars.* 2014;51(2):122-8.
12. Kwon M, Kim DJ, Cho H, Yang S. The smartphone addiction scale: development and validation of a short version for adolescents. *PloS One.* 2013; 8:e83558.
13. Günüş S, Kayri M. The profile of internet dependency in turkey and development of internet addiction scale: study of validity & reliability. *HU Journal of Education.* 2010; 39:220-3.
14. Noyan CO, Darçın EA, Nurmedov S, Yılmaz O, Dilbaz N. Akıllı telefon bağımlılığı ölçeğinin kısa formunun üniversite öğrencilerinde Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Anadolu Psikiyatri Derg.* 2015; 16 (1): 73-81.
15. Bian M, Leung L. Linking Loneliness, Shyness, Smartphone Addiction Symptoms, and Patterns of Smartphone Use to Social Capital. *SocSciComputRev.* 2015;33(1):61-79.
16. Hope D. NBCNews. [Online]. 2010 <http://www.nbcnews.com/id/35768107/#.V8bAQyh97NM>. [Erişim tarihi: 19.05.2020].
17. Dharmadhikari SP, Harshe SD, Bhide PP. Prevalence and Correlates of Excessive Smartphone Use among Medical Students: A Cross-sectional Study. *Indian J Psychol Med.* 2019; 41(6): 549-55.
18. Konan N, Durmuş E, Ağıroğlu Bakır A, Türkoğlu D. The Relationship between Smartphone Addiction and Perceived Social Support of University Students. *lojes.* 2018; 10(5):244-59.
19. Kuyucu M. Use of smart phone and problematic of smart phone addiction in young people: "Smart phone (colic)" university youth. *GMJ-TR.* 2017; 7(14): 328-59.
20. Lee SJ, Kim B, Choi TK, Lee SH, Yook KH. Associations between smartphone addiction proneness and psychopathology. *J Korean Soc Biol Psychiatry.* 2014;21(4):161-7.
21. Wu AM, Cheung VI, Ku L, Hung EP. Psychological risk factors of addiction to social networking sites among Chinese smartphone users. *J Behav Addict.* 2013;2(3):160-6.
22. Kim Y, Jeong JE, Cho H, et al. Personality factors predicting smartphone addiction predisposition: behavioral inhibition and activation systems, impulsivity, and self-control. *PloS ONE.* 2016; 11:e0159788.
23. Haug S, Castro RP, Kwon M, Filler A, Kowatsch T, Schaub MP. Smartphone use and smartphone addiction among young people in Switzerland. *J Behav Addict.* 2015;4(4):299-307.
24. Aker S, Şahin MK, Sezgin S, Oğuz G. Psychosocial Factors Affecting Smartphone Addiction in University Students. *J Addict Nurs.* 2017; 28(4):215-9.
25. Yıldırım S, Kolcu G, Başaran Ö, Tamam İ. Smart Phone Addiction And Related Factors In First Class Students Of A University Faculty Of Medicine. *Med J SDU.* 2019; 26(4): 396-407.
26. Kurugodiyavar MD, Sushma HR, Godbole M, Nekar MS. Impact of smartphone use on quality of sleep among medical students. *Int J Community Med Public Health.* 2018;5(1):101-9.
27. Kumar VA, Chandrasekaran V, Brahadeeswari H. Prevalence of smartphone addiction and its effects on sleep quality: A cross-sectional study among medical students. *Ind Psychiatry J.* 2019; 28(1): 82-5.
28. Boumosleh JM, Jaalouk D, Depression, anxiety, and smartphone addiction in university students- A cross sectional study. *PLoS One.* 2017; 12(8): e0182239.
29. Kim SE, Kim JW, Jee YS. Relationship between smartphone addiction and physical activity in chinese international students in Korea. *J Behav Addict.* 2015; 4(3):200-5.
30. Lepp A, Barkley JE, Sanders GJ, Rebold M, Gates P. The relationship between cell phone use, physical and sedentary activity, and cardiorespiratory fitness in a sample of U.S. college students. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2013;10:79.
31. Haripriya S, Samuel S, Megha M. Correlation between Smartphone Addiction, Sleep Quality and Physical Activity among Young Adults. *J Clin Diagnostic Res.* 2019;13(10):5-9.

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK HEMATOLOJİ BİLİM DALI'NA 2016 - 2018 YILLARI ARASINDA BAŞVURAN ANEMİLİ HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

RETROSPECTIVE EVALUATION OF PATIENTS DIAGNOSED WITH ANEMIA AT THE DEPARTMENT OF PEDIATRIC HEMATOLOGY IN AFYONKARAHİSAR HEALTH SCIENCES UNIVERSITY BETWEEN 2016-2018

Mehmet Fatih YÜCEL, İbrahim EKER, Özge VURAL

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Anemi, dünya çapında yaygın bir halk sağlığı sorunudur. Yaş ve cinsiyete göre belirlenmiş olan hemoglobin veya hematokrit değerinin 2 standart sapma veya daha fazla azalmış olduğu durum anemi olarak tanımlanmaktadır. Çocuklarda en sık görülen anemi türü demir eksikliği anemisi'dir. Çalışmanın amacı, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Hematoloji Polikliniği'ne 2 yıl içerisinde başvuran ve anemi tanısı koyulan hastaların klinik özelliklerini, laboratuvar bulgularını ve tedavi süreçlerini değerlendirerek bölgemizde görev yapan hekimlere anemi bulguları saptanan hastaların takip ve tedavisi konusunda yardımcı olmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışmaya Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'na 2016 - 2018 yılları arasında başvuran anemili hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların epidemiyolojik ve demografik özellikleri, klinik özellikleri, laboratuvar özellikleri ve tedavi süreçleri retrospektif olarak değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışma grubu 153 kişiden oluşmakta olup, 91'i (%59,5) kız, 62'si (%40,5) erkek, yaş ortalamaları $6,7 \pm 5,5$ yıl idi. Çalışma grubunu oluşturan hastaların %52,3'ünde nutrisyonel anemi, %20,9'unda hemoglobinopati, %7,2'sinde enfeksiyon nedenli anemi ve %6,5'inde malignite nedenli anemi olduğu bulundu. Nutrisyonel anemisi olan hastalar ayrıca incelendiğinde, en sık neden izole demir eksikliği olarak bulundu.

SONUÇ: Demir eksikliği anemisi günümüzde de özellikle çocuk yaş grubunda sık görülmeye devam etmektedir. Demirden zengin gıda alımında yetersizlik demir eksikliği anemisinin önemli nedenlerinden biri olarak görülmektedir. Bu nedenle, ailelere bebeklik ve çocukluk döneminde beslenme alışkanlıklarının demir eksikliğini önleyecek tarzda geliştirmesi yönünde telkinlerde bulunmak ve bilgi vermek demir eksikliği anemisi prevalansını azaltmak açısından önemlidir. Anemi saptanan çocuk hastalarda bulunduğumuz bölgede talasemi taşıyıcılığının da sıklığının yüksek olduğunu bilmek Aile hekimleri ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanları için gereksiz demir tedavisi kullanımından kaçınmak için de yol gösterici olacaktır.

ANAHTAR KELİMELER: Anemi, Talasemi, Demir eksikliği anemisi

ABSTRACT

OBJECTIVE: Anemia is a common public health problem worldwide. Anemia is defined as decrease of 2 standard deviations or more on the hemoglobin or hematocrit values determined by age and gender. The most common type of anemia in children is iron deficiency anemia. The aim of the study is to evaluate the clinical characteristics, laboratory findings and treatment processes of patients diagnosed with anemia in the Pediatric Hematology Department of Afyonkarahisar Health Sciences University, and to inform the physicians working in our region about the follow-up and treatment of patients diagnosed with anemia.

MATERIAL AND METHODS: Patients with anemia who applied to the Department of Pediatric Hematology in Afyonkarahisar Health Sciences University, Faculty of Medicine between 2016 and 2018 years were included in the study. Epidemiological, demographic, clinical and laboratory characteristics and treatment processes of the patients were evaluated retrospectively.

RESULTS: The study group consisted of 153 patients, 91 (59.5%) of them were girls, 62 (40.5%) were boys, the mean age was 6.7 ± 5.5 years. It was found that 52.3% of the patients in the study group had nutritional anemia, 20.9% had hemoglobinopathy, 7.2% had anemia due to infection and 6.5% had anemia due to malignancy. When the patients with nutritional anemia were examined, the most common reason of nutritional anemia was isolated iron deficiency.

CONCLUSIONS: Iron deficiency anemia continues to be common, especially in the pediatric patients. Insufficiency in iron-rich food intake is seen as one of the important causes of iron deficiency anemia. Therefore, it is important to advise and inform families to improve their nutritional habits in infancy and childhood in a manner that will prevent iron deficiency, in order to reduce the prevalence of iron deficiency anemia. In this study we found that the frequency of thalassemia trait is also high in our region in pediatric patients with anemia. These results are important for family physicians and pediatricians in order to prevent unnecessary iron therapy use.

KEYWORDS: Anemia, Thalassemia, Iron deficiency anemia

Geliş Tarihi / Received: 03.08.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 26.05.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm.Dr. Mehmet Fatih YÜCEL

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

E-mail: drfmyucel@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-3269-3425, 0000-0002-1880-546X, 0000-0001-7523-7553

GİRİŞ

Anemi, dünya çapında yaygın bir halk sağlığı sorunudur (1). Yaş ve cinsiyete göre belirlenmiş olan hemoglobin veya hematokrit değerinin 2 standart sapma veya daha fazla azalmış olduğu durum anemi olarak tanımlanmaktadır. Çocuklarda en sık görülen anemi türü demir eksikliği anemisi (DEA). Aneminin nedenleri yaşlara göre farklılık gösterir. Yenidoğanlarda ve küçük bebeklerde en sık immün hemolitik hastalık, enfeksiyon ve kalıtsal bozukluklar görülür. Daha büyük çocuklarda ise, özellikle demir eksikliği anemisi (diyet veya kan kaybından dolayı) daha olasıdır. Etiyolojide çeşitli faktörler suçlansa da ülkemizde ve gelişmekte olan ülkelerde en önemli neden demir alımındaki eksikliklerdir (2). DEA'nın başarılı tedavisi, hemoglobin konsantrasyonunu normale döndürmek ve demir depolarını yenilemeyi amaçlar. Demir replasman tedavisinin yanında etiyojinin tanınması ve düzeltilmesi kritiktir. Tedavi başarısızlığı en yaygın nedenleri, ilaca uyumsuzluk, gastrointestinal yan etkilerdir (3). DEA tedavisi için birçok oral demir preparatları (çoğu reçetesiz takviyeler) mevcuttur. Farklı demir preparatlarının biyoyararlanımları, hastanın klinik prezentasyonunun etkisi birçok çalışma tarafından irdelenmiştir (4). Tedaviye devam etmenin oldukça az olduğu, gastrointestinal yan etkilerinin sık olması, uzun süre tedavi gerektirebilmesi ve tedavi maliyetlerinin oldukça yüksek olması araştırmacıları hangi tedavinin daha etkin olduğunu bulmaya itmiştir. Çalışmanın amacı, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Hematoloji Polikliniği'ne 2 yıl içerisinde başvuran ve anemi tanısı koyulan hastaların klinik özelliklerini, laboratuvar bulgularını ve tedavi süreçlerini değerlendirerek bölgemizde görev yapan hekimlere anemi bulguları saptanan hastaların takip ve tedavisi konusunda yardımcı olmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada; Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'na 2016 - 2018 yılları arasında başvuran anemili hastalar çalışmaya dahil edilerek, anemi saptanmayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların epidemiyolojik ve

demografik özellikleri, klinik özellikleri, laboratuvar özellikleri ve tedavi süreçleri incelenerek kayıt altına alınarak, SPSS veri tabanına aktararak, tanımlayıcı istatistiksel analizler yapılarak sonuçların değerlendirildiği retrospektif bir kayıt araştırmasıdır. Çalışma grubundaki anemi hastalarından DEA saptanan hastalarda uygulanan oral demir tedavisi temel alınarak iki gruba ayrılmıştır. 1.grup: DEA tanısı almış ve iki değerlikli demir (Fe^{+2}) tedavisi almış hastalar, 2.grup: DEA tanısı almış ve üç değerlikli demir (Fe^{+3}) tedavisi almış hastalar. Hastaların tıbbi kayıtları incelenerek yaş, cinsiyet, demir parametreleri, ek hastalıkları kaydedildi. Başvuru anında, hemoglobin (Hb) veya hematokrit değeri -2 SD altında olan vakalar anemi var olarak kabul edilmiştir. Beş yaşına kadar olan çocuklarda serum ferritin düzeyinin <12 mikrogram/L olması veya beş yaş ve üstü bireylerde ferritin düzeyinin <15 mikrogram/L olması demir eksikliği olarak kabul edilmiştir.

Etik Kurul

Bu çalışma için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (18.01.2019 -2019/34).

İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler, bilgisayar ortamında IBM SPSS versiyon 15 (IBM, Newyork, United States) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı verilerin değerlendirilmesinde sayı, yüzde, ortalama, standart sapma (SD), ortanca, minimum (min.) ve maksimum (max.) değerleri kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiş ve normal dağılımın sağlanmadığı görülmüştür. Gruplarda sıklıkların karşılaştırılmasında Ki-Kare testi, ortancaların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p<0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubu 153 kişiden oluşmakta olup, 91'i (%59,5) kız, 62'si (%40,5) erkek, yaş ortalamaları $6,7\pm 5,5$ yıl idi. Çalışma grubunun %46,4'ü 5 yaşın üstünde, %38,6'sı 1-5 yaş arasında ve %15,0'ı 1 yaşın altında bulundu. Çalışma grubunun cinsiyete ve yaş gruplarına göre dağılımı gösterilmektedir (**Tablo 1**).

Tablo 1: Çalışma grubunun cinsiyete ve yaş gruplarına göre dağılımı

	n (%)
Cinsiyet	
Erkek	62 (40.5)
Kadın	91 (59.5)
Yaş grubu	
1 yaşın altında	23 (15.0)
1-5 yaş arasında	59 (38.6)
5 yaşın üstünde	71 (46.4)
Toplam	153 (100)

Çalışma grubunu oluşturan hastaların %52,3'ünde nutrisyonel anemi, %20,9'unda hemoglobinopati, %7,2'sinde enfeksiyon nedenli anemi ve %6,5'inde malignite nedenli anemi olduğu bulundu. Çalışma grubunun, anemi nedenlerine göre aldıkları tanılarının dağılımı gösterilmiştir (**Tablo 2**).

Tablo 2: Çalışma grubunun, anemi nedenlerine göre aldıkları tanılarının dağılımı

Tanı	n (%)
Nutrisyonel anemi	80 (52.3)
Hemoglobinopati	32 (20.9)
Enfeksiyon	11 (7.2)
Malignite	10 (6.5)
Hemolitik anemi	6 (3.9)
Kronik hastalık	6 (3.9)
Kemik iliği yetmezliği	4 (2.6)
İatrojenik [*]	4 (2.6)
Toplam	153 (100)

Nutrisyonel anemisi olan hastalar ayrıca incelendiğinde, demir eksikliği anemisi ve vitamin B12 eksikliği görülmüştür. Çalışma grubunda nutrisyonel anemisi olanlarda nedenlerin sıklığı gösterilmiştir (**Tablo 3**).

Tablo 3: Çalışma grubunda nutrisyonel anemisi olanlarda nedenlerin sıklığı

Tanılar	n (%)
Fe eksikliği	52 (65)
Fe ve D vitamini eksikliği	12 (15.0)
Fe ve B12 eksikliği	2 (2.5)
Diğer[*]	14 (17.5)
Toplam	80 (100.0)

Hastalar çeşitli şikayetlerle başvuruları sonrası tanı almaktadır. Çalışma grubunun başvuru şikayetlerine göre dağılımı gösterilmiştir (**Tablo 4**).

Tablo 4: Çalışma grubunun başvuru şikayetlerine göre dağılımı

Başvuru Şikayeti	n (%)
Ateş yükseliği	16 (10.5)
Sarılık	12 (7.8)
Menoraji	12 (7.8)
Halsizlik ve yorgunluk	14 (9.2)
Kilo alamama	9 (5.9)
Çarpıntı	8 (5.2)
Lenfadenopati	7 (4.6)
Kusma	6 (3.9)
İştahsızlık	6 (3.9)
Döküntü	5 (3.3)
Terleme	5 (3.3)
Senkop	4 (2.6)
Solukluk	4 (2.6)
Diğer	8 (5.4)

Çalışma grubunu oluşturan hastalarda en sık görülen fizik muayene bulgusu, %11,1 ile konjonktivada solukluk idi. Bunun yanında hastaların %8'inde ikter, %4,6'sında lenfadenit, %4,6'sında üfürüm, %3,9'unda kilo azlığı, %2,6'sında boy kısalığı, %2'sinde splenomegali, %1,3'ünde taşikardi, %0,7'sinde peteşi, %0,7'sinde cafe au late lekeleri, %2,1'sinde parmak ucunda soyulma, %1,4'sinde anal fissür, %0,7'sinde oral moniliazis olduğu saptandı. Çalışma grubunda, anemide azalan kan hücresi türünün sayısına göre inceleme yapıldığında, hastaların 135'inde (%88,2) izole Hb düşüklüğü gözlenirken, 14'ünde (%9,2) bisitopeni, 4'ünde (%2,6) pansitopeni olduğu saptandı. Çalışma grubunda, bisitopenisi olan hastaların %64,3'ünde (9 hasta) trombosit ve hemoglobin düşüklüğü birlikte görülürken, %35,7'sinde (5 hasta) beyaz küre ve hemoglobin düşüklüğünün birlikte olduğu saptandı. Çalışma grubundaki hastalar, anemi etiolojisi ile ilgili incelendiğinde en sık neden demir içeren gıdaların yetersiz tüketilmesi olarak belirlendi. Çalışma grubunun anemi etiolojisi ile ilgili tanılarının dağılımı gösterilmiştir (**Tablo 5**).

Tablo 5: Çalışma grubunun anemi etiolojisi ile ilgili tanılarının dağılımı

Tanı	n (%)
Demir içeren gıdaların yetersiz alımı	29 (18.9)
Talasemi	25 (16.3)
Enfeksiyona sekonder	11 (7.2)
İnek sütünün fazla tüketilmesi	9 (5.9)
Hereditör sferositoz	5 (3.3)
İnek sütü protein allerjisi	4 (2.6)
ALL	3 (2.0)
İTP	2 (1.3)
Nöroblastom	2 (1.3)
Fizyolojik anemi	2 (1.3)
Diğer[*]	20 (14)

^{*}Diğer: Fankoni Aplastik Anemisi, G6DH eksikliği, ABO Uyumsuzluğuna Bağlı Hemolitik Anemi, VWF Eksikliği, Burkitt Lenfoma, Miyelodisplastik Sendrom, Orak Hücreli Anemi, Sistemik Lupus Eritematozus, polimenez

Çalışma grubundaki hastaların %28,8'i (44), daha önce anemi nedeniyle herhangi bir demir tedavisi almıştı. Hastaların %27,7'sinde demir tedavisine rağmen DEA'nın düzelmediği görüldü. Çalışma grubunda, demir tedavisi sonrası anemide düzelme olmamasının nedenleri arasında demir preparatı kullanımına uyumsuzluk 8 hastada (%44,4), sağlıksız beslenme 5 hastada (%27,8) ve enfeksiyonlar 5 hastada (%27,8) görülmüştür.

TARTIŞMA

Demir eksikliği anemisi dünya çapında en yaygın görülen nutrisyonel anemilerdendir. DEA'nın başarılı tedavisi, kan parametrelerini normale döndürmeyi ve demir depolarını yeterli seviyeye getirmeyi amaçlar. Anemi sıklığı ülkeler, yaş grupları ve yapılan çalışmalara göre

değişkenlik göstermektedir. Gür ve ark. İstanbul'da yalnızca okul çocuklarında yaptıkları tarama çalışmalarında %27,6 sıklığında olduğunu bildirmişlerdir (5). Şanlıurfa'da yürütülen bir çalışmada ise anemi sıklığının %5 ile %7,8 arasında değiştiği gözlemlenmiştir (6). Çetinkaya ve ark. İstanbul'da yaptıkları çalışmada hastanede yatış yapılmış 3117 çocuğun %61,6'sında demir eksikliği anemisinin tespit edildiği bildirilmiştir (7). Malatya'da yapılan bir başka çalışmada ise anemi sıklığının %12,9 olduğu tespit edilmiştir (8). Bizim çalışmamızda anemilerinin etiolojisinde %18,9 (29 hasta) ile demirden zengin gıda alımı yetersizliği ve ardından %16,3 (25 hasta) ile talasemi hastası ve taşıyıcısı görülmektedir.

Bu 25 hastadan 9'u (%36) talasemi majör, 16'sı (%64) talasemi taşıyıcısı idi. Talasemi taşıyıcılığının yüksek oranda belirlenmesi; dış merkez hastanelerden talasemi öntanısı ile ileri tetkik yapılamadığı için hastanemizin 3. basamak bölge hastanesi olup çocuk hematoloji polikliniğine yönlendirilmiş olması, bölgemizde akraba evliliklerinin fazla olması, talasemili hastaların kardeşlerinin de talasemi yönünden araştırılması nedeniyle talasemi taşıyıcı ve hastalarının oranını yüksek buldu. Ülkemiz, dünyada talasemi taşıyıcılığının ve hastalığının sık görüldüğü bölgede yer almaktadır. Özellikle Akdeniz bölgesi, Ege ve Marmara bölgelerinde beta talasemi taşıyıcılığı ve diğer hemoglobinopatilerin yoğunluğu daha fazladır (9).

Ülke genelinde beta-talasemi sıklığı %2,1 iken, güney sahil bölgelerinde %4,3, alfa-talasemi sıklığı %0,25-%7,5 (güney sahilinde) sıklıkta, anormal hemoglobinlerden Hb S ülke genelinde %0,3 sıklıkta iken güney sahil bölgelerinde %10 sıklıkta bulunmuştur. Son on yılda yapılan önleme programları ile hemoglobinopatili hasta bebek doğumu yüzde doksan azalmıştır. Kaya ve ark.'ları Gaziantep'te yaptıkları çalışmada % 1,7 oranında talasemi taşıyıcısı olan anemili hasta tespit etmişti (10).

Beta talasemi prevalansı Akdeniz ülkeleri, Orta Doğu, Asya, Güneydoğu Çin, Uzak Doğu ülkeleri yanı sıra Kuzey Afrika kıyıları ve Güney Amerika'da yüksektir. En yüksek taşıyıcı sıklığı Kıbrıs (%14), Sardunya (%10,3) ve Güneydoğu Asya'da rapor edilmiştir. Tüm dünya nüfusunun %1,5'i dolayında beta talasemi taşıyıcılığı olduğu tah-

min edilmektedir (11). Talasemi saptanması için evlilik öncesi tarama programları yapılmalı, toplum talasemi hakkında eğitilmeli ve bilgilendirilmelidir.

Pektaş ve ark. Aydın ilinde yaptıkları çalışmada demir eksikliği anemisi sıklığını %38,7 olarak tespit ederken, B12 eksikliği anemisi sıklığını %9,1 olarak tespit etmişlerdir (12). Ocak ve ark.'larının Şişli Etfal Hastanesi'nde yürüttükleri çalışmada 74 hastanın %81,1'inde demir eksikliği anemisi saptandı. Ayrıca hastaların %13,5'inde B12 eksikliği anemisi tespit edilirken, %1,1 oranında folik asit eksikliği görüldüğü bildirilmiştir (13).

Bizim çalışmamızda nutrisyonel anemisi olan hastalar ayrıca incelendiğinde, %63,7 ile en sık izole demir eksikliği, %36,3 oranda demir eksikliği ile beraber diğer nutrisyonel eksiklikler bulundu. (%15,0'unda demir ve D vitamini eksikliği, %2,5'inde demir ve B12 eksikliği olduğu bulundu). Anemi tanısında çeşitli klinik semptomların yol gösterici özelliği olsa da genel olarak tanıda hemogram parametrelerinin kullanılması rutin hale gelmiştir. Literatürden bildirilen sonuçlara baktığımızda anemilerde genellikle uzun döneme yayılmış klinik prezentasyon görüldüğünden tanının genellikle geciktiği görülmektedir. Solukluk belirtisi deri pigmentasyonundaki varyasyonlardan ötürü fark edilmesi güç bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunun yanında konjonktivadaki, dildeki, avuç içi ve ayak tabanındaki solukluğun tanıya yardımcı olduğu bazı araştırmacılar tarafından ortaya konulmuştur. Chalco ve ark. tarafından yapılan meta analiz çalışmasında hemoglobin değeri 11 gr/dl'nin altına düştüğünde avuç içi solukluğunun 4,3 kat arttığı, konjonktivadaki solukluğun 3,7 kat arttığı, ayak tabanı solukluğunun 3,4 kat arttığı görülmüştür (14). Kalantri ve ark.'larının 390 hastayla yaptıkları çalışmada hemoglobin değerinin 7'nin altına düşmesiyle dilde belirgin solukluğun 9,9 kat arttığı gösterilmiştir (15). Bizim çalışmamızda en sık saptanan fizik muayene bulgusu, konjonktivada solukluk (%11,1) idi. Talasemisi olan çocuklarda dismorfik özellikler görülebileceği gibi sendromik anemilerde sendroma ait bulgular da görülebilmektedir (16). Bizim çalışmamızda, en sık başvuru şikayetleri, ateş yüksekliği (%10,5), sarılık (%7,8), menoraji (%7,8) olarak saptandı. Demir eksikliği

anemisi, interlökin-2 (IL-2) ve interlökin-6 (IL-6) üretimi başta olmak üzere lenfosit fonksiyonu üzerindeki etkileri ile enfeksiyona yatkınlığı arttırmaktadır. Bu nedenle demir eksikliği anemisi olan çocukların ateş yüksekliği yani enfeksiyon şikayeti ile hastaneye başvurusu sonrasında demir eksikliği anemisi tanısı koyulmuş olabilir. Hastaların %7,2'sinde halsizlik, %5,9'unda kilo alamama, %5,2'sinde çarpıntı, %4,6'sında lenfadenopati, %3,9'unda kusma, %3,9'unda iştahsızlık, %3,3'ünde döküntü, %3,3'ünde terleme, %2,6'sında senkop, %2,6'sında solukluk, %2'sinde yorgunluk, %0,7'sinde pika, %1,4'sinde göğüs ağrısı olduğu bulundu.

Demir eksikliği anemisi olan çocuklarda fizik muayenede belirgin bulgular olmayabilir. Demir eksikliği anemisinde semptomlar genellikle yavaş gelişir. Hafif demir eksikliğinde çocuklar genellikle asemptomatiktir ancak tarama ve başka amaçlarla yapılan hematolojik incelemelerle ortaya çıkarılır. Ağır vakalarda deri ve mukozalar soluktur. Kronik dönemde solukluk (konjonktiva, avuç içi, tırnak yatakları), yorgunluk, sinirlilik, glossit, sistolik üfürüm, büyüme gecikmesi, sık enfeksiyon geçirilmesi, mavi sklera, baş ağrısı, baş dönmesi, kulak çınlaması, kulakta dolgunluk, uğultu beklenirken, akut anemi durumunda, sarılık, takipne, taşikardi, splenomegali, hematüri, ve konjestif kalp yetmezliği gibi klinik bulgular ortaya çıkabilmektedir. Konjonktiva, avuç içi ve tırnak yatağındaki solukluk orta-şiddetli aneminin belirtileridir.

Çalışma grubunda en sık saptanan fizik muayene bulgusu, konjonktivada solukluk (%11,1) idi. Bunun yanında hastalarda sıklık sırasına göre sarılık, lenfadenit, üfürüm, kilo azlığı, boy kısalığı, splenomegali, taşikardi, peteşi, cafe au late lekeleri, parmak ucunda soyulma, anal fissür, pamukçuk da saptandı.

Çalışmanın yapıldığı yer hematoloji polikliniği olduğu için, daha çok anemisi ilerlemiş hastaların çalışma grubunu oluşturması en sık bulunan bulgunun solukluk olmasının nedenlerinden biri olabilir. Daha önce çeşitli sürelerde oral demir preparatı kullanmış ancak düzelme sağlanmamış hastalarda gastrointestinal sistem hastalıkları özellikle çölyak ve inflamatuvar barsak hastalıkları akla gelmelidir.

İdeal olarak anemi gelişmeden önce yeterli demir desteğini sağlamak, bebeklik döneminde ve çocukluk döneminde demir eksikliği anemisi kaynaklanan sistemik nörolojik ve gelişimsel bozuklukları önleyebilir (17). Uzun zamandan beri oral demir alımı sıklıkla birinci basamak tedavi olarak kullanılır, ancak demir sülfat (Fe^{+2}) gibi demir tuzları hastalarda bulantı, kusma, kabızlık ve ishal gibi gastrointestinal yan etkilerin görülme sıklığını artırır. Hastalarda oluşan bu olumsuz yan etkileri azaltmak için demir hidroksit polimaltoz kompleksi gibi ferrik (Fe^{+3}) demir formuna dayanan polinükleer preparatlar geliştirilmiştir. Daha önce yapılan bazı araştırmalar, Fe^{+3} preparatlarının demir eksikliği anemisi olan çocukların Hb seviyelerinde önemli bir artış sağladığını göstermiştir. Fe^{+3} formundaki bu ilaçların demir biyoyararlanımı demir sülfatla benzerdir, ancak daha kontrollü demir emilimini sağlayan kararlı bir yapıya sahiptir. Son zamanlarda yapılan bir meta-analiz, demir eksikliği anemisi olan ve üstün tolere edilebilirliği olan erişkin hastalarda demir sülfatın Hb seviyelerinde benzer gelişmeler sağladığını doğrulamıştır (18). Çocuklarda da Fe^{+2} ve Fe^{+3} 'ün tedavi etkinliği açısından benzer olduğunu gösteren araştırmalar vardır.

Gürel ve ark. yaptıkları araştırmaya göre oral Fe^{+2} ve Fe^{+3} preparatları DEA olan 50 çocuğa verilmiş ve tedavi sonrası transferrin satürasyonu ve serum demir değerleri Fe^{+2} kullanılan grupta daha yüksek bulunmuştur (19). Malhotra ve ark. yaptıkları araştırmada Fe^{+2} ve Fe^{+3} kompleksi preparatlarının emilim kinetikleri incelenmiş ve Fe^{+2} biyoyararlanımının daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir (20). Arabacı ve ark. yaptıkları araştırmada, demir eksikliği anemisi olan 81 çocuk üç gruba ayrılmış ve birinci gruba Fe^{+2} , ikinci gruba Fe^{+3} ve üçüncü gruba Fe^{+2} ve çinko (Zn) tedavisi 12 hafta süreyle uygulanmıştır. Sonrasında Fe^{+2} tedavisi alan hastaların Hb değerlerinin, Fe^{+3} alan hastalarinkine göre daha yüksek ve diğer grupların sonuçlarının benzer bulunduğu bildirilmiştir (21). Bizim çalışmamızda daha önce anemi nedeniyle demir tedavisi alan hastalarda literatürden farklı olarak kullanılan demir preparatına göre tedaviye yanıt açısından anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuç hasta sayısının az olmasına ve tedaviye uyumsuzluğa

bağlandı. Daha çok sayıda hastayla değerlendirilmesi gerektiğini düşünülmektedir. Araştırmanın retrospektif olarak kayıtlı verileri tarama araştırması olarak planlanması çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Prospektif ve deneysel tipte bir araştırma yapılması araştırmacının, nedensellik açısından daha güçlü sonuçlara ulaşmasını sağlayabilirdi. İkinci kısıtlılığımız, daha önce demir tedavisi alan hastaların incelediğimiz hastaların dosyalarında ilaç yan etkileriyle ilgili ayrıntılı bilgilerin yer almamış olmasıdır. Her iki ilaç grubunu kullanan çocuklarda yan etki profillerinin ayrıntılı analizleri, Fe⁺² preparatlarında beklenen daha fazla yan etkinin olup olmadığını gösterebilirdi.

Sonuç olarak demir eksikliği anemisi günümüzde de özellikle çocuk yaş grubunda sık görülmeye devam etmektedir. Demirden zengin gıda alımında yetersizlik demir eksikliği anemisinin önemli nedenlerinden biri olarak görülmektedir. Bu nedenle, ailelere bebeklik ve çocukluk döneminde beslenme alışkanlıklarının demir eksikliğini önleyecek tarzda geliştirmesi yönünde telkinlerde bulunmak ve bilgi vermek demir eksikliği anemisi prevalansını azaltmak açısından önemlidir. Anemi saptanan çocuk hastalarda bulunduğumuz bölgede talasemi taşıyıcılığının da sıklığının yüksek olduğunu bilmek Aile hekimleri ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanları için de yol gösterici olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Suchdev PS, Namaste SM, Aaron GJ, et al. Overview of the biomarkers reflecting inflammation and nutritional determinants of anemia (BRINDA) project. *Advances in Nutrition*. 2016;7(2):349-56.
2. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric* (4. baskı) Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul. 2002; 18:1203-8.
3. Powers JM, Daniel CL, McCavit TL, et al. Deficiencies in the management of iron deficiency anemia during childhood. *Pediatric Blood & Cancer*. 2016;63(4):743-5.
4. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *The New England Journal of Medicine*. 2015;372(19):1832-43.
5. Gür E, Yıldız I, Celkan T, et al. Prevalence of anemia and the risk factors among schoolchildren in Istanbul. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2005;51(6):346-50.
6. Koc A, Kösecik M, Vural H, et al. The frequency and etiology of anemia among children 6-16 years of age in the southeast region of Turkey. *Turkish Journal of Pediatrics*. 2000;42(2):91-5.

7. Cetinkaya F, Yildirmak Y, Kutluk G. Severe iron-deficiency anemia among hospitalized young children in an urban hospital. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2005;22(1):77-81.
8. Kaya M, Pehlivan E, Aydoğdu I, et al. Iron deficiency anaemia among students of Two primary schools at different socioeconomic conditions in Malatya, Turkey. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2006;13(4):237-42.
9. Canatan D. Türkiye’de hemoglobinopatilerin epidemiyolojisi. *Hematolog*. 2014; 4:11-22.
10. Zühre K, Gürsel T, Bozkurt R, et al. Çocuklarda anemi sikliği ve enfeksiyon anemi ilişkisi. *Ege Tıp Dergisi*. 2007;46(1):37-40.
11. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet Journal Of Rare Diseases*. 2010;5(1):11.
12. Pektaş E, Aral YZ, Yenisey Ç. The prevalence of anemia and nutritional anemia in primary school children in the city of Aydın. 2015;16:97-107.
13. Ocak S, Kılıçaslan Ö, Yıldirmak ZY, et al. Adolesanlar ve anemi. *Şişli Etfal Tıp Bülteni*. 2017;51(4):309-17.
14. Chalco JP, Huicho L, Alamo C, et al. Accuracy of clinical pallor in the diagnosis of anaemia in children: a meta-analysis. *BMC Pediatrics*. 2005;5(1):46.
15. Kalantri A, Karambelkar M, Joshi R, et al. Accuracy and reliability of pallor for detecting anaemia: a hospital-based diagnostic accuracy study. *PLoS One*. 2010;5(1):e8545.
16. Baldini M, Forti S, Orsatti A, et al. Bone disease in adult patients with β -thalassaemia major: a case-control study. *Internal and Emergency Medicine*. 2014;9(1):59-63.
17. Lozoff B, Beard J, Connor J, et al. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. *Nutrition reviews*. 2006;64(2): 34-43.
18. Toblli JE, Brignoli R. Iron (III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia. *Arzneimittelforschung*. 2007;57(06):431-8.
19. Gürel D, Karatekin G, Nuhuğlu A. Demir eksikliği anemisinde Fe⁺⁺ ile Fe⁺⁺⁺ preparatlarının etkinliklerinin değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi*. 2000;9(2):88-92.
20. Malhotra S, Garg S, Khullar G, et al. Kinetics of two different iron formulations and their effect on diurnal variation of serum iron levels. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology*. 2004;26(6):417-20.
21. Arabacı Fİ, Kaya A, Gültekin A, et al. Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisinin Tedavisinde + 2 ve + 3 Değerlikli Demir İçeren ve + 2 Değerlikli Demirle Birlikte Çinko İçeren Preparatların Etkinliklerinin Karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi*. 2010;19(3):210-5.

AMELİYATHANE HEMŞİRELERİNİN İNTRAOPERATİF HASTA BAKIMI BİLGİ DÜZEYLERİ: AFYONKARAHİSAR İLİ ÖRNEĞİ

INTRAOPERATIVE PATIENT CARE KNOWLEDGE LEVELS OF OPERATING ROOM NURSES: A CASE OF AFYONKARAHİSAR

Yeliz CİĞERCİ¹, Merve AKPINAR YILMAZ²

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü
²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bolvadin Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

ÖZET

AMAÇ: Ameliyathaneler, sağlık bakım alanları içerisinde stresin üst düzeyde yaşandığı ve hızlı karar vermenin gerekli olduğu alanlar olması nedeniyle hata yapma riskinin yüksek olduğu çalışma ortamlarıdır. Ameliyathane hemşirelerinin profesyonel bir şekilde rol ve sorumluluklarını yerine getirebilmesi alana özgü yeterli bilgi ve beceriye sahip olmasına bağlıdır. Ameliyathane hemşirelerinin intraoperatif dönem hasta bakımına hakim olmalarının, hasta güvenliğine yönelik düşme, basınç yarası, yanık, yabancı cisim unutulması, cerrahi alan enfeksiyonu gibi riskleri azaltacağı ve ameliyat kalitesini artıracığı düşünülmektedir. Bu amaçlarla çalışmamızda Afyonkarahisar ilindeki ameliyathane hemşirelerinin intraoperatif dönem hasta bakımı bilgi düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Tanımlayıcı türde olan bu çalışma Ağustos - Eylül 2014 tarihleri arasında, Afyonkarahisar ili devlet ve özel hastanelerinde çalışan bilgilendirilmiş sözlü onamı alınan 60 ameliyathane hemşiresine uygulanmıştır. Çalışma verileri, iki bölümden oluşan anket formu ile toplanmıştır. Birinci bölümde katılımcıların sosyodemografik özelliklerini içeren 6 soru bulunmaktadır. İkinci bölümde ise araştırmacılar tarafından ilgili literatür doğrultusunda ve uzman görüşü alınarak hazırlanan ameliyathane hemşirelerinin intraoperatif hasta bakımına ilişkin bilgi düzeylerinin belirlenmesine yönelik 3'lü likert tipte, 36 madde bulunmaktadır. Verilerin değerlendirilmesinde ve analizinde SPSS for Windows 18.00 programından yararlanılmıştır. Araştırmadaki sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler için ortalama, standart sapma, median, minimum, maksimum değerleri, kategorik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde ile hesaplanmıştır.

BULGULAR: Çalışmaya katılan hemşirelerin yaş ortalamasının $32,03 \pm 7,32$ olduğu (min:19 max:50), %86,7'nin kadın, %45,0'inin lisans mezunu, %73,3'ünün hemşirelik mezunu olduğu, %61,7' sinin 6 yıldan daha uzun süredir meslekte ve %53,3'ünün 6 yıldan daha uzun süredir ameliyathane de çalıştığı saptanmıştır. Çalışanların intraoperatif dönem hasta bakım bilgi puanı ortalaması $26,13 \pm 5,42$ olarak bulunmuştur.

SONUÇ: Bu çalışmanın sonucunda Afyonkarahisar ili ameliyathanelerinde çalışan hemşirelerin intraoperatif dönem hasta bakımı bilgi düzeylerinin yeterli seviyede olduğu ancak düzeltilmesi ve geliştirilmesi gereken uygulamalar olduğu belirlenmiştir.

ANAHTAR KELİMELEER: Intraoperatif dönem, Hemşirelik, Ameliyathane hemşireliği, Hasta bakımı

ABSTRACT

OBJECTIVE: Operating rooms are work environments where the risk of making mistakes is high in health care areas, as they are areas where stress is experienced at a high level and quick decision-making is required. The ability of operating room nurses to fulfill their roles and responsibilities professionally depends on having sufficient knowledge and skills specific to the field. It is thought the fact that operating room nurses have a grasp of intraoperative period patient care will reduce the risks such as falling, pressure wound, burns, foreign body forgetting, surgical site infection, and increase the quality of the surgery. For these purposes, we aimed to determine the intraoperative patient care knowledge levels of the operating room nurses in the city of Afyonkarahisar.

MATERIAL AND METHODS: This descriptive study was carried out with 60 operating room nurses working in the public and private hospitals of the city of Afyonkarahisar, after their informed verbal consent was obtained, between August and September 2014. The data were collected through a survey form consisting of two parts. In the first part, there are 6 questions about the socio-demographic characteristics of the participants. In the second part, a 3-point Likert type questionnaire consisting of 36 items designed by the researchers after the review of relevant literature and taking expert opinion was used to determine the knowledge levels of operating room nurses regarding intraoperative patient care. The SPSS for Windows 18.00 program was used in the evaluation and analysis of the data. Descriptive statistics of continuous variables were shown with mean, standard deviation, median, minimum and maximum values, while descriptive statistics of categorical variables were shown with frequency and percentage.

RESULTS: Of the nurses participating in the study, the mean age was 32.03 ± 7.32 (min: 19 max: 50), 86.7% were female, 45.0% had an undergraduate degree, and 73.3% were nursing graduates. It was determined that 61.7% of them had been in the profession for more than 6 years while 53.3% working in the operating room for more than 6 years. The intraoperative period patient care knowledge mean score of the nurses was found to be 26.13 ± 5.42 .

CONCLUSIONS: As a result of this study, nurses working in the operating rooms of the city of Afyonkarahisar were determined to have a sufficient level of intraoperative patient care knowledge, however, there have been practices identified that need to be corrected and improved.

KEYWORDS: Intraoperative period, Nursing, Operating room nursing, Patient care

Geliş Tarihi / Received: 03.03.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 26.05.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Yeliz CİĞERCİ
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü

E-mail: yeliz.cigerci@afsu.edu.tr

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-9858-0837, 0000-0002-5384-9345

INTRODUCTION

According to the definition of the Association of periOperative Registered Nurses (AORN), operating room nursing is professional nursing in which care and coordinated with the nursing process are provided to meet the needs of patients who have lost their potential protective reflexes and self-control due to any surgery or invasive procedure (1). Operating room nursing has a special field within the nursing profession because of the rapid technological changes in the operating room, the need for effective teamwork, and the highest level of patient dependency (2). The primary responsibility of the operating room nurse is the patient. Nurses are legally responsible for the identification and solution of the patients' problems, managing the communication with other surgical team members, and the care quality of the patient in the entire process, from the arrival of the patient into the operating room until the patient is transferred to the recovery or the intensive care unit (3 - 5). Operating room nursing includes practices such as protecting patient privacy, monitoring physiological changes that may occur, maintaining body temperature, providing psychological support to the patient, aseptic control of the surgical field, and ensuring the safety of the individual and the environment (6, 7). The concept of patient safety in healthcare has become more visible in recent years and an issue that requires taking preventions (8). Studies are carried out on the analysis and prevention of errors. The fact that knowledge of the healthcare professionals on patient safety is not at the desired level increases the risk of making mistakes, leads to deterioration of the patient's clinical condition, prolonged hospital stay, and increased surgical site infections and mortality (9 - 11). Operating room nurses have important responsibilities in ensuring patient safety. It is stated in the literature that the roles and responsibilities of operating room nurses have shifted towards helping the patients (12). However, operating room nursing is an area where care is more important. The ability of operating room nurses to fulfill their roles and responsibilities professionally depends on having sufficient knowledge and skills specific to the field (12). In the literature, there are various

studies in which the knowledge level of nurses regarding surgical site infections and pressure injuries induced from the operating room has been determined (13, 14). However, there is no study examining the knowledge status of the nurses regarding the holistic care of patients during surgery. Therefore, this study aimed to determine the intraoperative patient care knowledge levels of the operating room nurses.

MATERIALS AND METHODS

Place and time of study

This descriptive study was carried out in the operating rooms of public and private hospitals (one university, one public, and 2 private hospitals) in the city of Afyonkarahisar between August and September 2014.

Population and Sample of the Study

A total of 80 operating room nurses working in the operating rooms of the hospitals included in the study created the population of the study. As it was aimed to reach the entire population in the study, sampling was not performed. However, nurses who were on leave within the data collection date and those who did not agree to participate were excluded from the study. A total of 60 nurses constituted the sample of the study as 75% of the population was managed to be reached.

Data Collection Tools

The data were collected through a survey form consisting of two parts in total. In the first part, there were 6 questions about the socio-demographic characteristics of the participants. The second part of the survey consisted of 36 items including intraoperative nursing diagnoses, foreign body forgetting, positioning, patient safety, surgical smoke, and duties of the operating room nurse. It was created by the researchers in line with the relevant literature and by taking expert opinion (15 - 19). The survey form was designed in a 3-point Likert type (Agree "1 point", neither agree or disagree "0 points" and disagree "0 points") While the lowest score that could be obtained from the Intraoperative Period Patient Care Information survey was "0", the highest score was "36". In this study, the level of knowledge of nurses who received 60% of the

total score (21.6 points and above) and above was considered sufficient (20, 21). Cronbach's alpha coefficient of the survey was calculated as 0.831 (22).

Getting Expert Opinion on Data Collection Tools

The content validity of the survey, designed to determine the knowledge level of operating room nurses regarding intraoperative period patient care, was evaluated by 2 scholars and 3 operating room nurses who are experts in surgical diseases nursing.

Collection of Data

After the nurses included in the study were informed about the purpose of the study and their verbal consents were obtained, they were ensured to respond to the data collection forms in a scheduled period of time when they were available in the nursing room of the operating room units, in a way that they did not have interaction with each other. It took the operating room nurses 15-20 minutes to answer questions on the data collection forms.

Evaluation of Data

The data were analyzed in SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 18.0 for Windows. Descriptive statistics of continuous variables were shown with mean, standard deviation, minimum and maximum values, while descriptive statistics of categorical variables were shown with frequency and percentage. Skewness-Kurtosis values and the Shapiro-Wilk test were used to evaluate the normal distribution of the data. Cronbach Alpha coefficient was used for reliability analysis of the Intraoperative Period Patient Care Information Survey.

Ethical Committee

In order to conduct the study, the approval was obtained from the Ethics Committee of Afyon Kocatepe University Faculty of Medicine (2014 /10-199). Written permissions were obtained from the management of the hospitals included in the study in addition to the approval of the ethics committee in order to conduct the study.

RESULTS

Of the nurses participating in the study, 86.7% were female, 45.0% had an undergraduate degree, 73.3% were nursing graduates, and the mean age was 32.03 ± 7.32 (min: 19 max: 50). It was determined that 61.7% of them had been in the profession for more than 6 years while 53.3% working in the operating room for more than 6 years (**Table 1**).

Table 1: Sociodemographic characteristics of participating nurses

Characteristics	Mean±SD	
	n	%
Age	32,03±7.33	
Sex		
Female	52	86,7
Male	8	13,3
Education Status		
Vocational School of Health Services	17	28,3
Associate degree	16	26,7
Undergraduate	27	45,0
Graduated Department		
Nursing	44	73,3
Emergency Medical Technician	6	10,0
Health Officer	2	3,3
Midwifery	8	13,3
Working Duration at the Profession		
0-12 months	7	11,7
13 Months-5 Years	16	26,7
6-10 years	12	20,0
11 years and above	25	41,7
Working Duration in the Operating Room		
0-12 months	7	11,7
13 Months-5 Years	21	35,0
6-10 years	15	25,0
11 years and above	17	28,3

In **Table 2**, the rates of responses to the questions used in the survey are given. Among the questions in the data collection form and evaluating the level of knowledge of intraoperative care, the nurses gave correct answers with the highest rate to the following statements "The belts used after positioning should be tied in a way that does not block the patient's circulation and create nerve compression"(100%), "It should be checked whether the patient has jewelry, nail polish, and makeup"(96.7%), " Before the patient is operated on, latex and drug allergies should be checked from the patient's file" (95%). The nurses gave correct answers with a rate of 93.3% to the 3rd, 18th, 26th, and 31st questions. While 91.7% of the nurses gave the correct answer to the question "Surgical hand washing should be 3-5 minutes in the first washing of the day in order to remove the contaminated flora completely and to reduce the permanent flora as much as possible", 90% of

the nurses gave the correct answer to the question "Patient privacy is not important in the operating room." However 6th and 8th questions on the positioning of the patient, 9th and 10th questions on monitoring blood loss, 13th question on surgical smoke, 14th, 15th and 16th questions on intraoperative nursing diagnoses, 22nd question on infectious diseases, and 25th question on the provision of sterile site were answered correctly with a rate below 50%. In **Table 3**, the intraoperative period patient care knowledge mean score of the nurses is given. The intraoperative period patient care knowledge mean score of the nurses was found to be 26.13 ± 5.42 . Most of the nurses were determined to have sufficient levels of knowledge.

Table 2: The rates of responses to the questions used in the survey

ITEMS	Agree		Not sure		Disagree	
	n	%	n	%	n	%
1 The intraoperative period is the process that begins with the patient arriving in the operating room until waking up or being transferred to the intensive care room.	44	73,3	6	10	10	16,7
2 During the operation, instrument, gauze sponge, and compress counts should be performed only before the patient's wound is closed.	16	26,7	2	3,3	42	70
3 Instrument, gauze sponge, and compress counts should be performed before the surgery starts.	56	93,3	2	3,3	2	3,3
4 During the transfer of the patient to the recovery unit or intensive care unit after the surgery is finished, the scrub / circulating nurse should be present next to the patient to perform the handover.	38	63,3	6	10	16	26,7
5 The nurse should be present next to the patient during the transfer of the patient from the stretcher to the operating table.	49	81,7	5	8,3	6	10
6 Positioning the patient is the responsibility of the nurse.	28	46,7	7	11,7	25	41,7
7 Positioning the patient is the responsibility of the staff.	18	30	9	15	33	55
8 Positioning the patient is the responsibility of the surgeon.	46	76,7	6	10	8	13,3
9 Monitoring of blood loss during the surgery is the duty of the nurse.	25	41,7	4	6,7	31	51,7
10 Monitoring of blood loss during the surgery is the duty of the anesthesiologist.	50	83,3	2	3,3	8	13,3
11 Monitoring of blood loss during surgery is the duty of the surgeon.	32	53,3	16	26,7	12	20
12 A cautery patient plate is not always required in small operations using cautery.	5	8,3	0	0	55	91,7
13 Surgical smoke cannot be evacuated by normal airflow.	28	46,7	15	25	17	28,3
14 Pressure ulcer risk is an intraoperative nursing diagnosis.	29	48,3	13	21,7	18	30
15 The possibility of deep vein thrombosis and pulmonary edema is an intraoperative nursing diagnosis.	22	36,7	17	28,3	21	35
16 Bleeding risk is not an intraoperative period nursing diagnosis.	22	36,7	9	15	29	48,3
17 It should be checked whether the patient has jewelry, nail polish, and makeup.	58	96,7	2	3,3	0	0
18 At the end of the surgery, the blood and antiseptic solution residues in the surgical area of the patient should be wiped off by the operating room nurses.	56	93,3	1	1,7	3	5
19 Before the patient is operated on, latex and drug allergies should be checked from the patient's file.	57	95	1	1,7	2	3,3
20 The scrub nurse does not need to change the sterile gown when switching from one surgery to another.	10	16,7	2	3,3	48	80
21 The time and duration of the tampons placed during the surgery should be recorded.	52	86,7	0	0	8	13,3
22 Infectious diseases such as Hepatitis, AIDS, CCHF, etc. must be recorded on the patient file.	51	85	1	1,7	8	13,3
23 Surgical hand washing should be 3-5 minutes in the first washing of the day in order to remove the contaminated flora completely and to reduce the permanent flora as much as possible.	55	91,7	2	3,3	3	5
24 The occurrence of hypothermia during the surgery is caused by the body cavities left exposed for a long time, irrigation with cold liquids, and the patient's operating position.	50	83,3	3	5	7	11,7
25 The circulating nurse can place the material she opened on the table in a sterile way.	42	70	2	3,3	16	26,7
26 The entire set must be counted before starting the surgery.	56	93,3	1	1,7	3	5
27 If bundles and packages are not used once opened, they can be closed and used in another operation.	2	3,3	2	3,3	56	93,3
28 Placement of the cautery patient plate is the responsibility of the nurse.	46	76,7	5	8,3	9	15
29 Being hypothermic in the intraoperative period affects the hemodynamic parameters in the postoperative period.	45	75	12	20	3	5
30 In order for the patient not to fall off the operating table, the patient should be tied from 5 cm above his or her knees.	56	93,3	3	5	1	1,7
31 No part of the body of the patient given the position should exceed the dimensions of the operating table or contact with the metal parts and open surfaces of the table.	56	93,3	2	3,3	2	3,3
32 The belts used after positioning should be tied in a way that does not block the patient's circulation and create nerve compression.	60	100	0	0	0	0
33 Patients who are given the lithotomy position should get anti embolic socks worn.	40	66,7	13	21,7	7	11,7
34 Patient privacy is not important in the operating room.	5	8,3	1	1,7	54	90
35 Before starting the surgery, only the items taken on the table should be counted in the set.	14	23,3	4	6,7	42	70
36 It is the duty of the nurse to fill in the surgical safety checklist before, during, and after the operation.	51	85	5	8,3	4	6,7

Table 3: Intraoperative Period Patient Care Knowledge Mean Score

	Minimum	Maximum	Mean	Standart Deviation
Intraoperative Period Patient Care Knowledge Mean Score	8.00	32.00	26.13	5.42

DISCUSSION

Intraoperative nursing care begins with the patient's admission to the operating room. The care process includes the basic factors such as physical care, information, support, respect, environment and the nursing interventions to be implemented in line with the determined patient needs (23). In our study, 73.3% of the nurses gave the correct answer to the question "The intraoperative period is the process that begins with the patient arriving in the operating room until waking up or being transferred to the intensive care room." Besides, 63.3% of the nurses gave the correct answer to the question "During the transfer of the patient to the recovery unit or intensive care unit after the surgery is finished, the scrub / circulating nurse should be present next to the patient to perform the handover." These results show that operating room nurses are highly aware that they are responsible for the patient not only in the operating room but also in the whole process defined as intraoperative.

Operating rooms are work environments with a high risk of making mistakes in health care areas, as they are areas where stress is experienced at a high level and quick decision-making is required (9, 24). In the literature, the happening rate of undesired events in operating rooms has been reported to be around 40%. It is also stated that 50% of these events happen because of preventable causes (25). Lack of knowledge and experience is one of the most important reasons for the occurrence of undesirable events (3). In our study, while almost half of the nurses have been working in the profession for more than 11 years, 35% have been working in the operating room for less than 5 years. The intraoperative period patient care knowledge mean score of the nurses participating in the study was determined to be 26.13 points. It can be said that operating room nurses have a sufficient level of intraoperative patient care knowledge. However, as in many nursing areas, the problem of specialty in operating room nursing remains

current. It is essential to increase the number of certified and nurses with a graduate degree as soon as possible and rapid steps should be taken towards professionalism. Of the nurses participating in the study, 45% of them had an undergraduate degree and 28.3% of them were graduated from the Vocational School of Health Services. In a study in the literature evaluating the effect of occupational professionalism of operating room nurses on the quality of intraoperative care, it was concluded that educational status and working duration in the profession affect occupational professionalism (23). In the Perioperative Nursing Practices Guide of the European Operating Room Nurses Association, updated in 2020, it is stated that nursing leadership is necessary for nurses to achieve higher education levels and to be educated in new ways, and to develop quality health services to meet the healthcare needs of the future (26). Considering the graduated program status of the health professionals working as operating room nurses, it is noteworthy that the graduates of the health officer, Emergency medical technician, and midwifery departments also work as nurses in the operating room. In complex units such as the operating room where the risk of making mistakes is the highest, it is necessary to first ensure consistency in nursing education and prevent other staff than nurses from working as operating room nurse.

In many studies conducted in developed countries, the rate of disability and mortality during the surgical procedure is reported to be 0.4-0.8%, and the incidence of complications is up to 3-16%. These data show that at least seven million patients a year experience complications due to the errors and mistakes experienced during the surgery, and at least one million patients die (27). In 2008, the 'Safe Surgery Saves Lives' project was established by the World Health Organization (WHO) and ten main objectives for safe surgery were determined. These objectives were embodied by the Surgical Safety Checklist (SSC) (28). The main goal of the SSC is to minimize the risks of common and preventable causes such as wrong patient, wrong-site surgery, medication administration errors, wrong surgical intervention, burns, infections, falls by ensuring the team follows the safety

steps (3, 29). While other health professionals may also be involved in the intraoperative application of SSC, circulating nurses generally take part in (3). It is stated in the literature that 78.7% of circulating nurses, 42.5% anesthesia technicians, and 33.9% scrub nurses are assigned as SSC coordinators. The most frequently assigned surgical team member as the coordinator is seen to be the circulating nurse (30). However, a scrub or circulating nurse is not the only person who needs to perform all the steps that need to be implemented in the SSC. The circulating nurse is responsible for controlling these steps. In our study, 85% of the nurses gave the correct answer to the question "It is the duty of the nurse to fill in the surgical safety checklist before, during, and after the operation." Also, 83.3% of the nurses gave the answer of the anesthesiologist, 53.3% the surgeon, and 41.3% the nurse to the questions on "Monitoring of blood loss during surgery is the duty of....." SSC is very important in terms of ensuring patient safety. However, there seems to be confusion about tasks in the application and control stages.

Giving the appropriate position to the patient on the operating table and supporting the body cavities is the responsibility of the entire surgical team. Surgical team members should be knowledgeable about the positions required for different surgical interventions and the physiological changes that may develop depending on the position (11, 31). In our study, surprisingly, 76.7% of the nurses gave the answer of a surgeon as the person responsible for giving the position of the patient while 30% gave the answer of a staff member. The patient taken to the operating table should be tied with a safety belt at least 5 cm above the knees to prevent falls, and these belts should be fixed in a way that does not cause nerve and tissue damage (11, 31). In our study, 93.3% of the nurses gave correct answers to questions about giving position, number 30 and 31. The majority of the nurses gave correct answers to the practices to be performed to prevent the risk of falling during surgery. But although the entire surgical team is responsible for giving the position, it suggests that there was confusion about who should take responsibility.

Pressure ulcers may occur due to the position of the patient and lengthy surgical procedures (32). In our study, although almost half of the nurses responded with "I agree" to the question "Pressure ulcer risk is an intraoperative nursing diagnosis", 30% of them answered, "I do not agree". This result shows that nurses are not sufficiently aware of their responsibilities on this issue.

In counts performed due to any invasive or surgical procedure, the aim is to prevent the tool used from being forgotten in the patient (33). The incidence of foreign objects forgotten inside the patient is stated to be around 1.32 events per 10,000 surgeries. Forgetting a foreign body is in the second place among patient safety problems and is a preventable problem at a rate as high as 61.1% (34). Forgetting a foreign body in surgical practices is not acceptable in terms of patient rights, ethical values, or professional philosophy. Although all surgical team members are responsible for this matter, the responsibility of operating room nurses is even greater (33). Among the foreign bodies forgotten during surgery, surgical sponges are in the first place (35). In a study, 94% of the operating room nurses were determined to have a suspicion of sponge counting, and 56% take part in a surgical procedure in which the sponge was forgotten (36). In our study, 86.7% of the nurses gave the correct answer to the question "The time and duration of the tampons placed during the surgery should be recorded." Also, 93.3% of the nurses gave the correct answer to the question "The entire set must be counted before starting the surgery." A total of 70 % of the nurses gave the correct answer to the other question on counting (before starting the surgery, only the items taken on the table should be counted in the set). Considering these results, it is possible to say that nurses know and apply counting principles correctly. In the study of Bozkurt (2019), 68.60% of the operating room staff participating in the study were concluded to check the counting of sponge, compress, instrument, and needle (3).

Another important issue that threatens patient safety in the operating room is the surgical site infections that may occur as a result

of non-compliance with aseptic and antiseptic principles. A sterile area should be established and maintained by nurses until the entire procedure of the surgery is completed (11). Infection control in the operating rooms can be achieved by preventing the use of inappropriate materials, checking the expiration dates of consumables, checking the sterilization times and suitability of the materials, determining infection control procedures, ensuring hand cleaning with appropriate antiseptics before surgery, and preserving the sterility of a gown and gloves of the surgical team during the operation (4, 37). A total of 80% of the nurses gave the correct answer to the question "The scrub nurse does not need to change the sterile gown when switching from one surgery to another", while 93.3% of them "If bundles and packages are not used once opened, they can be closed and used in another operation", by choosing "disagree". However, 70% of the nurses gave the "agree" answer to the question "The circulating nurse can place the material she opened on the table in a sterile way." These results show that nurses lack knowledge about providing sterilization. It also suggests that operating room nurses learn this information through a master-apprentice relationship without being included in the orientation program in many hospitals and that this information is perceived as correct as a result of the constant repetition of wrong practices. Therefore, the fact that most of the nurses gave the wrong answer to the question "The circulating nurse can place the material she opened on the table in a sterile way" can be thought to be the result of such a concept mentioned above. It is possible to develop a professional operating room nurse through a systematic and effective orientation program provided by nurse trainers (38).

Nurses are leading practitioners and supervisors of quality and patient safety. They are in a position that requires them to be present next to the patients in many potential situations where patients could be harmed. By using this position they have correctly and effectively, nurses can maintain patient safety at a high level. As a result of this study, nurses working in the operating rooms of Afyonkarahisar city were determined to have a sufficient level of

intraoperative patient care knowledge; however, there have been practices identified that need to be corrected and improved. The knowledge level of operating room nurses should be increased and their adaptation to developing technology should be ensured by their participation in certificate programs, postgraduate education processes, and in-service training to be given in the institutions.

REFERENCES

1. The Association of Perioperative Registered Nurses(AORN), Education and Solutions. <http://www.aorn.org/education/facility-solutions/periop-101>,(Erişim 01.02.2021).
2. Uludoğan S. Ameliyathane hemşirelerinin yönetsel sorunlarının incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelikte Yönetim Anabilim Dalı, 2010.
3. Bozkurt S. Cerrahide hasta güvenliği: Cerrahi ekibinin güvenli cerrahi kontrol listesini uygularken karşılaştığı ramak kala olayların incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Programı. 2019.
4. Eyi S, Kanan N, Akyolcu N. Ameliyat sırası dönemde kaliteli hemşirelik bakımına ulaşmada hemşirenin rolü. Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi. 2017;25(2):126-38.
5. Hemşirelik Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. Tarih: 19.04.2011, Resmi Gazete, Sayı: 27910, <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/04/20110419-5.htm>, (Erişim: 20.02.2021).
6. Arslanoğlu A, Köser CE. Ameliyathane hemşirelerinin sorunlarını inceleyen nitel bir çalışma. Sağlık ve Sosyal Refah Araştırmaları Dergisi. 2020;2(1):1-14.
7. Kelvered M, Öhlen J, Gustafsson BA. Operating theatre nurses' experience of patient-related, intraoperative nursing care. Scand J Caring Sci. 2012;26:449-57.
8. Amaya MR, Paixão DPSS, Sarquis LMM, Cruz EDA. Construction and content validation of checklist for patient safety in emergency care. Rev Gaúcha Enferm. 2016;37:1-8.
9. Abbasoğlu A, Uğurlu Z, Avcı Işık S, ark. The status of use of surgical safety check list and opinions of nurses. J Res Dev Nurs. 2016;18(1):53-62.
10. Hansen LO, Williams MV, Singer SJ. Perceptions of hospital safety climate and incidence of readmission. Health Serv Res. 2011;46:596-616.
11. Kapıkıran G, Bülbüloğlu S, Eti Aslan F. Ameliyathanede hasta güvenliği, hasta güvenliği kültürü, medikal hatalar ve istenmeyen olaylar. Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi. 2018;5(2):132-40.
12. Eskici V. Ameliyat sonrası dönemde hastaların ameliyathane hemşireliği ve ameliyathane ortamına yönelik düşüncelerinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Erzurum: Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, 2013.
13. Aktaş D, Koçaşlı S. Ameliyathanede çalışan hemşirelerin cerrahiye bağlı basınç yaralanmalarına ilişkin bilgi düzeyleri. Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2020;7(2):173-9.
14. Yıldırım Tank D, Çelik S, Karahan E, Taşdemir N. Ameliyathane kaynaklı cerrahi alan enfeksiyonlarını önlemeye ilişkin ameliyathane hemşirelerinin bilgi düzeyleri. Archives of Health Science and Research. 2019;6(2):299-309.
15. Aren A. Ameliyathanede hasta ve çalışan güvenliği. İstanbul Tıp Dergisi. 2008;(3):141-5.
16. Eti Aslan F, Kan Öntürk, Z. Güvenli ameliyathane ortamı; biyolojik, kimyasal, fiziksel ve psikososyal riskler, etkileri ve önlemler. Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi. 2011;4(1):133-40.
17. Güvenli Cerrahi Kontrol Listesi Uygulama Rehberi, 2011, <https://kalite.saglik.gov.tr/Eklenti/4333/0/guvenli-cerrahikontrollistesiuuygulamarehberipdf.pdf> (Erişim 18.04.2014.)
18. Lopes C.M.M, Galvão C. M. Surgical positioning: Evidence for nursing care. Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2010;18(2):287-94.
19. Karadakovan A, Eti Aslan F (Editör). Dahili ve cerrahi hastalıklarda bakım. In: Özbayır T. Ameliyat dönemi bakım. 1 nci Baskı, Adana: Nobel Kitabevi. 2010:309-44.
20. Gunningberg L, Martensson G, Mamhidir AG, Florin J, Muntlin Athlin A, Baath C. Pressure ulcer knowledge of registered nurses, assistant nurses and student nurses: a descriptive, comparative multicentre study in Sweden. In Wound J. 2013;12(4):462-8.
21. Beeckman D, Defloor T, Schoonhoven L, Vanderwee K. Knowledge and attitudes of nurses on pressure ulcer prevention: a cross-sectional multicenter study in Belgian Hospitals. Worldviews on Evid Based Nurs. 2011;8(3):166-76.
22. Kılıç, S. Cronbach'ın alfa güvenilirlik katsayısı. Journal of Mood Disorders. 2016;6(1):47-8.
23. Güvenir Özpekin Ö, Erdim A. Ameliyathane hemşirelerinin mesleki profesyonelliklerinin intraoperatif bakım kalitesine etkisinin değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri Journal of Nursing Sciences. 2016;8(4):277-87.
24. Kabu Hergül F, Özbayır T, Gök F. Ameliyathanede hasta güvenliği: Sistematik derleme. Pamukkale Tıp Dergisi. 2016;9(1):87-98.
25. James JT. A New, Evidence-based estimate of patient harms associated with hospital care. J Patient Saf. 2013;9(3):122-8.

- 26.** European Operating Room Nurses Association (EORNA) Best Practice For Perioperative Care. 2020. <https://eorna.eu/wp-content/uploads/2020/09/EORNA-Best-Practice-for-Perioperative-Care-Edition-2020.pdf> (Erişim 10.02.2021.)
- 27.** Candař B, Gürsoy A. Cerrahide hasta güvenliği: Güvenli cerrahi kontrol listesi. Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakóltesi Dergisi. 2015;3(1):40-50.
- 28.** Soyer Ö, Yavuz Van Giersbergen M. Güvenli cerrahi kontrol listesinin etkinliği: Sistemantik inceleme. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi. 2017;20(4):286-98.
- 29.** Tunçel K. Hemşirelerin hasta güvenliği kólürünü algılama düzeyi ve hasta güvenliği uygulamaları. Yüksek Lisans Tezi. Erzurum: Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelikte Yönetim Anabilim Dalı, 2013.
- 30.** Candaş B. Ameliyathanede hasta güvenliği: Cerrahi ekibin güvenli cerrahi kontrol listesinin uygulanışına ilişkin tutumları. Yüksek Lisans Tezi. Trabzon: Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, 2014.
- 31.** Öğün B. Ameliyathanede hasta güvenliğinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Ameliyathane Hemşireliği, 2008.
- 32.** Cebeci F. Ameliyathane hemşirelerinin basınç yaralanmalarını önlemeye yönelik bilgi ve uygulamaları. Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Programı, 2018.
- 33.** İlbey B. Ameliyathanede hasta güvenliği kapsamında cerrahi spanç sayım ilkelerine uyulma durumunun incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, 2009.
- 34.** Özyürek P. Afyon Kocatepe Üniversitesi cerrahi hemşireliği günleri 2018. Sempozyum Kitabı. 2018:35-8.
- 35.** Gibbs V, Coakley F, Keines H. Preventable errors in the operating room: retained foreign bodies after surgery part-I. Current Problems Surgery. 2007;44(5):281-337.
- 36.** Pelter MM, Stephens KE, Loranger D. An evaluation of a numbered surgical sponge product. AORN Journal. 2007;85(5):931-40.
- 37.** Bashaw MA, Keister KJ. Perioperative strategies for surgical site infection prevention. AORN Journal. 2019;109(1):69-75.
- 38.** İnanır İ, Yıldırım S. Acıbadem Sağlık Grubu'nda Ameliyathane Hemşireleri Oryantasyon Ve Yetkinlik Geliştirme Programı, Erişim adresi: http://www.acibademhemsirelik.com/bilimsel_calisma/calisma_6.pdf, (Erişim Tarihi: 01.02.2021.)

KARDİYAK REHABİLİTASYONUN FONKSİYONEL EGZERSİZ KAPASİTESİ, YAŞAM KALİTESİ VE DEPRESYON ÜZERİNE ETKİLERİ

EFFECTS OF CARDIAC REHABILITATION ON FUNCTIONAL EXERCISE CAPACITY, QUALITY OF LIFE AND DEPRESSION

Fatıma YAMAN¹, Merve AKDENİZ LEBLEBİCİER¹, Taner ŞEN²

¹Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı

²Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Kardiyak rehabilitasyon programı (KRP), hastaya özel geliştirilmiş geniş kapsamlı bir programdır. KRP, fonksiyonel egzersiz kapasitesini, yaşam kalitesini ve psikososyal durumu iyileştirmeyi amaçlar. Bu çalışmadaki amacımız, perkütan koroner girişim (PKG) yapılan koroner arter hastalığı (KAH) ve koroner arter bypass grefti (KABG) olan hastalara uygulanan KRP'nin etkinliğini retrospektif olarak araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: PKG yapılan KAH (n= 38) ve KABG'li (n=12) olan 50 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. KRP 5 dk ısınma, 10 dk eklem hareket açıklığı, 15 dk büyük kas gruplarını içeren güçlendirme egzersizleri, 30 dk bisiklet ergometresi (Ergoselect 200, Ergoline GmbH, Bitz, Germany) kullanılarak sabit kalp hızı yöntemi ile aerobik egzersiz (constant heart rate training program) ve 5 dk soğuma egzersizlerini içeriyordu. Toplam 30 seans uygulandı. Hastaların demografik verileri kaydedildi. Hastaların rehabilitasyon öncesi ve sonrası fonksiyonel egzersiz kapasitesi, yaşam kalitesi ve depresyon durumları sırasıyla 6 dk yürüme testi (6 DYT), Short Form- 36 (SF-36) ve Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ile değerlendirildi.

BULGULAR: KAH'da rehabilitasyon sonrası 6DYT'nde (p=0.00), yaşam kalitesi parametrelerinden fiziksel fonksiyon (p<0.001), fiziksel rol güçlüğü (p=0.001), emosyonel rol güçlüğü (p=0.01), ağrı (p=0.03), genel sağlık (p=0.04) skorlarında ve BDÖ'nde (p<0.001) anlamlı iyileşme gösterildi. Ek olarak; KABG'lilerde rehabilitasyon sonrası 6 DYT'nde (p<0.001), yaşam kalitesi parametrelerinden fiziksel rol güçlüğü ve emosyonel rol güçlüğü (p=0.001) ve BDÖ'nde (p<0.001) anlamlı iyileşme saptandı.

SONUÇ: KAH ve KABG olan hastalarda, bisiklet ergometresi ile uygulanan kardiyopulmoner aerobik egzersiz programının fonksiyonel egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini arttırdığı; depresyon seviyesini azalttığı gösterildi.

ANAHTAR KELİMELER: Kardiyak rehabilitasyon, Efor kapasitesi, Yaşam kalitesi, Depresyon

ABSTRACT

OBJECTIVE: Cardiac Rehabilitation Program (CRP) is a comprehensive program developed specifically for the patients aims to improve functional exercise capacity, quality of life, and psychosocial status. This study aims to investigate the effect of CRP in retrospectively on patients who went through percutaneous coronary interference (PCI) with coronary artery disease (CAD) diagnosis and coronary artery bypass graft (CABG) history.

MATERIAL AND METHODS: 38 patients with CAD diagnosis and 12 patients with CABG history who underwent through PCI were assessed retrospectively. CRP consists of 5 minutes of warm-up, 10 minutes of joint range of motion, a 15 minute-to-nerve exercise for the greater muscle groups, 30 minutes of aerobic exercise through constant heart rate training program by using bicycle ergometer exercise and 5 minutes of cool-down exercise. A total of 30 sessions were applied. The demographic data of the patients were recorded. 6-minute-walk-test (6-MWT), Short Form- 36 (SF-36), and Beck depression inventory were used respectively to assess the functional exercise capacity, quality of life, and the level of depression of the patients for their before and after the rehabilitation process.

RESULTS: Physical function (p<0.001), physical role (p=0.001), emotional role (p=0.01), pain (p=0.03), overall health (p=0.04) of life quality parameters, 6-MWT (p<0.001) and value of Beck depression inventory (p<0.001) showed significant improvement after the rehabilitation process of patients with CAD diagnosis. Furthermore, significant improvement was found in physical role difficulty and emotional role (p=0.001), which are from the quality of life parameters, and 6 MWT (p<0.001) and BDI (p<0.001) after rehabilitation in patients with CABG.

CONCLUSIONS: The cardiopulmonary aerobic exercise program that is applied together with cycle ergometer exercise improves the functional exercise capacity and the life quality of the patients with CAD diagnosis and CABG history and helps bring down the depression level of the patients.

KEYWORDS: Cardiac rehabilitation, Effort capacity, Quality of life, Depression

Geliş Tarihi / Received: 29.08.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 31.05.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr.Öğr.Üyesi Fatıma YAMAN

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı

E-mail: fatimacakir84@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-6137-0166, 0000-0002-6147-300X, 0000-0002-7736-6292

INTRODUCTION

Coronary Artery Disease (CAD) is one of the highest mortality rate diseases both in our country and around the world. Coronary artery patients experience difficulties in daily activities requiring functional capacities such as walking, running, and climbing stairs due to respiratory difficulties characterized by pain, dyspnea, and fatigue (1). Cardiac rehabilitation aims to modify the cardiovascular risk factors, to minimize the negative psychological effects on patients, to improve the function and exercise capacity, and to reduce mortality and morbidity by bringing down the symptoms. Preventing additional cardiovascular diseases and exercise training are the main elements of the Cardiac Rehabilitation Program (CRP) (2).

The main aim of the CRP is to modify the changeable risk factors which play an important role in the development of CAD. A meta-analysis aimed at investigating the effect of exercise on patients with coronary heart diseases shows that exercise improves the quality of life as well as the capacity of functional exercise whereas it brings down depression level, total cholesterol levels, triglyceride, systolic blood pressure, mortality, and morbidity as well as the frequency of smoking (3). In the Cochrane review by Taylor et al. (2015), it was detected that CRP increased exercise capacity and health-related quality of life while reducing reinfarction, cardiac-associated hospitalization, and mortality as well as improving modifiable coronary risk factors (4).

Myocardial Infarction (MI) and Coronary Artery Bypass Grafting (CABG) patients with depression might have an increased risk of having another attack independent of other risk factors (5). According to the literature, exercise programs applied to patients with CAD diagnosis and CABG history showed positive effects on depression levels (6, 7).

This study aims to investigate the effect of CRP conducted on the patients with CAD diagnosis and CABG history in the setting of the hospital through the cycle ergometer exercise, on functional exercise capacity, quality of life, and depression.

MATERIALS AND METHODS

A total of 50 patients who visited the Cardiopulmonary Rehabilitation department of Kutahya Health Sciences University between February 2018 and February 2019 period for CRP were assessed in this study retrospectively. Patient files were divided into two groups according to the diagnosis received in the Cardiology clinic. Patients with CAD ($n = 38$) and CABG ($n = 12$) who underwent Percutaneous Coronary Interference (PCI), who completed a total of 30 sessions, and who received the constant heart rate training program were included in the file search.

Patients who received CRP due to other cardiac pathologies, whose ejection fraction (EF) level was less than 50%, and who could not use a bicycle ergometer due to musculoskeletal pain were excluded from the study. All assessment scales were evaluated by the same researcher before the sessions started and immediately after 30 sessions. The aerobic exercise capacity of the patients before the rehabilitation process was determined through a metabolic equivalent of task (MET) scale by conducting an effort test which was performed according to Bruce protocols. The Bruce protocol is the most commonly used test, starting at a speed of 2.7 km/h, with a 10% gradient, and is applied by increasing speed and gradient every three minutes (8). MET and heart rate reserve values, which take into account the maximum heart rate and resting heart rate obtained by exercise test, are used to determine exercise intensity (9). CRP consists of 5 minutes of warm-up, 10 minutes of joint range of motion, 15 minutes of tone-up exercise for the greater muscle groups, 30 minutes of aerobic exercise through constant heart rate training program by using cycle ergometer exercise (Ergo select 200, Ergoline GmbH, Bitz, Germany) and 5 minutes of cool-down exercise.

Vital signs of the patients such as pulse, blood pressure, heart rhythm, and oxygen saturation levels were monitored every 3 minutes during the exercise process. The demographic data of the patients were recorded. Functional exercise capacity 6-minute walking test (6-MWT), quality of life (SF-36), and the depression levels (Beck Depression Inventory) are evaluated as a

routine practice in our department before and after the rehabilitation process. Therefore in our study, we analyzed these parameters which are evaluated as a routine. 6MWT is one of the submaximal exercise tests which shows a positive correlation with cardiopulmonary exercise. It is a tenable field test used to evaluate the functional exercise capacity of cardiopulmonary patients and follow up on prognosis (10). Patients were requested to walk at the fastest pace possible for 6 minutes in a 30-meter measured corridor. After 6 minutes, the distance for each patient was measured and recorded. The walk was suspended when angina, dyspnea, and unbearable musculoskeletal pain were experienced.

SF-36 survey was used to evaluate the overall health conditions and the overall quality life of the patients. Reliability and validity studies of the Turkish version of this survey were conducted by Koçyiğit et al. (1999) (11). The quality life of the patients is evaluated in the following 8 sub-parameters; physical function, physical role, pain, emotional role, fatigue, emotional wellbeing status, social function, and overall health condition. Sub parameters of the SF-36 survey evaluate the health condition in a 0 to 100 value range. 0 shows poor health condition whereas 100 shows perfect health. Beck depression inventory is used to evaluate the depression levels of the patients. Reliability and validity studies of this survey's Turkish version were conducted by Hisli et al. This inventory includes 21 articles and it is used to identify the negative symptoms of depression observed at emotional, motivational, and cognitive aspects. According to this inventory the scores are classified as follows; 0-13 points normal, 14-19 points mild depression, 20-28 points moderate depression, and 29-63 points severe depression (12).

Ethical Committee

The approval of the study was obtained from the Non-interventional Medical Ethics Committee of Kutahya Health Sciences University (2019/15).

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using SPSS version 21.0 (Statistical Package for the Social Sciences Inc., Chicago, IL, USA). Descriptive sta-

tistics were obtained from the demographic features of the participants. The normality of the distribution for the continuous variables was assessed with the Kolmogorov–Smirnov test. Wilcoxon signed-rank test or paired samples T-test were used to compare pre and post-test scores where appropriate. A p value < 0.05 was assumed to be statistically significant.

RESULTS

Demographic data are shown in **Table 1**. The mean ages of CAD diagnosed patients and CABG patients are 60.3 ± 8.2 years and 66.2 ± 6.0 years respectively.

Table 1: Demographic parameters

	CAD (n= 38)	CABG (n= 12)
Age (Mean±SD)	60.63 ± 8.2	66.2± 6.0
M/F (n)	50/4	50/4
Duration of disease(months)	28.4 ±26.2	30.4 ±25.0

CABG: coronary artery bypass graft; CAD: coronary artery disease; SD: standard deviation.

CAD patients' 6MWT mean distance significantly increased from 393.6 ± 79.4 to 486.3 ± 10.38 (m) after the rehabilitation process ($p < 0.001$). The mean distance of the 6 MWT of the CABG patients increased from 367.38 ± 79.4 to 429.41 ± 75.6 (m) ($p < 0.001$) after the rehabilitation process (**Table 2**).

Table 2: Functional exercise capacity

	Pre- CR 6MWT (m) (Mean±SD)	Post- CR 6MWT (m) (Mean±SD)	P value
CAD	393.6 ±79.4	486.3 ±10.38	<0.001
CABG	367.38 ±79.4	429.41 ±75.6	<0.001

6-MWT: six-min walk test; CABG: coronary artery bypass graft; CAD: coronary artery disease; SD: standard deviation; Pre-CR: pre-cardiac rehabilitation; Post-CR: post-cardiac rehabilitation.

After the rehabilitation process of the CAD patients, there was a significant increase in the scores of the physical function ($p < 0.001$), physical role ($p = 0.001$), emotional role ($p = 0.01$), pain ($p = 0.03$), and overall health ($p = 0.04$) of the SF-36 quality of life parameters (**Table 3**).

Table 3: Pre-CR and Post-CR SF-36 parameters of patients with CAD

	Pre-CR (Mean±SD)	Post-CR (Mean±SD)	p value
Physical Function	63.94 ±23.3	74.4 ±20.01	<0.001
Physical Role Difficulty	59.21 ±43.21	79.39 ±32.58	0.001
Emotional Role Difficulty	50.52 ±40.20	68.63 ±35.55	0.011
Fatigue	61.63 ±18.03	64.42 ±20.18	0.41
Emotional Well-being	61.84 ±14.17	61.05 ±20.92	0.84
Social Function	67.73 ±16.11	71.13 ±19.50	0.28
Pain	66.71 ±20.35	75.28 ±24.37	0.03
Overall Health	52.71 ±18.75	57.97 ±20.98	0.04

CAD: coronary artery disease; Post-CR: post-cardiac rehabilitation; Pre-CR: pre-cardiac rehabilitation; SD: standard deviation; SF-36: Short form 36

There was a significant increase also in the scores of the physical role and emotional role ($p=0.01$) of the CABG patients after the rehabilitation process (**Table 4**).

Table 4: Pre-CR and Post-CR SF-36 parameters of patients with CABG

	Pre-CR (Mean±SD)	Post-CR (Mean±SD)	p value
Physical Function	68.75±26.55	67.07 ±21.04	0.74
Physical Role Difficulty	58.33 ±45.61	91.66± 16.28	0.01
Emotional Role Difficulty	61.16 ±42.20	77.83 ±26.0	0.01
Fatigue	66.66 ±12.49	69.83 ±14.65	0.34
Emotional Well-being	61.33 ±9.39	66.66 ±13.46	0.24
Social Function	70.08 ±17.30	64.91 ±22.47	0.45
Pain	71.75 ±23.15	69.28 ±19.83	0.70
Overall Health	60.41 ±21.35	59.58 ±13.39	0.90

CABG: coronary artery bypass graft; Post-CR: post-cardiac rehabilitation; Pre-CR: pre-cardiac rehabilitation; SD: standard deviation

Beck depression inventory scores of the CAD patients significantly decreased from 10.5 ± 7.0 to 7.1 ± 4.76 after the rehabilitation process ($p < 0.001$). Similarly, it decreased from 8.58 ± 4.5 to 5.0 ± 4.45 for CABG patients ($p < 0.001$) (**Table 5**).

Table 5: Pre-CR and Post-CR BDI scores of patients with CAD and CABG

	Pre-CR (Mean±SD)	Post-CR (Mean±SD)	P değeri
CAD	10.5 ± 7.0	7.1 ± 4.76	<0.001
CABG	8.5 ± 4.5	5.0 ± 4.45	<0.001

BDI: Beck Depression Inventory; CABG: coronary artery bypass graft surgery; CAD: coronary artery disease; Post-CR: post-cardiac rehabilitation; Pre-CR: pre-cardiac rehabilitation; SD: standard deviation.

DISCUSSION

Our study showed that 30 sessions of CRP applied through cycle ergometer exercise for the CAD and CABG patients provided significant improvement on functional exercise capacity, quality of life, and the levels of depression experienced.

6MWT is a field test frequently used to evaluate the treatment response and prognosis as well as the functional exercise capacity of cardiovascular diseases (13). In our study, we identified a significant improvement of the 6MWT scores of both patient groups after the rehabilitation process. Similar to the methodology of our study, Herbert used an exercise program including 5-10 minutes of warm-up exercise, 15-20 minutes of aerobic exercise (including the cycle ergometer training), 10-15 minutes of strength training, and 5-10 minutes of cool-down exercise on PCI and CABG patients for 3 days a week for 6 weeks. At the end of 6 weeks,

a significant increase in 6MWT scores was observed in patients for both groups (14). Pavy et al. (2011) applied the CRP which included 30 minutes long respiratory physiotherapy and 30 minutes long (including the training) aerobic exercise to 202 artery disease patients. Similar to our study, they noticed a significant improvement in the 6MWT scores after the rehabilitation process (15). Shabani et al. (2010) applied CRP which included a 10 to 15 min warm-up, 15 to 20 min aerobic, 10 to 15 min strengthening, and 10 minutes of cool-down exercises in a hospital environment for 30 female CABG patients for 12 weeks in their study; whereas the other 30 female CABG patients in the control group did not have any other activities than daily ones. After the 12th week, there was a significant improvement of the 6MWT scores of the group CRP applied to (16). Although this study has differences in terms of its method compared to our study, it is similar in terms of functional results.

The World Health Organization defines the quality of life as "individuals' personal perception about their aims, expectations, standards and the concerns about their lives in the context of the cultural structure and the values of that structure they are in" (17). The SF-36 survey is used frequently to evaluate the life quality of patients with CAD diagnosis and CABG history (5, 18).

The overall health condition of the patients as well as the desire and the expectations which are reflections of the personal and socio-cultural characteristics of them plays an important role in the quality of life-related to health. Additionally, the reactions and the emotional status of the patients when faced with difficulties to accomplish this desire and the expectations have effects on the quality of life (19). Surveys including general health assessment features are frequently used to show the effects of objective quality of life. One of these is the SF-36 quality of life survey which has reliability and validity in Turkish (11). According to the findings of our study, there was a significant improvement in the scores of all the elements of the SF-36 quality of life scale except fatigue, emotional wellbeing, and social function for the CAD

patients after the rehabilitation process. There was a significant improvement in physical and emotional roles for CABG patients. The study of Lee et al. (2017) shows significant improvement in the scores of SF-36 sub-parameters of pain, physical function, physical role when a CRP with a moderate continuous exercise program used after MI on patients who underwent PCI (20).

The study of Seki et al. (2003) aimed to investigate the impact of phase 3 cardiac rehabilitation on quality of life showed that all sub-quality of life scores except emotional role improved after the 24 sessions of CRP on 20 CAD patients whereas it showed significant improvement in general health, pain, vitality and mental health values (21). These studies from the literature and our results support that CRP increases the quality of life.

Depression is a chronic situation that happens frequently in CAD and CABG patients and it affects the treatment and the rehabilitation results negatively. Beck depression inventory which was developed to measure the severity of the depression, to monitor the developments happening with the treatment, and to be able to identify the situation was used in the studies conducted much earlier to evaluate the effects of the CRP on the mood of the patients (22, 23).

Our study shows a significant decrease in depression levels after the rehabilitation process for both patient groups. The study of Sharif et al. (2012) shows a significant decrease in anxiety and depression levels of CABG patients after the CRP (7). A total of 21 of 24 studies in a review aimed at investigating the effect of cardiac rehabilitation on psychosocial factors identified a significant decrease in the depression scores after the CRP and throughout the follow-up process of CRP (6).

Aksoy et al. (2018) evaluated the effectiveness of cardiac rehabilitation in 60 obese and non-obese patients, 20 of them with CABG and 40 with PCI. In this study, an exercise stress test in the Bruce protocol was used to determine the effort capacity of patients before CRP. As CRP, patients were subject to 30 sessions which included 5 minutes of warm-up exercises, 10 minutes of joint range of motion exercises,

30 minutes cycling with aerobic exercise, and 5 minutes of cool-down exercises. They found significant improvement in 6 MWT, SF-36 quality of life, and Beck Anxiety Inventory evaluation parameters in both patient groups (24). This study applied the similar CRP and found similar outcomes to our study.

Our study is a good example of retrospective studies that show the effectiveness of CRP conducted for 30 sessions. This study shows that the cardiopulmonary aerobic exercise program, conducted through constant heart rate training by using the cycle ergometer exercise, which was applied to CAD and CABG patients improved the effort capacity and the quality of life and decreased the level of depression experienced. However there is a need for further randomized controlled, large sample numbered, and long-term follow-up studies which will support our findings.

Study limitations

Our study had certain limitations. Being a retrospective and heterogeneous study as well as having a low number of patient groups and unavailability of a control group are among these limitations.

REFERENCES

1. Piepoli MF, Corrà U, Benzer W, et al. Secondary Prevention Through Cardiac Rehabilitation: From Knowledge to Implementation. A Position Paper From the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010; 17(1):1-17.
2. Robertson LD. Outpatient cardiac rehabilitation and secondary prevention. In: Rogers A, Ewing AS, Bott SM (Editors) *Guidelines for Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention Programs.* Fourth edition USA: Human Kinetics. 2004: 53-63.
3. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: Systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med.* 2004; 116(10): 682-92.
4. Taylor RS, Dalal H, Jolly K et al. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017;6(6):CD007130.
5. Kweon S, Sohn MK, Jeong JO, et al. Quality of life and awareness of cardiac rehabilitation program in people with cardiovascular diseases. *Ann Rehabil Med.* 2017; 41(2): 248-56.

6. Shen BJ, Wachowiak PS, Brooks LG. Psychosocial factors and assesment in cardiac rehabilitation. *Eura Medicoophys.* 2005; 41(1): 75-91.
7. Sharif F, Shoul A, Janati M, Kojuri J, Zare N. The effect of cardiac rehabilitation on anxiety and depression in patients undergoing cardiac bypass graft surgery in Iran. *BMC Cardiovasc Disord.* 2012; 12: 40.
8. Foster C, Jackson AS, Pollock ML, et al. Generalized Equations For Predicting Functional Capacity From Treadmill Performance. *Am Heart J.* 1984; 107(6): 1229-34.
9. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43:1334-59.
10. Ceylan E. Cardiopulmonary exercise testing. *J Clin Exp Invest.* 2014;5(3): 504-9.
11. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fisek G. Kısa Form-36 (KF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi.* 1999; 12(2): 102-6.
12. Hisli N. Validity and accuracy of Beck Depression inventory among university students (in Turkish) In: *Psikoloji Dergisi.* 1989;(7):3-13.
13. Hamilton DM , Haennel RG. Validity and reliability of the 6-minute walk test in a cardiac rehabilitation population. *J Cardiopulm Rehabil.* 2000; 20(3): 156-64.
14. Herbert FJ, Zhaoqi QH, Ahsan HK, Chang D, Kiat H. Cardiac rehabilitation outcomes following a 6-week program of PCI and CABG Patients. *Front Physiol.* 2013;4:302.
15. Pavy B, Tisseau A, Caillon M. The coronary patient six months after cardiac rehabilitation: Rehabilitation evaluation research (RER study). *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2011; 60(5): 252-8.
16. Shabani R, Gaeini AA, Nikoo MR, Nikbackt H, Sadegifar M. Effect of cardiac rehabilitation program on exercise capacity in women undergoing coronary artery bypass graft in Hamadan-Iran. *Int J Prev Med.* 2010; 1(4): 247-51.
17. Boylu AA, Paçacıoğlu B. Quality of life and indicators. *Journal of Academic Researches and Studies.* 2016; 8(15): 137-50.
18. Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 1: 1-196.
19. Küçükdeveci A. Quality of life in rehabilitation. *Turk J Phys Med Rehabil.* 2005; 51: 23-9.
20. Lee BJ, Go JY, Kim AR, et al. Quality of life and physical ability changes after hospital-based cardiac rehabilitation in patients with myocardial infarction. *Ann Rehabil Med.* 2017; 41(1): 121-8.
21. Seki E, Watanabe Y, Sunayama S, et al. Effects of phase III cardiac rehabilitation programs on health-related quality of life in elderly patients with coronary artery disease juntendo cardiac rehabilitation program (J-CARP). *Circ J.* 2003; 67(1): 73.
22. Huffman JC, Celano CM, Januzzi JL. The relationship between depression, anxiety, and cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2010; 6: 123-36.
23. Tully PJ, Baker RA. Depression, anxiety, and cardiac morbidity outcomes after coronary artery bypass surgery: a contemporary and practical review. *J Geriatric Cardiol.* 2012; 9(2): 197-208.
24. Aksoy KM, Karlıbel Aİ, Arı H, Altan L. The effect of obesity on functional capacity, anxiety and daily life activities in patients with coronary artery disease and phase II cardiac rehabilitation. *Eur Res J.* 2018;4(2):85-91.

ÖN ÇAPRAZ BAĞ YARALANMASI İÇİN BİR RİSK FAKTÖRÜ OLARAK TİBİAL TÜBERKÜL - TROKLEAR OLUK MESAFESİNİN VE PATELLAR YÜKSEKLİĞİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF THE TIBIAL TUBERCLE - TROCHLEAR GROOVE DISTANCE AND PATELLAR HEIGHT AS A RISK FACTOR FOR ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT INJURY

Yakup ALPAY¹, Atakan EZİCİ², Murat ÖNDER³, Abdulhamit MISIR⁴,
Canan GÖNEN AYDIN⁵, Avni İlhan BAYHAN⁵

¹Medical Park Maltepe Hastanesi, Ortopedi Ana Bilim Dalı

²Kahta Devlet Hastanesi, Ortopedi Ana Bilim Dalı

³Midyat Devlet Hastanesi, Ortopedi Ana Bilim Dalı

⁴Medicana International İstanbul Hastanesi Ortopedi Kliniği

⁵Sağlık Bilimleri Üniversitesi Baltalimanı Kemik Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi Anabilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada Ön çapraz bağ (ÖÇB)'i sağlam ve ÖÇB'si kopuk olan hastalar arasındaki patellar yükseklik ve tibial tüberkül troklear oluk mesafesi (TT-TGd) arasındaki farkların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: 18-40 yaşları arasında toplam 2019 hasta (1015 ÖÇB kopuk ve 1004 ÖÇB sağlam) çalışmaya dahil edildi. Patellar yükseklik ölçümünü belirlemek için Insall Salvati indeksi (ISI) kullanıldı. TT-TGd, aksiyel manyetik rezonans görüntüleri ile ölçüldü. İki ortopedi cerrahı, gözlemci içi ve gözlemciler arası güvenilirliği değerlendirmek için bağımsız olarak iki hafta ara ile 50 hastanın görüntüsünü inceledi. Ortalama patellar yükseklik ve TT-TGd ölçümleri ÖÇB'si kopuk olan hasta grubu ve sağlam ÖÇB'si olan kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

BULGULAR: Gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum her iki ölçüm için de mükemmeldi (tüm ölçümler için $p=0.001$ ve $k>0.850$). Patellar yükseklik ve TT-TGd, ÖÇB kopuk olan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla 1.09 ± 0.37 ile 1.06 ± 0.56 , $p<0.001$, 10.0 ± 3.3 'e karşı 8.5 ± 3.0 , $p<0.001$). ISI kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksekti (1.13 'e karşı 1.07 , $p<0.001$). TT-TGd açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark yoktu (9.5 'e 9.3 , $p=0.792$).

SONUÇ: ÖÇB'si kopuk olan hastalarda patella yüksekliği ve TT-TGd anlamlı olarak artmış olmasına rağmen, bu farklılıklar normal aralıkta oldukları için klinik olarak önemli değildir.

ANAHTAR KELİMELER: Ön çapraz bağ yaralanması, Patella yüksekliği, Risk faktör

ABSTRACT

OBJECTIVE: This study aimed to evaluate the differences in patellar height and tibial tubercle- trochlear groove distance (TT-TGd) between patients with an intact anterior cruciate ligament (ACL) and ruptured ACL.

MATERIAL AND METHODS: A total of 2019 patients (1015 with ruptured ACL and 1004 with an intact ACL) aged between 18-40 years were included. The Insall Salvati index (ISI) was used to determine the patellar height measurement. The TT-TGd was measured based on axial magnetic resonance images. Two orthopedic surgeons independently studied 50 patients' images for two weeks to assess intra-observer and inter-observer reliability. The mean patellar height and TT-TGd measurements were compared between patients with ruptured ACL and those with an intact ACL.

RESULTS: Interobserver and intraobserver agreement were excellent for both measurements ($p=0.001$ and $k>0.850$ for all measurements). Patellar height and TT-TGd were significantly higher in ACL ruptured patients than in the control group (1.09 ± 0.37 vs. 1.06 ± 0.56 , $p<0.001$, 10.0 ± 3.3 vs. 8.5 ± 3.0 , $p<0.001$, respectively). The ISI was significantly higher in women than in men (1.13 vs. 1.07 , $p<0.001$). There was no significant difference between the sexes regarding the TT-TGd (9.5 vs. 9.3 , $p=0.792$).

CONCLUSIONS: Although significantly increased in patellar height and TT-TGd was detected in patients with ruptured ACL, these differences are not clinically important because they are in the normal range.

KEYWORDS: Anterior Cruciate Ligament injury, Patellar height, Risk factor

Geliş Tarihi / Received: 30.11.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 31.05.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm.Dr.Yakup ALPAY

İstanbul Sultanbeyli Devlet Hastanesi, Ortopedi Kliniği

E-mail: yakupalpay@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0001-8448-5081, 0000-0003-1398-8575, 0000-0003-2268-4282, 0000-0002-5270-1429, 0000-0002-0926-1317, 0000-0001-8308-1309

INTRODUCTION

Injuries to the anterior cruciate ligament (ACL) and the related tibiofemoral instability are associated with loss of function (1). However, even if the ACL is reconstructed, the risk of osteoarthritis development is high (1, 2). Therefore, prevention and identifying risk factors are important. Although ACL rupture is multifactorial, some anatomic risk factors like the femoral intercondylar notch width, lower extremity alignment, Q-angle, tibial plateau slopes, medial plateau concavity, and lateral plateau convexity have become the focus of investigation (3 - 7).

The relationship of the increased tibial tubercle-trochlear groove distance (TT-TGd) and patellar height with patellofemoral instability has been previously documented (8 - 10). Based on the current literature, there are two conflicting studies that have evaluated the relationship between patellar height and ACL tear (11, 12).

The primary aim of this study was to evaluate the role of TT-TGd and patellar height in ACL rupture in a large group. The secondary aim was to determine the role of sex in patellar height and TT-TGd.

MATERIALS AND METHODS

After receiving approval from the local ethics committee, medical records of patients who underwent ACL reconstruction between 2013 and 2018 were investigated using the International Classification of Diseases, Tenth Revision, codes. The inclusion criteria of the current study were: the patients had satisfactory axial magnetic resonance (MR) images and lateral radiographs to evaluate the TT-TGd and patellar height. The exclusion criteria were history of previous knee surgery, preexisting deformity, and multiple ligament injury (including posterior cruciate ligament and posterolateral corner injury). Finally, 1015 patients (973 male, 42 female) were included in the study (**Figure 1**).

As a control group, we selected 1004 age-matched randomized patients (960 male and 44 female) diagnosed with chondral lesion, degenerative meniscal injury, or plicae with intact ACL. The mean ages of the ACL ruptured and ACL intact groups were 29 ± 9.4 (range, 18 to 40)

years and 31 ± 9.8 (range 18 to 40) years, respectively. The need for informed consent was waived because of the study's retrospective design. TT-TGd measurement was performed as previously described by Schoettle et al. (13). First, the deepest point in the cartilaginous trochlear groove was determined. Then, a line was drawn through the deepest point of the trochlear groove perpendicular to the cartilaginous posterior condylar tangent line (**Figure 2**).

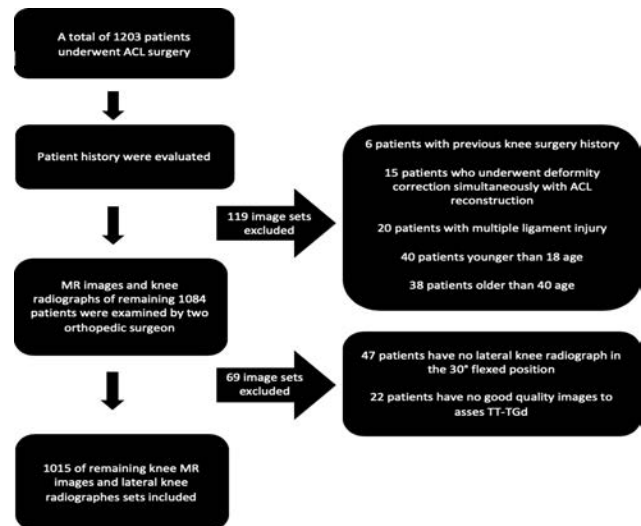


Figure 1: The flowchart showing the process of patient inclusion and exclusion

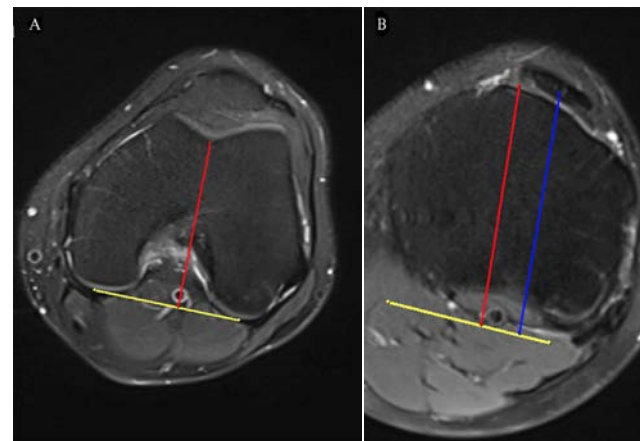


Figure 2: Measurement of TT-TGd on axial MR images of the knee. **A)** The red line is the perpendicular line from the posterior condylar tangent line (yellow line) extending to the deepest point of the TG. **B)** The blue line is the parallel line at the level of insertion of the patellar tendon onto the TT. The distance between these two lines is defined as TT-TGd

Second, the middle point of the patellar tendon at the level of insertion to the tibial tubercle was determined. Then, a second line was drawn from this point parallel to the trochlear groove line. The distance between these two parallel lines was determined as the TT-TGd. Radiographs were obtained with the knee joint in the 30°

flexed position. The Insall Salvati index (ISI) is the length ratio of the patellar tendon to the greatest diagonal length of the patella (**Figure 3**) (14).

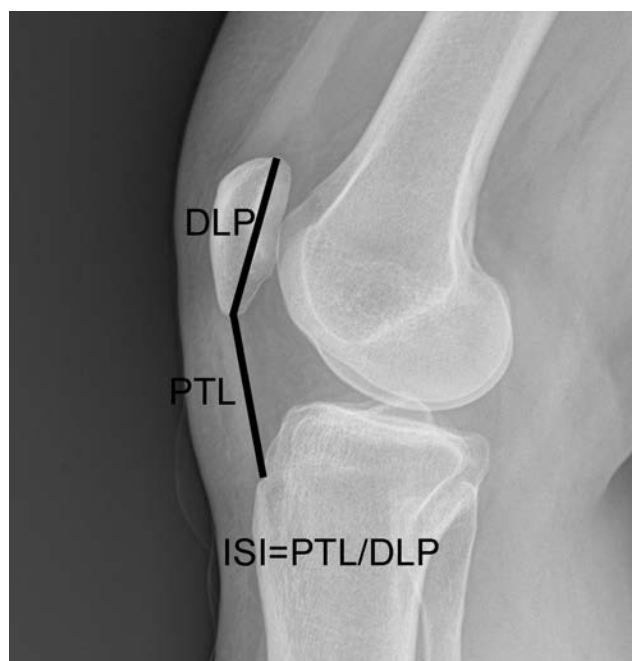


Figure 3: The Insall–Salvati index (ISI) is the ratio of patellar tendon length (PTL) to the greatest diagonal length of the patella (DLP)

The normal ISI is between 0.8-1.2. If the ISI > 1.2, it is defined as patella alta and if the ISI < 0.8, it is defined as patella baja (8, 14).

The mean patellar height and TT-TGd were compared between ACL intact and ACL ruptured groups. The patellar height and TT-TGd were compared between sexes. Measurements were performed in a blinded manner by two orthopedic surgeons with 5 years of experience who did not know the patients' diagnoses or the study's purposes.

Fifty randomly selected radiographs and axial MR images were measured twice for two weeks apart to assess the inter- and intra-observer reliability.

Statistical Analyses

In the descriptive statistics of the data, the mean, standard deviation, median, lowest, highest, frequency, and ratio values were used. The distribution of the variables was measured with the Kolmogorov Smirnov test. In the analysis of quantitative independent data, the Mann-Whitney test was used. The Chi-square test was used for the analysis of qualitative independent data. An intraclass correlation coefficient (ICC)

was calculated to assess inter and intra observer reliability. A p value less than 0.05 was considered significant. All data were analyzed by an independent professional statistician using IBM SPSS Statistics for Windows, version 22.0 (Armonk, NY: IBM Corp, USA.).

Ethical Committee

The ethical approval for the study was obtained from the Metin Sabancı Baltalimanı Bone Health Science University Baltalimanı Bone Diseases Education and Research Hospital, the study protocol (Approval date/number 22.05.2019/47-336)

RESULTS

Agreements among the two measurements for ISI (weighted kappa, 0.853; 95% confidence interval [CI] 0.682-0.932; $p < 0.001$), TT-TGd (weighted kappa, 0.956; 95% CI 0.905-0.980; $p < 0.001$) were excellent. Agreements between two readers for ISI (weighted kappa, 0.973; 95% CI 0.941-0.987; $p < 0.001$), TT-TGd (weighted kappa, 0.974; 95% CI 0.944-0.988; $p < 0.001$) were excellent. The mean ISI in the ACL ruptured and ACL intact groups was 1.09 ± 0.37 and 1.06 ± 0.56 , respectively ($p < 0.001$).

The mean TT-TGd was 10.0 ± 3.3 in the ACL ruptured group and 8.5 ± 3.0 in ACL intact group ($p < 0.001$), (**Table 1**).

Table 1: Mean (\pm standard deviation) of tibial tubercle-trochlear groove distance (TT-TGd) and patellar height values in the ACL intact and deficient groups

	ACL intact group		Median	ACL deficient group		P
	Mean	s.d./n-%		Mean	s.d./n-%	
TT-TGd	8,5	\pm 3,0	8,3	10,0	\pm 3,3	10,0 $p < 0.001$ ^m
Insall Salvati Index	1,06	\pm 0,56	1,02	1,09	\pm 0,37	1,05 $p < 0.001$ ^m

^m Mann-Whitney u test

Patella alta or patella baja was not observed in the ACL ruptured group. However, the patellar height was significantly higher in the ACL ruptured group ($p < 0.001$). The TT-TGd was also significantly increased in the ACL ruptured group ($p < 0.001$).

There was no significant difference between male and female patients regarding the TT-TGd ($p = 0.792$). Patellar height in women was significantly higher than in men ($p < 0.001$) (**Table 2**). No significant correlation was observed between age and TT-TGd or patellar height ($p = 0.113$ and $p = 0.083$, respectively).

Table 2: Mean (\pm standard deviation) of tibial tubercle-trochlear groove distance (TT-TGd) and patellar height values in the female and male groups

	Female		Male		P		
	Mean \pm s.d./n-%	Median	Mean \pm s.d./n-%	Median			
TT-TG d	9,5	3,5	9,2	9,3	3,2	9,0	0,792 ^m
Insall Salvati Index	1,13	0,18	1,15	1,07	0,48	1,03	p<0.001 ^m

^m Mann-Whitney u test

DISCUSSION

The most important finding of this study is that the patellar height and TT-TGd was higher in the ACL injury group. Second, patellar tendon height was found to be higher in women. Despite the increasing number of papers on anatomical risk factors for ACL rupture over the past ten years, there is still no conclusive evidence of a direct cause-and-effect relationship. Female athletes have a higher incidence of ACL rupture than their male counterparts. The risk factors for non-contact ACL injuries can be classified as intrinsic and extrinsic (15, 16). Shambaugh et al. reported that women had a significantly smaller notch width index (17). Muneta et al. stated that there was a significant difference between male and female ACL widths (18). In several studies, the ACL size was smaller in women (1, 18). Women have been reported to have larger Q-angles than men (5). However, there are still a number of risk factors and mechanisms regarding non-contact ACL injuries that are not yet well understood (19). Therefore, we hypothesized that TT-TGd and patellar height may have a role in ACL injury. According to our hypothesis, these two parameters may vary between the sexes; this may explain the differences in the ACL injury rates between sexes. We acknowledge that the TT-TGd is an established measurement to assist diagnosis and treatment of patellofemoral instability (10,20,21). Based on the current literature, a TT-TGd of 15–20 mm is classified as abnormal; a TT-TGd >20 mm is defined as pathological (20, 22 - 24).

According to our results, TT-TGd values are in the normal range in both patient and control groups. However, in the ACL injury group, the TT-TGd values were closer to the upper limit. Even though the results were statistically significant, we believe there was no clinical significance.

Another important finding of the present study was that the patellar height was also higher in the patient group. Patella alta (defined as an ISI >1.2) has been shown to be a strong predictor of the recurrent instability in patients with patella dislocation following conservative treatment (14, 25). However, there are only two published studies that evaluated the ISI measurements in individuals with an ACL injury. Lin et al. stated that there is an association between ACL tears and patella baja (11). They observed a decreased patellar height in 115 patients with ACL tears with an average ISR of 0.99 versus 1.05 in 102 patients without ACL tears. Degnan concluded that the ISI was increased in children with acute ACL tears compared to the control group (average ISR 1.16 and 0.99, respectively) (12). They stated that even if the mechanism is unclear, relative patella alta may be a risk factor for ACL injury. Based on the current literature, there is a conflict on whether increased or decreased patellar height is a risk factor for ACL tear. It is important to note that Lin et al. recommend that patellar height should be taken into consideration for the graft choice (14). We noted that the ISI was significantly increased in the ACL deficient group, close to the upper limit. However, it has no clinical relevance because the results were in the normal range in both patient and control groups and were close to each other. On the other hand, there are numerous anatomical differences between the sexes. One of the possible risk factors might be the patellar height that explains ACL injury rates between genders. Perhaps several risk factors resulting in a cumulative effect. There are some limitations of this study. First, we investigated the patients radiologically however we did not evaluate their functional situation. Second, the other anatomical risk factors for ACL injury were not excluded. The presence of other associated risk factors may make our results less reliable. Prospective studies which evaluate these measurements with clinical situation should be designed. Although significantly increased patellar height and TT-TGd were detected in ACL ruptured patients, these differences are not clinically important because of they are in normal range.

REFERENCES

1. Hashemi J, Chandrashekar N, Mansouri H, et al. Shallow medial tibial plateau and steep medial and lateral tibial slopes: new risk factors for anterior cruciate ligament injuries. *Am J Sports Med.* 2010;38(1):54-62.
2. Rodriguez MJ, Garcia EJ, Dickens JF. Primary and Posttraumatic Knee Osteoarthritis in the Military. *J Knee Surg.* 2019;32(2):134-7.
3. Brandon ML, Haynes PT, Bonamo JR, et al. The association between posterior-inferior tibial slope and anterior cruciate ligament insufficiency. *Arthroscopy.* 2006;22:894-9.
4. Tan SHS, Kripesh A, Chan CX, Krishna L. Gender Differences in Intra-articular and Extra-articular Injuries Associated with Acute Anterior Cruciate Ligament Ruptures. *J Knee Surg.* 2019;32(7):616-9.
5. Stijak L, Herzog RF, Schai P. Is there an influence of the tibial slope of the lateral condyle on the ACL lesion? A case-control study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2008;16:112-7.
6. LaPrade RF, Burnett QM. Femoral intercondylar notch stenosis and correlation to anterior cruciate ligament injuries: a prospective study. *Am J Sports Med.* 1994;22:198-203.
7. Barahona M, Guzman M, Barrientos C, et al. The Distance between Tibial Tubercle and Trochlear Groove Correlates with Knee Articular Torsion. *J Knee Surg.* 2021;34(9):918-923.
8. Bayhan AI, Kirat A, Alpay Y, et al. Tibial tubercle-trochlear groove distance and angle are higher in children with patellar instability. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2018;26(12):3566-71.
9. Simmons E, Cameron JC. Patella alta and recurrent dislocation of the patella. *Clin Orthop Relat Res.* 1992;(274):265-9.
10. Escala JS, Mellado JM, Olona M, et al. Objective patellar instability: MR-based quantitative assessment of potentially associated anatomical features. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2006;14(3):264-72.
11. Lin CF, Wu JJ, Chen TS, et al. Comparison of the Insall-Salvati ratio of the patella in patients with and without an ACL tear. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2005;13:8-11.
12. Degnan AJ, Maldjian C, Adam RJ, et al. Di Domenica M. Comparison of Insall-Salvati ratios in children with an acute anterior cruciate ligament tear and a matched control population. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;204(1):161-6.
13. Schoettle PB, Zanetti M, Seifert B, et al. The tibial tuberosity-trochlear groove distance; a comparative study between CT and MRI scanning. *Knee.* 2006;13:26-31.
14. Insall J, Salvati E. Patella position in the normal knee joint. *Radiology.* 1971;101(1):101-10.
15. Myer GD, Ford KR, Paterno MV, et al. The effect of generalized joint laxity on risk of anterior cruciate ligament injury in young female athletes. *Am J Sports Med.* 2008;36:1073-80.
16. Renstrom P, Ljungqvist A, Arendt E, et al. Non-contact ACL injuries in female athletes: an International Olympic Committee current concepts statement. *Br J Sports Med.* 2008;42(6):394-12.
17. Shambaugh JP, Klein A, Herbert JH. Structural measures as predictors of injury in basketball players. *Med Sci Sports Exerc.* 1991;23:522-7.
18. Muneta T, Takakuda K, Yamamoto H. Intercondylar notch width and its relation to the configuration and cross-sectional area of the anterior cruciate ligament. *Am J Sports Med.* 1997;25:69-72.
19. Charlton WP, St John TA, Ciccotti MG, et al. Differences in femoral notch anatomy between men and women: a magnetic resonance imaging study. *Am J Sports Med.* 2002;30: 329-33.
20. Dejour H, Walch G, Nove-Josserand L, et al. Factors of patellar instability: an anatomic radiographic study. *Knee Surg Sport Traumatol Arthrosc.* 1994;2:19-26.
21. Paiva M, Blond L, Holmich P, et al. Quality assessment of radiological measurements of trochlear dysplasia; a literature review. *Knee Surg Sport Traumatol Arthrosc.* 2017;26(3):746-55.
22. Alemparte J, Ekdahl M, Burnier L, et al. Patellofemoral evaluation with radiographs and computed tomography scans in 60 knees of asymptomatic subjects. *Arthroscopy.* 2007;23:170-7.
23. Anley CM, Morris GV, Saithna A, et al. Defining the role of the tibial tubercle-trochlear groove and tibial tubercle-posterior cruciate ligament distances in the workup of patients with patellofemoral disorders. *Am J Sport Med.* 2015;43:1348-53.
24. Hochreiter B, Michael T, Amsler F, et al. Highly variable tibial tubercle-trochlear groove distance (TT-TG) in osteoarthritic knees should be considered when performing TKA. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2019;27(5):1403-9.
25. Thauinat M, Erasmus PJ. Recurrent patellar dislocation after medial patellofemoral ligament reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2008;16:40-3.

BİR ÜÇÜNCÜ BASAMAK HASTANESİNDE PRİMER VE REVİZYON DİZ PROTEZİ AMELİYATLARINDAN SONRA İZOLE EDİLEN MİKROORGANİZMALARIN SIKLIĞININ VE ANTİBİYOTİK DİRENÇLERİNİN ZAMAN İÇERİSİNDE DEĞİŞİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ASSESSMENT OF THE FREQUENCY OF ISOLATED MICROORGANISMS AND CHANGE OF
THEIR ANTIBIOTIC RESISTANCE OVER TIME AFTER PRIMARY AND REVISION KNEE ARTH-
ROPLASTIES AT A TERTIARY REFERRAL HOSPITAL

Osman ÇİMEN, Alper KÖKSAL, Ali ÖNER, Ferdi DIRVAR, Muhammed MERT, Cem ALBAY

Metin Sabancı Baltalimanı Kemik Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Artmış total diz artroplasti sayısı zaman içerisinde periprote-
tik eklem enfeksiyonları (PEE) ve diğer komplikasyonların artmasına
neden olmuştur. Enfeksiyon ve mikrobiyoloji konusundaki güncel
trendlerin anlaşılması PPE'nin tedavisi ve önlenmesi için gereklidir. Bu
nedenle çalışmada zaman içerisinde revizyon total diz protezi ameliyatı
sonrasında izole edilen bakteri türlerindeki ve bu bakterilerin gösterdi-
ği antibiyotik dirençlerindeki değişimi ortaya koymayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: İki hasta grubu retrospektif olarak değerlendiril-
di. Birinci grup enfeksiyon gelişimine neden olan ameliyatını 2005 ve
2011, ikinci grup ise 2012 ve 2018 yılları arasında olan hastalardan oluş-
maktaydı. İzole edilen mikroorganizma türlerinin ve bu organizmaların
antibiyotik dirençlerinin zaman içerisindeki değişimi incelendi. Sefazo-
lin (alerji varlığında da klindamisin) 2005 ile 2018 yıllarında rutin profi-
laksidede kullandığımız antibiyotiktir.

BULGULAR: Çalışmaya 42 hasta (43 diz eklemi) dahil edildi. En sık izo-
le edilen bakteri *Staphylococcus epidermidis* idi. *Staphylococcus aureus*
birinci ve ikinci grupta en sık izole edilen ikinci bakteriydi. Zamanla
gram-negatif (*Pseudomonas aeruginosa*) bakteri izolasyon oranlarında
artış olduğu gözlemlendi. Yapılan istatistiksel analize göre siprofloksasine
($p=0.0021$), gentamisine ($p=0.0001$), tetrasikline ($p=0.043$) ve trime-
toprim/sulfomethoksazole ($p=0.0016$) karşı antibiyotik direncinde
zaman içerisinde artış olduğu gözlemlendi. Sefazolin allerjisi durumunda
kullandığımız klindamisine karşı ($p=0.88$) zaman içerisinde artmış bir
antibiyotik direnci gözlemlenmedi. Sefazolin direncinin 2012 ve 2018 yılları
arasında belirgin olarak azaldığı gözlemlendi. Sadece bir hastada vankomi-
sin direnci olduğu görüldü.

SONUÇ: Literatür ve bizim sonuçlarımız PEE olan hastalarda gram ne-
gatif bakteri izolasyon oranlarında istikrarlı bir artış olduğunu göster-
mektedir. Bu yüzden, diz artroplastisinde gram negatif bakterileri de
kapsayacak antibiyotik protokollerinin kullanılması zamanla daha da
gerekli hale gelecektir. Yapılan çalışmada siprofloksasine, gentamisine,
tetrasikline ve trimetoprim/sulfomethoksazole karşı antibiyotik diren-
cinde zaman içerisinde artış olduğu gözlemlenmiştir fakat bu antibiyotikler
bizim rutin profilaksidede kullandığımız antibiyotikler değildir. Profilaksi
için tek başına sefazolin veya klindamisin kullanmak yerine bu antibiyo-
tiklerin gentamisinele kombine edilmesi gereklilik arz etmektedir.

ANAHTAR KELİMELELER: Diz, Artroplasti, Enfeksiyon, Mikroorganizma,
Antibiyotik direnci

ABSTRACT

OBJECTIVE: Increased number of total knee arthroplasty has led to
an increase in the risk of periprosthetic joint infection (PJI) and other
complications over time. Therefore, the current trends in infection and
microbiology data are necessary to be understood to prevent and treat
knee PJI. For this reason, we aimed to identify the course of bacterial
species isolated after revision total knee arthroplasty and to investiga-
te the change of antibiotic resistance over time.

MATERIAL AND METHODS: Two groups of patients were evaluated,
retrospectively. Group 1 consisted of patients who had surgery that
caused the development of infection performed between 2005 and
2011 while group 2 consisted of patients between 2012 and 2018. The
variation of isolated microorganisms species and their antibiotic resis-
tances over time were investigated. Cefazolin (clindamycin in case of
allergy) was the antibiotic used for routine prophylaxis between 2005
and 2018.

RESULTS: Overall, 42 patients (43 knee joints) were included in the
study. The most frequently isolated bacterium was *Staphylococcus*
epidermidis while *Staphylococcus aureus* was the second most iso-
lated bacterium in groups 1 and 2. An increased rate of gram-negative
bacteria (*Pseudomonas aeruginosa*) isolation was observed in time. Ac-
cording to statistical analysis, a significant increase in antibiotic resis-
tance to ciprofloxacin ($p=0.0021$), gentamicin ($p=0.0001$), tetracycline
($p=0.043$) and trimethoprim/sulfamethoxazole ($p=0.0016$) were obser-
ved over time. No increased antibiotic resistance observed over time
against clindamycin ($p=0.88$) which we used in case of cefazoline aller-
gy. Cefazoline resistance significantly decreased during 2012 and 2018
($p<0.0001$). Vancomycin resistance was observed in only one patient.

CONCLUSIONS: Our results and the literature has showed a steady
increase in gram-negative bacteria isolation rates in patients with PJI.
Therefore, it will become more necessary to use prophylactic antibi-
otic regimens including gram-negative bacteria in knee arthroplasty
surgery. Although an increased resistance to ciprofloxacin, gentamicin,
tetracycline and trimethoprim/sulfamethoxazole was found over time
in the current study, these were not the antibiotics we used for routine
prophylaxis. Instead of using cefazolin or clindamycin alone for prop-
hylaxis, it is necessary to combine these antibiotics with gentamicin.

KEYWORDS: Knee, Arthroplasty, Infection, Microorganism, Antibiotic
resistance

Geliş Tarihi / Received: 31.12.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 14.06.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm.Dr. Osman ÇİMEN

Metin Sabancı Baltalimanı Kemik Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı

E-mail: osmancimen44@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-8001-8328, 0000-0002-0748-2749, 0000-0002-0438-8335, 0000-0003-1789-3637,
0000-0002-2552-8851, 0000-0002-4063-9883

INTRODUCTION

Total knee arthroplasty (TKA) is a satisfying operation for reducing pain, improving joint function, and enhancing the quality of life in patients with knee osteoarthritis. Notably, an increased number of primary TKAs has been reported in the United States (1) and European countries (2) over the last few decades. However, an increased number of TKAs results in elevated periprosthetic joint infection (PJI) and other complications. Notably, PJI is a severe and sophisticated complication after surgery. Periprosthetic joint infection is the most common etiology for revision TKA in the United States (3).

Periprosthetic joint infection is associated with numerous challenges such as the need for multiple operations, a prolonged period of disability for the patient and occasionally, suboptimal outcomes (4, 5), which results in an economic burden for the society and psychological and biological burden for patients. The aim of the present study was to identify the course of bacterial species isolated during revision TKA over a time duration and to investigate the transition of antibiotic resistance over time.

MATERIALS AND METHODS

This retrospective study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration Principles. After approval of the local ethics committee, a retrospective search was performed using the online database of our tertiary referral hospital for the period between 2005 and 2018. Demographics of all patients diagnosed with infection were collected. Patients older than 18 years and with a primary TKA or revision knee due to septic etiology were included in this study. Patients with unicompartmental knee or tumor arthroplasty, patients with missing antibiogram record and patients whose index operation performed in another hospital were excluded in the study.

Patients with infected TKA, who were treated with one of the following three options were included, as only-debridement, debridement plus polyethylene insert replacement, and two-stage revision arthroplasty depending on the setting of infection. In addition, the number of spacer implantations per patient was evaluated. Cefazolin was the antibiotic used for

routine prophylaxis. Clindamycin was used in case of cephalosporin allergy for prophylaxis. Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society infection criteria was used to diagnose PJI as seen in **Table 1** (6).

Table 1: Definition of periprosthetic joint infection. LE: leukocyte esterase, PMN: polymorphonuclear, WBC: white blood cell. For the patients who had 2-5 scores based on the intraoperative minor criteria or who had dry tap, intraoperative diagnostic criteria can be used.

Major criteria (One of the following enough for diagnosis)			
Visualization of prosthesis or evidence of a sinus			
Two positive cultures with the same organism			

		Minor criteria	Score	Decision,
Preoperative Diagnosis	Serum	Elevated CRP or D-dimer	2	≥ 6 infected
		Elevated ESR	1	
		Elevated synovial WBC count or LE	3	
	Synovial	Positive alpha-defensin	3	2-5 possibly infected
		Elevated synovial PMN (%)	2	
		Elevated synovial CRP	1	
				0-1 not infected

		Inconclusive pre-op score or dry tap	Score	Decision
Intraoperative Diagnosis		Preoperative score	-	≥ 6 infected
		Intraoperative purulent material	3	4-5 inconclusive
		Positive culture with an organism	2	
		Positive frozen biopsy	3	
				≤ 3 not infected

In the operation room, before prophylactic antibiotic administration, synovial fluid samples and periprosthetic soft tissue with inflammatory changes were collected for microbiological and histopathological examination. Samples were transferred in dry, sterile, plastic containers for gram staining and culture. They were inoculated directly onto a conventional blood agar plate (5% of bovine blood) or liquid thioglycolate medium. Blood agar and thioglycolate medium cultures were incubated at 37 °C. Blood agar cultures were incubated in 5% CO₂ atmosphere and thioglycolate medium cultures were incubated in an air atmosphere. Cultures were checked daily for 7 days. If any growth was suspected in the thioglycollate medium, it was cultivated on a Schadler agar medium with 5% sheep blood and incubated in an anaerobic atmosphere. Cultures were accepted negative if no growth was seen within 7 days. Isolated microorganisms were identified by conventional and metabolic tests (catalase, oxidase etc). Antibiotic susceptibility was assessed by the disk-diffusion susceptibility test. ARB and mycobacteria cultures were also performed in one patient because of a previous history of

tuberculosis. *Mycobacterium tuberculosis* was isolated in this patient. A second operation was performed on the patient, whose postoperative cure could not be achieved and no microorganism was isolated from the cultures taken during debridement surgery made for PJI. In the second operation ARB, mycobacteria and fungal cultures were obtained and *Candida albicans* were isolated.

Antibiogram tests of these patients were analyzed retrospectively and isolated microorganisms were noted. Antibiotic resistance was determined according to the culture antibiogram tests of isolated agents. Also, the index operation time (minute), the time duration from index surgery to the infection diagnosis date (days) and whether the index operation was a primary or revision TKA operation were noted.

We aimed to investigate whether there were changes over time in the isolated microorganism species. Therefore, patients were divided into two groups: Group 1 included patients who had the index surgery performed between 2005 and 2011 and group 2 included patients with the index surgery performed between 2012 and 2018.

Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics for Windows, version 22 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) software. Descriptive statistics were calculated as appropriate for the variables. The chi-square test was used to perform the intergroup comparison of changes in the type and rate of bacteria isolated during the two time periods in terms of age, sex, type of index surgery (revision or primary), duration of surgery (minutes) and time until infection (postoperative days). The chi-square test was used to compare the changes in the prevalence of the isolated bacteria types during the two time periods in terms of the total number of surgeries in the hospital, the total number of knee surgeries and the number of infected knees.

The antibiotic resistance of the isolated bacteria was compared using the chi-square test, too. Differences were evaluated using the chi-square test with the significance level set at 0.05.

Ethical Committee

Ministry of Health Metin Sabanci Bone and Joint Diseases Education and Research Hospital, protocol number 55/388.

RESULTS

Patient search on the online database resulted in 4557 knee replacement operations conducted on 4352 patients between 2005 and 2018. Revision surgeries included 319 surgeries of 305 patients. Overall, 172 revision TKAs owing to infection were performed in 168 patients. One hundred and twenty-nine knee of one hundred and twenty-six patients were excluded from the study (**Figure 1**).

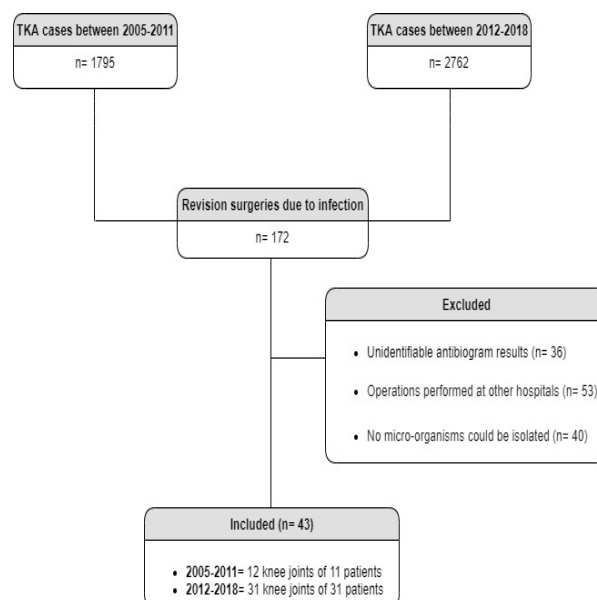


Figure 1: Flowchart showing the selection of patients to be included in the study

Consequently, 43 knees of 42 patients were included in the study. The average age of patients was 66.74 years (39-94 years). Overall, there were 12 knees of 11 men (26.19%) and 31 knees of 31 women (73.81%). Nevertheless, no significant differences were noted related to age, gender, type of index surgery, duration of surgery, time of infection diagnosis between the two time periods ($p < 0.05$). The distribution of these data is given in (**Table 2**). Overall, 16 microorganisms were isolated in 11 patients (12 knees) in group 1, and 39 microorganisms from 31 patients (31 knees) in group 2. The most frequently isolated bacterium was *Staphylococcus epidermidis* (43.75%) with *Staphylococcus aureus*

(25%) being the second, in group 1. The other microorganisms isolated are listed in Table III. Notably, 2 different microorganisms were isolated from 4 patients in group 1 (Table 3).

Table 2: Distribution of surgery related, infection related and demographic parameters.

Parameters	Group I (patients n:11, 12 knees)	Group II (patients n: 31, 31 knees)	Total (patients n:42,43 knees)
Age	72 (48-84)	67.03 (39-94)	66.74 (39-94)
Sex (Female/male)	5/6	26/5	31/11
Side of surgery (Right/left)	3/9	9/22	12/31
Type of index surgery (revision/primary)	3/9	6/25	9/34
Duration of Surgery (min)	168.19 (90-200)	134.2 (75-165)	145.57 (75-200)
Time of infection (postoperative days)	61 (15-109)	343.4 (16-594)	225.2 (15-594)

Table 3: Number of isolated micro-organisms depending on two different time periods. (MR: Methicillin resistance, MS: Methicillin sensitive, Sp: Species).

Micro-organism	Time duration					
	2005-2011		2012-2018		2005-2018 (whole period)	
	Patient	%	Patient	%	Patient	%
1) <i>Candida albicans</i>	1	6.25	1	2.57	2	3.64
2) <i>Escherichia coli</i>	1	6.25	1	2.57	2	3.64
3) <i>Enterobacter cloacae</i>	0	0	2	5.13	2	3.64
4) <i>Enterococcus faecalis</i>	0	0	1	2.57	1	1.82
5) <i>Enterococcus faecium</i>	0	0	1	2.57	1	1.82
6) <i>Micrococcus sp</i>	1	6.25	1	2.57	2	3.64
7) <i>Koagulase negative Staphylococcus</i>	0	0	1	2.57	1	1.82
8) <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0	0	1	2.57	1	1.82
9) <i>Staphylococcus Aureus</i>	4	25	10	25.62	14	25.45
9a) MRSA	2	12.5	2	5.13	4	7.27
9b) MSSA	2	12.5	8	20.49	10	18.18
10) <i>Streptococcus epidermidis</i>	7	43.75	11	28.19	18	32.71
10a) MRSE	5	31.25	8	20.49	13	23.63
10b) MSSE	2	12.5	3	7.7	5	9.08
11) <i>Methicillin-sensitive Staphylococcus sp (undefined)</i>	0	0	1	2.57	1	1.82
12) <i>P. aeruginosa</i>	1	6.25	5	12.8	6	10.9
13) <i>Proteus mirabilis</i>	0	0	1	2.57	1	1.82
14) <i>Pseudomonas stutzeri</i>	0	0	1	2.57	1	1.82
15) <i>Staphylococcus intermedius</i>	0	0	1	2.57	1	1.82
16) <i>Mycobacterium Tuberculosis</i>	1	6.25	0	0	1	1.82

In group 2, the most frequently isolated bacterium was *S. epidermidis* (28.19%), followed by *S. aureus* (25.62%) and *Pseudomonas aeruginosa* (12.8%). Notably, 3 different microorganisms were isolated from 2 patients while 2 different microorganisms were isolated from 4 patients in group 2 (Table 4).

Table 4: Detailed analysis of ten patients with multiple micro-organism growth.

Time duration	Patients	Micro-organism 1	Micro-organism 2	Micro-organism 3
GROUP 1 (2005-2011)	1	<i>M. tuberculosis</i>	<i>Micrococcus sp.</i>	
	2	MSSA	MSSE	
	3	MRSA	<i>P. aeruginosa</i>	
	4	MRSE	MSSE	
	5	MSSA	<i>P. aeruginosa</i>	MRSE
	6	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	MRSE
GROUP 2 (2012-2018)	7	MSSE	MRSE	
	8	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	
	9	MSSA	<i>P. aeruginosa</i>	
	10	MSSE	<i>C. albicans</i>	

S. epidermidis (32.71%) was the most frequently isolated bacterium for the entire study period, with *S. aureus* being the second and *P. Aeruginosa* being the third. The recent period revealed an increased rate of gram-negative bacteria (*P. Aeruginosa*) isolation as evidenced by 2 knees (12.5%) in group 1 and 10 knees (25.64%) in group 2. Regarding methicillin-resistance, methicillin-resistance to *S. epidermidis* (MRSE) was the most frequently isolated bacterium followed by methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) during the entire study period. *P. aeruginosa* and MSSA infection rates were increased in group 2.

Hospital records were evaluated to analyze how the overall hospital surgery rate, number of knee arthroplasties and number of infected knees affected microorganism isolation over a time duration. Notably, the total hospital surgeries and knee replacement surgeries were increased between 2012 and 2018. Moreover, the PJI rate was noted to be increased (Table 5).

Table 5: Number of infected knees, number of knee arthroplasty operations (tkp and revision), PJI rates, hospital infection rates, number of all surgeries.

	2005-2011	2012-2018
Number of infected knees	19	64
Number of knee prostheses operations	1795	2762
*PJI rates	1.06 %	2.32 %
Number of all surgeries	34884	66069

Furthermore, the prevalence of microorganisms during the two time periods was calculated (Table 6). Notably, the number of isolated microorganisms per the total number of knee replacement surgeries significantly decreased during 2012-2018 for MRSE and MSSA, whereas an

increasing trend was observed for *P. aeruginosa* ($p < 0.005$). In addition, the number of isolated microorganisms per the total hospital surgeries was significantly decreased during 2012 - 2018 for *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Micrococcus sp*, methicillin-resistant *S. aureus*, MSSA and methicillin-sensitive *S. epidermidis*, whereas *P. aeruginosa* isolation was significantly increased ($p < 0.005$). Antibiotic resistance based on the antibiogram results for groups 1&2 were given in (Table 7).

Table 6: Prevalence of the microorganisms in two different time periods.

Micro-organism	2005-2011			2012-2018		
	Number of isolated microorganisms/infected knee	Number of isolated microorganism/Total number of knee surgery	Number of isolated microorganism/Total number of surgeries in the hospital	Number of isolated microorganism/infected knee	Number of isolated microorganism/Total number of knee surgery	Number of isolated microorganism/Total number of surgeries in the hospital
<i>Candida albicans</i>	0.05	5x10 ⁻⁴	28x10 ⁻⁶	0.015	3x10 ⁻⁴	15x10 ⁻⁶
<i>E. coli</i>	0.05	5x10 ⁻⁴	28x10 ⁻⁶	0.015	3x10 ⁻⁴	15x10 ⁻⁶
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	0	0	0.03	7x10 ⁻⁴	30x10 ⁻⁶
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	0	0	0.015	3x10 ⁻⁴	15x10 ⁻⁶
<i>Enterococcus faecium</i>	0	0	0	0.015	3x10 ⁻⁴	15x10 ⁻⁶
<i>Micrococcus sp</i>	0.05	5x10 ⁻⁴	28x10 ⁻⁶	0.015	3x10 ⁻⁴	15x10 ⁻⁶
<i>Koagulase negative Staphylococcus</i>	0	0	0	0.015	3x10 ⁻⁴	15x10 ⁻⁶
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0	0	0	0.015	3x10 ⁻⁴	15x10 ⁻⁶
MRSA	0.1	5x10 ⁻⁴	57x10 ⁻⁶	0.03	7x10 ⁻⁴	30x10 ⁻⁶
MRSE	0.25	25x10 ⁻⁴	14x10 ⁻⁵	0.125	2x10 ⁻³	12x10 ⁻⁵
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus sp</i>	0	0	0	0.015	3x10 ⁻⁴	15x10 ⁻⁶
MSSA	0.1	1x10 ⁻³	57x10 ⁻⁶	0.125	0.2x10 ⁻³	12x10 ⁻⁵ **
MSSE	0.1	1x10 ⁻³	57x10 ⁻⁶	0.04	1x10 ⁻³	45x10 ⁻⁶ **
<i>P. aeruginosa</i>	0.05	5x10 ⁻⁴	28x10 ⁻⁶	0.07	18x10 ⁻⁴ **	75x10 ⁻⁶ **
<i>Proteus mirabilis</i>	0	0	0	0.015	3x10 ⁻⁴	15x10 ⁻⁶
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	0	0	0	0.015	3x10 ⁻⁴	15x10 ⁻⁶
<i>Staphylococcus intermedicus</i>	0	0	0	0.015	3x10 ⁻⁴	15x10 ⁻⁶
<i>M. tuberculosis</i>	0.05	5x10 ⁻⁴	28x10 ⁻⁶	0	0	0

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

Table 7: Antibiotic resistance rates (*C. albicans* and *M. tuberculosis* didn't included. N: number of isolated microbial agent). * $p < 0.05$

	Total (n:53)	Group 1		Group 2		p value		
		2005-2011 (n:14)	2012-2018 (n:39)	2005-2011 (n:14)	2012-2018 (n:39)			
Penicillins	Penicillin	37	69.81 %	10	71.43 %	27	69.23 %	0.99
	Methicillin/Oxacillin	15	28.3 %	4	28.57 %	11	28.21 %	0.99
	Ampicillin	23	43.4 %	11	78.57 %	12	30.77 %	<0.0001*
	Cefazolin	13	24.52 %	7	50 %	6	15.38 %	<0.0001*
	Cefuroxime Axetil	4	7.55 %	3	21.43 %	1	2.56 %	<0.0001*
Cephalosporins	Ceftriaxone	4	7.55 %	2	14.29 %	2	5.13 %	0.031*
	Ceftazidime	2	3.77 %	1	7.14 %	1	2.56 %	0.089
	Cefepime	0	0 %	0	0 %	0	0 %	NA
	Cefoxitin	1	1.89 %	0	0 %	1	2.56 %	0.99
	Sulbactam ampicillin	13	24.52 %	6	42.86 %	7	17.95 %	0.0035*
B-lactams/ B-lactams	Amoxicillin Clavulonic Acid	12	22.64 %	4	28.57 %	8	20.51 %	0.461
	Erythromycin	24	45.28 %	8	57.14 %	16	41.03 %	0.151
	Clindamycin	12	22.64 %	3	21.43 %	9	23.08 %	0.88
	Ofloxacin	7	13.21 %	2	14.29 %	5	12.82 %	0.91
Fluoroquinolone	Levofloxacin	1	1.89 %	1	7.14 %	0	0 %	0.023*
	Ciprofloxacin	11	20.75 %	1	7.14 %	10	25.64 %	0.0021*
	Norfloxacin	1	1.89 %	1	7.14 %	0	0 %	0.023*
Aminoglycoside	Gentamicin	7	13.21 %	0	0 %	7	17.95 %	0.0001*
	Tobramycin	1	1.89 %	0	0 %	1	2.56 %	0.25
	Rifampicin	6	11.32 %	2	14.29 %	4	10.26 %	0.34
	Tetracycline	8	15.09 %	1	7.14 %	7	17.95 %	0.043*
	Fucidic Acid	2	3.77 %	1	7.14 %	1	2.56 %	0.17
	Chloramphenicol	1	1.89 %	0	0 %	1	2.56 %	0.99
	Trimethoprim sulphamethoxazole	5	9.43 %	0	0 %	5	12.82 %	0.0016*
Others	Vancomycin	1	1.89 %	0	0 %	1	2.56 %	0.99
	Aztreonam	1	1.89 %	0	0 %	1	2.56 %	0.99

According to statistical analysis antibiotic resistance to ciprofloxacin ($p = 0.0021$), gentamicin ($p = 0.0001$), tetracycline ($p = 0.043$) and trimethoprim/sulfamethoxazole ($p = 0.0016$) significantly increased over time. No significant intergroup difference was noted regarding resistance to clindamycin (used in case of cefazolin allergy) ($p = 0.88$). Cefazolin resistance significantly decreased during 2012 and 2018 ($p = 0.0001$). Notably, vancomycin resistance was observed in only one patient. Nevertheless, to evaluate the efficiency of our routine antibiotic prophylaxis, we reassessed the antibiotic sensitivity of 12 gram-negative bacteria (Table 8).

Table 8: Antibiotic sensitivities of isolated gram-negative bacteria

	ANTIBIOTIC SENSITIVITY												
	2005-2011				2012-2018								
	Pt 1	Pt 2	Pt 3	Pt 4	Pt 5	Pt 6	Pt 7	Pt 8	Pt 9	Pt 10	Pt 11	Pt 12	
	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>mirabilis</i>	<i>Cloacae</i>	<i>P. Stutzeri</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Ampicillin			x				x	x					
Amoxicillin Clavulonic Acid							x						
Cefazolin								x					
Ceftriaxone									x				
Cefotaxime	x				x							x	
Cefoxitin	x						x						
Cefepime		x				x	x				x		x
Cefuroxime Axetil				x		x			x				
Ceftazidime		x		x		x	x				x		x
Cefotetan	x												
Amikacin	x	x						x	x		x		x
Gentamicin	x	x		x	x	x	x			x	x	x	
Ciprofloxacin		x		x	x	x	x				x		x
Levofloxacin							x						
Trimethoprim sulphamethoxazole			x			x	x			x			
Meropenem		x						x				x	
Imipenem		x						x					x
Tobramycin							x						
Tazobactam-piperacillin	x		x	x		x	x			x	x	x	x

DISCUSSION

In the current study, the most frequently isolated bacterium was *S. epidermidis*, *S. aureus* was the second and *P. aeruginosa* was the third. An increased rate of gram-negative bacteria (*Pseudomonas aeruginosa*) isolation was observed over time. According to statistical analysis antibiotic resistance to ciprofloxacin ($p = 0.0021$), gentamicin ($p = 0.0001$), tetracycline ($p = 0.043$) and trimethoprim/sulfamethoxazole ($p = 0.0016$) significantly increased over time. An increased antibiotic resistance was not observed against cefazolin and clindamycin ($p = 0.88$).

In fact, cefazolin resistance significantly decreased during 2012 and 2018 ($p < 0.0001$). A previous study determined that *S. aureus* and *S. epidermidis* were the most common pathogens isolated in the USA (7). Another study from Europe (8) identified coagulase-negative Staphylococcus to be the most common pathogens, followed by *S. aureus*. In addition, an increased rate of gram-negative bacterial infections, especially multi-drug-resistant gram-negative bacilli was reported (9, 10).

Li and Hou mentioned that *S. epidermidis* and *S. aureus* played a significant role, followed by gram-negative bacteria (11.59%) and fungi (1.45%) in China (11). Wang and Chen conducted a study on early and late-onset knee PJI. They observed that *S. aureus* was the most common species isolated in Taiwan (12). Moreover, their results revealed that early-onset post-TKA infection was associated with a higher risk of gram-negative bacterial infection.

Staphylococcus spp (*S. aureus* and *S. epidermidis*) were the most common microorganisms grown in periprosthetic infections after knee prosthesis in the current study, as seen in previous studies. A steady increase in gram-negative bacteria isolation rates in patients with PJI has been shown in the present study, similar to the literature. In addition, the growth of different microorganisms was observed, in group 2. This trend might probably be due to the effect of the increased virulence of these microorganisms and the use of more specific and advanced microorganism identification tools in routine diagnosis recently. Another possible reason for this increase might be the use of prophylactic antibiotics before surgery that causes a shift in the microbiological etiology (13). Li and Hou observed that a high rate of antibiotic resistance to penicillin, erythromycin and clindamycin was found, in their study with a resistance rate of 78.57%, 66.67%, and 44.74%, respectively. In addition, the resistance rate of second-generation cephalosporin, typically used as the prophylactic antibiotic was 20% and no vancomycin-resistant bacteria were discovered (11). In the current study, the antibiotic resistance rate was similar to the study of Li and Hou. Therefore, considering the entire study period, the high-

est antibiotic resistance was against penicillin (69.81%) followed by erythromycin (45.28%) and ampicillin (43.4%). Nonetheless, unlike the study of Li and Hou, the current study evaluated the development of antibiotic resistance over time. Antibiotic resistance to ciprofloxacin, gentamicin, tetracycline and trimethoprim/sulfamethoxazole was significantly increased in group 2. Vancomycin resistance was observed in only one patient. No significant intergroup differences were noted regarding resistance to clindamycin ($p < 0.0001$). Notably, cefazolin resistance significantly decreased during the years 2012 - 2018 ($p = 0.88$).

Previous studies have noted that colonization plays an essential role in postoperative infection, and the use of prophylactic antibiotics against colonization might decrease the rate of PJI (14-16). Therefore, some studies in the literature have evaluated the antibiotic resistance of microorganisms isolated from patients with PJI and provided suggestions to prevent colonization. The literature has evidenced a steady increase in gram-negative bacteria isolation rates in patients with PJI. There was an increasing trend for gram-negative bacteria species esp. *P. aeruginosa* ($p < 0.05$) over time in the current study. Thus, antibiotic prophylaxis should cover not only gram-positive bacteria, but also gram-negative. Therefore, we decided to change the prophylactic antibiotic regimen that was used in knee replacement surgeries. According to the current local and international guidelines (13, 16), a gram-positive bacterial agent like vancomycin is recommended for prophylaxis before the arthroplasty in addition to cefazolin, particularly for its efficiency against gram-negative and methicillin-resistant bacteria. Notably, vancomycin is a crucial weapon against methicillin-resistant bacteria. Therefore, the development of vancomycin resistance will impede the physician's fight against methicillin-resistant bacteria. Thus, it would be more rational to use other alternatives that are considered effective before using vancomycin as prophylaxis. According to the antibiogram results of 12 gram-negative bacteria isolated in the current study, 10 were sensitive to gentamicin. *Proteus mirabilis*, one of the two gram-negative bacteria resistant to gentamicin was noted to be sensitive to cefazo-

lin. Therefore, using gentamicin with cefazolin would be effective against 11 of these 12 bacteria and most gram-positive bacteria species. Hence, cefazolin and gentamicin prophylaxis instead of vancomycin for knee replacement surgery would be an appropriate option. In addition, the combination of gentamicin and clindamycin would be a suitable prophylactic option in patients with cephalosporin allergy.

Nevertheless, because of fewer patients in the present study, the findings related to the combinations, namely cefazolin-gentamycin or clindamycin-gentamycin, can not be generalised and recommended as a standard prophylactic agent. Hence, each clinic should decide on using appropriate antibiotics for prophylaxis by periodically evaluating the antibiotic susceptibility of bacteria belonging to the clinic's flora.

Nonetheless, this study had some limitations. First, this study had a retrospective design with a small sample size. Second, more than one microorganism was isolated from 10 patients in this study. This situation weakens the study because it is difficult to determine whether the infection is polymicrobial and discern the primary microbial agent responsible for the infection. Furthermore, as stated in previous studies, a low-grade infection could be underdiagnosed because some cases could be diagnosed as aseptic loosening, making it challenging to diagnose PJI (17, 18). In the current study, PJI rates increased in the number of total knee replacement surgeries. Therefore, the rate of knee PJI increases with an increase in patient turnover. So, reducing the number of daily surgical procedures could be effective in decreasing knee PJI rates. However, if it is impossible, the knee PJI rates could be decreased by reducing the daily number of knee arthroplasty operations by performing these operations in an operating room with laminar airflow where no other operations are performed by waiting up for a reasonable time between the operations.

Our results have showed a steady increase in gram-negative bacteria isolation rates in patients with PJI similar to previous reports. It is necessary to use prophylactic antibiotics regimens including gram-negative bacteria in knee arthroplasty surgery.

Although we found an increased resistance to some antibiotics over time in the current study, these were not the antibiotics we used for routine prophylaxis. We propose to use cefazolin and gentamicin or clindamycin (in case of cephalosporine allergy) and gentamicin combination for prophylaxis instead of using cefazolin or clindamycin alone.

REFERENCES

1. Kurtz S, Ong K, Lau E, et al. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am.* 2007; 89: 780–85.
2. Kurtz S, Ong K, Lau E, et al. International survey of primary and revision total knee replacement. *Int Orthop.* 2011; 35:1783–89.
3. Delanois RE, Mistry JB, Gwam CU, et al. Current epidemiology of revision total knee arthroplasty in the United States. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 2663–68.
4. Bozic KJ, Katz P, Cisternas M, et al. Hospital resource utilization for primary and revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2005; 87:570–76.
5. Segawa H, Tsukayama DT, Kyle RF, et al. Infection after total knee arthroplasty: a retrospective study of the treatment of eighty-one infections. *J Bone Joint Surg Am.* 1999; 81:1434–45.
6. Parvizi J, Tan TL, Goswami K, et al. Definition of periprosthetic hip and knee infection: an evidence-based and validated criteria. *J Arthroplasty.* 2018;33(5):1309–1314.e2.
7. Pulido L, Ghanem E, Joshi A, et al. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466: 1710–15.
8. Aggarwal VK, Bakhshi H, Ecker NU, et al. Organism profile in periprosthetic joint infection: pathogens differ at two arthroplasty infection referral centers in Europe and in the United States. *J Knee Surg.* 2014;27: 399–406.
9. Benito N, Franco M, Ribera A, et al. Time trends in the aetiology of prosthetic joint infections: a multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(8): 732:1–8.
10. Peel TN, Cheng AC, Buisling KL, Choong PF. Microbiological aetiology, epidemiology, and clinical profile of prosthetic joint infections: are current antibiotic prophylaxis guidelines effective? *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56:2386–91.
11. Li Z-L, Hou Y-F, Zhang B-Q, et al. Identifying common pathogens in periprosthetic joint infection and testing drug-resistance rate for different antibiotics: a prospective, single center study in Beijing. *Orthopaedic Surgery.* 2018; 10:235–40.

- 12.** Wang Y-P, Chen C-F, Chen H-P, Wang F-D. The incidence rate, trend and microbiological aetiology of prosthetic joint infection after total knee arthroplasty: A 13 years' experience from a tertiary medical center in Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2018;51(6):717-22.
- 13.** Prokuski L. Prophylactic antibiotics in orthopaedic surgery. *J Am Acad Orthop Surg*. 2008;16:283-93.
- 14.** Parvizi J, Matar WY, Saleh KJ, et al. Decolonization of drug-resistant organisms before total joint arthroplasty. *Instr Course Lect*. 2010;59: 131–37.
- 15.** Baratz MD, Hallmark R, Odum SM, Springer BD. Twenty percent of patients may remain colonized with methicillin-resistant staphylococcus aureus despite a decolonization protocol in patients undergoing elective total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2015; 473: 2283–90.
- 16.** Bosco J, Bookman J, Slover J, et al. Principles of antibiotic prophylaxis in total joint arthroplasty: current concepts. *Instr Course Lect*. 2016; 65: 467–75.
- 17.** Parvizi J, Shohat N, Gehrke T. Prevention of periprosthetic joint infection: new guidelines. *Bone Joint Lett J*. 2017; 99B:3-10.
- 18.** Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, et al. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res*. 2011; 469: 2992–94.

CERRAHİ DEBRİDMAN İHTİYACI OLAN DİYABETİK AYAKLI HASTALARDA ANTİBİYOTİK DİRENÇ DURUMU

ANTIBIOTIC RESISTANCE STATUS IN PATIENTS WITH DIABETIC FOOT REQUIRED SURGICAL DEBRIDEMENT

Nizamettin KOÇKARA¹, Petek ŞARLAK KONYA², Seçkin ÖZCAN³

¹Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı

²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ana Bilim Dalı

³Yalova Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmanın temel amacı, diyabetik ayak sebebiyle yara debridmanı yapılan hastalardan elde edilen örneklerdeki mikroorganizmalar ile antibiyotik direnci veya duyarlılığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu retrospektif çalışmada 2013 - 2018 yılları arasında iki ayrı merkezde diyabetik ayak nedeniyle debridman yapılan hastalar değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri kaydedildi. Diyabetik ayak yaralarından alınan derin doku örneklerinden izole edilen mikroorganizma ve antibiyogram sonuçları kaydedildi.

BULGULAR: Diyabetik ayak nedeniyle debridman yapılan 84 hasta (47 erkek, 37 kadın) çalışmaya dahil edildi. Yaşları 26 ile 87 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 63.2 ± 16 idi. 44 (% 53) numunede bakteri üremesi (29 gram-pozitif ve 15 gram-negatif) tespit edildi. En fazla izole edilen mikroorganizmalar sırasıyla Staphylococcus aureus ve Escherichia coli idi. İzole edilen stafilokoklardan sadece biri metisiline dirençliydi. Escherichia coli'den biri geniş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) (+) idi.

SONUÇ: Diyabetik ayak enfeksiyonunda izole edilen bakteriler gram (-) ve gram (+) özellikte olup, tedavi planlanırken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

ANAHTAR KELİMELER: Diyabetik ayak, Antibiyotik direnci, Debridman

ABSTRACT

OBJECTIVE: The main purpose of this study is to evaluate the relationship between microorganisms and antibiotic resistance or susceptibility in samples obtained from patients with wound debridement due to diabetic foot.

MATERIAL AND METHODS: In this retrospective study patients who underwent debridement for the diabetic foot in two separate referral centers between 2013 and 2018 were evaluated. Demographic data of patients including age, gender were collected. The microorganism and antibiogram results isolated from deep tissue samples taken from diabetic foot wounds were recorded.

RESULTS: 84 patients (47 male, 37 female) who underwent debridement surgery due to diabetic foot were included in the study. Their ages ranged from 26 to 87 years and the mean age was 63.2 ± 16 years. Bacterial growth (29 gram-positive and 15 gram-negative) was detected in 44 (53%) samples. The most isolated microorganisms were Staphylococcus aureus and Escherichia coli, respectively. Only one of the staphylococci isolated in the cultures was methicillin resistant one of the Escherichia coli was extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) (+).

CONCLUSIONS: Bacteria isolated in diabetic foot infection have gram (-) and gram (+) characteristics, and this should be taken into consideration when planning the treatment.

KEYWORDS: Diabetic foot, Antibiotic resistance, Debridement

Geliş Tarihi / Received: 26.11.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 14.06.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Doç.Dr. Nizamettin KOÇKARA

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı

E-mail: nzmtn@yahoo.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-1780-0074, 0000-0001-5055-1220, 0000-0002-9209-5865

INTRODUCTION

Diabetes Mellitus (DM) is the most common disease in the world. According to World Health Organization (WHO) data, there were 422 million people with diabetes worldwide in 2014 and this number will reach 642 million in 2040. The number of diabetic patients was 3 million in the 2000s in Turkey and in 2030 it will be estimated to be about 6.5 million according to the WHO reports. However, in until 2014, the number of patients had already exceeded the expected numbers and there were 7 million people with diabetes in 2014 (1). This metabolic disease is associated with acute and chronic complications. More than 1 million people undergo lower limb amputation due to diabetes each year and 85% of these patients have diabetic ulcers. The prevalence of lower extremity amputations in diabetic patients ranged from 0.2% to 4.8% (2). Early diagnosis and effective treatment are important for diabetic foot ulcers that cause such significant morbidity. A multidisciplinary approach with branches such as orthopedics, infectious diseases and cardiovascular surgery is necessary for the treatment of diabetic foot wounds, which are caused by the addition of infection to complications such as neuropathy secondary to diabetes and peripheral circulatory disorder. For proper treatment planning, culture should be taken first, and appropriate anti-biotherapy should be started with antibiograms after isolation of the active microorganism. Contamination is often encountered in culture swab specimens and the ideal management of this situation is to take deep tissue culture during debridement of the diabetic wound. By means of debridement, more appreciate results are obtained by eliminating microorganisms colonized on the surface (3 - 6). The main purpose of this study was to evaluate the relationship between microorganisms isolated from diabetic foot infection (DFI) and antibiotic resistance or susceptibility.

MATERIALS AND METHODS

In this retrospective study patients who underwent debridement for a/the diabetic foot in two separate referral centers between 2013 and 2018 were evaluated. Patients with insufficient records, history of immunosuppressive drug

use or disease, and who were under anti-biotherapy were excluded from the study. Our study consisted of patients who had no history of antibiotic use recently. A total of 84 patients who underwent debridement surgery due to diabetic foot were included in the study. Demographic data of patients including age, gender was collected. The microorganism and antibiogram results isolated from microbiological specimen cultures of deep tissue samples taken from diabetic foot wounds were recorded. All the patients included in the study were cultured by taking samples from deep tissue under sterile conditions during surgical intervention.

First-generation cephalosporins were preferred for empirical treatment until the culture results. In the patients who growth bacteria in cultures, treatment planning was made according to the grade of the susceptibility of bacteria to antibiotics. The patients who did not grow bacteria in cultures were treated with regular wound debridement and dressing.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using the MedCalc Statistical Software version 12.7.7 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium). The normality of continuous variables was investigated by Shapiro-Wilk's test. Descriptive statistics were presented using mean (SD; standard deviation) for continuous variables. For comparison of 2 non-normally distributed groups, student's t-test was used. The χ^2 test was used for categorical variables and expressed as observation counts (and percentages).

Ethical Committee

This retrospective study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration after having the approval of the institutional ethical review board (Erzincan Binali Yıldırım University Faculty of Medicine, Clinical Trials Ethical Review Board) (Approval Number: 33216249-604.01.02-E.49620).

RESULTS

A total of 84 patients were included in the study and were retrospectively reviewed. There were 47 male and 37 female patients. Their ages ranged from 26 to 87 years and the mean

age was 63.2 ± 16 years. Bacterial growth was detected in 44 (53%) samples. No growth was detected in 39 (46.9%) patients (**Table 1**). 29 gram-positive (65.9%) and 15 gram-negative (34.09%) bacteria were isolated from the cultures. The most isolated microorganisms were *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* (**Table 2**) respectively. Only one of the staphylococci isolated in the cultures was methicillin resistant and one of the *Escherichia coli* was extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) (+).

Table 1: Demographic data of patients

Gender		
Female		47
Male		37
Mean age		63,2 ± 16
Culture results		
Positive		44
Negative		39

Table 2: Microorganisms isolated from culture

Microorganism	Number
<i>Achromobacter species</i>	1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	1
<i>Escherichia coli</i>	6
<i>Morganella morganii</i>	1
<i>Proteus mirabilis</i>	2
<i>Proteus penneri</i>	1
<i>Proteus vulgaris</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
<i>Serratia marcescens</i>	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	22
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2
Koagulaz Negatif <i>Staphylococcus</i>	1
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2

Antibiotic resistance status was determined by dividing gram positive bacteria into 5 groups. Trimethoprim sulfamethoxazole (TMP / SMX) and vancomycin resistance were examined in all 5 groups, and none of the gram-positive bacteria was found to be resistant (**Table 3**).

Table 3: Antibiotic resistance of gram-positive bacteria isolated from cultures

	<i>Enterococcus faecalis</i> (n:1)	<i>Staphylococcus aureus</i> (n:22)	<i>Staphylococcus Epidermidis</i> (n:2)	Coagulase(-) <i>Staphylococcus</i> (n:1)	<i>Streptococcus Dysgalactiae</i> (n:1)	<i>Streptococcus pyogenes</i> (n:2)
Ciprofloxacin	1	0	0	0	-	-
Levofloxacin	1	0	0	-	0	0
TMP/SMX	0	0	0	0	0	0
Daptomycin	0	0	0	0	-	-
Vancomycin	0	0	0	0	0	0
Gentamicin	-	1	0	0	-	-
Ampicillin	-	0	0	-	-	-
Subactam	-	0	0	0	0	0
Linezolid	-	18	0	1	-	-
Penicillin (Pen G)	-	-	-	-	-	-
Teicoplanin	-	0	0	0	-	-
Erythromycin	-	3	0	1	-	-
Clindamycin	-	2	0	1	0	0
Tetraskelion	-	5	0	1	1	0
Tigecycline	-	0	0	-	-	-
Fosfomicin	-	0	1	-	-	-
Nitrofurantoin	-	0	0	-	-	-
Fusidic Acid	-	1	1	-	-	-
Mupirocin	-	0	-	-	-	-
Cefoxitin	-	0	-	0	-	-
Rifampin	-	1	0	0	-	-
Oxacillin	-	1	0	0	-	-
Quinupristin/dalfopristin	-	0	-	-	-	-
Moxifloxacin	-	-	0	-	-	-
Cefotaxime	-	-	-	-	0	0
Ampicillin	-	-	-	-	-	0

Trimethoprim Sulfamethoxazole

When the antibiogram results of gram-negative bacteria were examined, ciprofloxacin, ampicillin and ceftaxime resistance were found in 50% of *Escherichia coli*. When the antibiogram for *Acinetobacter baumannii* was examined, it

was found that it was only sensitive to trimethoprim sulfamethoxazole and no antibiotic resistance was observed in the antibiogram for *pseudomonas aeruginosa* (**Table 4**).

Table 4: Antibiotic resistance of gram-negative bacteria isolated from cultures

	<i>Achromobacter species</i> (n:1)	<i>Acinetobacter baumannii</i> (n:1)	<i>Escherichia coli</i> (n:6)	<i>Morganella morganii</i> (n:1)	<i>Proteus mirabilis</i> (n:2)	<i>Proteus penneri</i> (n:1)	<i>Proteus vulgaris</i> (n:1)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n:1)	<i>Serratia marcescens</i> (n:1)
Ciprofloxacin	1	1	3	0	1	-	-	0	1
Levofloxacin	0	-	2	0	-	-	-	0	-
TMP/SMX	0	0	2	0	1	0	-	-	1
Gentamicin	1	1	2	0	1	0	0	0	-
Ampicillin Subactam	-	1	1	-	-	-	-	-	-
Tigecycline	-	-	0	-	-	1	1	-	-
Fosfomicin	-	-	0	-	-	-	-	-	-
Nitrofurantoin	-	-	0	-	-	-	-	-	-
Cefoxitin	-	1	0	-	-	-	-	-	-
Ampicillin	-	-	3	1	1	1	1	-	-
Amikacin	1	1	0	0	0	-	-	0	-
Piperacillin Tazobactam	0	1	1	0	0	-	-	0	0
Piperacillin	-	-	1	0	-	-	-	-	-
Ticarcillin Clavulanic Acid	0	1	2	-	-	-	-	-	-
Cefepime	0	1	1	0	-	-	-	0	-
Imipenem	0	1	0	0	-	-	-	0	0
Meropenem	0	1	0	0	-	-	-	0	0
Ceftazidime	0	1	2	0	-	0	0	0	-
Aztreonam	1	-	0	-	-	-	-	0	-
Cefuroxime Sodium	-	1	1	-	1	1	1	-	-
Cefuroxime Acetyl	-	1	1	-	1	1	1	-	-
Colistin	-	1	0	-	2	-	1	-	-
Tobramycin	-	-	0	0	-	-	-	-	-
Ceftioxone	-	-	3	-	-	-	-	-	1
Ertapenem	-	-	0	-	-	-	-	-	-
Amoxicillin Clavulanate	-	-	1	1	1	1	0	-	1
Cefixime	-	-	0	-	-	-	-	-	-
Cefazolin	-	-	1	-	-	-	1	-	-
Netilmicin	-	-	0	-	-	-	-	-	-
Azithromycin	-	-	0	-	-	-	-	-	-

DISCUSSION

Diabetic foot infections are one of the leading medical and socioeconomic problems in the world. In the literature, it is seen that the frequency of DFI increases with the age. In our study, the mean age of the patients was 63 and 50% of patients were 65 years old or over. In patients without early and appropriate treatment, the results are catastrophic and end up with amputation. The most important guide for the proper treatment planning is the culture results of the infected diabetic wound and the antibiograms made according to these results (7).

Empirical antibiotic treatment is recommended according to the severity of the infection and the microorganism that is likely to grow until the culture and antibiogram results of the patients are obtained. In addition, it is accepted as a general rule that empirical treatment should cover gram (+) cocci in patients who do not have a recent history of anti-biotherapy (8). However, in a study conducted in India, it was reported that 60% of microorganisms iso-

lated in DFI were gram (-) bacilli (9). In the study conducted by Kara et al., gram (-) bacilli were isolated at a higher rate. However, the average wound duration of the patients included in the study was 30 days and there was a history of antibiotic use or hospitalization (8). In recent studies, it has been observed that the frequency of gram (+) microorganisms is increased and especially staphylococcus aureus, coagulase negative Staphylococci, Streptococci, Enterococci and Corynebacterium species are isolated (4, 10). Our study consisted of patients who had no history of antibiotic use recently, and when the results of culture were examined, it was found that 29 of 44 patients with culture-positive (65.9%) produced gram (+) cocci. Although methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) is known as a common microorganism in patients with a history of hospitalization, it is also seen in community-acquired cases. Tentolouris et al. investigated the prevalence of MRSA in infected and non-infected diabetic foot wounds and the most commonly isolated microorganism was gram (+) staphylococcus aureus. It was found that 50% of these microorganisms obtained from culture were MRSA (11). In our study, 22 Staphylococcus aureus were isolated and only 1 (4.5%) of them was found to be MRSA.

In 2007, Örmən et al. reported that 60% of microorganisms isolated from patients with DFI consisted of gram (-) bacteria and the ESBL (+) ratio was determined to be 16% (12). When the data published in the same clinic in 2014 were examined, it was seen that ESBL (+) ratio increased twice. Such high rates were explained by the hospitalization history of the patients and the use of broad-spectrum antibiotics (8). Motta et al. found 6% ESBL (+) in enteric microorganisms isolated from DFI and pointed out the increase in resistant gram (-) bacteria isolation in community-acquired infections (13). In our study, gram-negative bacteria were isolated in 15 (34.09%) of 44 patients with culture-positive, and one of them was ESBL (+).

DFI causes serious complications and should be managed with a multidisciplinary approach. In these patients, wound classification should be prioritized in order to make appropriate treatment planning. However, since our study was planned retrospectively, classification proto-

cols could not be reached in the archive records examined. However, we included deep tissue samples taken during the surgical procedure under sterile conditions. Empirical treatment of DFI should affect gram-negative bacteria as well as gram-negative positive bacteria. We detected the main limitation of our study. The flora in the hospitals included in the study may be different from other cities or hospitals. Therefore, each hospital should determine its flora diversity.

REFERENCES

1. https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1 (Erişim 03.12.2020).
2. Caravaggi C, Sganzeroli A, Galenda P, et al. The management of the infected diabetic foot. *Curr Diabetes Rev.* 2013;9(1):7-24.
3. Bozkurt F. Diyabetik Ayak İnfeksiyonlarında Tedavi Yaklaşımı. *Konuralp Tıp Dergisi.* 2012;4(2):15-9.
4. Pehlivanoğlu F, Yaşar K. K, Şengöz G. Diyabetik Ayak İzolatlarındaki Direncin Toplum ve Yoğun Bakım Ünitesi Dirençleriyle Karşılaştırılması. *Haseki Tıp Bülteni.* 2011;49(4):137-40.
5. Ertuğrul MB. Diyabetik ayak infeksiyonları. *Türkiye Klinikleri Genel Cerrahi Özel Dergisi.* 2010;3(1):46-56.
6. Konya MN. Diyabetik ayak yaralarında negatif basınçlı yara kapama sistemi etkili midir? Retrospektif karşılaştırmalı çalışma. *Kocatepe Tıp Dergisi.* 2018;19(2):48-53.
7. Laing P. The development and complications of diabetic foot ulcers. *Am J Surg.* 1998;176(2):11-9.
8. Kara Z, Örmən B, Türker N, et al. Diyabetik ayak enfeksiyonlarının klinik ve bakteriyolojik olarak değerlendirilmesi. *Klimik Dergisi.* 2014;27(1):21-5.
9. Gadepalli R, Dhawan B, Sreenivas V, et al. A Clinicomicrobiological Study of Diabetic Foot Ulcers in an Indian Tertiary Care Hospital. *Diabetes Care.* 2006;29(8):1727-32.
10. Lipsky BA. Diagnosing and treating Diabetic Foot Infection. *Klimik Journal.* 2009; 22(1):2-13.
11. Tentolouris N, Petrikos G, Vallianou N, et al. Prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in infected and uninfected diabetic foot ulcers. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12(2):186-9.
12. Örmən B, Türker N, Vardar İ, et al. Diyabetik ayak infeksiyonlarının klinik ve bakteriyolojik değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi.* 2007;21(2):65-9.
13. Motta RN, Oliveira MM, Magalhaes PS, et al. Plasmid-mediated extended spectrum beta-lactamase-producing strains of Enterobacteriaceae isolated from diabetes foot infections in a Brazilian diabetic center. *Braz J Infect Dis.* 2003;7(2):129-34.

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ VAKALARINDA HÜCRE YÜZEY ANTİJEN EKSPRESYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF CELL SURFACE ANTIGEN EXPRESSIONS IN CASE OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Filiz YAVAŞOĞLU¹, Çiğdem ÖZDEMİR², Tülay KÖKEN³

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı

³Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: İmmünofenotipleme, B hücre malignitesi teşhisi için kritik öneme sahiptir. Bu çalışmada klinik ve morfolojik olarak Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) tanısı almış vakalarımızda akım sitometri yöntemi ile hücre yüzey antijen ekspresyon yüzdeleri ni ve yoğunluklarını değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: 33 KLL hastasının (12 kadın / 21 erkek) periferik venöz kanına ait akım sitometri sonuçları geriye dönük incelenmiştir. İlk olarak CD45-Side Scatter grafiği üzerinde lenfositler işaretlendi ve bu popülasyondaki antikör ekspresyon yüzdeleri ve yoğunlukları belirlendi.

BULGULAR: Tüm hastalarda klasik paternde olduğu gibi CD5, CD19, CD20, CD23, CD200 ve CD43 antijen ekspresyonlarının mevcut olduğu görülmüştür. Klasik paternden farklı olarak ekspresyonu beklenmeyen FMC7'nin sekiz hastada ekspresyonu %30 un üzerindedir. Vakaların 6'sı kappa, 15'i lambda monoklonalitesi gösterirken 11 vakada da her iki hafif zincir ekspresyonunun %30'un altında olduğu görüldü. ZAP 70 ekspresyonu üç vakada (%16, %23, %42) rastlanmıştır. Tüm vakaların antijen ekspresyonlarının ortalama yüzdelerine bakıldığında CD5, CD19, Cd20, Cd23, CD200 ve CD43 ün %80'nin üzerinde olduğu görülmektedir.

SONUÇ: KLL tanısında bakılması önerilen yüzey antijen ekspresyonları her vakada tanımlanan kurallara uymayabilir. Bu vakalarda tanı algoritmasına girecek daha spesifik ek hücre markerlarının araştırılmasına ihtiyaç ortaya çıkmaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: Kronik lenfositik lösemi, Akım sitometri, Hücre yüzey antijeni

ABSTRACT

OBJECTIVE: Immunophenotyping is critical for the diagnosis of B cell malignancy. In this study, we aimed to evaluate the cell surface antigen expression percentages and densities by flow cytometry method in patients diagnosed with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) clinically and morphologically.

MATERIAL AND METHODS: Flow cytometry results of peripheral venous blood of 33 CLL patients (12 females / 21 males) were retrospectively analyzed. First, lymphocytes were marked on the CD45-Side Scatter chart and antibody expression percentages and densities in this population were determined.

RESULTS: It was observed that all patients had CD5, CD19, CD20, CD23, CD200 and CD43 antigen expressions as in the classical pattern. Unlike the classical pattern, the expression of FMC7, which is not expected is over 30% in eight patients. While 6 of the cases showed kappa monoclonality, 15 of them showed lambda monoclonality, it was seen that both light chain expressions were below 30% in 11 cases. ZAP 70 expression was found in three cases (16%, 23%, 42%). Looking at the average percentage of antigen expressions of all cases, it is seen that CD5, CD19, CD20, CD23, CD200 and CD43 are above 80%.

CONCLUSIONS: Surface antigen expressions recommended to be checked in the diagnosis of CLL may not follow the rules defined in each case. In these cases, there is a need to search for more specific additional cell markers to enter the diagnostic algorithm.

KEYWORDS: Chronic lymphocytic Leukemia, Flow cytometry, Cell surface antigen

Geliş Tarihi / Received: 27.11.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 21.06.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Filiz YAVAŞOĞLU

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

E-mail: drfilizyavasoglu@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-4017-4668, 0000-0001-8500-0744, 0000-0001-5510-9415

GİRİŞ

Kronik Lenfositik Lösemi (KLL), Dünya Sağlık Örgütü'nün hematopoetik neoplazi sınıflamasında "Mature B cell neoplasm (MBCN)" sınıfında yer almaktadır. KLL'yi bu sınıfta yer alan diğer lenfoproliferatif hastalıklardan ayırmak klinik öneme sahiptir. Bu ayırimda periferik yaymanın değerlendirilmesi, periferdeki lenfositlerin genetik özelliklerinin belirlenmesi ve immunfenotipleme analizleri yardımcı olmaktadır (1). İmmüfenotipleme, B hücre malignitesi teşhisi için kritik öneme sahiptir. KLL tanısında immunfenotipleme analizi ile normal B hücresinden farklı olarak KLL hücre yüzeyinde eksprese olan antijenlerin varlığını göstermek hem National Comprehensive Cancer Network (NCCN), hem International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) hem de European Society of Medical Oncology (ESMO) nin ortak kararları arasındadır (1 - 3). İmmüfenotipleme akım sitometre yöntemi ile yapılabildiği gibi moleküler yöntemler ile de yapılabilmektedir. Ulaşılabilirliğinin daha fazla olması ve daha hızlı sonuç verilebilmesi nedeni ile akım sitometri yöntemi daha fazla tercih edilmektedir. NCCN, akım sitometri analizi ile immüfenotipleme için, kappa / lambda, CD19, CD20, CD5, CD23 ve CD10 hücre yüzeyi markırlarının kullanılmasını önermektedir (1). KLL hücreleri, T hücre yüzey antijeni CD5'i ile B hücresi antijenleri CD19, CD20 ve CD23 ü birlikte eksprese eder. Yüzey immüoglobulinleri, CD20 ve CD79b seviyeleri, normal B hücrelerinde bulunanlara kıyasla karakteristik olarak düşüktür. Her bir lösemi hücre klonu ya kappa hafif zincir ya da lambda hafif zincir eksprese eder. Tanı için CD19, CD5, CD20, CD23, kappa ve lambda nın yeterli olduğu yaygın kabul görmektedir. Sınırdaki vakalarda CD43, CD79b, CD81, CD200, CD10 ve ROR1 tanıyı desteklemede yardımcı olabilir (4). Bu çalışmada klinik ve morfolojik olarak KLL tanısı almış vakalarımızda akım sitometri yöntemi ile hücre yüzey antijen ekspresyon yüzdeleri ve yoğunluklarını değerlendirerek, klasik olarak beklenen immunfenotip paterninin hangi oranda görüldüğünü bulmayı amaçladık.

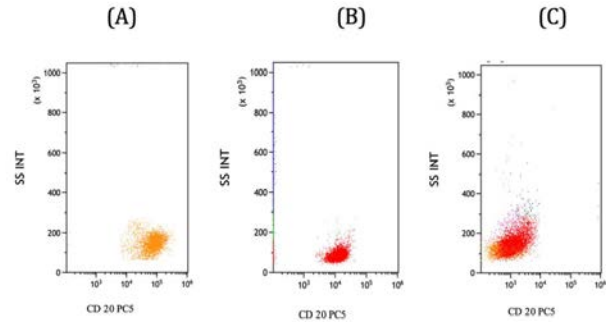
GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Merkezi Hematoloji kliniğinde, klinik, morfolojik ve im-

munfenotipik bulgular ile tanı almış 33 KLL hastasının (12 kadın / 21 erkek) periferik venöz kanına ait akım sitometri sonuçları geriye dönük incelenmiştir.

Akım Sitometri Analizi

Etilendiamintetraasetik asit (EDTA) içeren tüp- lere alınan periferik venöz kan örnekleri 24 saat içerisinde işleme alınan hastaların sonuçları çalışmaya alınmıştır. KLL immunfenotipleme panelinde yer alan (CD5, CD19, CD20, CD23, CD2, CD200, CD43, FMC7, ZAP-70, kappa ve lambda hafif zincir) antikorların uygulanması ve lysing prosedüründen sonra elde edilen örneklerin okuma sonuçları değerlendirildi. Okumalar Beckman Coulter, (Miami, USA) firmasına ait Navios Ex model cihazında, yine aynı firmaya ait antikorlar kullanılarak gerçekleştirildi. İlk olarak CD45-SSC (yan dağılım) grafiği üzerinde lenfositler işaretlendi. Bu popülasyondaki antikor ekspresyon yüzdeleri ve yoğunlukları belirlendi. Lenfosit popülasyonunda %30 un üzerindeki ekspresyonlar pozitif olarak değerlendirildi (5). Herhangi bir antijenin ekspresyon yoğunluğu hafif, orta, şiddetli olarak kategorize edildi. İncelenecek hücre popülasyondaki antijen yoğunluğunun derecelendirilmesi, benign olarak karşılık gelen değer ile yani uygun negatif bir kontrol ile karşılaştırılarak yapıldı. Zayıf ekspresyon, negatif kontrol ile karşılaştırıldığında hafif artmış, orta şiddette ekspresyon, negatif kontrolden daha parlak ve en az bir logaritmik dekad fazla, parlak ekspresyon ise negatif kontrole göre en az iki logaritmik dekad fazla floresans yoğunluğu olarak tanımlandı (6). Lenfosit popülasyonunun antijen ekspresyon yoğunluğu FSC (ileri dağılım) eksenleri üzerinde logaritmik skalaları kullanılarak belirlendi (**Şekil 1**).



Şekil 1: Hücre yüzey antijenlerinin ekspresyon yoğunluğunun değerlendirilmesi:

(A) Parlak yoğunlukta ekspresyon (B) Orta yoğunlukta ekspresyon (C) Zayıf yoğunlukta ekspresyon

Etik Kurul

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik araştırmalar etik kurulunun 2011-KAEK-2 kodlu etik kurul 2020/292 sayılı kararı ile onay alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

KLL hücrelerinin yüzeyinde eksprese olan antijenlerin ekspresyon yüzdeleri akım sitometri cihazının verilerinden elde edilmiştir. Bu çalışmada amaç yüzey antijen yoğunluklarının her birinin KLL'de değerlendirilmesi şeklindedir. Karşılaştırma yapacak bir istatistik bu anlamda kullanılmamış, her bir yüzey antijeni için ortalama değer hesaplanmıştır. Ortalamalar excel programı ile hesap edilmiştir.

BULGULAR

Otuz üç vakanın KLL hücrelerinin eksprese ettiği antijen yüzdeleri **Tablo 1** de verilmiştir. Tüm hastalarda klasik patern de olduğu gibi CD5, CD19, CD20, CD23, CD 200 ve CD43 antijen ekspresyonlarının mevcut olduğu görülmektedir. Klasik paternden farklı olarak ekspresyonu beklenmeyen FMC 7'nin sekiz hastada ekspresyonu %30 un üzerindedir. Vakaların 6'sı kappa, 15'i lambda monoklonitesi gösterirken 11 vakada da her iki hafif zincir ekspresyonunun %30'un altında olduğu görüldü. ZAP-70 bir vakada %16 (14. hasta), bir vakada %23 (19. hasta) ve bir vakada da %42 (26. hasta) oranında eksprese etmiştir.

Tablo1: 33 vakanın KLL hücrelerinin eksprese ettiği antijen yüzdeleri

Hasta NO	CD5	CD19	CD20	CD200	CD23	FMC7	slgk	slgl	CD43	ZAP 70
1	97	98	94	97	91	0	2	97	100	0
2	93	80	81	81	80	0	2	70	98	0
3	99	97	92	95	94	30	7	87	100	0
4	93	95	85	95	90	0	0	77	100	0
5	83	54	60	58	56	0	0	20	98	0
6	98	98	93	95	38	52	0	98	100	0
7	93	75	75	76	75	0	3	75	100	0
8	98	98	90	98	98	0	0	82	100	0
9	92	76	70	78	75	0	0	68	100	0
10	98	91	95	96	95	45	0	87	100	0
11	98	98	94	98	98	47	0	98	100	0
12	95	100	100	98	64	82	0	93	51	0
13	94	58	58	64	63	0	3	58	100	0
14	99	98	97	98	98	18	86	0	100	16
15	96	77	78	78	76	0	3	76	100	0
16	99	99	96	96	95	0	0	96	96	0
17	95	84	70	86	81	9	4	87	100	0
18	97	80	90	90	89	32	77	0	100	0
19	94	92	88	93	92	0	23	4	100	23
20	95	86	91	90	90	30	33	0	100	0
21	97	86	76	91	96	0	26	0	100	0
22	91	78	76	79	78	42	25	9	100	0
23	95	78	80	79	79	16	38	0	100	0
24	98	94	85	92	91	0	20	0	98	0
25	96	88	85	86	82	0	85	0	100	0
26	99	98	96	98	97	26	55	0	100	42
27	99	98	97	97	98	23	27	0	100	0
28	88	72	75	80	78	0	0	0	100	0
29	97	88	87	88	87	8	7	5	100	0
30	99	91	90	91	87	0	0	7	100	0
31	94	77	68	73	52	0	0	0	100	0
32	97	89	78	91	89	0	13	0	100	0
33	86	49	62	63	61	0	3	0	98	0

CD (Farklılaşma kümesi), bir grup monoklonal antikor tarafından tanımlanabilir bir farklılaşma aşamasının tanımlayan yüzey işaretleyicisidir.

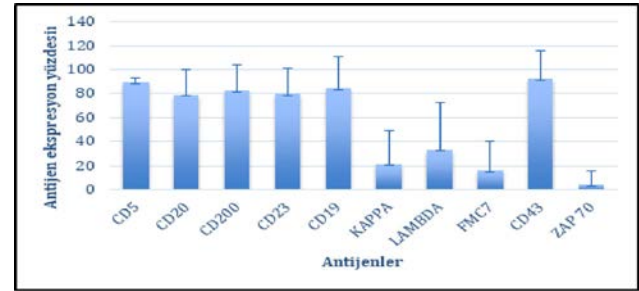
FMC 7: moleküler ağırlığı 105 kDa olan bir transmembran glikoproteindir. Bu antijen CD20 geni tarafından kodlanan bir proteinin özel bir konformasyonudur.

slgk: yüzey immünglobulin kappa

slgl: yüzey immünglobulin lambda

ZAP-70, normalde lenfositlerin yüzey zarının yakınında eksprese edilen bir proteindir.

Tüm vakaların antijen ekspresyonlarının ortalama yüzdelere bakıldığında CD5, CD19, CD20, CD23, CD200 ve CD43 ün %80'nin üzerinde olduğu (sırası ile %95, %85, %83, %82, %87 ve %98) görülmektedir (**Şekil 2**).



Şekil 2: Tüm vakaların antijen ekspresyonlarının ortalama yüzdeleri

Lenfosit popülasyonunda, FSC ekseninde log skalaları kullanılarak yapılan yoğunluk değerlendirmesinde 3 hastada (%9) CD5, 1 hastada (%3) CD19, 6 hastada (%18) CD23, 7 hastada (%20) CD200'un zayıf olduğu görülmektedir. CD20, 21 vakada zayıf eksprese ederken 12 vakada orta düzeyde eksprese etmiştir. Kappa ve lambda hafif zincir ekspresyonları da klasik paternden farklı olarak 5 vakada zayıf eksprese etmiştir (**Tablo 2**).

Tablo 2: Lenfosit popülasyonunda yoğunluk değerlendirmesi

ANTİJEN	EKSPRESYON YÖĞÜNLÜĞÜ	%	(n/N)
CD5	Zayıf	9	(3/33)
	Orta	91	(30/33)
	Parlak	0	(0/33)
CD19	Zayıf	3	(1/33)
	Orta	97	(32/33)
	Parlak	0	(0/33)
CD20	Zayıf	64	(21/33)
	Orta	36	(12/33)
	Parlak	0	(0/33)
CD23	Zayıf	18	(6/33)
	Orta	82	(27/33)
	Parlak	0	(0/33)
CD200	Zayıf	21	(7/33)
	Orta	79	(26/33)
	Parlak	0	(0/33)
FMC7	Zayıf	21	(7/33)
	Orta	3	(1/33)
	Parlak	0	(0/33)
slgk	Zayıf	18	(6/33)
	Orta	0	(0/33)
	Parlak	0	(0/33)
slgl	Zayıf	30	(10/33)
	Orta	15	(5/33)
	Parlak	0	(0/33)
CD43	Zayıf	0	(0/33)
	Orta	100	(33/33)
	Parlak	0	(0/33)
ZAP-70	Zayıf	3	(1/33)
	Orta	0	(0/33)
	Parlak	0	(0/33)

CD (Farklılaşma kümesi), bir grup monoklonal antikor tarafından tanımlanabilir bir farklılaşma aşamasının tanımlayan yüzey işaretleyicisidir.

FMC 7: moleküler ağırlığı 105 kDa olan bir transmembran glikoproteindir. Bu antijen CD20 geni tarafından kodlanan bir proteinin özel bir konformasyonudur.

slgk: yüzey immünglobulin kappa

slgl: yüzey immünglobulin lambda

ZAP-70, normalde lenfositlerin yüzey zarının yakınında eksprese edilen bir proteindir.

n: antijeni eksprese eden vaka sayısı

N:Tüm vaka sayısı

TARTIŞMA

Akım sitometrisi ile immünofenotipleme MB-CN'ların özellikle de KLL'nin tanısı ve sınıflandırması için gerekli bir işlemdir (4). Klinik tablo ve tedaviye yanıt KLL ve diğer MBCN arasında farklılık gösterdiğinden, kesin tanı çok önemlidir.

Her ne kadar KLL nispeten spesifik bir immüno-fenotipik profile sahip olsa da bazı antijen ekspresyonlarında farklılıklar görülebilmektedir. Bu çalışmada retrospektif olarak 33 KLL hastasının immunfenotip analizleri değerlendirilerek bu farklılıkları görmeyi amaçladık. B hücreye özgü olarak CD19, CD20 antijen ekspresyonlarını değerlendirdiğimizde CD19'un en güçlü eksprese olan antijen olduğu görüldü. Bu sonuç, KLL immünofenotip analizinde CD19'u en iyi antijenden biri olarak seçen literatür verileri ile uyumludur (4, 7). Düşük CD20 ekspresyonu KLL için karakteristik olarak kabul edilmektedir (8). Hasta grubumuzun %64 ünde CD20 zayıf eksprese ederken %36'sında orta düzeyde eksprese ettiği görüldü. Ivancević ve arkadaşları hastalarının %70'inde zayıf, %21'inde orta, %9'unda da parlak ekspresyonlar gösterdiğini bulmuşlardır (9). Yüksek CD20 ekspresyonu, hem anti-CD20 bazlı tedavilerin değerlendirmesinde hem de iyi prognoz göstergesi olarak değerlendirilmektedir (9, 10).

KLL tanısında CD5 ekspresyonu önemli bir belirteçtir. CD5 normalde T hücrelerinde bulunan bir glikoprotein olmakla birlikte immünooglobulin M (IgM) sekrete eden B-1a olarak bilinen B hücrelerinin (11) yanı sıra regulatory B hücrelerinde de bulunmakla birlikte (12) sağlıklı yetişkinlerin periferik kanındaki B hücrelerinde bulunmaz.

Her ne kadar KLL hastalarında B-hücresi popülasyonları tipik olarak yüksek CD5 ekspresyonuna sahip olsa da %7-%20 sıklıkta CD5 eksprese etmeyen B hücrelerine sahip KLL hastaları bildirilmiştir (13). Bu çalışmada hasta grubumuzun tümünde KLL hücrelerinin CD5 eksprese ettiği, büyük çoğunluğunda da orta yoğunlukta olduğu görüldü. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada Demir ve ark. 124 KLL hasta popülasyonunda 19 hastanın CD5 eksprese etmediğini (%15) göstermişlerdir (14). Bizim hasta grubumuzda olduğu gibi yüksek oranda CD5 ekspresyonu gösteren raporlara da rastlanmaktadır.

Ivancević ve ark. %99 (8), Deneys ve ark. da %98 oranında CD5 ekspresyonu göstermişlerdir (15). KLL identifikasyonunda kullanılan bir diğer marker CD23 dür. Transmembran düşük afiniteli IgE Fc reseptörü olup, IgM ve IgD eksprese eden B lenfositlerinde bulunur. CD23, KLL vakalarının çoğunda eksprese eder (16) ve mantle hücre-

li lenfoma (MCL) ile ayırıcı tanıda güvenilir bir belirteç olarak kabul edilir (17). Ancak MCL'de CD23 ekspresyonu beklenmez. Ancak CD23 eksprese eden MCL vakaları (18) ve CD23 eksprese etmeyen KLL vakaları da bildirilmiştir (19). CD 23 ekspresyon düzeyleri prognoz ile de ilişkilendirilmiş; bazı araştırmacılar, CD23 ekspresyonu seviyesini iyi prognozla ilişkilendirir iken (20), bazı araştırmacılar da kötü prognoz ile ilişkilendirmiştir (21). Çalışmaya alınan tüm vakalarımızda beklediği gibi CD 23 ekspresyonu görüldü ve bunların büyük çoğunluğu da orta intensitede idi. CD200 (OX2), KLL'yi diğer MBCN'lardan ayırmada kullanılan membran glikoproteinidir.

T hücrelerinde, CD19+ B lenfositlerinde (NK hücreleri hariç), dendritik hücrelerde ve sinir dokusunda eksprese olur (22). Ayrıca myeloma plasma hücrelerinde (23) ve akut miyeloid lösemide de (24) eksprese ettiği rapor edilmiştir.

CD200, Özellikle KLL'yi; MCL'den ayırt etmede diyagnostik öneme sahiptir (25). Pek çok çalışmada olduğu gibi (25 - 26) KLL hastalarımızın tümünün CD200 eksprese ettiği görüldü. FMC7; KLL'yi diğer B hücreli lenfoproliferatif hastalıklardan özellikle de mantle hücreli lenfomadan ayıran bir yüzey antijenidir (5). Literatürde FMC7 negatifliği KLL hastalarında tanı sırasında tipik bir bulgudur. Bazı KLL vakalarında FMC7 ekspresyonunda pozitiflikler de görülebilmektedir (27). Reddy ve arkadaşları (28) 1848 KLL vakasının 286'sında (%15), Delgado ve ark. (2) da 512 KLL vakasının 89'unda (%13), Criel ve arkadaşları da (29) 21 vakanın 11'inde (%52) FMC7 pozitifliği göstermişlerdir. Bu çalışmada da 33 vakanın 8'inde (%24) FMC7 pozitifliği görülmüştür.

B hücre popülasyonunda hafif zincir restriksiyonunun gösterilmesi genellikle monoklonalitenin bir kanıtı olup malinitenin de bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Son dönemde yapılan çalışmalar hem her iki hafif zinciri birlikte eksprese eden (dual) (30) hem de her iki hafif zinciri eksprese etmeyen B hücrelerin malinite işareti olduğunu ortaya koymuştur (31). Bu retrospektif çalışmada KLL vakalarında lambda restriksiyonuna kappa restriksiyonundan daha sık oranda rastlanmıştır. Literatür de ise kappa restriksiyonu daha fazla görülmektedir. Alves ve ark.'larının yaptıkları immunfenotipleme çalışmasında kappa hafif zincir ekspresyonunun

lambda ekspresyonundan daha sık rastlandığını göstermişlerdir (32). Pavia ve ark. ise KLL vakalarının % 86'sının kappa hafif zincir, %14'ünün de lambda hafif zincire sahip bir monoklonal B hücresi proliferasyonuna sahip olduğunu göstermişlerdir (33). Kappa hafif zincir restriksiyonunun daha fazla görüldüğü diğer bir çalışmada da tüm hastaların %54.5 nin kappa, %45.5 inin de lambda monoklonaliteye sahip olduğu gösterilmiştir (34). Bholra ve ark. 42 KLL vakasında yaptıkları çalışmalarında 5 vakanın (%11.9) KLL hücrelerinde her iki hafif zincirin de eksprese etmediğini göstermişlerdir (31). slg'lerin zayıf ekspresyonu KLL tanı kriterlerinden olup çalışmamızda da sadece bir vaka dışında tüm vakalarda zayıf ekspresyon görüldü. Criel ve ark. 111 KLL vakalarının arasında atipik immunfenotipleme gösteren 21 vaka olduğunu bildirmişlerdir. Bu vakaların 6'sında parlak slg ekspresyonu görülmüştür (29). Bir başka çalışmada da 37 vakanın 4'ünde (%10) parlak bulunmuştur (35). KLL hücrelerinde eksprese edilen immünoglobulin ağır zincir değişken bölgelerinde (IgVH) somatik mutasyonların varlığı veya yokluğu, prognostik bilgi sağlar. Mutasyona uğramamış IgVH bölgeleri eksprese eden hastaların sıklıkla progresif hastalığa sahip olduğu, mutasyona uğramış olanların da daha uzun sağ kalım sürelerine sahip olduğu gösterilmiştir (36). Yapılan çalışmalar, ZAP-70'in ekspresyonunun IgVH mutasyon durumunu yansıtılabileceğini göstermiştir (37).

Yaygın olarak ZAP-70 ekspresyonunun KLL hücrelerinin %20 den fazlasında görülmesi pozitif olarak kabul görmektedir (38). Bu çalışmada da %20'nin üzerinde ekspresyon gösteren 2 vaka da (%6) görüldü. Yapılan bir meta analizinde 11 farklı ülkeden çalışmalar değerlendirilmiş ve KLL vakalarında ZAP-70 pozitifliğinin %19.35 ile %59.09 arasında değiştiği gösterilmiştir (39). Bu meta analizinde yer alan çalışmalarda vaka sayılarının yüksek olması ve ırk farklılıklarının olması ZAP70 ekspresyonunda görülen çeşitliliğin sebebi olabilir.

Sonuç olarak KLL tanısında bakılması önerilen yüzey antijen ekspresyonları her vakada tanımlanan klasik kurallara uymaya bilmektedir. Bu vakalarda tanı algoritmasına girecek daha spesifik ek hücre markırlarının araştırılmasına ihtiyaç ortaya çıkmaktadır.

Çalışmanın Kısıtlılığı

Yeni kurulan bir merkez olmamız nedeniyle KLL'li hasta sayımız azdır.

KAYNAKLAR

1. Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 4.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(2):185-217.
2. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood.* 2008;12(12):5446-56.
3. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. ESMO Guidelines Committee. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26(5):78-84.
4. Rawstron AC, Kreuzer KA, Soosapilla A, et al. Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: An European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) Harmonisation project. *Cytometry B Clin Cytom.* 2018;1(1):121-8.
5. Matutes E, Owusu-Ankomah K, Morilla R, et al. The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. *Leukemia.* 1994;8(10):1640-5.
6. Wood BL, Arroz M, Barnett D, et al. 2006 Bethesda International Consensus recommendations on the immunophenotypic analysis of hematolymphoid neoplasia by flow cytometry: optimal reagents and reporting for the flow cytometric diagnosis of hematopoietic neoplasia. *Cytometry B Clin Cytom.* 2007;72(1):14-22.
7. Rawstron A, Böttcher S, Letestu R, et al. Improving efficiency and sensitivity: European Research Initiative in CLL (ERIC) update on the international harmonised approach for flow cytometric residual disease monitoring in CLL. *Leukemia.* 2013;27(1):142-9.
8. Almasri NM, Duque RE, Iturraspe J, et al. Reduced expression of CD20 antigen as a characteristic marker for chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol.* 1992;40(4):259-63.
9. Ivancević TD, Kurtović NK, Knezević V, et al. The role of immunophenotyping in differential diagnosis of chronic lymphocytic leukemia. *Srp Arh Celok Lek.* 2014;142(3-4):197-203.
10. Fang C, Zhuang Y, Wang L, et al. High levels of CD20 expression predict good prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Sci.* 2013;104(8):996-1001.

- 11.** Bikah G, Lynd FM, Aruffo AA, et al. A role for CD5 in cognate interactions between T cells and B cells, and identification of a novel ligand for CD5. *Int Immunol* 1998;10(8):1185-96.
- 12.** Lee JH, Noh J, Noh G, et al. IL-10 is predominantly produced by CD19(low)CD5(+) regulatory B cell subpopulation: characterisation of CD19 (high) and CD19(-low) subpopulations of CD5(+) B cells. *Yonsei Med J*. 2011;52(5):851-5.
- 13.** Cartron G, Linassier C, Bremond JL, et al. CD5 negative B-cell chronic lymphocytic leukemia: clinical and biological features of 42 cases. *Leuk Lymphoma*. 1998;31(1-2):209-16.
- 14.** Demir C, Kara E, Ekinci Ö, et al. Clinical and Laboratory Features of CD5-Negative Chronic Lymphocytic Leukemia. *Med Sci Monit*. 2017;23:2137-42.
- 15.** Deneys V, Michaux L, Leveugle P, et al. Atypical lymphocytic leukemia and mantle cell lymphoma immunologically very close: flow cytometric distinction by the use of CD20 and CD54 expression. *Leukemia*. 2001;15(9):1458-65.
- 16.** Sarfati M. CD23 and chronic lymphocytic leukemia. *Blood Cells*. 1993;19(3):591-6.
- 17.** Kilo MN, Dorfman DM. The utility of flow cytometric immunophenotypic analysis in the distinction of small lymphocytic lymphoma/chronic lymphocytic leukemia from mantle cell lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 1996;105(4):451-7.
- 18.** Fateh, Numan. Mantle Cell Lymphoma Misdiagnosed as Chronic Lymphocytic Leukemia: Optimization of Diagnostic Approach. *Journal of Clinical & Experimental Oncology*. 2017;(6)1-3.
- 19.** DiRaimondo F, Albitar M, Huh Y, et al. The clinical and diagnostic relevance of CD23 expression in the chronic lymphoproliferative disease. *Cancer*. 2002;94(6):1721-30.
- 20.** Dadmarz R, Cawley JC. Heterogeneity of CLL: high CD23 antigen and alpha IFN receptor expression are features of favourable disease and of cell activation. *Br J Haematol*. 1988;68(3):279-82.
- 21.** Lavabre-Bertrand T, Exbrayat C, et al. CD23 antigen density is related to serum gamma globulin level, bone marrow reticulin pattern, and treatment in B chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 1994;13(1-2):89-94.
- 22.** Wright GJ, Jones M, Puklavec MJ, et al. The unusual distribution of the neuronal/lymphoid cell surface CD200 (OX2) glycoprotein is conserved in humans. *Immunology*. 2001;102(2):173-9.
- 23.** Moreaux J, Hose D, Reme T, et al. CD200 is a new prognostic factor in multiple myeloma. *Blood*. 2006;108(13):4194-7.
- 24.** Damiani D, Tiribelli M, Raspadori D, et al. Clinical impact of CD200 expression in patients with acute myeloid leukemia and correlation with other molecular prognostic factors. *Oncotarget*. 2015;6(30):30212-221.
- 25.** Palumbo GA, Parrinello N, Fargione G, et al. CD200 expression may help in differential diagnosis between mantle cell lymphoma and B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res*. 2009;33(9):1212-16.
- 26.** Sandes AF, de Lourdes Chauffaille M, Oliveira CR, et al. CD200 has an important role in the differential diagnosis of mature B-cell neoplasms by multiparameter flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom*. 2014;86(2):98-105.
- 27.** Delgado J, Matutes E, Morilla AM, et al. Diagnostic significance of CD20 and FMC7 expression in B-cell disorders. *Am J Clin Pathol*. 2003;120(5):754-9.
- 28.** Reddy P, Dabbas B, Gama M, et al. FMC-7 Expression Identifies Phenotypically Atypical Chronic Lymphocytic Leukemia with Distinct Clinical and Molecular Genetic Features. *Blood*. 2012;120 (21): 2478.
- 29.** Criel A, Wlodarska I, Meeus P, et al. Trisomy 12 is uncommon in typical chronic lymphocytic leukaemias. *Br J Haematol*. 1994;87:523-8.
- 30.** Peltomäki P, Bianchi NO, Knuutila S, et al. Immunoglobulin kappa and lambda light chain dual genotype rearrangement in a patient with kappa-secreting B-CLL. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1988;24(7):1233-8.
- 31.** Bholra RK, Das PK, Pradhan S, et al. Multiplexing 8 colors with 12 antibodies in a single lymphoid screening tube by flow cytometry for evaluating suspected chronic lymphoproliferative disorders (CLPD). *J Hematopathol*. 2020;13:13-24.
- 32.** Alves G. VA, Silva L. KF, Albuquerque D. GB, et al. Use of Flow Cytometry to Evaluate the Immunophenotypic Profile of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia from Rio Grande Do Norte State, Brazil. *Blood* 2017;130(1):5325.
- 33.** Paiva A.S, Jardim A.S, Soares V.L, et al. Diagnostic Value of Kappa/Lambda Ratios Determined By Flow Cytometric Analysis of Peripheral Blood and Bone Marrow Specimens in B-Cell Chronic Proliferative Disease. *Blood*. 2018;132:5431.
- 34.** Abdel-Ghafar AA, El Din El Telbany MA, Mahmoud HM, El-Sakhawy YN. Immunophenotyping of chronic B-cell neoplasms: flow cytometry versus immunohistochemistry. *Hematol Rep*. 2012;4(1):e3.
- 35.** Zhou J, Tewari A, Nassiri M, et al. Changes in Antigen Expression in a Follow-up of Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. *J Leuk*. 2015;3:177.
- 36.** Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, et al. Unmutated Ig VH Genes Are Associated With a More Aggressive Form of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 1999;94 (6):1848-54.
- 37.** Wiestner A, Rosenwald A, Barry TS, et al. ZAP-70 expression identifies a chronic lymphocytic leukemia subtype with unmutated immunoglobulin genes, inferior clinical outcome, and distinct gene expression profile. *Blood* 2003;101:4944-51.

38. Crespo M, Bosch F, Villamor N, et al. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2003;348:1764–75.

39. Liu Y, Wang Y, Yang J, Bi Y, Wang H. ZAP-70 in chronic lymphocytic leukemia: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2018;483:82-8.

KORONER ARTER BYPASS GREFTLEMELİ HASTALARDA GELİŞEN POST PERİKARDİYEK TOMİ SENDROMUNDA KOLŞİSİN KULLANIMI VE CERRAHİ MÜDAHALE ÜZERİNE ETKİSİ

USE OF COLCHICINE FOR POST PERICARDIECTOMY SYNDROME IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT AND ITS EFFECTS ON SURGICAL INTERVENTION

Ziya YILDIZ

Erzurum Şehir Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği

ÖZET

AMAÇ: Postperikardiyotomi sendromu (PPS); bütün gelişmelere rağmen kardiyak cerrahi sonrası morbiditenin en sık nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Koroner arter bypass greftleme sonrası PPS' e bağlı olarak perikardiyal efüzyon ve dirençli perikarditlerin olduğu tespit edilen hastalarımızda kolşisinin oluşan perikardiyal efüzyonları ve enflamasyonu kısa sürede azaltıp tamamen ortadan kaldırmada ve cerrahi müdahaleleri belirgin olarak azalttığı konusunda sanılandan daha etkili olup olmadığını araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ocak 2015 ile Ocak 2020 tarihleri arasında tamamı koroner arter baypas greftleme operasyonu geçiren PPS gelişen 56 hasta retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan 24'ünün tedavisinde kolşisin kullanılırken diğer 32 hastanın tedavisinde kolşisin kullanılmadı. Elde edilen sonuçlar karşılaştırıldı. Hastaların gruplar arasında demografik özellikleri, eşlik eden risk faktörleri, risk analizleri koroner arter baypas greftlemede yapılan anastomoz sayıları, drenaj miktarları ve enflamasyon değerleri karşılaştırıldı. Hastalardaki morbidite ve mortalite etkili faktör araştırılıp incelendi. Kolşisinin hem tedavi üzerine hem de invaziv girişim sıklığı üzerine olan etkinliği araştırıldı.

BULGULAR: Çalışma grubu ve kontrol grubundaki hastalar karşılaştırılmıştır. Çalışma grubundaki hastaların tedavisinde kullanılan kolşisinin perikardiyal mayinin rezorbsiyonunda ve perikardiyal mayinin boşaltılması için gerekli olabilecek cerrahi müdahalenin sıklığının azaltılmasında etkili olduğu tespit edilmiştir.

SONUÇ: Kolşisin kullanımı; perikardiyal efüzyon miktarını ve bunun için gerekebilecek cerrahi girişim sıklığını ciddi olarak azaltmıştır. Rutin uygulamada kliniğimizde PPS gelişen hastalarda ilk tercih olarak kullanılmaktadır. PPS sonrası gerilemeyen perikardiyal efüzyonların, dirençli perikarditlerin tedavisinde invaziv girişimlerden önce kolşisinin akılda tutulması gereken etkin, ucuz ve yan etkileri nadir bir tedavi yöntemi olduğunu düşünüyoruz. Kolşisin PPS gelişen hastaların tedavisinde kliniğimizde halen güvenle ve başarıyla kullanılmaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: Kolşisin, Perikardit, Perikardiyektomi

ABSTRACT

OBJECTIVE: Postpericardiotomy syndrome (PPS) continues to be one of the most common causes of morbidity after cardiac surgery despite all developments. We investigated whether colchicine is more effective than expected in reducing and eliminating pericardial effusions and inflammation in a short time and significantly reducing surgical interventions in our patients who have pericardial effusion and resistant pericarditis due to PPS after coronary artery bypass grafting.

MATERIAL AND METHODS: Fifty-six patients with PPS all of whom coronary artery bypass grafting between January 2015 and January 2020 were retrospectively included in the study. While colchicine was used in the treatment of 24 of these patients, colchicine was not used in the treatment of the other 32 patients. The results obtained from the data were compared. Demographic characteristics, accompanying risk factors, risk analysis, number of anastomoses performed in coronary bypass grafting, drainage amount and inflammation values were compared between the groups. Factors that affect morbidity and mortality in patients were investigated and analyzed. The effectiveness of colchicine on both treatment and frequency of invasive procedures was investigated.

RESULTS: Patients in the study group and control group were compared. It has been determined that colchicine used in the treatment of the patients in the study group was effective in the resorption of pericardial fluid and in reducing the frequency of surgical intervention that may be necessary to drain the pericardial fluid.

CONCLUSIONS: The use of colchicine significantly reduced the amount of pericardial effusion and the frequency of surgical intervention that may be required for this. In our clinic, we use it as the first option in patients with PSS in routine practice. In the treatment of non-regressive pericardial effusions and persistent pericarditis after PPS; we think that colchicine is effective and inexpensive treatment method with rare side effects that should be kept in mind before invasive entries. Colchicine is still used safely and successfully in our clinic for the treatment of patients with PPS.

KEYWORDS: Colchicine, Pericardite, Pericardectomy

Geliş Tarihi / Received: 14.05.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 02.07.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Op.Dr. Ziya YILDIZ
Erzurum Şehir Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği

E-mail: ziyayildiz6625@gmail.com

Orcid No: 0000-0002-8631-9535

GİRİŞ

Postperikardiyotomi sendromu (PPS); bütün gelişmelere rağmen kardiyak cerrahi sonrası morbiditenin en sık nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Koroner arter baypas greftleme (KABG) sonrası en sık karşılaşılan bulgusu perikardiyal efüzyon gelişmesidir. Perikarddaki inflamatuvar sürecin sonucu olarak oluşur (1).

Semptomlar, halsizlik, yorgunluk, egzersizle nefes darlığıdır. Kalp cerrahisi, malignite, kronik böbrek yetersizliği ve tüberküloz perikarditin başlıca nedenleri arasındadır. Perikard hastalıkları klinik olarak, asemptomatik olduğu kadar hayatı tehdit eden komplike patolojilerle birlikte de karşımıza çıkabilir. Günümüzde perikarditlerin tanısında Ekokardiyografi (EKO) ve Bilgisayarlı Tomografi (BT), Magnetik Rezonans (MR) görüntüleme teknikleri önemli yer tutmaktadır. Perikard hastalıklarında öncelikli tedaviler medikal olup (2) cerrahi girişimler ise subksifoid rezeksiyon, median sternotomi, anterolateral torakotomi ve torakoskopik yaklaşımdır.

Kliniğimizde KABG sonrası gelişen PPS'lerde tedavisinde sadece kolşisin kullanılarak tedavi edilen ve kolşisin dışı diğer medikal ajanların kullanılarak tedavisi yapılan hastalarımızı geriye dönük olarak araştırdık. İki grubu karşılaştırıp kolşisinin perikardit ve perikardiyal efüzyonun tedavisinde etkili olup olmadığını ve invaziv yöntemlerle yapılan cerrahi müdahaleler üzerinde bir etkisi olup olmadığını tespit etmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2015 ile Ocak 2020 tarihleri arasında tamamı KABG operasyonu (n:56) geçiren ve PPS'ye bağlı perikardit ve perikardiyal efüzyon geliştiği tespit edilen hastalar 2 gruba ayrılarak incelenmiştir. Bu hastalardan 24'ünün (%42) tedavisinde kolşisin kullanılırken hastaların 32'sinde (%58) kolşisin kullanılmadı.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriteri olarak ise; EKO, laboratuvar ve klinik bulgularla hastada PPS tespit edilmesi kabul edildi. Hastalarda gelişen PPS sonrası perikardit ve perikardiyal efüzyonun tedavisinde kolşisin tedavisinin seçilme sebebi ise yara iyileşmesi üzerine istenmeyen etkilerinin olmaması, hasta toleransının iyi olması, PPS' nin tedavi protokolünde yer al-

ması, antienflamatuvar yanıtının güçlü olması olarak kabul edildi. Çalışma grubuna dâhil olma kriteri ise hastaların daha önce herhangi bir sebeple kolşisin kullanmaması, eşlik eden karaciğer ve böbrek yetmezliği olmaması, EKO' da 15 milimetre (mm) üzerine perikardiyal mayisi olması ve sadece KABG yapılan hastalar olarak kabul edildi.

PPS'ye bağlı perikardit ve perikardiyal efüzyon geliştiği tespit edilen, yapılan kontrol EKO' larında 15 mm üzerinde perikardiyal efüzyon tespit edilen tedavilerinde sadece kolşisin (1-2mg/gün dozunda) kullanılan 24 hasta geriye dönük olarak araştırıldı. Bu hastalarda kolşisinin PPS'ye bağlı olarak oluşan perikardiyal efüzyonlar üzerine olan etkisi ve hastalardaki cerrahi girişim sıklığı araştırıldı. Elde edilen sonuçlar tedavisinde kolşisin dışı diğer medikal ajanların kullanıldığı PPS gelişen 32 hasta ve bu hastalardaki cerrahi girişim sıklığı ile karşılaştırıldı.

Perikardiyal efüzyonların takip ve tedavisinde EKO, perikarditlerin tedavisinin takiplerinde ise enflamasyon laboratuvar göstergeleri ile hasta takipleri araştırıldı. Elde edilen sonuçlar karşılaştırıldı. Hastalardaki morbidite ve mortalite etkili faktör araştırılıp incelendi. Böylece kolşisinin hem PPS tedavisi üzerine etkisi hem de invaziv girişim sıklığını azaltmak üzerine olan etkinliği araştırıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 18.0 (IBM Statistical Package for the Social Sciences Statistic Inc. Sürüm 21.0, Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak yapıldı. T testi normal dağılıma sahip sayısal değerler için kullanıldı ve normal dağılım göstermeyen sayısal veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sayısal değerler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ki-kare testi kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

Etik Kurul

Çalışmamıza Erzurum Valiliği, İl Sağlık Müdürlüğü, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan E-3772058-514.10 sayı ve Erzurum BEAH KAEK 2021/05-105 karar numarası ile Etik Kurul izni alınmıştır.

BULGULAR

Çalışma Grubu: Hastaların on beşi erkek (n:15 %62,5), dokuzu kadını (n:9 %37,5). Hastaların ortalama yaşı 60,45±7,66 yıl olup ortalama Euroscore değerleri 4,33±0,91 olarak hesaplanmıştır. Erken postoperatif dönem operasyon sonrası ilk dört gün olarak tanımlanmıştır. Tüp drenajlarında yapılan perikardiyektomi ve açılan perikardiyoplevral pencere sebebiyle mediasten ve sol toraks tüp drenajları toplamı kaydedilmiş olup sağ toraks tüp drenajları çalışmada dikkate alınmamıştır. Erken postoperatif dönem toplam drenaj miktarı olarak 840.3±466.7 mililitre (ml) (mediasten ve sol toraks tüp drenajı), ortalama olarak ise 210±116.5 ml olarak hesaplanmıştır. EKO' da hesaplanan perikardiyal mayi miktarı ortalama 15,8 milimetre (mm), C-reaktif protein (CRP) değerleri ortalama 24,33±9,3 (0-5 arası normal) olarak beyaz kan hücresi (WBC) değerleri ortalama 12583±2301 (\leq 10000 normal) olarak, KABG' de yapılan anastamoz sayısı ise ortalama 3,25±0,67 olarak, Vücut Kitle İndeksi (BMI) 26,8±2,11 Kg/m² (kilogram/metrekare) olarak EF (Ejeksiyon Fraksiyonu) (%) değerleri ise ortalama %49,16±3,18 bulunmuştur.

Genel olarak hastalardaki risk faktörleri araştırıldığında hastalardan on birinde (%45,8) hipertansiyon, altısında (%25) diyabetes mellitus ve on dördünde (%58,3) sigara kullanma öyküsü mevcuttu. Hastalarımız kolşisin tablet 1-2mg/gün olmak üzere 30 gün boyunca kolşisin kullanmışlardır. Bir haftalık kolşisin kullanılması sonrası yapılan EKO kontrolünde perikardiyal mayi miktarı ortalama 15,8mm' den 6,8mm ye gerilemiştir. CRP ve WBC değerleri normal aralıklarına gerilemiştir. Bu grupta perikardiyal efüzyon sebebiyle hiçbir hastaya cerrahi müdahale yapılmamıştır. Taburculuk sonrası birinci haftada yapılan EKO kontrolünde perikardiyal mayi tespit edilmemiştir.

Kontrol Grubu: Hastaların yirmi altısı erkek (n:26 %81,2), altısı kadını (n:6 %18,8). Hastaların ortalama yaşı 59,03±7,75 yıl olup ortalama Euroscore değerleri 4,46±0,91 olarak hesaplanmıştır. Erken postoperatif dönem operasyon sonrası ilk dört gün olarak tanımlanmıştır. Tüp drenajlarında yapılan perikardiyektomi ve açılan perikardiyoplevral pencere sebebiyle mediasten ve sol toraks tüp drenajları toplamı kaydedilmiş

olup sağ toraks tüp drenajları çalışmada dikkate alınmamıştır. Erken postoperatif dönem toplam drenaj miktarı olarak 952.3±540.2 mililitre (ml) (mediasten ve sol toraks tüp drenajı), ortalama olarak ise 238±135.05ml hesaplanmıştır.

EKO' da hesaplanan perikardiyal mayi miktarı ortalama 16.1 mm, CRP (C-Reaktif Protein) değerleri ortalama 25±9,7 olarak, Beyaz Kan Hücresi (WBC) değerleri ortalama 12437±2190 olarak, KABG' de yapılan anastamoz sayısı ise ortalama 3,28±0,63 olarak, Vücut Kitle İndeksi (BMI) 26,9±2,15 Kg/m² (kilogram/metrekare) olarak EF (Ejeksiyon Fraksiyonu) (%) ise ortalama %48,9±3,29 olarak bulunmuştur.

Genel olarak hastalardaki risk faktörleri araştırıldığında hastalardan on dördünde (%43.75) hipertansiyon, yedisinde (%21.8) diyabetes mellitus ve on sekizinde (%56.2) sigara kullanma öyküsü mevcuttu. Bir haftalık medikal tedavi kullanılması sonrası yapılan EKO kontrolünde perikardiyal mayi miktarı ortalama olarak 16,1 mm' den 8,4mm' ye gerilemiştir. Bu grupta tedavide indometazin ve prednisolon kullanılmış ve hastalardan perikardiyal efüzyon sebebiyle altı hastaya cerrahi müdahale yapılmıştır.

Hastalara ait demografik veriler **Tablo 1**'de, ilaçların perikardit tedavisinde kullanımı ve farmakokinetik özelliklerine ait veriler **Tablo 2**'de, grupların karşılaştırılmasına ait veriler ve istatistiksel analizler **Tablo 3**'te gösterilmiştir.

Tablo 1: Hastalara ait demografik veriler ve bulgular.

Hastaların Özellikleri	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu
Cinsiyet		
Erkek	15 (%62,5)	26 (%81,2)
Kadın	9 (%37,5)	6 (%18,8)
Yaş (yıl)		
Ortalama	60,45±7,66	59,03±7,75
Aralık	44-72	38-70
BMI(kg/m²)	26,8±2,11	26,9±2,15
CRP (mg/dl)	25±9,8	25±9,7
Wbc	12437±2190	12437±2190
Eko da mayi (mm)		
Postop Erken Dönem	15,8	16,1
Bir Hafta sonra	6,8	8,4
% fark	%57	%48
EF(%)	49,16±3,18	48,9±3,29
Bypass sayısı	3,25±0,67	3,28±0,63
Drenaj(cc)	840.3±466.7	952.3±540.2

Tablo 2: İlaçların perikardit tedavisinde kullanımı ve farmakokinetik özellikleri.

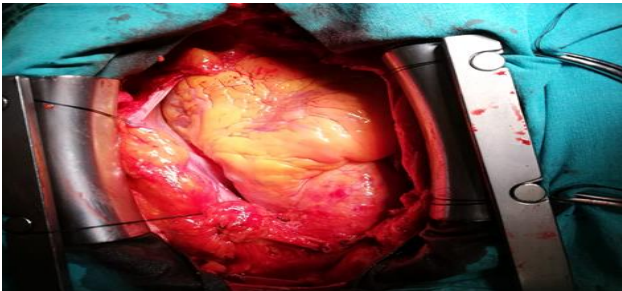
İlaç ismi	Doz	Farmakolojik özellikleri	Yan etkiler
Indometazin	*4x25mg *5 gün	**Hepatik metabolizma **4,5 saat yarı ömür	GIS yan etkiler, GIS kanaması, baş ağrısı, vertigo
Kolşisin	*2x05-1 mg *Atak süresince	**Hepatik (%20 renal) metabolizma **16saat yarı ömür	Karın ağrısı, ishal, bulantı, kusma
Aspirin	*3-4x650mg *2-5gün	**Hepatik metabolizma(%80) **2-4,5saat yarı ömür	GIS yan etkiler, GIS kanaması, işitme kaybı, tinnitus, vertigo, ürtiker
Prednisolon	*40-60mg/gün başlangıç dozu titre edilerek azaltılmalıdır	**Hepatik metabolizma **18-36saat yarı ömür	GIS yan etkiler, immün supresyona bağlı yan etkiler

GIS:Gastrointestinal Sistem

Tablo 3: Grupların karşılaştırılmasına ait risk faktörleri, cerrahi müdahale sayısına ait veriler ve istatistiksel analizleri

Özellikler	Çalışma Grubu(n:24)	Kontrol Grubu(n:32)	p
Hipertansiyon	11 (%45,8)	14(%43,75)	p=0.25
Diyabetes Mellitus	6 (%25)	7(%21,8)	p=0.28
Sigara kullanımı	14 (%58,3)	18(%56,25)	p=0.16
Euroscore	4,33±0,91	4,46±0,91	p=0.20
Cerrahi müdahale sayısı	0 (%0)	6 (%18,75)	p=0.032

Koroner arter bypass greftleme olacak olan bir hastamızın perikardiyektomi yapılarak perikard yapraklarının ipek sütür ile asıldığı kanülasyon öncesine ait görüntüsü ise **Resim 1**'de gösterilmiştir.

**Resim 1:** Koroner bypass olacak olan bir hastamızın perikardiyektomi yapılarak perikard yapraklarının ipek sütür ile asıldığı kanülasyon öncesine ait görüntüsü

TARTIŞMA

Perikart; visseral (seröz) ve pariyetal (fibröz) olmak üzere iki katmandan oluşur (3). Kalbe içinde rahatça hareket edeceği bir ortam oluşturur. Kalbin gerilmesini önler. Çevresindeki komşu organ enfeksiyonlarına karşı fizyolojik bir bariyer oluşturur. Perikard içerdiği az miktarda sıvıyla (25-50 mililitre) oluşabilecek sürtünmeleri önler (4). Esnek olmayan perikard kalbin ani distansiyonunu engellemektedir.

Kalbin enflamatuar patolojileri içinde sık görülen hastalıklardan birisi de perikarditlerdir. Perikardit farklı etiyolojik nedenlerle oluşabilen perikart kesesinin ve yüzeysel miyokardın yaygın

enfasyonudur ve pre kordiyal ağrı en sık başvuru sebeplerindedir (3). Bunun yanında ateş, taşikardi, dispne, perikardiyal ve/veya plevral efüzyon ve EKG değişikliği (düşük QRS voltajı, ST segmentinde yükselme, T dalga negatifliği) rastlanan diğer bulgular arasındadır. Görülecek komplikasyonlardan birisi olan perikardiyal tamponat perikart yaprakları arasında ani ve hızlı mayii birikmesiyle oluşup çabuk tanınması ve müdahale edilmesi gereken, hayatı tehdit eden komplikasyonlardan birisidir (5). Tekrarlayan perikarditin tedavisi non-spesifik olup indometazin, NSAİ (nonsteroidantiinflamatuvar), kortikosteroid, kolşisin ve çeşitli immünsüpresifler (azotiopürin, metotreksat, siklofosamid) kullanılmaktadır (1). Semptomlar şiddetli ise veya NSAİ kullanımına rağmen 48 saatten uzun süredir devam etmekteyse tedavide kortikosteroidlerin eklenmesi düşünülmelidir. Fakat KABG operasyonu olup yoğun bakımda erken dönemde tedavisi devam eden hastalarda kortikosteroidlerin kullanılmasının yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkileri bilinmektedir. PPS çoğunlukla KABG sonrası görülen perikarttaki travma sonrası gelişen perikardın non spesifik aşırı duyarlılık reaksiyonu olup perikardiyal efüzyonla karakterizedir (6). PPS ile ilgili yapılan yayınlarda KABG sonrası yapılan araştırmalar daha fazla yer almaktadır. Bu konudaki en geniş seri olan Killian ve arkadaşlarına (7) göre, konstriktif perikarditli hastaların %62'sinin KABG operasyonu sonrası görüldüğü bildirilmiştir. Efüzyonun büyüklüğü, $\leq 10\text{mm}$ ise hafif, 10-20mm arası ise orta ve $\geq 20\text{mm}$ ise büyük olarak tiplendirilmiştir (8). Perikardiyal efüzyonun tedavisinde medikal olarak birçok alternatif (1) olup tedavi seçeneklerinin sonuncusu ise pigtail (9), subkifoid, transtorasik, sternotomi yoluyla yapılan drenaj boşaltılması gibi cerrahi yaklaşımlardır (10). Perikardiyal efüzyonun boşaltılmasında kullanılan invaziv girişimlerin morbidite ve mortaliteyi üzerine olumsuz etkileri bilinmektedir. PPS sonrası oluşan perikardiyal efüzyonlar ise çoğunlukla medikal tedavilere dirençli olmakta ve hastaya invaziv girişimler uygulanmaktadır. PPS' de kortikosteroidler postoperatif erken dönemde cerrahlar tarafından zorunlu olmadıkça tercih edilmemektedir (11). Bu dönemde etkinliği iyi, yan etkisi nadir, güvenilirliği yüksek, dirençli ve rekürren perikarditlerde et-

kili bir medikal ajana ihtiyaç olmuştur. Dirençli perikarditlerde ve buna bağlı olarak oluşan perikardiyal efüzyonların medikal tedavisinde tercih edilen ilaçlardan birisi de kolşisinidir. Kolşisin uzun yıllardan beri akut gut artritinin ve ailevi akdeniz ateşinin tedavisinde kullanılan yan etkisi uzun kullanımlarda bile çok az olan değerli bir antienflamatuar ilaçtır. Kolşisinin birçok bilinen özelliği yanı sıra, kronik tekrarlayıcı idiyopatik perikarditte de (1-2 mg/gün) çok etkili olduğu gösterilmiştir (2). Kolşisin konnektif dokuda hücre metabolizmasının lenfosit ve monositlerle regülasyonu, enflamatuar ve fibrotik hastalıkların patogenezinde önemli rol oynar.

Kolşisin tubuline bağlanır, mitozu bloke eder (12). Kolşisin epolimorf nüveli lökositlerin çeşitli fonksiyonlarını in-vivo/in- vitro olarak inhibe eder (13). Kollajenin hücreler arası hareketine mani olur, kollajenaz enziminin yapımını artırır (14). Bu etkiler nedeni ile enflamasyon veya fibrozisin belirgin olduğu hastalıklarda kolşisin kullanılması tavsiye edilmektedir (15).

Kolşisine bağlı yan etkiler genellikle geri döndürülebilir niteliktedir ve başlıca bulantı, diyare ve abdominal ağrıdan ibarettir. Kolşisinin güçlü antienflamatuar etki, lökositler içindeki konantrasyonunun plazmaya kıyasla 16 defa fazla olması ile açıklanabilir (16). Perikardit tedavisinde kolşisini Milliare ve Ducloux ta-rafından yinleyen perikardit olgularda kullanılmışlardır (17).

Postperikardiyektomi, viral perikardit ve idiyopatik perikarditlerde iyi sonuçlar almışlardır.

Agarwal ve ark.'larının 2015 yılında yaptıkları 5'i dirençli perikarditleri içeren ve 3'ü PPS sonrası oluşan toplam 8 çalışmada kolşisinin etkisini meta-analiz yaparak değerlendirmişlerdir.

Kolşisinin primer ve tekrarlayan akut perikardit olan hastalarda nüksü azalttığı ve nadiren ciddi yan etkilere sebep olduğunu, kontrendikasyon yoksa kolşisinin kuvvetle akut perikarditi ya da PPS olan hastalarda primer terapötik ajan olarak kabul edilmesi gerektiği sonucuna ulaşmışlardır (18). Massimo Imazio ve ark.'larının 2011 yılında post perikardiyektomi sonrası sonrası kolşisin etkisini inceledikleri meta analiz çalışmasında kolşisinin PPS' nun oluşması riskini düşürdüğü tespit edilmiştir (19). Çalışmamızda postoperatif dönemde PPS tanısı alan hastalar iki gruba

ayrılarak kolşisin ve diğer medikal ajanların PPS' in tedavisi üzerine ve cerrahi müdahale sıklığı üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Çalışma ve kontrol grupları karşılaştırıldığında PPS gelişen hastaların çoğunluğunun erkek hasta olduğu tespit edilmiştir. Yaş grupları karşılaştırıldığında grupların benzer olduğu görülmüştür. Gruplardaki hastaların Euroscore risk skorlamasının birbirine yakın olduğu tespit edilmiştir. Gruplarda EKO ile ölçülen başlangıçta ölçülen perikardiyal mayi miktarları benzer bulunmuştur. Gruplardaki tüp drenaj miktarları karşılaştırıldığında; çalışma grubundaki hastalarda kolşisin kullanılması sonrası hem toplamda hem de ortalama değerinde drenaj miktarının daha az olduğu tespit edildi. Gruplardaki hastaların EF, BMI, CRP ve WBC değerleri karşılaştırıldığında aralarında belirgin fark olmayıp benzer özellikte oldukları tespit edildi. Çalışma ve kontrol grubunda sigara kullanma hikâyesi en sık eşlik eden risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Çalışma ve kontrol grubunda KABG' de yapılan anastomoz sayısı değerlendirildiğinde benzer oldukları tespit edilmiştir. Çalışma grubundaki hastalarda yapılan EKO kontrollerinde hızla perikardiyal mayi miktarı azalmış, enfeksiyon markeri olarak kabul edilen CRP ve WBC değerleri kısa sürede normal değer aralıklarına gerilemiş ve bu gruptaki hiçbir hastaya açık ya da kapalı hiçbir invaziv girişimde bulunulmamıştır. Çalışma grubundaki hastaların taburculuk sonrası yedinci günde yapılan EKO kontrollerinde perikardiyal mayiye rastlanılmamış olup yapılan laboratuvar kontrollerinde enfeksiyon markerleri normal değer aralıklarında tespit edilmiştir. Çalışmamızda kolşisin kullanan hastaların hiçbirinde yan etki görülmemiştir. Kolşisin kullanan hastalarda kısa sürede etki ve hızlı antienflamatuar cevap oluşmuş ve PPS bağlı komplikasyonlar hızla düzelerek cerrahi müdahale sayısını sıfırlamıştır. Kontrol grubundaki hastalarda yapılan EKO kontrollerinde perikardiyal mayi çalışma grubuna göre daha az miktarlarda azaldığı tespit edilmiştir. Kontrol grubundaki altı hastaya perikardiyal efüzyonun azalmaması ve hayatı tehdit edebilecek durumlara sebep olmaması ve bozulan hemodinami ve klinik durum sebebiyle cerrahi müdahale yapılmıştır. Kontrol grubundaki hastaların hastanede yatış sürelerinin çalışma grubundaki hastalardan daha fazla

olduğu tespit edilmiştir. Gruplar incelenip, araştırılıp, literatür desteğinde sorgulandığında kolşisinin perikardiyal efüzyonun ve perikarditlerin tedavisinde hızlı etkili bir ajan olduğu ve invaziv girişimlere gerek kalmadan kısa sürede perikardiyal efüzyonu azaltıp tamamen ortadan kaldırmada sanılandan daha etkin olduğunu gördük. Koroner arter baypas greftleme yapılan ve postoperatif dönemde postperikardiyektomi sendromuna bağlı olarak oluşan perikardiyal mayilerin tedavisinde kolşisinin sanılandan daha etkili ve güvenilirdir. Cerrahi müdahale ihtiyacını ciddi olarak azaltmaktadır. Kolşisinin ile yapılan tedavide kısa süreler içinde anlamlı sonuçlar alınmaktadır. Kolşisinin invaziv girişimlerin sayısında da anlamlı düşmelere sebep olduğu dolasıyla mobidite ve mortalitede belirgin azalmalara sebep olduğunu tespit ettik.

KABG'den sonra gelişebilen PPS ciddi bir hastalık olup tedavisinde kullanılan kolşisinin postperikardiyektomiye bağlı perikardiyal efüzyonun tedavisinde etkili, ucuz ve yan etkileri çok nadir bir tedavidir. Kliniğimizde halen PPS gelişen hastalarda güvenle ve başarı ile kullanılmaktadır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Araştırmanın kısıtlılıkları ise tek merkezli olması, hasta sayısının az olması ve geriye dönük bir çalışma olması olarak kabul edildi.

KAYNAKLAR

1. Zayas R, Anguita M, Torres F, et al. Incidence of specific etiology and role of methods for specific etiologic diagnosis of primary acute pericarditis. *The American Journal of Cardiology*. 1995;75(5):378-82.
2. Moretti M, Buiatti A, Merlo M, et al. Usefulness of high-dose intravenous human immunoglobulins treatment for refractory recurrent pericarditis. *The American Journal of Cardiology*. 2013;112(9):1493-8.
3. Standring S. *Gray's anatomy e-book: the anatomical basis of clinical practice*: Elsevier Health Sciences. 2015.
4. Spodick D. *Physiology of the normal pericardium: Functions of the pericardium. The pericardium A comprehensive textbook* New York: Marcel Dekker. 1997:5-26.
5. Uçar FM, Gül M, Özeke Ö, et al. Elektrofizyoloji işlemleri sırasında gelişen ve perikardiyosentez ile tedavi edilen akut perikardiyal tamponat vakaları: Tek merkez vaka serisi. *MN Kardiyoloji*. 2015;22(1):21-5.

6. Artom G, Koren-Morag N, Spodick DH, et al. Pretreatment with corticosteroids attenuates the efficacy of colchicine in preventing recurrent pericarditis: a multi-centre all-case analysis. *European Heart Journal*. 2005;26(7):723-7.
7. Adler Y, Finkelstein Y, Guindo J, et al. Colchicine treatment for recurrent pericarditis: a decade of experience. *Circulation*. 1998;97(21):2183-5.
8. Imazio M, Demichelis B, Parrini I, et al. Day-hospital treatment of acute pericarditis: a management program for outpatient therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(6):1042-6.
9. Gedikli Ö. The Cause and Clinical Symptoms of Cardiac Tamponade and Outcomes of Pericardiocentesis in the Black Sea Region of Turkey. *Eurasian Journal of Medical Investigation*. 2021; (5): 27-32.
10. Biçer M, Özdemir B, Kan İ, et al. Pericardiopleural window creation with a small anterior thoracotomy. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2017;25(2):199-202.
11. Lutschinger, Leon L., Rigopoulos, A. G, et al. "Meta-analysis for the value of colchicine for the therapy of pericarditis and of postpericardiotomy syndrome." *BMC Cardiovascular Disorders*. 2019;19(1):207.
12. Killian DM, Furiasse JG, Scanlon PJ, et al. Constrictive pericarditis after cardiac surgery. *American Heart Journal*. 1989;118(3):563-8.
13. Topol EJ, Califf RM. *Textbook of cardiovascular medicine*: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
14. Millaire A, Ducloux G. Treatment of acute or recurrent pericarditis with colchicine. *Circulation*. 1991;83(4):1458-9.
15. Slobodnick A, Shah B, Pillinger MH, et al. Colchicine: old and new. *The American Journal of Medicine*. 2015;128(5):461-70.
16. Dinarello CA, Chusid MJ, Fauci AS, et al. Effect of prophylactic colchicine therapy on leukocyte function in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1976;19(3):618-22.
17. Dressler W. Idiopathic recurrent pericarditis: Comparison with the postcommissurotomy syndrome; considerations of etiology and treatment. *The American Journal of Medicine*. 1955;18(4):591-601.
18. Agarwal SK, Vallurupalli S, Uretsky BF, et al. Effectiveness of colchicine for the prevention of recurrent pericarditis and post-pericardiotomy syndrome: an updated meta-analysis of randomized clinical data. *European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2015;1(2):117-25.
19. Imazio M, Brucato A, Markel G, et al. Meta-analysis of randomized trials focusing on prevention of the postpericardiotomy syndrome. *The American Journal of Cardiology*. 2011;108(4):575-9.

PNÖMONİ TANISI ALAN ÇOCUK HASTALARDA KAN KÜLTÜRÜ VE KAN PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ASSESSMENT OF BLOOD CULTURE AND BLOOD PARAMETERS IN PEDIATRIC PATIENTS DIAGNOSED WITH PNEUMONIA

Raziye DUT, Ahmet TAŞKIN

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Süleymaniye Kadın Hastalıkları ve Çocuk Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Pnömoni tanısı alan çocuk hastalarda kan kültürü testi alınması önerilmektedir. Ancak, kan kültürü testlerinde üretilen patojen mikroorganizma oranı oldukça düşüktür. Bu çalışmada; pnömoni tanısı ile hastaneye yatırılan çocuk hastalarda kan kültürü sonuçları ve bazı kan testi parametreleri araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM: 2016 - 2018 tarihleri arasında ICD10 kodlamasına uygun olarak pnömoni tanısı ile hastaneye yatırılan ve kan kültürü testi alınan 643 hasta çalışmaya dahil edildi. Kan kültürü sonuçları, kan testi parametreleri (WBC (White Blood Count), ANC (Absolute Neutrophil Count), AMC (Absolute Monocyte Count), trombosit sayısı, MPV (Mean Platelet Volume), PDW (Platelet Distribution Wide), PCT (Plateletcrit)) ve CRP (C-Reaktif Protein) değerlendirildi.

BULGULAR: Ortalama yaş 27.1 ± 38.2 ay, %41,8'i kız cinsiyet idi. %4,0 oranında (n=26) kan kültürü sonucu pozitif. Kan kültürü pozitif olan hastaların trombosit sayısı (307.3/mL) kan kültürü negatif olanlardan (360.2/mL) daha düşüktü (p=0.035), ancak; CRP (p=0.095), toplam beyaz küre sayısı (p=0.069) ve MPV (p=0.846) sonuçları ile fark bulunamadı. Kan kültürü sonucu pozitif olanlarda PDW (%12,7±2,6) negatif olanlardan (%10,4±1,7) daha yüksek bulundu (p<0.001). En sık izole edilen patojen Stafilokok Hominis (n=8, %36,4) idi.

SONUÇ: Pnömoni tanısı ile hastaneye yatırılan çocuk hastalarda kan kültürü testinde patojen mikroorganizmanın gösterilme oranı oldukça düşük seviyededir. Bu hastalarda; kan kültürü testinde patojen bakterinin gösterilmesi hastalığın tedavisi ve ampirik antibiyoterapi seçimi için kıymetlidir. Çocuklarda pnömoni tanısı, tedavi ve klinik izleminde diğer kan parametrelerinin kullanımı konusunda çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELER: Pnömoni, Kültür, Patojen, Kan testi, Pediatri

ABSTRACT

OBJECTIVE: It is recommended to take a blood culture test in pediatric patients diagnosed with pneumonia. However, the rate of pathogenic microorganisms produced in blood culture tests is quite low. In this study, the results of blood culture tests and some blood test parameters in pediatric patients hospitalized with pneumonia diagnosis were evaluated.

MATERIAL AND METHODS: 643 patients who were hospitalized and diagnosed with pneumonia in accordance with ICD10 coding and whose blood culture test was taken between 2016 and 2018 were included in the study. The results of blood culture tests and blood test parameters ((WBC (White Blood Count), ANC (Absolute Neutrophil Count), AMC (Absolute Monocyte Count), MPV (Mean Platelet Volume), PDW (Platelet Distribution Wide), PCT (Plateletcrit)) and CRP (C-Reaktif Protein)) were evaluated.

RESULTS: The mean age of the patients was 27.1 ± 38.2 months and 41.8% of the patients were female. Blood culture results were positive in 4.0% of the patients (n=26). The platelet count of the patients with positive blood culture (307.3/ml) was lower than those with negative blood culture (360.2/ml) (p=0.035) but no differences were found in the CRP levels (p = 0.095), total white blood cell count (p = 0.069) and MPV (p= 0.846) values. PDW level was found higher (p <0.001) in patients with positive blood culture (12.7±2.6%) than those with negative blood culture (10.4±1.7%). The most frequently isolated pathogen was Staphylococcus Hominis (n=8, 36.4%).

CONCLUSIONS: The rate of detection of pathogenic microorganisms in the blood culture test in pediatric patients hospitalized with the diagnosis of pneumonia is at a very low level. In these patients, the demonstration of pathogen bacteria in the blood culture test is valuable for the treatment of the disease and choice of empirical antibiotherapy. It is necessary to conduct studies on the use of other blood parameters in the diagnosis, treatment and clinical follow-up of pneumonia in children.

KEYWORDS: Pneumonia, Culture, Pathogen, Blood test, Children.

Geliş Tarihi / Received: 23.10.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 05.07.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm.Dr.Raziye DUT

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Süleymaniye Kadın Hastalıkları ve Çocuk Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

E-mail: raziymektup@yahoo.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-3202-6614, 0000-0002-5397-0583

INTRODUCTION

Pneumonia is among the causes of infection in children under five years old and causes the death of approximately 2400 children in one day. In 2016, a total of 880.000 children under the age of five, most of whom were <2 years old, have been reported to die from pneumonia (1). CDC (Centers for Disease Control and Prevention (2015)) reported that pneumonia was the cause of 70% of hospitalizations in children under 5 years of age (2). In Turkey, the results of TNSI (Turkish National Statistic Institution) health surveys in 0-6 years of age group report that the rate of those diagnosed with lower respiratory tract infections such as pneumonia in the last six months increased by 10.1% in 2014 and 11.1% in 2016 (3). Current guidelines from the American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases for the detection of etiological pathogen recommend that blood culture should be taken from children diagnosed with moderate-severe bacteremia who are hospitalized for community-acquired pneumonia (CAP) (4). However, bioavailability is considered to be low due to the growth of uncommon microorganisms in blood cultures and the fact that they rarely change antibiotherapy (5). In recent studies, the prevalence of bacteremia in children hospitalized for CAP has been reported to be 1.1-7.0%(6,7) and antibiotic change according to blood culture results are 4.6% (8). Although low bioavailability of blood culture has been reported, it has been reported that it is frequently taken in pediatric patients hospitalized with a diagnosis of pneumonia in the clinic and may cause unnecessary vascular access and antibiotic use (7).

On the other hand, in the diagnosis and treatment response of some infections and inflammations, many bacteria are recently capable of interacting with platelets and the changes may be a direct or indirect interaction between a bacterial surface protein and a platelet receptor (9). Mean platelet volume (MPV), the most commonly used measure of platelet size, is an index of platelet activation and is available in clinical practice (10) and Platelet distribution width (PDW), another platelet index, indicates variation in platelet size which may be an indi-

cator of active platelet release and normal values of PDW are between 10% and 17.9% (11). In a study conducted in newborns, reported that high levels of MPV and PDW have 95 % and 79 % specificity in the detection of bacteremia, respectively (12). It has been reported that increased risk and severity of bacterial infection correlates with clinical abnormalities in platelet quantity and quality. In these respects, the molecular and cellular roles of platelets in host defense against bacterial pathogens are explored with attention on advances in platelet immunobiology (13).

The highlight of all information, the pathogens identified in the previous blood cultures should be known and the relationship between the culture results and blood parameters should be investigated in the diagnosis and treatment of pneumonia in children. For this purpose, we examined the blood culture results and blood-infection parameters of the patients hospitalized with a diagnosis of pneumonia and who received blood culture.

MATERIAL AND METHODS

Between 2016 and 2018, the laboratory results of 643 patients who were admitted to the pediatric unit with the diagnosis of any pneumonia according to ICD10 (International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems) codes (J10-J18) and received blood culture were evaluated retrospectively. The inpatients who had blood count, blood culture, and CRP(C-Reactive Protein) tests were included but inpatients who had not had blood tests or blood culture or CRP test were not included. Blood counts have been taken into EDTA tubes and blood cultures have been taken into aerobic and anaerobic culture bottles (Becton, Dickinson and Company Sparks, MD 21152 USA). Before the blood culture sampling, the related skin site has been wiped with a sterile sponge and antiseptic solution and dried with a sterile gauze sponge. And then the blood sample has been taken with a 1ml syringe and inoculated into a blood culture tube at the point of care and transferred to the laboratory. The results of hemoglobin levels (Hb), total white blood cell count (WBC), absolute neutrophil count (ANC), absolute monocyte count (AMC), absolute lym-

phocyte count (ALC), platelet count, MPV, PDW, Plateletcrit (PCT) and CRP levels were evaluated in blood tests.

Ethical Committee

Ethical committee approval for this study was obtained from Istanbul Training and Research Hospital (2011-KAEK-50).

Statistical Analysis

For the comparison of the culture and test results, Student's t-test was used for variables with normal distribution, and the Mann-Whitney U test was used for variables with non-normal distribution. The Chi-square test was used to compare categorical variables. For blood culture positivity, logistic regression analysis was performed to determine risk factors as measured by the 95% confidence interval. A $p < 0.05$ value was considered statistically significant. SPSS V21.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) was used for statistical analysis.

RESULT

The mean age was 27.1 ± 38.2 months and 41.8% were female. Demographic characteristics have been presented in **Table 1** ($n=384$) 59.7% of the blood culture tests had been taken after the patients were hospitalized in the pediatric unit and 40.3% ($n=259$) had been taken at the pediatric emergency department.

Table 1: Demographic features

Variables	N	Mean±SD
Age (months)	643	26.9±38.2
Hgb (g/dL)	642	11.0±1.4
Hct	642	33.0±3.9
MCH	643	26.1±3.3
MCHC	643	33.4±1.8
MCV	643	78.0±7.9
MPV	628	9.5±0.9
RDW	642	15.2±8.4
WBC($10^3/mm^3$)	637	6.0±7.5
PLT($10^3/mm^3$)	642	358.1±125.3
PCT(%)	625	0.3±0.2
PDW(%)	626	10.5±1.7
CRP(mg/dL)	641	33.6±56.5
Lymphocyte (%)	642	40.5±20.2
ALC ($10^3/mm^3$)	643	4.8±3.4
Neutrophil (%)	643	47.5±23.0
ANC ($10^3/mm^3$)	643	6.6±5.6
Monocyte (%)	643	9.6±5.5
AMC ($10^3/mm^3$)	643	1.2±1.4
Eosinophil (%)	568	2.1±3.4

The blood culture was positive in 4.0% ($n = 26$) of patients. While 6% ($n = 23$) of the blood cultures obtained in the pediatric unit were positive, but only 1.2% ($n = 3$) of the blood cultures taken in the pediatric emergency department were positive ($p=0.002$). There was no difference between the age of blood culture positive (18.7 ± 27.7 months) and negative (27.3 ± 38.6

months) groups ($p=0.261$). The platelet count of the patients with positive blood culture ($307.3/ml$) was lower than those with a negative blood culture ($360.2/ml$) ($p=0.035$). There was no statistical difference with CRP levels ($p=0.095$), total WBC ($p=0.069$) and MPV ($p=0.846$) values (**Table 2**).

Table 2: Correlation of blood culture results with the variables

Variables	Culture (-)		Culture (+)		p
	N	Mean±SD	N	Mean±SD	
Age (months)	617	27.3±38.6	26	21.5±27.3	.446*
CRP(mg/dL)	615	33.3±54.4	26	41.0±93.9	.095 ^m
WBC($10^3/mm^3$)	611	6.1±7.6	26	2.5±4.4	.069 ^m
ANC($10^3/mm^3$)	617	6.6±5.6	26	5.9±6.0	.520*
ALC($10^3/mm^3$)	617	4.9±3.4	26	4.8±2.6	.944*
AMC($10^3/mm^3$)	617	1.2±1.4	26	1.1±0.6	.706*
Hgb(g/dL)	616	11.0±1.4	26	10.9±1.8	.719*
PLT($10^3/mm^3$)	616	360.2±124.4	26	307.3±136.5	.035*
MPV	605	9.5±0.8	21	9.6±1.2	.813*
PCT(%)	604	0.3±0.1	21	0.7±1.2	.867 ^m
PDW(%)	605	10.4±1.7	21	12.7±2.6	<.001 ^m

*=Student's t-test, ^m= Mann-Whitney U Test

The most frequently isolated pathogens were Staphylococcus Hominis ($n=8$, 1.2%), Staphylococcus Epidermidis ($n=4$, 0.6%), Streptococcus Mitis ($n=3$, 0.5%) and Streptococcus Pyogenes ($n=2$, 0.3%). A negative correlation of MPV values with the age ($\rho=-0.159$, $p < 0.001$) and ANC ($\rho=-0.145$, $p < 0.001$), but positive correlation of ALC ($\rho=0.088$, $p=0.027$) and no correlation with total WBC ($\rho=0.036$, $p=0.367$) were found. While MPV was observed a positive correlation with PDW% ($\rho=0.852$, $p < 0.001$), it had negative correlation between platelet count ($\rho=-0.109$, $p=0.007$) and CRP levels ($\rho=-0.089$, $p=0.025$).

In the logistic regression analysis was analyzed by taking the dependent variable as a result of blood culture, and independent factors including age, CRP, WBC, Hgb, PLT, MPV, PCT, PDW, RDW, ALC, and AMC, it was determined that MPV and PDW% values affected the blood culture results independent of the other variables (**Table 3**).

Table 3: Regression analysis computer output

Variables	B	95% CI for EXP(B)		p
		Lower	Upper	
Age (months)	.001	.982	1.020	.958
CRP(mg/dl)	-.008	.975	1.010	.400
WBC($10^3/mm^3$)	-.026	.886	1.071	.591
Hgb(g/dL)	.133	.746	1.750	.540
PLT($10^3/mm^3$)	-.003	.988	1.006	.471
MPV	-.931	.196	.793	.009
PCT(%)	1.862	.003	12713.765	.631
PDW (%)	.577	1.356	2.338	.000
RDW (%)	-.005	.717	1.380	.976
ALC	.099	.927	1.315	.267
AMC	-.395	.224	2.030	.483

Although MPV was not found a difference between blood culture positive and negative groups, it could be any risk factor on the result

of blood culture, it was included as an independent factor at logistic regression analysis. And ROC analysis provided an area under the curve (AUC) of 0.758 (95% CI:0.645-0.872, $p < 0.001$) to predict blood culture positivity using the PDW% values (**Figure 1**).

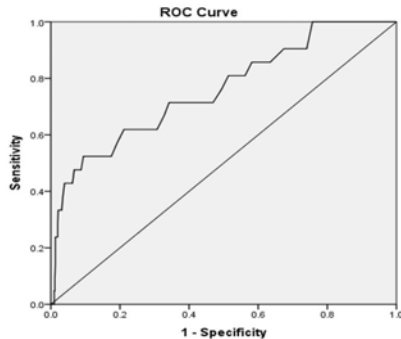


Figure 1: ROC analysis for PDW%

A cut-off value of 12.3 provided a sensitivity of 52% and a specificity of 91%. But ROC analysis for MPV, AUC was 0.510 and (95% CI: 0.376-0.645, $p=0.873$) (**Figure 2**).

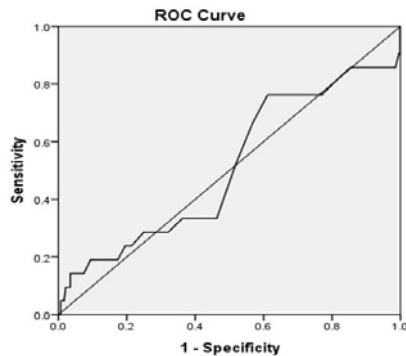


Figure 2: ROC analysis for MPV

DISCUSSION

We determined the positivity rate of blood culture as 4.0% in children who were hospitalized with a diagnosis of pneumonia and 1.2% in blood cultures obtained in the pediatric emergency department. Previous studies reported such as our result, low rates of bacteremia in children with pneumonia evaluated in the emergency department with 1.2%–2.7% (14). Based on of meta-analysis, children with CAP had positive blood cultures in 5.14% of cases (15). In another study of 535 hospitalized children <36 months of age with radiographic evidence of uncomplicated pneumonia, 2.2% had positive blood culture results, all of which were considered contaminants (16). In our study, It has shown that isolated pathogens with blood cultures

are mostly coagulase-negative staphylococci which are the most common etiology of nosocomial bacteremia as well as the most common blood culture contaminant both in children and in adults (17). Moreover, isolated *Streptococcus Mitis* and *Pyogenes* are associated chiefly in the respiratory tract, bloodstream, and skin infections (18). Especially, *Streptococcus Pyogenes* infections encompass some clinical syndromes, most prominently infection of the skin, soft tissues, joints, or lower respiratory tract as well as bacteremia without a focus of infection (19). In a study that assessed 7509 children hospitalized with a diagnosis CAP, it was reported that the rate of bacteremia was very low, isolated pathogens were usually penicillin-susceptible, and most children hospitalized with a diagnosis CAP did not require a blood culture test (20).

The low rate of pathogen growth in blood cultures may be due to technical problems such as sampling technique conditions, the volume of the blood material inoculated, delivery to the laboratory. On the other hand, vaccination programs, high consumption of antimicrobial agents (before blood culture test), mixed infections of viral agents should also be considered.

Studies performed after licensure of the conjugated pneumococcal vaccine have shown low rates of bacteremia in pediatric patients hospitalized with a diagnosis CAP (2, 21). As a result of routine pneumococcal immunization in childhood, recommended by the World Health Organization (WHO) since 2006, the burden of disease in children has begun to decrease significantly. In Turkey, the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7), which was introduced in 2008, was included in the Expanded Programme on Immunization for use in children in 2008; thereafter PCV13 replaced PCV7 in 2011 (22). Thanks to immunization programs, we believe that the frequency and severity of *S. Pneumonia* in the diagnosis of pneumonia in children has a decreasing trend and affects blood culture results. Although the frequency of *S. Pneumonia* decreases in the etiology of CAP in children, *S. Pneumoniae* remained the predominant pathogen isolated from positive blood cultures even after the introduction of PCV. However, in the post-PCV era, *S. Pneumo-*

niae isolates made up 2.4% of all blood cultures obtained in pediatric CAP compared with 5.6% pre-PCV (15). However, we know that use of antibiotics and co-infections with viruses may also affect blood culture results. However, antibiotics are at the first rank among the most frequently used medications and they are most frequently used in childhood (23). Moreover, the sensitivity of blood cultures declines significantly if antibiotic therapy has been initiated, or when fastidious or slow-growing pathogens are cultured (24). To improve the blood culture utilization, it is recommended to collect at least two samples from different peripheral regions before the initiation of antibiotic therapy (25).

Moreover, it has been reported that the rate of mixed infections caused by a bacterial-viral agent, bacteria-atypical bacteria or dual viral agent (respiratory syncytial virus (RSV)-influenza) in lower respiratory tract infections during childhood was 16-34% and the rate of mixed bacterial-viral infection alone was 30-50% (26).

The high rate of mixed infections makes it difficult to interpret the identified agents (27). For blood culture positivity, we found the MPV value recommended for clinical follow-up of the patients for infection to be a negative predictor and the PDW value to be a positive predictor. As indicated in the literature, MPV may be a useful predictor for diagnosed CAP but has low specificity (28). But, rising MPV with inpatients with CAP has been reported as a powerful predictor and long-term mortality and suggested that repeated MPV determinations may improve risk stratification for CAP and patients with pneumonia in the patients (29, 30). And not only MPV, MPV/PCT, PDW/Platelet count, and MPV/Platelet count have been reported as predictors of mortality and could predict 65-67% of deaths accurately (31) Higher PDW levels have been reported in blood culture positive group and found as a risk factor for positivity of blood culture in our study. The combination of the three parameters of RDW, PDW, and neutrophil-lymphocyte ratio demonstrated a high diagnostic performance similar to that of procalcitonin and the combination of these three tested parameters could be considered as a marker to distinguish bacteremia (32).

And increased PDW levels have been reported to be associated with specific disorders (33, 34). Although the treatment of CAP is initiated empirically, it is very important to determine the causative pathogen in blood culture in cases where the clinical response cannot be obtained, especially in the presence of antibiotic resistance. Therefore, the yield of blood cultures should be improved. Also, further investigation is needed for cost-effective and practical laboratory markers such as PDW for the diagnosis and follow-up of CAP in children.

Limitation

In this study, antibiotherapy used before hospitalization and the co-infection of any viral pathogen was not questioned.

REFERENCES

1. Unicef Data: Pneumonia in Children. <https://data.unicef.org/topic-child-health/pneumonia>. (Erişim Tarihi: Haziran 2018)
2. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med*. 2015;372:835-45.
3. Türkiye Ulusal İstatistik Kurumu. Türkiye Sağlık Araştırması. 2016.
4. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. Executive summary: the management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;53:617-30.
5. Abe T, Tokuda Y, Ishimatsu S, et al. Usefulness of initial blood cultures in patients admitted with pneumonia from an emergency department in Japan. *J Infect Chemother*. 2009;15:180-6.
6. Grant CC, Harnden A, Mant D, et al. Why do children hospitalized with pneumonia not receive antibiotics in primary care? *Arch Dis Child*. 2012;97:21-7.
7. Kwon JH, Kim JH, Lee JY, et al. Low utility of blood culture in pediatric community-acquired pneumonia: An observational study on 2705 patients admitted to the emergency department. *Medicine*. 2017;96:e7028.
8. Myers AL, Hall M, Williams DJ, et al. Prevalence of bacteremia in hospitalized pediatric patients with community-acquired pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:736-40.
9. Kerrigan SW, Cox D. Platelet-bacterial interactions. *Cell Mol Life Sci*. 2010;67:513-23.

- 10.** Gasparyan AY, Ayyazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des.* 2011;17:47-58.
- 11.** Kaito K, Otsubo H, Usui N, et al. Platelet size deviation width, platelet large cell ratio, and mean platelet volume have sufficient sensitivity and specificity in the diagnosis of immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2005;128:698-702.
- 12.** Patrick CH, Lazarchick J. The effect of bacteremia on automated platelet measurements in neonates. *Am J Clin Pathol.* 1990;93:391-4.
- 13.** Yeaman MR. Platelets in defense against bacterial pathogens. *Cell Mol Life Sci.* 2010;67:525-44.
- 14.** Hickey RW, Bowman MJ, Smith GA. Utility of blood cultures in pediatric patients found to have pneumonia in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 1996;27:721-5.
- 15.** Iroh Tam PY, Bernstein E, Ma X, Ferrieri P. Blood Culture in Evaluation of Pediatric Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Hosp Pediatr.* 2015;5:324-36.
- 16.** Mendoza-Paredes A, Bastos J, Leber M, et al. Utility of blood culture in uncomplicated pneumonia in children. *Clin Med Insights Pediatr.* 2013;7:1-5.
- 17.** Haimi-Cohen Y, Shafinoori S, Tucci V, et al. Use of incubation time to detection in BACTEC 9240 to distinguish coagulase-negative staphylococcal contamination from infection in pediatric blood cultures. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:968-74.
- 18.** Patterson MJ. Streptococcus. In: th, Baron S, eds. *Medical Microbiology.* Galveston (TX)1996.
- 19.** Parks T, Barrett L, Jones N. Invasive streptococcal disease: a review for clinicians. *Br Med Bull.* 2015;115:77-89.
- 20.** Neuman MI, Hall M, Lipsett SC, et al. Utility of Blood Culture Among Children Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. *Pediatrics.* 2017;140.
- 21.** Shah SS, Dugan MH, Bell LM, et al. Blood cultures in the emergency department evaluation of childhood pneumonia. *Pediatr Infect Dis. J* 2011;30:475-9.
- 22.** Esin Şenol AA, Erbay A, Alp-Çavuş S, et al. Pneumococcal Vaccine as One of the Immunization Coverage Targets for Adulthood Vaccines: A Consensus Report of the Study Group for Adult Immunization of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Klimik Dergisi.* 2018;31:2-18.
- 23.** Ceyhan M. Çocuklarda Antibiyotik Kullanımı. *Türkiye Klinikleri Farmakoloji.* 2004;2:166-73.
- 24.** Loonen AJ, de Jager CP, Tosserams J, et al. Biomarkers and molecular analysis to improve bloodstream infection diagnostics in an emergency care unit. *PLoS One.* 2014;9:e87315.
- 25.** Long B, Koyfman A. Best Clinical Practice: Blood Culture Utility in the Emergency Department. *J Emerg Med.* 2016;51:529-39.
- 26.** Anıl AB. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonunda Nazofaringeal Örneklerde Polimeraz Zincir Reaksiyonu Sonuçları (letter to editor). *J Pediatr Inf.* 2012;6:174-7.
- 27.** Turk Toraks Dernegi. Çocuklarda Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu (2009).
- 28.** Karadag-Oncel E, Ozsurekci Y, Kara A, et al. The value of mean platelet volume in the determination of community-acquired pneumonia in children. *Ital J Pediatr.* 2013;(8):39-16.
- 29.** Gorelik O, Tzur I, Barchel D, et al. A rise in mean platelet volume during hospitalization for community-acquired pneumonia predicts poor prognosis: a retrospective observational cohort study. *BMC Pulm Med.* 2017;17:137.
- 30.** Lee JH, Park M, Han S, et al. An increase in mean platelet volume during admission can predict the prognoses of patients with pneumonia in the intensive care unit: A retrospective study. *PLoS One.* 2018;13:e0208715.
- 31.** Golwala ZM, Shah H, Gupta N, et al. Mean Platelet Volume (MPV), Platelet Distribution Width (PDW), Platelet Count and Plateletcrit (PCT) as predictors of in-hospital paediatric mortality: a case-control Study. *Afr Health Sci.* 2016;16:356-62.
- 32.** Zhang HB, Chen J, Lan QF, et al. Diagnostic values of red cell distribution width, platelet distribution width and neutrophil-lymphocyte count ratio for sepsis. *Exp Ther Med.* 2016;12:2215-9.
- 33.** Tzur I, Barchel D, Izhakian S, et al. Platelet distribution width: a novel prognostic marker in an internal medicine ward. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2019;9:464-70.
- 34.** Tuncay A, Ozmen R, Elcik D, et al. The effect of blood biochemistry and hematological parameters on the development of pseudoaneurysm. *Kocatepe Tıp Dergisi.* 2020;21(4):353-358.

İYATROJENİK VAJEN DARLIĞININ EMİLEBİLİR BİR OKSİDİZE REJENERE SELULOZ İLE GENİŞLETİLMESİ

DILATATION OF IATROGENIC VAGINAL STENOSIS WITH AN ABSORBABLE OXIDIZED REGENERATED CELLULOSE

Adeviye ELÇİ ATILGAN¹, Ali ACAR², Fedi ERCAN², Şükriye Leyla ALTUNTAŞ¹, Yunus Emre PURUT²

¹İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı

²Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Vajinanın iatrojenik olarak fazladaraltılması, çiftlerin cinsel hayatını olumsuz etkilemektedir. Bu durumun kesin tedavisi ise tekrar vajinanın genişletilmesi ile mümkündür. Bu çalışma, emilebilir oksidize rejenere seluloz kullanılarak uygulanan vajina genişletme işleminin sonuçlarını değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM: İatrojenik vajina darlığı nedeniyle ilişkiye giremeyen 29 hastaya, Nisan 2014 ile Ağustos 2020 tarihleri arasında, emilebilir oksidize rejenere seluloz kullanılarak vajina genişletme ameliyatı yapıldı. Bu ameliyatın sonuçları, özellikle hasta memnuniyetini değerlendiren standart "Hasta Memnuniyet Ölçeği" yardımıyla incelendi.

BULGULAR: Hastalar, ortalama 16 ay (14 - 24 ay) takip edildi. Drenaj ve antibiyoterapi ile tedavi edilmiş bir perianal hematom vakası dışında perioperatif dönemde kaydedilmiş majör komplikasyon saptanmadı. Altı haftanın sonunda, 27 hasta ağrısız cinsel ilişkiye girebildiğini belirtti. İki hastada ise, sırasıyla 4 ve 6 ay sonra, vajina genişletme ameliyatı tekrar uygulandı. Cerrahiden altı ay sonra, memnuniyet ölçeğindeki "daha iyi" ve "çok daha iyi" cevaplarına göre ameliyat sonrası hasta memnuniyet oranı %93 olarak saptandı.

SONUÇ: Emilebilir oksidize rejenere seluloz kullanılarak yapılan vajina genişletme ameliyatı, olumlu anatomik ve fonksiyonel sonuçlara sahip etkili ve güvenilir bir işlem gibi görünmektedir. Ancak, bu yöntemin güvenilirliğinin ve etkinliğinin tam olarak değerlendirilebilmesi için çok sayıda karşılaştırmalı çalışmaya ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELER: Disparoni, Vajinal darlık, Vajina

ABSTRACT

OBJECTIVE: Iatrogenic vaginal stenosis adversely affects the sexual life of couples. The definitive treatment of this condition is possible by redilatation of vagina. This study aims to investigate the outcomes of vaginal dilatation procedure performed using an absorbable oxidized regenerated cellulose.

MATERIAL AND METHODS: 29 patients who could not have intercourse due to iatrogenic vaginal stenosis underwent vagina enlargement surgery using an absorbable oxidized regenerated cellulose in the period of April 2014 to August 2020. The results were analysed with the help of the standard 'Patient Global Impression of Improvement Scale (PGI-I) which evaluates patient satisfaction in particular.

RESULTS: The mean follow-up period was 16 months (14 - 24 months). No major perioperative complication was detected except from perianal hemotoma treated with antibiotics and drainage in a case. At 6th month follow up visit, 27 patients reported pain free sexual intercourse. Two patients needed redilatation 4 and 6 months later respectively. Based on the scores of patients as "much better" and "very much better" on the PGI-I scale, satisfaction rate was 93% at 6th month follow up visit.

CONCLUSIONS: Vaginal dilatation surgery with absorbable oxidized regenerated cellulose seems to be a safe and effective procedure with positive anatomical and functional results. However, many comparative studies are needed to fully the efficacy and safety of this procedure.

KEYWORDS: Dyspareunia, Vaginal stenosis, Vagina

Geliş Tarihi / Received: 11.12.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 05.07.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Adeviye ELÇİ ATILGAN

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı

E-mail: dradeviye@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-4833-8978, 0000-0001-6478-2206, 0000-0003-2175-5405, 0000-0003-1985-552X, 0000-0001-5779-3847

INTRODUCTION

A/The Vagina can be over narrowed due to pelvic organ prolapse surgeries, post-episiotomy scarring, excessive subepithelial plication or trimming of the vaginal mucosa at the time of posterior colporrhaphy procedures (1). Organic lesions like focal vestibulitis, lichen sclerosis, lichen planus, bowenoid papulosis, Bowen's disease or previous history of posterior vaginal wall prolapse repair with mesh and history of pelvic radiation therapy can lead to vaginal stenosis (2, 3).

The incidence of iatrogenic vaginal stenosis is not exactly known due to unreported cases. However, any gynecologist can encounter with iatrogenic vaginal stenosis at a rate of four to six cases per year (1). Vaginal stenosis is considered as a very distressing condition that adversely affects the sexual life of couples. Although women are offered a trial of manual dilation with lubricants, the definitive treatment of iatrogenic vaginal stenosis is surgery. Z-plasty, vaginal advancement with flap, incision of ring or ridge and free skin graft are various treatment methods (1, 4, 5).

This study aims to investigate the outcomes of vaginal dilatation surgery using absorbable oxidized regenerated cellulose.

MATERIAL AND METHODS

Thirty-three women who complained of dyspareunia or apareunia due to iatrogenic vaginal stenosis were operated on at a tertiary centre from April 2014 to August 2020. All patients complained of interruption in sexual intercourse due to severe pain initiated by penile penetration. Regarding this complaint, an excessively narrowed vagina was confirmed by the measurement of genital hiatus. Genital hiatus is measured from the middle of the external urethral meatus to the posterior margin of the hymen.

Data related to demographic characteristics, operation time, hospital stay, intraoperative and postoperative complications, side, initiation time for sexual activity and patient satisfaction were obtained from hospital records. Four patients who were lost to follow up were excluded from the study.

The same surgical team performed the vaginal dilatation operation under general anesthesia. All patients received local estrogen treatment for 4 weeks preoperatively. Patients were wrapped in sterile drapes in the dorsal lithotomy position. Antibiotic prophylaxis was provided by administering 2grams of second generation cephalosporins. A midline vertical incision was made on the perineum, from 1cm under the hymenal ring to the distal end of the posterior fourchette. In order to increase the genital hiatus length, any palpable scar tissue was incised up to transverse perineal muscle. Transverse perineal muscle was avoided to cut to prevent the disruption of perineal body structure. Absorbable oxidized regenerated cellulose (Surgicel®, Johnson & Johnson Wound Management, Ethicon Inc., Somerville, NJ, USA) was tailored to correspond to two distal free edges of mobilized perineal tissue and then laid over subcutaneous tissue of the vagina.

The corner of absorbable oxidized regenerated cellulose was primarily sutured to the perineal and vaginal epithelial layer with separate sutures of 2-0 absorbable polyglactin sutures. Bleeding control was performed with monopolar electro-coagulation. At the end of the surgery, a mold tampon made of a sponge and condom was inserted into the vagina. This mold tampon was removed 12 hours after surgery and patients were discharged from the hospital 24 hours later.

Follow up visits were undertaken 6 weeks later and 6 months later. At these follow up visits, genital hiatus length was measured. Anatomic success was defined as genital hiatus length measuring 2.5 cm to 4cm with respect to vaginal introitus (6).

Their initiation to sexual intercourse was recorded and satisfaction related to surgery was assessed at 6th months control examination with patients' answers of "much better" and "very much better" on the Turkish version of the Patient's Global Impression of Improvement (PGI-I) scale. PGI-I is a validated, standard seven-item questionnaire used to assess improvement with therapy (very much better, much better, a little better, no change, a little worse, much worse and very worse)(7).

Ethical Committee

This study was approved by the Ethical Committee of Istanbul Medipol University Faculty of Medicine (AP:2019-44565788). Each patient was informed about the study design and their written informed consent was obtained.

RESULT

Demographic characteristics and operative data of 29 patients are shown in **Table 1**. No major perioperative complication was occurred except perianal hematoma emerging in one patient. This case of perianal hematoma was successfully treated by antibiotics and drainage so that she was able to start sexual activity 8 weeks later. No side effects related to the use of absorbable oxidized regenerated cellulose were reported.

Mean postoperative follow-up was 16 months ranging from 14 to 24 months. At the first follow up visit performed 6 weeks later, mean genital hiatus length (3.4 cm) was within a normal range (2.5 cm to 4 cm) in 28 patients. It was observed that absorbable oxidized regenerated cellulose was dissolved completely in all patients at the first follow up visit. Genital hiatus length measured 2.3cm in two patients who continued to complain of dyspareunia. These patients were re-examined 2 weeks later and genital hiatus measured 2.3 cm again. Thus, they underwent a second session of vaginal dilatation with the same technique four and six weeks later respectively. Both patients started sexual activity 14 weeks later.

Based on the scores of patients on the PGI-I scale assessed at the 6th-month follow up visit, 27 patients answered as "much better" or "very much better" after surgery. So, the overall satisfaction rate was 93% (**Table 2**).

Table 1: Demographic and Operative Characteristics of the Patients

Characteristics	Value (mean±SD), n(range) or (%)
Age, years	42.3±2.3
Body mass index, kg/m ²	23.4 ±3.0
Vaginal delivery, n	1 (3.4)
Preoperative genital hiatus length, cm	4 (13)
Duration of surgery, min	2.12±2.4
Sexual activity initiation time, days	42 ±5.2
Duration of hospital stay, hours	41±2.4
Postoperative genital hiatus length, cm	3.4±2.5
Menopausal status, n	24.6±1

SD=Standard Deviation, min:minutes, Data are presented mean +_ SD or n (%).

Table 2: Assessment of patient satisfaction by PGI-I scale

Patient impression of global improvement (PGI-I)n (%)	
1: verymuch better	21 (72.4)
2: muchbetter	6 (20.6)
3: a little better	1 (3.4)
4: noimprovement	1 (3.4)
5: a littleworse	0
6: muchworse	0
7: verymuchworse	0
Satisfaction rate *	27 (93)

*defined as "very much better" and "much better"

DISCUSSION

The main goal of perineoplasty is the reinforcement of the pelvic floor. However, perineoplasty may sometimes result in excessive elevation of the perineum and subsequent dyspareunia.

Nichols stated that posterior colporrhaphy and perineorrhaphy are separate and distinct operations. He described the perineoplasty technique which should be performed by reconstructing the perineal body with a series of horizontal mattress sutures placed in the soft tissues medial to the pubococcygeal muscles (8). Other surgeons recommended reconjugation of the bulbocavernosus muscle to the superficial transverse perineal muscle laterally and rectovaginal septum in the middle (9, 10).

Perineoplasty procedure, when performed correctly, would correct the downward angle of the vagina so that penile movement at sexual intercourse would facilitate clitoral orgasm by pushing it against the pubic bone (11). When performed inappropriately, as is the case in excessive excision of the perineum and vaginal fibromuscular tissue, excessive levatorplasty, or using inappropriate suture or graft materials, iatrogenic vaginal stenosis can occur. Thereafter, an attempt for dilatation would be inevitable. Firstly, conservative management with self dilatation is recommended (8). In case self dilatation fails, there is an ongoing debate for further treatment. Most of the literature consists of non-comparative single-center case series with poor standardization and short term follow-up. To the best of our knowledge, this is the first study to report on the utilization of absorbable oxidized regenerative cellulose for dilating iatrogenic vaginal stenosis. This medical item is commonly used to stop bleeding and prevent tissue adhesion in clinical practice (12, 13). Ab-

sorbable oxidized regenerative cellulose was successfully used to construct the vagina in congenital vaginal agenesis cases (14, 15). Sharma et al used a transverse incision at the introitus, a 10 x 4 cm space was created and a vaginal mold covered with oxidized cellulose was put in the neovagina for treatment of vaginal agenesis (14). Dornelas et al used oxidized cellulose for vaginoplasty and anatomical, functional and histological evaluation was performed with vaginal biopsy at Mayer-Rokitansky-Kuster-Hausser (MRKH) syndrome and cervicovaginal agenesis (CVA)(15). The mean follow-up time was 14 months (range, 6-24 months), and it included clinical examinations and evaluation of the Female Sexual Function Index (FSFI). Neovaginal biopsies were taken at the time of surgery and 1-12 months after surgery. The histology of the samples was evaluated to determine squamous epithelialization of the neovaginal tissue over time, and the total collagen content of the neovaginas was compared with normal control subjects (15). Oxidized regenerated cellulose (surgical) is often used for hemostasis in primary post adenoidectomy bleeding, Lung Cancer Surgery, intestinal, vascular and gynecological surgery (16, 17). Also, a surgical sutures braided with absorbable oxidized regenerated cellulose were manufactured lastly (18). Oxidized cellulose has a proven local hemostatic efficacy and antibacterial activity and is safe and inexpensive (14). Also it was shown that successful closure of a difficult vesicovaginal fistula with surgical (19). Complying with the literature, no side effects related to the use of absorbable oxidized regenerative cellulose were observed in this study. The major limitation of our study is its relatively small cohort which is only made up of patients who had iatrogenic vaginal stenosis due to colpoperineorrhaphy procedure. The power of this study is also limited by its retrospective and single center design and the lack of a control group. In addition, there were no patients who had vaginal stenosis because of pelvic radiotherapy and organic lesions such as Lichen Sclerosus and Bowen's disease. We think that these cases will be much more challenging and this product may be ineffective as tissue disruption and the inflammatory process is higher at pelvic radiotherapy and organic lesions

such as Lichen Sclerosus or Bowen's disease. Another important point is surgical dilatation of the vagina with absorbable oxidized regenerative cellulose is a much easier and lower-cost procedure compared to vulvar flap or graft procedures (20). Also, operation time and healing process appear to last longer in vulvar flap or graft procedures (20).

Iatrogenic vaginal stenosis, occurring after excessive vaginal tightening or radiotherapy, is an important health problem that any gynecologist can face. At this point, vaginal dilatation with an absorbable oxidized regenerated cellulose seems to be a safe and effective procedure. However, large scale comparative studies are required to show the efficiency and safety of this procedure.

Acknowledgments

We thank Mrs. Catherina Abloga for the English language editing of this manuscript.

REFERENCES

1. Vassallo BJ, Karram MM. Management of iatrogenic vaginal constriction. *Obstet Gynecol.* 2003;102:512–2022.
2. Breech LL, Laufer MR. Surgical in the management of labial and clitoral hood adhesions in adolescents with lichen sclerosus. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2000;13(1):21-22.
3. Rouzier R, Haddad B, Deyrolle C, et al. Perineoplasty for the treatment of introital stenosis related to vulvar lichen sclerosus. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(1):49-52.
4. Wilkinson EJ. Introital stenosis and Z-plasty. *Obstet Gynecol.* 1971;38:638–40.
5. Morley GW, DeLancey JOL. Full-thickness skin graft vaginoplasty for treatment of the stenotic or foreshortened vagina. *Obstet Gynecol.* 1991;77:485–89.
6. Lowder JL, Oliphant SS, Shepherd JP, et al. Genital hiatus size is associated with and predictive of apical vaginal support loss. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(6):1-8.
7. Yalcin I, Bump RC. Validation of two global impression questionnaires for incontinence. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(1):98–101.
8. Nichols DH. Posterior colporrhaphy and perineorrhaphy: separate and distinct operations. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164(3):714-721.
9. Gupta A, Kennedy B, Meriwether KV, et al. "Landmark" Articles in Female Pelvic Medicine and Reconstructive Surgery: Do We Read What We Cite? *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2021;27(1):59-63.

- 10.** Walters, MK.; MM. *Urogynecology and Reconstructive Surgery*. 3rd Ed. Elsevier/Saunders; Philadelphia, PA: 2006.
- 11.** Magon N, Alinsod R. Female cosmetic genital surgery: delivering what women want. *J Obstet Gynaecol India*. 2017;67(1):15–19.
- 12.** González-Cámpora R, Illanes-Moreno M, Parra-Martín J, et al. Extensive peritoneal histiocytic reaction to oxidized regenerated cellulose. *Surgery*. 1997;121: 471–473.
- 13.** Schnüriger B, Barmparas G, Branco BC, et al. Demetriades. Prevention of postoperative peritoneal adhesions: A review of the literature. *Am J Surg*. 2011;201: 111–121.
- 14.** Sharma JB, Gupta N, Mittal S. Creation of neovagina using oxidized cellulose (surgicel) as a surgical treatment of vaginal agenesis. *Arch Gynecol Obstet*. 2007;275(4):231-235.
- 15.** Dornelas J, Jármay-Di Bella ZI, Heinke T, et al. Vaginoplasty with oxidized cellulose: anatomical, functional and histological evaluation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;163(2):204-209.
- 16.** El-Anwar MW, Nofal AA, Elmalt A. Surgicel use in control of primary postadenoidectomy bleeding. *Ear Nose Throat J*. 2017;96(9):372-375.
- 17.** Yu W, Xu J, Sheng H, et al. [Clinical Evaluation of Absorbable Regenerated Oxidized Cellulose in Lung Cancer Surgery. 2020; 20;23(6):492-495.
- 18.** Li H, Cheng F, Chávez-Madero C, Choi J, et al. Manufacturing and physical characterization of absorbable oxidized regenerated cellulose braided surgical sutures. *Int J Biol Macromol*. 2019 ;1(134):56-62.
- 19.** Mittal S, Sharma JB, Gupta N. Successful closure of a bladder neck fistula complicated by urethral and vaginal stenosis, using oxidized cellulose (Surgicel) for reinforcement: a case report. *Int Urogynecol J*. 2006;17:426–428.
- 20.** Paniel BJ, Truc JB, de Margerie V, Chantraine J, Poitout P. La vulvo-périnéoplastie [Vulvo-perineal surgery]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 1984;13(1):91-100.

TOTAL DİZ PROTEZİ UYGULANAN HASTALARDA OBESİTE VARLIĞININ İNTRAOPERATİF VE ERKEN POSTOPERATİF (HASTANEDE) KOMPLİKASONLAR ÜZERİNE OLAN ETKİSİ

THE EFFECT OF OBESITY ON INTRAOPERATIVE AND EARLY POSTOPERATIVE (IN HOSPITAL) COMPLICATIONS IN PATIENTS UNDERGOING TOTAL PROSTHESIS

Bahattin TUNCALI¹, Hakan BOYA², Şükrü ARAÇ²

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Hem obezitenin hem de total diz protezi (TDP) uygulamasının artışı ile birlikte, son yıllarda obez hastalarda TDP uygulama sayısı artmıştır. Obezitenin TDP uygulamasında izlenen komplikasyonlar için risk faktörü olup olmadığı tartışmalıdır. Bu çalışmanın amacı TDP uygulaması yapılan hastalarda intraoperatif ve erken postoperatif (hastanede) komplikasyonlar üzerine obezitenin etkisini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Hastalar vücut kitle endeksine göre 2 gruba ayrıldı; Grup 1: obez (Vücut kitle endeksi: VKE > 30 kg/m²), Grup 2: Obez olmayan (VKE ≤30 kg/m²). Hastaların dosyaları 4 farklı yönden değerlendirildi (Demografik veriler; Preoperatif, İntraoperatif, Postoperatif bulgular). Parametrik verilerin analizinde T-test, non-parametrik verilerin analizinde Ki-kare testi kullanıldı. P<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: Obez olan ve olmayan hastalar arasında hastanede yatış, operasyon ve turnike süreleri, kan transfüzyonu sayısı, ASA (American Society of Anesthesiologists) puanları, İskemik kalp hastalığı, diyabet varlığı, lokal cilt komplikasyonları ve derin ven trombozu, sepsis, pulmoner emboli, mortalite gibi sistemik komplikasyonlar yönünden fark yoktu. Ancak obez grupta hipertansiyon, hipotiroidizm ve obstrüktif uyku apnesi istatistiksel olarak anlamlı oranda daha sık izlendi.

SONUÇ: Obez olan ve olmayan hastalara uygulanan TDP olguları arasında lokal ve sistemik komplikasyonlar yönünden fark yoktur.

ANAHTAR KELİMELE: Diz, Artroplasti, Komplikasyon, Obezite, Yatan hasta

ABSTRACT

OBJECTIVE: Due to the increase in both obesity and total knee prosthesis arthroplasty (TKA), the number of TKA applications in obese patients has increased in recent years. However, it is debatable whether obesity is a risk factor for the complications observed in TKA. The aim of this study is to investigate the effect of obesity on intraoperative and early postoperative (in hospital) complications in patients with TKA.

MATERIAL AND METHODS: Patients were divided into 2 groups according to body mass index; Group 1: obese patients (Body mass index: BMI> 30 kg/m²), Group 2: non-obese patients (BMI≤30 kg/m²). Patient files were examined from 4 different perspectives (Demographic data, Preoperative features, Intraoperative features, Postoperative features). T-test was used in the analysis of parametric data, and Chi-square test was used in the analysis of non-parametric data. A value of P<0.05 was considered significant.

RESULTS: There was no statistically significant difference between the obese and non-obese patients in respect of the length of hospital stay, the operation time, the tourniquet time, the number of blood transfusions, presence of ischemic heart disease, diabetes, ASA scores, local skin complications, and systemic complications such as deep vein thrombosis, sepsis, pulmonary embolism and mortality. However, a statistically significant difference was found in presence of hypertension, hypothyroidism, and obstructive sleep apnea in the obese group.

CONCLUSIONS: There is no difference in terms of local and systemic complications in obese and non-obese patients undergoing TKA.

KEYWORDS: Knee, Arthroplasty, Complication, Obesity, Inpatient

Geliş Tarihi / Received: 13.10.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 28.07.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Prof.Dr.Hakan BOYA

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı

E-mail: hakanboya@yahoo.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-7898-2943, 0000-0001-6110-4004, 0000-0003-2331-7070

INTRODUCTION

Obesity [body mass index (BMI) > 30 kg / m²] has increased rapidly in recent years and has become an important health problem in the world (1). Due to the increase in both obesity and knee arthroplasty practices, the number of obese patients who have undergone total knee arthroplasty (TKA) has increased in recent years (2, 3).

Previous reports have suggested that obesity may cause intraoperative complications, increased postoperative complication frequency, and unsuccessful clinical outcomes in TKA (4 - 6). Hospital costs and length of hospital stay were investigated as to how they were affected by obesity (7). However, it is debatable whether obesity is a risk factor for the complications observed in TKA. There are controversial reports on whether obesity is a risk factor for these complications in studies; while some studies have reported obesity as a risk factor (8 - 19), others have argued the opposite (20 - 26). It is rare that obesity is an isolated diagnosis, and co-morbid diseases accompanying obesity may lead to complications in TKA cases (27).

The aim of this study is to investigate the effect of obesity on intraoperative and early postoperative (in hospital) complications in patients with TKA.

MATERIAL AND METHODS

Records of patients with TKA performed for primary gonarthrosis between 2013 and 2016 were retrospectively reviewed. Patients were divided into 2 groups according to body mass index; Group 1: obese (Body mass index: BMI > 30 kg/m²), Group 2: non-obese (BMI ≤ 30 kg/m²).

Patient files were examined from 4 different perspectives.

1. Demographic data: Gender, age, body weight, height, BMI
2. Preoperative features: past operations, co-morbidities, used drugs, ASA (American Society of Anesthesiology) risk classification.
3. Intraoperative features: duration of operation, duration of anesthesia, duration of tour-

niquet, the circumference of extremity, need for blood component therapy

4. Postoperative features: medical complications, wound healing problems, postoperative respiratory insufficiency, infection, need for intensive care, the necessity of blood component therapy and mechanical ventilator, need for re-operation, duration of hospital stay, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, mortality rates.

Statistical analysis was performed using the 20.0 version of the SPSS (SSPS, Inc. Chicago, Illinois, USA) statistical program. Student's t-test was used for the analysis of parametric data, and non-parametric data were analyzed by chi-square test. Results were expressed as mean ± standard deviation, p < 0.05 was considered statistically significant.

Ethical Committee

This study was approved by the decision of the Clinical Research Ethics Committee of Başkent University, KA16/321. There is no institution or person contributing to the research.

RESULT

152 patients with TKA performed for primary gonarthrosis [134 (88.2%) women, 18 (11.8%) men; the average age of 70,8 years (50 to 89 years)] were included in the study. 69 patients had a BMI ≤ 30 kg/m². There were 62 obese, 18 morbidly obese and 3 super-obese patients in the group with > 30 kg / m².

There was no statistically significant difference between obese and non-obese patients with regard to age and sex, however, the mean thigh circumference was statistically significantly lower in non-obese patients than obese patients (t=-9,023, SD=149,8, p=,024) (**Table 1**).

Table 1: Age, sex, thigh circumference

	Normal	Non-obese	P
Age	71,78±7,9	70,05±7,3	0,660
Sex	60/9	74/9	0,802
Thigh circumference	47,58±6,1	57,34±7,1	0,024

There was no statistically significant difference between the obese and non-obese patients in respect of the length of hospital stay ($\chi^2=2,822$, SD=2, p=,244) (**Table 2**), the operati-

on time ($t=-,919$, $SD:150$, $p=,359$), and the tourniquet time ($t=,564$, $SD:150$, $p=,573$) (**Table 3**).

Table 2: Length of hospital stay

	0-5 days	6-7 days	≥ 8 days	p
Non-obese	46	15	8	p:0,244
Obese	65	13	5	

Table 3: Operation and tourniquet time

Operation time				
	Average	Standard Deviation	Standard Error Mean	P
Normal	84,93 min.	14,458	1,753	p:0,359
Non-obese	87,13 min.	16,204	1,779	
Tourniquet time				
Normal	73,91 min.	15,683	1,888	p:0,573
Non-obese	72,12 min.	22,165	22,165	

There was no statistically significant difference in the number of blood transfusions between obese and non-obese patients ($\chi^2=5,665$, $SD=3$, $p=,129$). When the accompanying diseases were evaluated, there was no statistically significant difference in the presence of ischemic heart disease ($\chi^2=,132$, $SD=1$, $p=,716$) and diabetes ($\chi^2=1,141$, $SD:1$, $p=,285$), but a statistically significant difference was found in presence of hypertension ($\chi^2=5,135$, $SD=1$, $p=,023$). Also, both hypothyroidism ($p=,032$) and obstructive sleep apnea ($p=,039$) were more common in the obese patient group, too (**Table 4**). There was no statistically significant difference between groups in ASA scores ($\chi^2=2,822$, $SD=2$, $p=,244$).

Table 4: Accompanying diseases

	Non-obese	Obese	P
Ischemic heart disease	7	7	0,716
Diabetes	17	27	0,285
Hypertension	28	49	0,023
Chronic obstructive pulmonary disease	0	1	0,270
Cirrhosis	1	0	0,208
Gout	1	0	0,208
hypothyroidism	0	6	0,032
Arrhythmia	4	3	0,527
Bronchial Asthma	2	4	0,540
Hydrocephalus	0	1	0,270
Obstructive Sleep Apnea	0	5	0,039

There was no statistically significant difference ($\chi^2=1,495$, $SD=1$, $p=,221$) between obese and non-obese subjects in terms of local skin complications (**Table 5**).

Table 5: Local Complications

	Non-obese		Obese (BMI ≥30 kg/m ²)		P
LOCAL COMPLICATIONS	Normal	Obese	Morbid Obese	Super Obese	
Transient drainage	6	2	-	-	
Fat necrosis	-	1	-	1	
Superficial infection	-	-	-	-	
Deep infection	-	-	1	-	
Skin necrosis	2	-	-	-	
	8		5		0,221

There was no statistically significant difference between the two groups when systemic complications such as deep vein thrombosis, sepsis, pulmonary embolism, and mortality were evaluated (**Table 6**).

Table 6: Systemic Complications

	Non-obese	Obese	P
Cardiovascular	1	2	0,668
Gastrointestinal system	0	1	0,208
Neurological	3	1	0,222
Respiratory distress	0	1	0,270
Genitourinary system	0	0	-
Deep vein thrombosis	0	0	-
Pulmonary embolism	0	0	-
Death at hospital	0	0	-

DISCUSSION

In this retrospective study, we did not find any significant difference when comparing local and systemic complications between obese and non-obese patients who underwent total knee arthroplasty intraoperative and early postoperative (in hospital) period. Examination of a limited number of cases is the most important limitation in the study. On the other hand, the preparation of the patients by the single center and the same surgical-anesthesia team in the preoperative period and postoperative follow-up can be considered to make the results more meaningful. Diabetes, hypertension, coronary artery disease, obstructive sleep

apnea, malignancy, musculoskeletal disorders are among the co-morbid conditions observed in obese patients (1, 2, 28). Diabetes and hypertension are the most common diseases (25). However, only hypertension was more frequently observed in the obese patient group in the study. Therefore, we believe that it is more important whether or not they are under control rather than the presence of comorbid conditions observed in obese patients. The predisposition to complications may increase in the presence of uncontrolled co-morbid diseases.

The most important complication reported in the intraoperative period in obese patients is the avulsion of the MCL and it has been suggested that hyperflexion forcing may cause it (14 - 17, 19, 20). We did not encounter MCL avulsion in obese, morbid obese and super obese patients in the study. It may be effective to remove the medial tibial, femoral osteophytes in the early period of operation (19). Extension of the quadriceps tendon incision proximally, subluxation of the patella without eversion, PCL cutting are intraoperative technical practices used to prevent abnormal tension and facilitate the exposure (2). Although obesity is a complicating factor for surgical exposure, it is not an important determinant for intraoperative complications because excess fat tissue can accumulate in different parts of the body, such as the abdomen (4).

We found that there was no difference between tourniquet time, operation time and hospital stay between obese and non-obese patients. The important point revealed in the assessment of the duration of the tourniquet in obese is where the body fat accumulates. For this reason, the BMI used for obesity identification alone is not determinant for this parameter. To avoid this problem, it is recommended to use a suprapatellar index (extremity length / limb circumference in 4 cm proximal of patella) (4). The length of stay in hospital and operation time is expected to be longer in morbid obese patients (14, 29). However, the results supporting our outcome have been previously reported (6).

The literature also supports the fact that there is no difference in the duration of hospital stay between these two groups, although the difficulty in positioning the patient, surgical

exposure, and implantation have led to a higher incidence of operation time in the obese group, especially in morbid obese patients (21, 25, 26, 30, 31). It has been reported that the risk of deep infection is 3-9 times higher in morbid obese patients with TKA (5, 8, 9, 22, 32). In this study, the only patient who had a deep infection diagnosis postoperatively was in the obese group and was morbidly obese. Wound complications (transient drainage, fat necrosis, superficial infection, skin necrosis) are significantly more common in morbidly obese patients with TKA according to literature (14, 16, 18). Wound problems in obese patients are probably associated with poor oxygenation of adipose tissue, increased wound tension, and underlying endocrine disorders (8, 18, 21). Intraoperatively vigorous traction of soft tissues may be another causative factor. However, wound complications were more frequently observed in the non-obese group in the study. Since this situation is already known from literature sources, extraordinary attention may be paid to both intraoperative manipulations of soft tissues and postop wound care. We believe that obesity is not a risk factor alone in the formation of superficial wound problems but may be active when combined with secondary factors (aggressive physical therapy, wound closure with tight and / or frequent stitches, co-morbid states uncontrolled, etc.). The likelihood of this type of local postoperative complications may be greater in morbid obese (BMI = 40-49 kg / m²) or super obese (BMI > 50 kg / m²) patients than obese (BMI = 30-39 kg / m²) patients due to uncontrolled co-morbid pathologies (33).

Although diabetes, cardiac and pulmonary co-morbidities are common in obese patients, there is no significant difference in infectious, cardiac, renal, respiratory and systemic complications after TKA (34, 35). There is no increase in the 90-day medical complication risk in obese patients who undergo TKA (36). Although previous studies have reported a link between obesity, especially morbid obesity, and thromboembolic disease and cardiovascular complications postoperatively, we did not detect a significant difference compared to the findings of D 'Apuzzo M. et al. (10, 18, 37). Although in-hospital death prevalence was reported as 0.58% and 0.08% after knee arthroplasty in

morbid obese patients in two studies, we didn't encounter in-hospital death postoperatively in the study (20, 37). The prevalence of urinary tract infections in obese patients undergoing knee arthroplasty is another debate. Although studies (37, 38) reveal the coexistence of obesity and urinary tract infection, we cannot show coexistence between the two groups (20).

This study is not the only study to report that there is no difference in terms of local and systemic complications in obese and non-obese patients, but it is one of the few studies with similar results (36, 39, 40).

In conclusion, there is no difference in terms of local and systemic complications in obese and non-obese patients.

REFERENCES

1. Ng M, Fleming T, Robinson M et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 201. *Lancet*. 2014;384:766-81.
2. Fehring TK, Odum SM, Griffin WL, et al. The obesity epidemic: its effect on total joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2007;22:71-6.
3. Odum SM, Springer BD, Dennos AC, et al. National obesity trends in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2013;28:48-51.
4. Lozano LM, Núñez M, Segur JM, et al. Relationship between knee anthropometry and surgical time in total knee arthroplasty in severely and morbidly obese patients: a new prognostic index of surgical difficulty. *Obes Surg*. 2008;18:1149-53.
5. Namba RS, Paxton L, Fithian DC, et al. Obesity and perioperative morbidity in total hip and total knee arthroplasty patients. *J Arthroplasty*. 2005;20:46-50.
6. Nuñez M1, Lozano L, Nuñez E, et al. Factors influencing health-related quality of life after TKA in patients who are obese. *Clin Orthop Relat Res*. 2011;469:1148-53.
7. Lozano LM, Tio M, Rios J, et al. Severe and morbid obesity (BMI \geq 35 kg/m²) does not increase surgical time and length of hospital stay in total knee arthroplasty surgery. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015; 23(6):1713-9.
8. Amin AK, Clayton RA, Patton JT, et al. Total knee replacement in morbidly obese patients. Results of a prospective, matched study. *J Bone Joint Surg*. 2006;88:1321-6.
9. Dowsey MM, Choong PF. Obese diabetic patients are at substantial risk for deep infection after primary TKA. *Clin Orthop Relat Res*. 2009;467: 1577-81.
10. Gandhi K, Viscusi ER, Schwenk ES, et al. Quantifying cardiovascular risks in patients with metabolic syndrome undergoing total joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2012;27:514-9.
11. Jamsen E, Nevalainen P, Eskelinen A, et al. Obesity, diabetes, and preoperative hyperglycemia as predictors of periprosthetic joint infection: a single-center analysis of 7181 primary hip and knee replacements for osteoarthritis. *J Bone Joint Surg*. 2012;94:e101.
12. Jarvenpaa J, Kettunen J, Kroger H, et al. Obesity may impair the early outcome of total knee arthroplasty. *Scand J Surg*. 2010;99:45-9.
13. Kerkhoffs GM, Servien E, Dunn W, et al. Haverkamp D. The influence of obesity on the complication rate and outcome of total knee arthroplasty: a meta-analysis and systematic literature review. *J Bone Joint Surg Am*. 2012;94:1839-44.
14. Krushell RJ, Fingerroth RJ. Primary Total knee arthroplasty in morbidly obese patients: a 5- to 14-year follow-up study. *J Arthroplasty*. 2007;22:77-80.
15. Malinzak RA, Ritter MA, Berend ME, et al. Morbidly obese, diabetic, younger, and unilateral joint arthroplasty patients have elevated total joint arthroplasty infection rates. *J Arthroplasty*. 2009;24:84-8.
16. Mantilla CB, Horlocker TT, Schroeder DR, et al. Risk factors for clinically relevant pulmonary embolism and deep venous thrombosis in patients undergoing primary hip or knee arthroplasty. *Anesthesiology*. 2003;99:552-60.
17. Namba RS, Paxton L, Fithian DC, et al. Obesity and perioperative morbidity in total hip and total knee arthroplasty patients. *J Arthroplasty*. 2005;20:46-50.
18. Peersman G, Laskin R, Davis J, et al. Infection in total knee replacement: a retrospective review of 6489 total knee replacements. *Clin Orthop Relat Res*. 2001;392:15-23.
19. Winiarsky R, Barth P, Lotke P. Total knee arthroplasty in morbidly obese patients. *J Bone Joint Surg*. 1998;80:1770-4.
20. Bordini B, Stea S, Cremonini S, et al. Relationship between obesity and early failure of total knee prostheses. *BMC Musculoskelet Disord*. 2009;5:10-29.
21. Chesney D, Sales J, Elton R, et al. Infection after knee arthroplasty a prospective study of 1509 cases. *J Arthroplasty*. 2008;23:355-9.
22. Dewan A, Bertolusso R, Karastinos A, et al. Implant durability and knee function after total knee arthroplasty in the morbidly obese patient. *J Arthroplasty*. 2009;24:89-94.
23. Friedman RJ, Hess S, Berkowitz SD, et al. Complication rates after hip or knee arthroplasty in morbidly obese patients. *Clin Orthop Relat Res*. 2013;471: 3358-66.

- 24.** Jiganti JJ, Goldstein WM, Williams CS. A comparison of the perioperative morbidity in total joint arthroplasty in the obese and nonobese patient. *Clin Orthop Relat Res.* 1993;289:175–9.
- 25.** Miric A, Lim M, Kahn B, et al. Perioperative morbidity following total knee arthroplasty among obese patients. *J Knee Surg.* 2002;15:77–83.
- 26.** Patel VP, Walsh M, Sehgal B, et al. Factors associated with prolonged wound drainage after primary total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89:33–8.
- 27.** Pulido L, Ghanem E, Joshi A, et al. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466:1710–5.
- 28.** Allen SR. Total knee and hip arthroplasty across BMI categories: a feasible option for the morbidly obese patient. *J Surg Res.* 2012;175:215–7.
- 29.** Girardi F, Liu J, Guo Z et al. The impact of obesity on resource utilization among patients undergoing total joint arthroplasty. *IntOrthop.* 2019;43(2):269–74.
- 30.** Nielsen KC, Guller U, Steele SM, et al. Pietrobon R. Influence of obesity on surgical regional anesthesia in the ambulatory setting: an analysis of 9,038 blocks. *Anesthesiology.* 2005;102:181–7.
- 31.** Zusmanovich M, Kester B, Schwarzkopf R. Post-operative complications of total joint arthroplasty in obese patients stratified by BMI. *J Arthroplast.* 2018;33(3):856–64.
- 32.** Başdelioğlu K. Effects of body mass index on outcomes of total knee arthroplasty. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2021;31:595–600.
- 33.** Hakim J, Volpin G, Amashah M, et al. Long-term outcome of total knee arthroplasty in patients with morbid obesity. *Int Orthop.* 2020; 44, 95–104.
- 34.** Suleiman LI, Ortega G, Ong’uti SK, et al. Does BMI affect perioperative complications following total knee and hip arthroplasty?. *J Surg Res.* 2012;174(1):7–11.
- 35.** Abdulla I, Mahdavi S, Khong H, et al. Does body mass index affect the rate of adverse outcomes in total hip and knee arthroplasty? A retrospective review of a total joint replacement database. 2020;27;63(2):142–149.
- 36.** Crawford DA, Hurst JM, Morris MJ, et al. Impact of Morbid Obesity on Overnight Stay and Early Complications With Outpatient Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2020;35(9):2418–22.
- 37.** D’Apuzzo MR, Novicoff WM, Browne JA. Morbid Obesity Independently Impacts Complications, Mortality, and Resource Use After TKA. *Clin Orthop Relat Res.* 2015;473:57–63.
- 38.** Abdel MP, Ast MP, Lee YY, et al. All-cause In-Hospital Complications and Urinary Tract Infections Increased in Obese Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2014;29(7):1430–4.
- 39.** Ayyar V, Burnett R, Coutts FJ, et al. The influence of obesity on patient reported outcomes following total knee replacement. *Arthritis.* 2012;2012:185208.
- 40.** Amin AK, Patton JT, Cook RE, et al. Does obesity influence the clinical outcome at five years following total knee replacement for osteoarthritis? *J BoneJoint Surg.* 2006;88-B:335–40.

ANORMAL UTERİN KANAMALI KADINLARDA ENDOMETRİYAL BİYOPSİ SONUÇLARININ MENOPOZ DURUMUNA GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF ENDOMETRIAL BIOPSY RESULTS IN WOMEN WITH ABNORMAL UTERINE BLEEDING ACCORDING TO THE MENOPAUSAL STATUS

Hülya ÖZBERK¹, Samiye METE², Fatma Gül ARI³, Selda YETKİN³,
Mehmet ÖZEREN⁴, Zekiye ŞAHİN⁵, Gülden DİNİZ⁶

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Ana Bilim Dalı

²İstinye Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Ana Bilim Dalı

³İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Jinekoloji Polikliniği

⁴İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

⁵Manisa Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

⁶İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Anormal uterin kanamalar (AUK) kadınlarda, jinekoloji polikliniğine başvurunun en yaygın nedenlerinden biridir. Bu çalışmada, anormal uterin kanaması olan kadınlarda, kadınların AUK'ü öz değerlendirmeleri ve endometriyal biyopsi sonuçlarını menopoz durumuna göre karşılaştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışma, tanımlayıcı, kesitsel olarak tasarlanmış ve AUK'lı 650 kadın ile gerçekleştirilmiştir. Veriler tanımlayıcı bilgi formu ve endometriyal biyopsi sonuçları ile elde edilmiştir.

BULGULAR: Çalışmaya katılan kadınların %29.6'sı menopozda olup, %70.4'ü menopozda değildir. Endometriyal biyopsi sonuçları, %3.4'ünün endometriyal kanser, %7.4'ünün yetersiz materyal ve %11.2'sinin atipik hiperplazi olduğunu gösterdi. Postmenopozal dönemde olan kadınlarda atipik hiperplazi daha yüksek bulundu ($p<0.05$).

SONUÇ: Kadınlarda atipik hiperplazi oranının yaş ve AUK özellikleri ile arttığı belirlendi. Atipik hiperplazi postmenopozal dönemdeki kadınları daha fazla etkilemektedir. Atipik hiperplazili kadınların düzenli ve periyodik takibi malignite riskinin teşhisi için önemlidir. Yetersiz materyal oranının yüksek olması da önemli bir endişe kaynağıdır. Bu prosedürleri uygulayan sağlık uzmanları, doğru teşhisi koyarken dikkatli olmalıdır. Geçtiğimiz yıl boyunca AUK özellikleri yaşayan kadınların hastaneye başvurularını geciktirdikleri belirlenmiştir. Bu nedenle, kadınların AUK hakkında bilgilendirilmesi çok önemlidir.

ANAHTAR KELİMELER: Uterin kanama, Endometriyal kanser, Menopoz.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Abnormal uterine bleeding (AUB) is one of the most common reasons for women to present to the gynecology outpatient clinic. In this study, we compared abnormal uterine bleeding self-assessments and endometrial biopsy results in women with AUB according to the menopausal status.

MATERIAL AND METHODS: The study was designed as a descriptive, cross-sectional one and was conducted on 650 women with AUB. Data were obtained by descriptive information form and endometrial biopsy results.

RESULTS: It was determined that 29.6% of the study participants were in the postmenopausal period, while 70.4% were in the non-menopausal period. The endometrial biopsy results demonstrated that 3.4% were endometrial cancers, 7.4% were inadequate material, while 11.2% were atypical hyperplasia. Atypical hyperplasia was found to be higher in women who were in the postmenopausal period ($p < 0.05$).

CONCLUSIONS: It was determined that the rate of atypical hyperplasia in women increased with age and AUB characteristics. Atypical hyperplasia was found to affect a greater number of women in the postmenopausal period. Regular and periodic follow-up of women with atypical hyperplasia is important in determining the risk of malignancy. The high rate of inadequate material is also of significant concern. The healthcare professionals who perform these procedures must be careful in making the correct diagnosis. It has been determined that women who have experienced AUB over the past year, have delayed their admission to the hospital. Therefore, it is crucial to inform women about AUB.

KEYWORDS: Uterine hemorrhage, Endometrial cancer, Menopause.

Geliş Tarihi / Received: 05.04.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 28.07.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Arş.Grv.Dr.Hülya ÖZBERK

Dokuz Eylül Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Ana Bilim Dalı

E-mail: hulya.ozberk@deu.edu.tr

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-0902-7037, 0000-0002-3777-2456, 0000-0001-6432-6702, 0000-0001-5733-6689, 0000-0002-4552-9042, 0000-0002-1912-2126, 0000-0003-1512-7584

INTRODUCTION

Abnormal Uterine Bleeding (AUB) is acute or chronic bleeding that is abnormal in pattern, amount, frequency or duration, originating from the uterus, unrelated to pregnancy. Acute AUB is defined as an episode of heavy bleeding that required intervention according to the clinician, whereas chronic AUB is defined as abnormalities in quantity, pattern, and/or timing that occurred in the majority of the last 6-month cycles. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) has developed a classification system (PALM-COEIN) for AUB in 2011. PALM-COEIN: Polyp; Adenomyosis; Leiomyoma; Malignancy and hyperplasia; Coagulopathy; Ovulatory dysfunction; Endometrial disorders; Iatrogenic; and Not otherwise classified. In this classification, the PALM group includes structural lesions of the uterus, while COEIN consists of non-structural causes (1). In the 2018 revision of FIGO, a normal menstrual cycle has a frequency of 24 to 38 days and lasts ≤ 8 days. In FIGO 2011, the definition of menstrual irregularity was defined as variations in which the cycle lengths differed more than 20 days in a year; In the revision in 2018, this definition was changed to variations over 7-9 days depending on age. Besides, in the FIGO 2018 revision, instead of the amount of bleeding expressed in milliliters in the previous classification, the patient expression as low, normal, and excessive is preferred based on the amount of bleeding that may affect the quality of life of the woman. Variations in any of these four parameters constitute AUB (2). AUB is one of the most common reasons for admission to the gynecology outpatient clinic (3) and it can be the first sign of the endometrial malignancy (4). The rate of AUB in women with endometrial cancer in the postmenopausal period is more than 90% (5).

Endometrial cancer is the 15th most common cancer worldwide (6). It is also the fourth most common cancer among Turkish women (7).

Evaluation of the endometrial tissue sample is recommended for all women over 45 years of age who have experienced AUB, for the early diagnosis of endometrial cancer (8). Although there are several studies on women with AUB that examine the biopsy results, these studies

are retrospective and do not include how women evaluate AUB based on whether they are in menopause presence (9 - 11). Women experience both, feel shameful in admission for gynecological examination (12) and also believe in myths about AUB (13). For this reason, women may delay the self-evaluation of AUB and, thus hospital admission. Therefore, the association between endometrial biopsy results and AUB assessment of pre and post-menopausal women may be an important indicator of endometrial cancer.

This study thus aimed to compare AUB evaluations and endometrial biopsy results in women with AUB, according to their menopausal status.

MATERIAL AND METHODS

Design and Settings

This cross-sectional, descriptive study was carried out in a gynecological unit where the gynecological interventions were performed in a training and research hospital between 07 May 2018 and 31 August 2018. This unit usually conducts diagnostic procedures and revision of curettage (minor surgical procedures).

On the morning of the day of minor surgery, women are registered to this unit. Then, minor surgical procedure, follow-up and treatment of the patient is performed. The patient is discharged on the same day (if no complications are found). The average number of visitors a month is 450–500 women. The biopsy is carried out by the physician in this unit, while the nurse prepares the patient for the procedure and cares for the patient during and after the procedure. During the data collection period of the study, biopsy samples were examined by different pathologists working in the hospital.

Samples

The study involved 650 women who visited the gynecological unit between 07 May and 31 August 2018 and met the sampling criteria. The eligibility criteria included women with 1) complaint of AUB (ongoing since the last year), 2) decision for endometrial biopsy, 3) over 18 years of age, 4) ability to speak and understand Turkish, 5) who have not undergone hormone replacement therapy, and 6) volunteering to

participate in the study. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The participation of respondents was voluntary, and informed consent was obtained from each participant before the study.

Data Collection

All participants were evaluated through the Descriptive Information Form. The Descriptive Information Form included demographic information such as age, educational, and employment status, as well as obstetric information, and characteristics of the AUB. Also, endometrial biopsy results were recorded in this form.

Statistical Analysis

All analyses were performed using SPSS, version 22.0. The data were presented as mean \pm SD and percentages. The relationship between categorical variables was tested using chi-square and logistic regression analysis. Statistical significance was accepted when p-value was less than < 0.05 (14).

Ethical Committee

The study was approved by the Non-Intervention Research Assessment Commission of the Izmir Training and Research Hospital (Ethical Consideration Number: 2018/4-4, Date: 25/04/2018).

RESULTS

This study conducted with a total of 650 women, of whom 458 were non-menopausal and 192 were post-menopausal. The mean age of non-menopausal women was 42.8 ± 5.7 , 88.9% were married, 86.5% were educated at primary level or beyond, 65.7% were non-working, and 86.7% belonged to middle-income category. The mean age of post-menopausal women was 56.0 ± 8.2 , 75% were married, 73% received primary education or more, 66.1% were non-working, and 79.7% belonged to the middle-income category (**Table 1**). In the non-menopausal period, 83.6% of women were observed to be using contraceptive methods. The mean duration of contraceptive method use was 9.84 years. The most commonly used contraceptive method was intrauterine device (27.9%). It was determined that 70.3% of women in postme-

nopausal period used a contraceptive method before go through menopause. The mean duration of contraceptive method use was 13.90 years. The most commonly used contraceptive method in this group was intrauterine device (40.7%) (**Table 2**).

Table 1: Descriptive Characteristics (n: 650)

Characteristics	Non-menopausal		Postmenopausal		Total	
Age ($\bar{x} \pm SD$)	42.8 \pm 5.7		56.0 \pm 8.2			
	n	%	n	%	n	%
Age (years)						
Less than 40	150	32.8	3	1.6	153	23.5
40-50	276	60.3	48	25.0	324	49.8
More than 50	32	6.9	141	73.4	173	26.7
Marital Status						
Single	51	11.1	48	25.0	99	15.2
Married	407	88.9	144	75.0	551	84.8
Educational Status						
Illiterate	54	11.8	43	22.4	97	14.9
Literate	8	1.7	9	4.6	17	2.6
Primary school	253	55.2	112	58.3	365	56.2
Secondary school	112	24.5	20	10.5	132	20.3
University	31	6.8	8	4.2	39	6.0
Working Status						
Working	157	34.3	65	33.9	222	34.2
Not working	301	65.7	127	66.1	428	65.8
Economical Status						
Income less than expenses	33	7.2	27	14.1	60	9.2
Income equivalent to expenses	397	86.7	153	79.7	550	84.6
Income is more than expenses	28	6.1	12	6.3	40	6.2
Total	458	70.4	192	29.6	650	100

Table 2: Obstetric and AUB Characteristics (n: 650)

Characteristic	Non-menopausal (n:458)		Postmenopausal (n:192)		Total	
	n	%	n	%	n	%
Use of Contraceptive Methods						
Yes	383	83.6	135	70.3	518	79.7
No	75	16.4	57	29.7	132	20.3
Contraceptive Method Used						
Intrauterine device	107	27.9	55	40.7	162	31.2
Oral contraceptives	23	6.0	20	14.8	43	8.4
Condom	76	19.8	14	10.4	90	17.4
Tube ligation	90	23.5	17	12.6	107	20.6
Coitus interruptus	77	20.1	24	17.8	101	19.4
Vasectomy	2	0.5	1	0.7	3	0.6
Monthly injection	8	2.1	3	2.2	11	2.2
Calendar method	0	0.0	1	0.7	1	0.2
Total	458	70.4	192	29.6	650	100
	Non-menopausal (n:458)		Postmenopausal (n:192)			
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD		
Duration of contraceptive use (years)	9.84	6.73	13.90	9.50		
Number of pregnancy	3.26	1.90	3.83	2.46		
Number of children	2.44	1.11	2.78	1.31		
Duration of Menopause (years)	-	-	9.32	9.02		
Vaginal Bleeding Characteristic (ongoing for the last year)						
Number of pads in bleeding (daily)	5.27	3.25	2.60	2.93		
Bleeding duration (weekly)	5.34	1.63	3.72	2.20		
Frequency of bleeding (monthly)	2.06	1.00	1.81	1.54		

The chi-square analysis was performed by excluding the inadequate material group (**Table 3**), and a statistically significant difference was observed between the groups in terms of biopsy results, according to the menopausal status ($p < 0.05$). The Yates correction was conducted to understand the origin of this difference in distribution and was determined to commence from the "Hyperplasia (Atypia)" group ($\chi^2 = 8.318.485$, $p: 0.04$). Atypical endometrial hyperplasia is defined by the growth of unusual cells and is considered a cancer precursor. Therefore, the results of benign and atypical hyperplasia were evaluated by logistic regression analysis in terms of age, hormonal contraceptive use and duration, and AUB characteristics. The results depicting malignancy and inadequate material were not included in the analysis. The logistic regression analysis determined that the variables decided by the measurement co-

vered 73.6% of the total area between ± 1 standard deviation. Table 3 depicts that atypical endometrial hyperplasia in women aged 40–50 years increases 0.206 times (95% C.I. 0.055–0.773; $p < 0.05$), and 0.416 times (95% C.I. 0.160–1.238; $p < 0.05$) in women over 50 years of age, compared to women below 40 years. No significant difference was found in hormonal contraceptive use and its duration in terms of atypical endometrial hyperplasia ($p > 0.05$). Regarding AUB characteristics, increased use in the number of pads per day increases the atypical endometrial hyperplasia 1.569 times (95% C.I. 1.412–1.744; $p < 0.05$), the number of weekly bleeding 1.432 times (95% C.I. 1.295–1.582; $p < 0.05$), and the monthly frequency of bleeding 1.299 times (95% C.I. 1.099–1.536; $p < 0.05$) (Table 3). Besides, benign results in non-menopausal period included endometrial proliferation in 142 (35.6%), secretory endometrium in 121 (30.4%), endometrial polyp in 80 (20.1%), hyperplasia without atypia in 33 (8.3%), and endometritis in 22 (5.6%) women. Benign results in postmenopausal period showed endometrial proliferation in 17 (15.7%), secretory endometrium in 7 (6.4%), endometrial polyp in 49 (44.9%), hyperplasia without atypia in 18 (16.5%), endometritis in 3 (2.7%), and endometrial atrophy in 15 (13.8%) women.

Table 3: Comparison of Age, Use of Contraceptive, and AUB Characteristics in Non-menopausal and Postmenopausal Women in terms of Endometrial Biopsy Results

Grouped Biopsy Result	Non-menopausal (n:458)		Post-menopausal (n:192)		χ^2	P-value
	n	%	n	%		
Benign	398	86.9	109	56.8	7.635	0.029
Malignant	4	0.9	18	9.4		
Hyperplasia (Atypia)	41	9.0	32	16.6		
Inadequate material *	15	3.2	33	17.2		
	Regression Coefficient (B)		Standard Error		Odds Ratio [95% C.I.]	P-value
Age (years)						
Less than 40				1***		
40–50	1.578		0.674		0.206[0.055–0.773]	0.019
More than 50	0.808		0.521		0.416[0.160–1.238]	0.039
Use of Contraceptive Methods**						
No				1***		
Yes	0.268		0.102		0.70 [0.46–1.06]	0.096
Duration of Contraceptive Use (years) **	0.125		0.107		1.133[0.785–1.634]	0.504
Vaginal Bleeding Characteristic						
Number of pads in bleeding (daily)	0.451		0.054		1.569[1.412–1.744]	0.000
Bleeding duration (weekly)	0.359		0.051		1.432[1.295–1.582]	0.000
Frequency of bleeding (monthly)	0.262		0.085		1.299[1.099–1.536]	0.002

* Inadequate material group was excluded from Chi-Square analysis. **Just hormone-containing methods were included in the analysis. ***Reference value.

DISCUSSION

This study was designed to compare the results of the endometrial biopsy in women with AUB according to the presence of menopause. It is known that the risk of endometrial hyperplasia, carcinoma, and atrophy increases with menopause (9). It was observed in this study that

the atypical hyperplasia rates were higher in postmenopausal women as compared to that in non-menopausal women ($p < 0.05$) (Table 3). Deeba et al. (2016) evaluated the endometrial biopsy results of 110 women having a mean age of 62 with AUB in the postmenopausal period and found that atypical hyperplasia was present in 4.5% of the women (10). Besides AUB, conditions such as anovulatory cycle also increase endometrial hyperplasia, even in non-menopausal women (15). This is a significant observation as endometrial hyperplasia may be the precursor of endometrial cancer.

Endometrial hyperplasia, especially atypical hyperplasia, is reported to increase the risk of endometrial cancer (15). Women over 40 years of age have an increased risk of endometrial hyperplasia and cancer as compared to women younger than 40 years of age (16). The present study reported an increase in the rate of atypical hyperplasia with increasing age and AUB characteristics in women (Table 3). The main reason for this was the late hospital admission of postmenopausal women whom have AUB. Also, women in the non-menopausal period did not seek admission to the hospital for a substantial change in frequency, duration, or amount of bleeding during or between menstrual periods for a year. This shows that women lack information on AUB, both, in the non-menopausal and postmenopausal period, which in turn delays the diagnosis and treatment process.

Factors like age-dependent menopausal status, duration of menopause, and use of oral contraceptives increase the risk of endometrial cancer in women (17). According to the data, in the present study, 192 women were in the postmenopausal period for nearly nine years, and 10.6% of 650 women were found to use contraceptive methods containing both, estrogen and progesterone. Due to the use of these methods, an unmet estrogen effect is suspected in higher rates of endometrial hyperplasia that increases the risk of endometrial cancer in postmenopausal women in comparison to those in the non-menopausal women. The rate of endometrial cancer in the present study was 3.4% in women, regardless of the menopause presence. Saccardi et al. (2020) examined the

endometrial tissue in 435 women and determined that endometrial cancer affected 6.49% of postmenopausal women, independent of the AUB symptoms (18). In a retrospective study of women with AUB, the rate of endometrial cancer was found to be 0.3. However, in this study, the rate of women in postmenopausal period (14.2%) is lower than non-menopausal period (19). Deeba et al. (2016) observed endometrial cancer in 12.7% women with AUB in the postmenopausal period (n: 110) (10). From these results, it is known that endometrial cancer rates of women are affected according to their menopausal status, age and the presence of AUB.

In our study, the average menopausal age of Turkish women is compatible with the average menopausal age of women across the country (20). However, regardless of other factors, it is seen in this study that women with AUB postponed their admission to the hospital for the last year. In this study, it is understood that women have a lack of information about AUB.

Examination of the benign changes ascertained that secretory endometrium and endometritis were found to affect women in the non-menopausal period more as compared to those in the postmenopausal period. Secretory endometritis is not likely to occur in women during the postmenopausal period. However, it was observed in seven women, presumably due to the onset of menopause. The inexistence of proliferative endometrial outcome is an expected result because of the hormonal changes in the endometrium of women in the non-menopausal period. Likewise, it is an expected result that the rate of endometritis is higher in younger women than in menopausal women, due to hormonal changes due to the menstrual cycle, pregnancy, childbirth and the possibility of having a more active sexual intercourse. Polyps were found to affect more women in the postmenopausal period than those in the non-menopausal period. Polyp rates vary between 1.34 and 7% in several studies (9, 10, 21). The present study also recognized considerably high polyp rates. The rate of inadequate material in this study is 7.4% regardless of the groups. Other studies with similar samples size report inadequate material in 8.7% of all study

participants (18, 19). Inadequate material may be high in women during menopause due to the endometrial atrophy. Above and beyond, an endometrial biopsy is a surgical procedure requiring patient consent. The approach necessitates experienced personnel who must diagnose the condition accurately.

A higher number of atypical hyperplasia was determined in women who were in the postmenopausal period as compared to those in the non-menopausal period in this study.

Careful evaluating of women with atypical hyperplasia is essential to exclude the risk of malignancy. Endometritis affected more women in the non-menopausal period, while polyp was identified in higher numbers in the postmenopausal period. Moreover, the rate of inadequate material is also a significant matter among women with AUB. Therefore, the fact that the endometrial biopsy is not concluded due to insufficient material is costly and an examination of this cost would be quite logical.

It was determined that the knowledge level of women about AUB was insufficient. Although the study participants experienced AUB symptoms since the last year, they delayed the admission to the hospital. Therefore, women must be informed and educated for AUB.

Acknowledgements

The authors would like thankful all the women who participated in the study.

REFERENCES

1. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, et al. FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynecol Obstet.* 2011;113:3–13.
2. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143(3):393-408.
3. Sweet MG, Schmidt-Dalton TA, Weiss PM, et al. Evaluation and management of abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *Am Fam Physician.* 2012;85(1):35-43.

4. Seebacher V, Schmid M, Polterauer S, et al. The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with endometrial cancer: A retrospective multicenter study. *BMC Cancer*. 2009;9:460.
5. Van Hanegem N, Prins MM, Bongers MY, et al. The accuracy of endometrial sampling in women with postmenopausal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;197:147-155.
6. World Cancer Research Fund. Endometrial cancer statistics. <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/endometrial-cancer-statistics> (Erişim 10.09.2020).
7. Ministry of Health Public Health Agency of Turkey. Cancer Statistics 2014 Year of Turkey. http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2014 (Erişim 15.09.2020).
8. American College of Obstetricians and Gynaecologists. Committee on Practice Bulletins Gynecology. Practice bulletin no. 136: management of abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction. *Obstet Gynecol*. 2013;122(1):176-85.
9. Iqbal MB, Kambale T, Khandelwal A, et al. Spectrum of endometrial lesions in patients presenting with abnormal uterine bleeding. *Indian Journal of Pathology and Oncology*. 2018;5(4):587-591.
10. Deeba F, Shaista, Khan B. Histological pattern of endometrial samples in postmenopausal women with abnormal uterine bleeding. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2016; 28(4):721-724.
11. Kucur SK, Sencan H, Yuksel KB, et al. Evaluation of endometrial biopsy results in our clinic; Analysis of 744 cases. *Medical Bulletin of Zeynep Kamil*. 2014;45(3):146-150.
12. Yanikkerem E, Ozdemir M, Bingol H, et al. Women's attitudes and expectations regarding gynaecological examination. *Midwifery*. 2009;25(5):500-508.
13. Tan DA, Haththotuwa R, Fraser IS. Cultural aspects and mythologies surrounding menstruation and abnormal uterine bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;40:121-133.
14. Sumbuloglu S, Sumbuloglu V. *Biyoistatistik*. 1nci basıkı, Ankara: Hatiboğlu Yayınevi, 2010.
15. Royal College of Obstetrics and Gynaecologists. Management of Endometrial Hyperplasia. https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg_67_endometrial_hyperplasia.pdf (Erişim 10.09.2020).
16. Pennant ME, Mehta R, Moody P, et al. Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer. 2017;124(3):404-411.
17. Andarieh MG, Delavar MA, Moslemi D, et al. Risk factors for endometrial cancer: Results from a hospital-based case-control study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(10):4791-4796.
18. Saccardi C, Vitagliano A, Marchetti M, et al. Endometrial cancer risk prediction according to indication of diagnostic hysteroscopy in post-menopausal women. *Diagnosics*. 2020;10(5):1-11.
19. Cintesun E, Incesu Cintesun FN, Karataş Aslan B, et al. Results of our endometrial samplings: Analysis of 655 cases. *The Journal of Gynecology- Obstetrics and Neonatology*. 2017;14(2):56-59.
20. Vehid S, Aran S, Koksall S, et al. The prevalence and the age at the onset of menopause in Turkish women in rural area. *Saudi Med*. 2006;27(9):1381-1386.
21. Inal ZO, Inal HA, Kucukosmanoglu I, et al. Assessment of endometrial sampling and histopathological results: Analysis of 4,247 cases. *Eurasian J Med*. 2017;49(1):44-77.

KAPADOKYA BÖLGESİNDE PANDEMİNİN ACİL SERVİS VE POLİKLİNİK BAŞVURULARINA ETKİSİ

THE EFFECT OF PANDEMIC ON EMERGENCY DEPARTMENT AND POLYCLINIC APPLICATIONS IN THE CAPPADOCIA REGION

Şule YAKAR¹, Necmi BAYKAN², Funda İPEKTEN³

¹Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Servis

²Nevşehir Devlet Hastanesi, Acil Servis

³Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu yeni Koronavirüs hastalığının Çin'in Wuhan kentinden sonra tüm dünyada yayılması ile birlikte bir pandemi süreci başlamıştır. Bu çalışmada pandemi sürecinde hastanemizdeki acil servis ve polikliniklere yapılan hasta başvurularının pandemi öncesi dönemle karşılaştırılması amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ocak 2019 - Ağustos 2020 tarihleri arasında Nevşehir Devlet Hastanesi acil servis ve polikliniklerine yapılan hasta başvurularına ait sistem kayıtları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Acil servis ve diğer polikliniklere yapılan başvurular olmak üzere hastalardan iki grup oluşturulmuştur. Hastaneye başvuran hasta sayılarının, hospitalize edilen hasta sayılarının ve eksitus sayılarının aylık ve yıllık dağılımı ayrı ayrı incelenmiştir. Her iki gruptaki hasta başvurularının pandemi sürecinde azaldığı saptanmıştır. Altmışbeş yaş üstü hasta başvuru sayıları her iki grup için ayrıca değerlendirilmiştir. Hasta başvuru sayıları, hospitalizasyon sayıları ve 65 yaş üstü başvuru sayıları önceki yıl ile karşılaştırılmış, pandemi sürecinin başladığı mart ayı itibarıyla istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.05$).

SONUÇ: Salgın süreciyle birlikte etkilenen hasta başvuru sayılarının; ülkemizde sağlık sistemlerinin yeniden düzenlenmesinde yol gösterici olabileceği düşünülmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Pandemi, Acil servis, Covid-19

ABSTRACT

OBJECTIVE: With the spread of the new coronavirus disease caused by the SARS-CoV-2 virus all over the world after the city of Wuhan in China, a pandemic process has begun. In this study, we aimed to compare the patient visits to emergency department and polyclinics in our hospital during the pandemic period with the pre-pandemic period.

MATERIAL AND METHODS: System records of patients admitted to Nevşehir State Hospital Emergency Department and Polyclinics between January 2019 and August 2020 were evaluated retrospectively.

RESULTS: The patients were divided into two groups as those who applied to the emergency department or those who applied to the polyclinics. The monthly and annual distribution of the number of patients admitted to the hospital, the number of hospitalized patients and the number of deaths were examined separately. It was found that the patient visits in both groups decreased during the pandemic process. The number of patients over the age of sixty-five was evaluated separately for both groups. The number of visits, the number of hospitalizations and the number of applications over the age of 65 were compared with the previous year, and a statistically significant difference was found as of March, when the pandemic process started ($p<0.05$).

CONCLUSIONS: The number of patient applications affected by the epidemic process; it is thought that it can be a guide in the reorganization of health systems in our country.

KEYWORDS: Pandemic, Emergency department, Covid-19

Geliş Tarihi / Received: 07.05.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 28.07.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm.Dr.Şule YAKAR
Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Servis

E-mail: suleeee85@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-0885-8445, 0000-0002-6845-9550, 0000-0002-6916-9563

GİRİŞ

İlk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu yeni bir Koronavirüs hastalığı (Covid-19) ortaya çıkmış, küresel olarak yayılarak dünya sağlık örgütü tarafından pandemi olarak sınıflandırılmıştır (1).

Türkiye'de ilk vaka 11 Mart 2020'de T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından açıklanmıştır, bu süreçte ülke genelindeki birçok hastane pandemi hastanesi olarak belirlenmiştir (2). Literatürde; daha önceki bulaşıcı hastalık salgınlarının ve doğal afetlerin, klinik operasyonları ve acil servis performansını değiştirdiği bildirilmiştir (3).

Bu çalışmada acil servise ve diğer polikliniklere yapılan başvuru sayıları aylık olarak incelenmiştir. Pandemi öncesi ve sonrası süreçte acil servise başvuran hasta başvuruları incelenmiş, pandemi sürecinin başlamasıyla birlikte acil servise ve diğer polikliniklere başvuru sayılarının nasıl etkilendiğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Nevşehir Devlet Hastanesi'ne Ocak 2019 - Ağustos 2020 tarihleri arasında yapılan hasta başvuru sayıları retrospektif olarak incelenmiştir. Hasta kayıt sisteminden belirlenen tarihlerde yapılan başvurular veri setine kaydedilmiştir. Acil servise ve diğer polikliniklere yapılan başvurular olarak iki grup belirlenmiş, bu iki gruptaki başvuru sayıları aylara ve yıllara göre karşılaştırılmıştır.

İki grubu dengeli karşılaştırabilmek için, 2019 yılının son 4 ayındaki veriler çalışmaya dahil edilmemiştir. Yine bu iki grup içerisindeki 65 yaş üstü hastalar değerlendirilmiş ve tüm hastaların sonlanım durumları karşılaştırılmıştır. Pandemi sürecinin iki gruptaki başvuru sayılarına etkisi değerlendirilmiştir. Araştırmamızın istatistiksel analizleri, IBM SPSS Statistics for Windows, Versiyon 21 ve MedCalc® Versiyon 15.8 kullanılarak gerçekleştirildi. Verileri karşılaştırmak için Pearson χ^2 analizi kullanıldı. Verilerin analizi R 4.0.3 (www.r-project.org) yazılımında gerçekleştirildi. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Etik Kurul

Çalışmamız için Nevşehir Hacı Bektaş Üniversitesi Etik Kurulundan etik onay alınmıştır (13.08.2020/ No: 16).

BULGULAR

Çalışmanın planlandığı süreçte hastaneye yapılan tüm başvurular aylık olarak incelendi. Acil servise ve diğer polikliniklere yapılan başvurular şeklinde iki grup oluşturuldu, başvuru sayılarının aylara ve yıllara göre dağılımı incelendi (**Tablo 1**).

Tablo 1: Acil Servise ve Diğer Polikliniklere Başvuran Hastaların Ay ve Yıllara Göre Dağılımı

Aylar	Yıl		p
	2019	2020	
Ocak	n (%)	n (%)	
Acil Servis	21944(16.9)	30618(19.6)	<0.001
Poliklinikler	107521(83.1)	125991(80.4)	
Şubat			
Acil Servis	21591(16.5)	21329(17.2)	<0.001
Poliklinikler	109047(83.5)	102587(82.8)	
Mart			
Acil Servis	25853(19.0)	19499(21.7)	<0.001
Poliklinikler	110231(81.0)	70464(78.3)	
Nisan			
Acil Servis	25083(18.5)	12401(38.5)	<0.001
Poliklinikler	110395(81.5)	19819(61.5)	
Mayıs			
Acil Servis	25018(19.0)	12736(34.5)	<0.001
Poliklinikler	106541(81.0)	24175(65.5)	
Haziran			
Acil Servis	26388(23.2)	15523(19.1)	<0.001
Poliklinikler	87588(76.8)	65677(80.9)	
Temmuz			
Acil Servis	25356(18.2)	20457(23.2)	<0.001
Poliklinikler	114075(81.8)	67801(76.8)	
Ağustos			
Acil Servis	29057(25.0)	25752(28.7)	<0.001
Poliklinikler	87035(75.0)	63917(71.3)	

Her iki grubun aylık hasta başvuru sayıları önceki yıl ile karşılaştırıldı, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p < 0.001$). Pandemi sürecinin başladığı mart ayı itibarıyla hem acil servis hem de poliklinik başvuru sayılarında önceki yıla kıyasla anlamlı bir azalma olduğu, genel olarak oransal düzeyde de acil servise başvurunun arttığı görüldü. Çalışmaya alınan hastalardan 65 yaş üstü olanlar ayrıca değerlendirildi. Önceki yıl ile kıyaslandığında her iki grupta da 65 yaş üstü başvuru sayılarında pandemi sürecinin başlamasıyla birlikte azalma olduğu saptandı. Her iki grubun aylık 65 yaş üstü hasta başvuru sayıları önceki yıl ile karşılaştırıldı, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p < 0.001$). Çalışmaya dahil edilen hastalardan hospitalize edilenler değerlendirildi, her iki grup için hastaneye yapılan yatış sayılarının aylara ve yıllara göre dağılımı incelendi (**Tablo 2**). Her iki grubun aylık hospitalizasyon sayıları önceki yıl ile karşılaştırıldı, pandemi sürecinin başladığı mart ayı itibarıyla istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p < 0.001$). Çalışmaya dahil edilen hastaların takip ve tedavi sonrası sonlanım durumları değerlendirildi. Her iki grupta eksitus olarak sonlanan hasta sayılarının aylara ve yıllara göre dağılımı incelendi (**Tablo 3**). Her iki gruptaki aylık eksitus sayıları önceki yıl ile karşılaştırıldı, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 2: Acil Servis ve Diğer Polikliniklerdeki Hospitalizasyon Dağılımı

Aylar	Yıl		P
	2019	2020	
Ocak	n (%)	n (%)	
Acil Servis	738(27.0)	633(25.5)	0.228
Poliklinikler	1998(73.0)	1849(74.5)	
Şubat			
Acil Servis	625(25.2)	585(27.0)	0.145
Poliklinikler	1860(74.8)	1579(73.0)	
Mart			
Acil Servis	680(27.0)	602(40.1)	<0.001
Poliklinikler	1836(73.0)	900(59.9)	
Nisan			
Acil Servis	519(21.9)	735(77.8)	<0.001
Poliklinikler	1849(78.1)	210(22.2)	
Mayıs			
Acil Servis	650(30.2)	610(75.2)	<0.001
Poliklinikler	1501(69.8)	201(24.8)	
Haziran			
Acil Servis	706(31.0)	618(40.4)	<0.001
Poliklinikler	1573(69.0)	910(59.6)	
Temmuz			
Acil Servis	706(24.7)	854(48.6)	<0.001
Poliklinikler	2149(75.3)	903(51.4)	
Ağustos			
Acil Servis	671(31.8)	1007(58.6)	<0.001
Poliklinikler	1438(68.2)	711(41.4)	

Tablo 3: Acil Servis ve Diğer Poliklinikler için Eksitus Sayıları

Aylar	Yıl		P
	2019	2020	
Ocak	n (%)	n (%)	
Acil Servis	8(24.2)	11(23.4)	0.931
Poliklinikler	25(75.8)	36(76.6)	
Şubat			
Acil Servis	10(31.3)	6(16.7)	0.157
Poliklinikler	22(68.8)	30(83.3)	
Mart			
Acil Servis	6(21.4)	10(27.0)	0.604
Poliklinikler	22(78.6)	27(73.0)	
Nisan			
Acil Servis	6(17.1)	8(21.6)	0.631
Poliklinikler	29(82.9)	29(78.4)	
Mayıs			
Acil Servis	7(15.9)	12(31.6)	0.094
Poliklinikler	37(84.1)	26(68.4)	
Haziran			
Acil Servis	8(22.9)	17(30.9)	0.406
Poliklinikler	27(77.1)	38(69.1)	
Temmuz			
Acil Servis	16(29.1)	14(25.5)	0.669
Poliklinikler	39(70.9)	41(74.5)	
Ağustos			
Acil Servis	11(26.8)	21(24.4)	0.770
Poliklinikler	30(73.2)	65(75.6)	

TARTIŞMA

COVID-19 salgını hem bireylere hem de topluma yönelik doğrudan bir tehdide yanıt olarak tüm nüfusun davranışını etkileyen büyük bir acil sağlık durumudur (4). Koronavirüs hastalığı; pnömoni, ARDS (Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu) ve hatta ölüme yol açabilen etyolojisi belirsiz bir hastalık olarak bildirilmiştir (2). COVID-19 salgını; artan bakım karmaşıklığı, personel ve hasta güvenliği gereksinimi ve enfekte olduğundan şüphelenilen veya enfekte olduğu bilinen hasta sayısındaki ani artışlar sebebiyle tüm dünyada sağlık sistemlerini zorlamaktadır (3). Daha önce yapılan çalışmalarda çalışmamızla benzer olarak; pandemi süreci öncesi aylarla kıyaslandığında acil servise başvuruların pandemi sürecinin başlamasıyla birlikte azaldığı saptanmıştır (5, 6). Hastaların COVID-19 ile enfekte olmaktan korktukları için hastanelere gitmekten kaçınmaları nedeniyle başvuru sayılarının azaldığı bildirilmiştir (4). Bu çalışmada da özellikle acil servis başvuru sayılarının önceki yıla kıyasla azalmış olması buna bağlanmıştır.

Poliklinik başvuru sayılarının daha belirgin azalmasına bu gerekçeye ek olarak, pandemi süreci ile birlikte poliklinik kotalarının azaltılmış olmasının neden olduğu düşünülmüştür.

Leow ve ark.nın pandemi sürecinin acil servis hizmetlerine etkisini retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmalarında; 65 yaş üstü hasta sayısının pandemi sürecinde önceki yıla kıyasla azaldığını bildirmişlerdir (5). Çalışmamızda da benzer olarak hem acil servis hem de poliklinik başvurularında 65 yaş üstü hasta sayılarının pandemi sürecinde azaldığı saptanmıştır.

Çalışmamızda; pandemi sürecinin başlamasıyla birlikte polikliniklerden yapılan hospitalizasyon sayılarının önceki yıla kıyasla belirgin olarak azaldığı saptanmıştır. Pandemi süreci ile birlikte poliklinik başvurularında azalma olması nedeniyle yapılan yatış sayılarının da azaldığı düşünülmüştür. Acil servis başvuru sayıları pandemi sürecinde azalmış olmasına rağmen, hospitalizasyon sayılarında poliklinik grubundaki kadar belirgin bir azalma olmamıştır. Bunun nedeni; pandemi nedeniyle başvuran hastaların acil serviste değerlendirilip, yatışlarının acil servisten yapılması olarak düşünülmüştür.

Wong ve ark.nın yaptığı çalışmada bir önceki ay ile kıyaslandığında pandemi sürecinin başladığı mart ayında eksitus sayılarının arttığı bildirilmiştir (7). Çalışmamızda da benzer olarak pandemi sürecinde başvuru sayıları azalmış olmasına rağmen; önceki aylara kıyasla eksitus sayılarının arttığı saptanmıştır. Pandemi sürecinde; tıbbi bakıma ihtiyacı olan hastaların salgın riski gerekçesiyle hastaneye geç başvuru yapması ve pandemi ilişkili başvuran hastalarda solunum yetmezliği gelişebilmesi nedeniyle eksitus sayılarının arttığı düşünülmüştür.

Pandemi süreciyle birlikte salgının riskleri gerekçesiyle hasta başvuru sayılarının azalmış olması, özellikle pandemi öncesi süreçte acil servislere yapılan başvuruların bir kısmının acil olmadığını düşündürmektedir. Sayısal olarak hem polikliniklere hem de acil servislere başvuru sayıları azalmış olsa da önceki yıla kıyasla oransal olarak acil servislerin iş yüklerinin arttığı görülmüştür. Acil servislerin yoğunluğu düşünülerek, bakım ve hizmet kalitesini artırmak amacıyla; pandemi sürecinde saptanan veriler kullanılarak yeni acil servis politikaları geliştirilebilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın retrospektif ve tek merkezli yapılmış olması en büyük sınırlamasıdır. Hasta kayıtlarındaki eksiklikler nedeniyle; pandemi öncesi ve sonrası süreç için detaylı bir karşılaştırma yapılamamıştır.

REFERENCES

1. Duanmu Y, Brown IP, Gibb WR, Singh J, et al. Characteristics of Emergency Department Patients With COVID-19 at a Single Site in Northern California: Clinical Observations and Public Health Implications. *Acad Emerg Med.* 2020;27:505-9.
2. Altınbilek E, Öztürk D, Atasoy C, ve ark. Analysis of the Patients Who Admitted To A Turkish Emergency Department During COVID-19 Pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91:e2020201.
3. Cohen BA, Wessling EG, Serina PT, et al. Emergency department operations in a large health system during Covid-19. *Am J Emerg Med.* 2021;41:241-3.
4. Mantica G, Riccardi N, Terrone C, et al. Non-COVID-19 visits to emergency departments during the pandemic: the impact of fear. *Public Health.* 2020;183:40-1.
5. Leow SH, Dean W, MacDonald-Nethercott M, et al. The Attend Study: A Retrospective Observational Study of Emergency Department Attendances During the Early Stages of the COVID-19 Pandemic. *Cureus.* 2020;12:e9328.
6. Bjornsen LP, Naess-Pleym L, Dale J, et al. Patient visits to an emergency department in anticipation of the COVID-19 pandemic. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2020;140.
7. Wong LE, Hawkins J, Langness S, et al. Where Are All the Patients? Addressing Covid-19 Fear to Encourage Sick Patients to Seek Emergency Care. *NEJM Catalyst Innovations in Care Delivery* 2020. Epub May 14, 2020. doi: 10.1056/CAT.20.0193

TRAKYA BÖLGESİNDE GÖRÜLEN RETİNA VEN KÖK TIKANIKLIKLARINDA KLİNİK SEYİR VE PROGNOZ

CLINICAL COURSE AND PROGNOSIS OF RETINAL VEIN OCCLUSIONS SEEN IN THRACIAN REGION

Mehmet Hanifi ALP¹, Vuslat GÜRLÜ², Göksu ALAÇAMLI³

¹İstanbul Esenler Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği

²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı

³Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği

ÖZET

AMAÇ: Retina ven kök tıkanıklığı (RVKT) olan olgularda genel demografik özelliklerin, sonuç görme keskinliğini etkileyen lokal ve genel etmenlerin belirlenmesi ve tedavi seçeneklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya 1983 - 2013 yılları arasında retina ven kök tıkanıklığı tanısı almış 294 hastanın 310 gözü dahil edildi. Hastaların dosya kayıtlarından; demografik veriler, eşlik eden sistemik ve oküler hastalıklar, oftalmolojik muayene bulguları, takip süresi ve uygulanan tedaviler kayıt edildi.

BULGULAR: Hastaların yaş ortalaması 63.61 ± 12.8 idi. 136'sı kadın, 158'i erkek idi. 139 hastada sadece sağ, 139 hastada sadece sol, 16 hastada ise her iki gözde hastalık tespit edildi. Hastaların ortalama takip süreleri 38.56 ± 49.45 ay idi. %61.9'unda hipertansiyon, %23.46'sında diyabetes mellitus ve %15.98'inde hiperlipidemi saptandı. %65.8'inin iskemik, %34.2'sinin ise iskemik olmayan tipte olduğu belirlendi. Tıkanma öncesinde veya sonrasında oral antiagregan ve antikoagulan kullanımının ya da tıkanma sonrası pentoksifilin tedavisinin sonuç görmeyi etkilemediği belirlendi.

SONUÇ: RVKT ile birliktelik gösteren risk faktörlerinin tespiti ve tedavi edilmesi, hastalığın oluşum ve ilerleyişini engellemede önemli bir yaklaşımdır. Hastalığın kontrolü ve hastaların yaşam kalitelerinin artırılması için yeni tedavi yöntemlerine ve önleyici mekanizmaların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: Retina ven kök tıkanıklığı, Risk faktörleri, Görme keskinliği

ABSTRACT

OBJECTIVE: It was aimed to determine the general demographic characteristics, local and general factors affecting the final visual acuity and to compare the treatment options in patients with central retinal vein root occlusion (RVCT).

MATERIAL AND METHODS: A total of 310 eyes of 294 patients had been diagnosed with central retinal vein occlusion between 1983 - 2013 were included in the study. Demographic data, accompanying systemic and ocular diseases, ophthalmic examination findings, follow-up period, and treatments were recorded from the file records of patients.

RESULTS: The mean age of the patients was 63.61 ± 12.8 years. Of the patients, 136 were female and 158 were male. Disease was detected only in the right eye in 139 patients, in the left eye in 139 patients, and in both eyes in 16 patients. The mean follow-up period of the patients was 38.56 ± 49.45 months. 61.9% of patients had hypertension, 23.46% had diabetes mellitus and 15.98% had hyperlipidemia. It was determined that 65.8% of patients were ischemic and 34.2% were non-ischemic type. It was determined that oral antiagregans and anticoagulants usage before or after the occlusion and pentoxifylline therapy after the occlusion does not affect the final visual acuities.

CONCLUSIONS: Detection and treatment of risk factors with RVCT, is an important approach in preventing the formation and progression of the disease. There is a need to develop new treatment methods and preventive modalities in order to control the disease and increase the quality of life of the patients.

KEYWORDS: Retinal vein occlusion, Risk factors, Visual acuity

Geliş Tarihi / Received: 10.05.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 06.08.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm.Dr.Mehmet Hanifi ALP
İstanbul Esenler Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği

E-mail: m_hanifi221@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-2349-5192, 0000-0001-5650-207, 0000-0001-5013-9981

GİRİŞ

Retina ven tıkanıklığı (RVT), epidemiyolojik çalışmalarda sıklığı 2-8/1000 arasında değişen, artan yaşam süresi ile sıklığının giderek arttığı düşünülen, diyabetik retinopatiden (DRP) sonra en sık görülen retinanın vasküler hastalığıdır (1).

Retina ven tıkanıklıkları; tıkanıklığın yerine göre üç ana tipe ayrılırlar. Retina veninin lamina kribrosa seviyesinde tıkanması ile oluşan retina ven kök tıkanıklığı (RVKT), retina veninin dallarından birinin tıkanması ile oluşan retina ven dal tıkanıklığı (RVDT) ve tıkanıklığın retinanın sadece bir yarısını etkilediği hemisfer ven dal tıkanıklıkları (HVDT). Bu sınıflamanın yanında klinik seyrine göre de iskemik ve iskemik olmayan tip olmak üzere de sınıflandırılmıştır (1, 2).

40 yaş üstü her 1000 kişiden 2.14'ünde görülürken, 64 yaş üstü her 1000 kişiden 5.36'sında görülmüştür (3). Erkek ve kadınlar eşit sıklıkta etkilenirler.

Retina ven tıkanıklıkları; retina ven kök tıkanıklığı (RVKT), retina ven dal tıkanıklığı (RVDT) ve hemisfer ven dal tıkanıklığı (HVDT) olmak üzere üçe ayrılırlar (4, 5).

Retina Ven Kök Tıkanıklığı

Klinik olarak iki gruba ayrılır:

1. İskemik olmayan tip RVKT (venöz staz retinopatisi - perfüze tip)
2. İskemik tip RVKT (hemorajik retinopati - perfüze olmayan tip) (4, 5).

1. İskemik Olmayan Tip Retina Ven Kök Tıkanıklığı: Retina ven kök tıkanıklıklarının yaklaşık % 75'inden sorumludur. Hastalarda hafif bir retina iskemisine işaret edecek şekilde relatif afferent pupiller defekt (RAPD) izlenebilir. Ana komplikasyonu kistoid makula ödemi ikincil gelişen kalıcı santral skotomdur.

2. İskemik Tip Retina Ven Kök Tıkanıklığı: İskemik olmayan tip RVKT'ye oranla daha az sıklıkta görülür. Retina ven dal tıkanıklıklarının %20-30'unu iskemik tip oluşturur. Hastalığın ortaya çıkışı, görme keskinliğinde (GK) genellikle 6/60'ın altı veya daha alt seviyelere inebilen büyük bir azalmayla birlikte olur. Fundus floresein anjiyografi (FFA) 5-10 disk çapından fazla perfüze olmayan alanın saptanması iskemik tip için belirleyici olarak kabul edilir (6).

Rölatif afferent pupiller defekt belirgindir. Makula ödemi iskemik tipte daha sık ve şiddetli görülür. Makula ödemiye bağlı GK oldukça düşüktür.

İskemik tip RVKT körlüğe neden olabilen ciddi bir hastalıktır. Ana komplikasyonu ön segment neovaskülarizasyonunun (NV) neden olduğu neovasküler glokomdur (NVG) (6). Retina ven kök tıkanıklığı geçiren hastaların %50-70'inde hipertansiyon (HT), kardiyovasküler sistem hastalığı veya diyabetes mellitus (DM) vardır (7).

Retina ven tıkanıklığı; ister iskemik, ister iskemik olmayan tipte olsun sonuçta hipoksik bir hadisedir. Hipoksi; vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve serbest oksijen radikallerinin artan salınımı ve hemodinamik düzensizlik ile bir takım inflamatuvar olayları tetiklemektedir.

Temel olarak, artan VEGF'nin nötralizasyonu için kullanılan Anti-VEGF ajanlar ve esas olarak anti-inflamatuvar ajan olan kortikosteroidler günümüzde birçok retina hastalığında olduğu gibi RVT'de de bir üstünlük yarışı içindedirler (8 - 12).

Medikal Tedaviler

- a) Antiagregan ve antikoagulanlar
- b) Fibrinolitik yadatrombolitik ajanlar
- c) Hemodilüsyon
- d) Sistemik kortikosteroidler
- e) Sistemik asetazolamid
- f) Oküler hipotansif terapi

Girişimsel Tedaviler

- a) Retina ven kökünün cerrahi dekompresyonu
- b) Vitreoretinal cerrahi
- c) İntravitreal steroid (triamsinolon) enjeksiyonu (İVTA)
- d) Uzun salımlı intravitreal steroid enjeksiyonu
- e) Vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörleri

Fotokoagülasyon Tedavisi

- a) Lazer uyaranlı koryoretinal anastomoz
- b) Panretinal lazer fotokoagülasyon
- c) Maküler grid lazer fotokoagülasyon (13 -18).

Bu çalışmada RVKT'li olguların demografik özellikleri, RVKT'nin sistemik hastalıklarla ve ilaç kullanımıyla olan ilişkisi, hastaların sonuç GK'lerini etkileyen lokal ve genel etmenlerin belirlenmesi hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine 1983 - 2013 yılları arasında başvuran ve en az bir gözünde RVKT tanısı almış 294 hasta dosyası retrospektif olarak incelenerek 294 hastanın 310 gözü değerlendirilmeye alındı. Korneada opasite, ileri katarakt ya da vitreus içi kanama (VİK) nedeniyle fundusu izlenemeyenler çalışma dışı bırakıldı. İstatistiksel analizler, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, version 19, seri no: 10240642) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Sistemik ve lokal tedavilerin görme prognozuna etkilerini karşılaştırmak için ANOVA testi ve Tukey analizi kullanıldı. Lojistik regresyon analizi ile sonuç GK'yi etkileyen faktörler (tıkanıklıktan etkilenme yaşı, cinsiyet, HT/DM/HL varlığı, tıkanma zamanı, iskemik durumu, başlangıç GK, tıkanma öncesi ve sonrası antiagregan/antikoagulan veya tıkanma sonrası pentoksifilin kullanımı) araştırıldı. Tüm istatistikler için anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Etik Kurul

Trakya Üniversitesi Edirne Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 06.08.2014 tarihinde TÜTF-BA-EK 2014/140 protokol numarası ile onaylandı.

BULGULAR

Çalışmaya 294 hastanın 310 gözü alındı. Hastaların tıkanma geliştiği zamandaki yaş ortalaması 63.61 ± 12.8 yaş (en genç 23, en yaşlı 92) idi. 294 hastanın 136'sı (%46.3) kadın, 158'i (%53.7) ise erkek idi. 139 (%47.3) hastada sadece sağ, 139 (%47.3) hastada sadece sol, 16 (%5.4) hastada ise her iki gözde RVKT tespit edildi. Öyküsünden tıkanma (ani görme kaybı) zamanı öğrenilebilen 265 göze ait tıkanma zamanı ortalaması 8.6 ± 26.7 hafta (en kısa 3 gün, en uzun 7.5 yıl), median değeri ise 4 ± 1.64 hafta olarak belirlendi. 294 hasta sistemik hastalıklar bakımından değerlendirildiğinde; 71'inde (%24.15) herhangi bir sistemik hastalığa rastlanmaz iken, 223 (%75.85) olguda en az bir sistemik hastalık tespit edildi. 182 hastada (%61.9) HT, 69'unda (%23.46) DM [47'sinde (% 68.11) NRD, 17'sinde (%24.64) NPDR ve 5'inde (%7.25) PDR] ve 47'sinde (%15.98) HL saptandı (**Tablo 1**).

Tablo 1: Sistemik hastalıkların dağılımı

Sistemik Hastalıklar	Hasta sayısı (n=294)	%
Kardiyovasküler Hastalıklar		
HT	182	% 61.90
HL	47	% 15.98
Kalp yetmezliği	10	% 3.40
KAH	9	% 3.06
SVH	11	% 3.74
Aritmi	1	% 0.34
Periferik arter hastalığı	1	% 0.34
DM	69	% 23.46
Hematolojik Hastalıklar		
Anemi	3	% 1.02
Lenfoma	2	% 0.68
Polistemi	2	% 0.68
Homosistemi	2	% 0.68
İnflamatuvar Hastalıklar		
Behçet Hastalığı	1	% 0.34
Pemfigus	1	% 0.34
Romatoid artrit	1	% 0.34
Wegener Granülomatozu	1	% 0.34
Diğer Hastalıklar		
Hipofiz adenomu	1	% 0.34
Kronik böbrek yetmezliği	1	% 0.34
Madde bağımlılığı	1	% 0.34
Migren	2	% 0.68
Malignte	4	% 1.36

HT: Hipertansiyon; HL: Hiperlipidemi; DM: Diyabetes mellitus; KAH: Koroner arter hastalığı; SVH: Serebrovasküler Hastalık

RVKT'ye en sık eşlik eden sistemik hastalığın, HT olduğu ve HT'li olguların büyük çoğunluğunu 50 yaş üzerindeki hastaların oluşturduğu görüldü. Çalışmamıza alınan 294 hastadan en az iki kez muayene edilebilen 287'sinin takip süresi ortalama 38.56 ± 49.45 ay (en kısa 3 gün, en uzun 23.6 yıl), median değeri ise 14 ± 2.91 ay olarak bulundu. İlk başvuru sırasında RVKT alt tipleri değerlendirildiğinde; 310 gözün 164'ünde (%52.9) iskemik (perfüze olmayan) tipte, 146'sında ise (%47.1) iskemik olmayan (perfüze) tipte RVKT saptandı. 294 hastanın ilk başvuru esnasında kullandıkları sistemik ilaçlar sorgulandığında; 101'inin (%34.35) herhangi bir sistemik ilaç kullanım öyküsü bulunmazken, 193'ünün (%65.65) bir veya birden fazla sistemik ilaç kullandığı görüldü. Sistemik ilaç kullanan hastalardan 170'inin (%57.82) antihipertansif, 63'ünün (%21.42) antidiyabetik, 23'ünün (%7.82) antilipidemik, 23'ünün (%7.82) ise antiagregan kullandığı öğrenildi. 13'ünün (%56.52) 100 mg, 10'unun (% 43.48) ise 300 mg dozda asetil salisilik asit kullandığı görüldü (**Tablo 2**).

Tablo 2: İlk başvuruda sistemik ilaç kullanım oranları

Sistemik İlaçlar	Hasta sayısı (n=294)	%
Antihipertansif	170	%57.82
Antidiyabetik	63	% 21.42
Antiagregan	23	% 7.82
Antilipidemik	23	% 7.82
Antikoagulan	7	% 2.4
Sistemik steroid	6	% 2.04
Digoksin	5	% 1.7
Oral demir preparatı	2	% 0.68
Antidepressan	1	% 0.34
Antiepileptik	1	% 0.34
Kemoteröpatik ajanlar	1	% 0.34
Kolşisin	1	% 0.34
Pentoksifilin	1	% 0.34
Sistemik siklosporin+steroid	1	% 0.34

Takipler sonunda 294 hastadan 23'ünün (%7.82) RVKT'den önce başlanmış antiagregan (13'ü 100 mg, 10'u 300 mg asetil salisilik asit) kullandığı, 93'üne (%31.63) ise kliniğimizce antiagregan (34'üne 100 mg, 59'una 300 mg asetil salisilik asit) başlandığı ve takip sonunda toplam 116 (%39.45) hastanın (47'sine 100 mg, 69'una 300mg) tedavi aldığı görüldü.

Başlangıçta antiagregan kullanan 23 olgudan 12'sinin iskemik tipte, 11'inin ise iskemik olmayan tipte RVKT geçirdiği ve bu olgulardan sadece 1'inde iskemik dönüşüm olduğu belirlendi.

İlk başvuruda antiagregan kullanmayan ve tarafımızca antiagregan başlanan 93 olgudan 30'u iskemik tipte, 63'ü iskemik olmayan tipte RVKT'li olup, 21'inde iskemik dönüşüm olduğu görüldü.

İlk muayenede 7 (%2.38) hastanın antikoagulan (düşük molekül ağırlıklı heparin) kullandığı ve kliniğimizce herhangi bir hastaya antikoagulan tedavi uygulanmadığı belirlendi. Antikoagulan kullanan 7 hastadan 4'ünün iskemik tipte, 3'ünün ise iskemik olmayan tipte RVKT tanısı aldığı ve 1'inde iskemik dönüşüm olduğu tespit edildi. Başlangıçta sadece 1 (%0.34) iskemik tipte RVKT'li hastanın pentoksifilin kullandığı, kliniğimiz tarafından 23 hastaya daha pentoksifilin tedavisi başlandığı ve toplam 24'üne (%8.16) pentoksifilin tedavisi uygulandığı görüldü. Tarafımızca pentoksifilin tedavisi başlanan 23 hastadan 7'sinin iskemik tipte, 16'sının ise iskemik olmayan tipte RVKT tanısı aldığı ve 4'ünde iskemik dönüşüm olduğu tespit edildi.

İlk başvuruda GK ölçülen 310 göze ait EİDGK ortalaması 1.67 ± 1.08 logMAR iken, son başvuruda GK ölçülebilen 301 gözün En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği (EİDGK) ortalaması 1.88 ± 1.14 logMAR idi. İlk ölçülen EİDGK ortalamasının, son ölçülen EİDGK ortalamasına oranla anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (ANOVA testi, $p=0.00$).

Görme keskinliği başvuruda 0.05 ve altında ölçülen olguların EİDGK ortalaması 2.48 ± 0.59 logMAR iken, son muayenede ortalama 2.62 ± 0.56 logMAR idi ve bu GK düzeyindeki olgularda ilk başvuruda ölçülen EİDGK ortalaması son muayeneyle oranla istatistiksel olarak anlamlı dere-

cede yüksek bulundu (ANOVA testi, $p=0.041$). Görme keskinliği başvuruda 0.05'in üzerinde ölçülen olguların EİDGK ortalaması 0.56 ± 0.40 logMAR iken, son muayenede ortalama 0.50 ± 0.43 logMAR idi ve bu GK düzeyindeki olgularda ilk ve son başvuruda ölçülen EİDGK ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (ANOVA testi, $p=0.836$).

RVKT'lilerde sonuç GK'yi etkileyen en önemli faktörlerden birinin başlangıç görme olduğu, başlangıç GK'si 0.05'in üzerindeki olgularda sonuç görme benzer iken, başlangıç GK'si 0.05'in altındaki olgularda sonuç görmeyen istatistiksel olarak daha düşük bulunduğu sonucuna varıldı.

RVKT'lilerde sonuç GK'yi etkileyen önemli faktörlerden birinin iskemi varlığı olduğu, iskemik tipte RVKT'li olguların büyük çoğunluğunda sonuç GK 0.05'in altında olduğu, iskemik olmayan tipte RVKT'lilerin çoğunluğunda sonuç GK 0.05'in üzerinde bulunduğu izlendi.

Başvuru esnasında (tıkanma öncesinde) antiagregan veya antikoagulan kullanan 30 hasta ile tıkanma öncesi antiagregan veya antikoagulan kullanmayan 264 hasta karşılaştırıldığında, ilaç kullanan grupta son ölçülen EİDGK'leri 0.05 ve altında olanların EİDGK ortalaması 2.78 ± 0.46 logMAR iken, ilaç kullanmayan grupta ortalama 2.55 ± 0.61 logMAR idi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (ANOVA testi, $p=0.147$). İlaç kullanan grupta son ölçülen EİDGK'leri 0.05'in üzerinde olanların EİDGK ortalaması 0.45 ± 0.39 logMAR iken, ilaç kullanmayan grupta 0.43 ± 0.36 logMAR idi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (ANOVA testi, $p=0.862$) (**Tablo 3**).

Tablo 3: Tıkanma öncesi antiagregan veya antikoagulan kullananların retina ven kök tıkanıklığının türüne göre dağılımı ve son ölçülen en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ortalamaları

Antiagregan-antikoagulan ilaç kullanımı	Hasta sayısı (n=294)	İskemik tip	İskemik olmayan tip	Son ölçülen EİDGK Ort ± SS	
				≤0.05 (logMAR)	>0.05 (logMAR)
İlaç kullanmayanlar	264	%67.8 (n=179)	%32.2 (n=85)	2.55±0.61	0.43±0.36
İlaç kullananlar	30	%60 (n=18)	%40 (n=12)	2.78±0.46	0.45±0.39
Toplam	294	%67 (n=197)	%33 (n=97)	p*	0.147 0.862

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği; Ort: Ortalama, SS: Standart sapma; logMAR: Logarithm of the minimum angle of resolution.

*ANOVA testi.

Kliniğimizce (tıkanma sonrası) 100 mg antiagregan başlanan 34, 300 mg antiagregan başlanan

59, pentoksifilin başlanan 23 hasta ile bu ilaçlardan hiçbirini kullanmayan (tıkanma öncesi ve sonrası) 148 hasta son ölçülen EİDGK'leri bakımından karşılaştırıldı. Tüm gruplarda EİDGK 0,05 ve altında olanlar arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi (ANOVA testi, $p=0.139$). Benzer şekilde tüm gruplarda EİDGK 0.05'in üzerinde olanlar arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (ANOVA testi, $p=0.448$) (**Tablo 4**).

Tablo 4: Tıkanma sonrası ilaç başlanan (antiagregan, antikoagulan, pentoksifilin) hastaların retina ven kök tıkanıklığının türüne göre ve son ölçülen en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ortalamalarının kullanılan ilaç tiplerine göre dağılımları

Tıkanma sonrası ilaç kullanımı	Hasta sayısı (n=264)	İskemik tip	İskemik olmayan tip	Son ölçülen EİDGK Ort ± SS	
				≤0.05 (logMAR)	>0.05 (logMAR)
Antiagregan-antikoagulan-pentoksifilin kullanmayanlar	148	%78.4 (n=116)	%21.6 (n=32)	2.60±0.59	0.50±0.36
Antiagregan 100 mg kullananlar	34	%52.9 (n=18)	%47.1 (n=16)	2.39±0.65	0.44±0.41
Antiagregan 300 mg kullananlar	59	%55.9 (n=33)	%44.1 (n=26)	2.33±0.67	0.33±0.35
Pentoksifilin kullananlar	23	%52.2 (n=12)	%47.8 (n=11)	2.66±0.60	0.45±0.35
Toplam	264	%65.1 (n=172)	%34.9 (n=92)	0.139	0.448

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği; Ort: Ortalama; SS: Standart sapma; logMAR: Logarithm of the minimum angle of resolution.
*ANOVA test.

RVKT'lilerde tıkanma öncesi veya sonrası antiagregan-antikoagulan kullanımı yada tıkanma sonrası pentoksifilin kullanımının, sonuç GK'yi değiştirmedeği görüldü. Lojistik regresyon analizi ile sonuç GK'yi etkileyebileceği düşünülen tüm faktörler (tıkanıklıktan etkilenme yaşı, cinsiyet, HT/DM/HL varlığı, tıkanma zamanı, iskemi durumu, başlangıç GK düzeyi, tıkanma öncesi ve sonrası antiagregan/antikoagulan veya tıkanma sonrası pentoksifilin kullanımı) birlikte değerlendirildi. Bu faktörler göz önüne alındığında cinsiyet, HT/DM/HL varlığı, tıkanma zamanı, tıkanma öncesi ve sonrası antiagregan/antikoagulan veya tıkanma sonrası pentoksifilin kullanımının, sonuç görme keskinliği üzerinde etkisinin olmadığı görüldü (Lojistik regresyon analizi, $p>0.05$). RVKT'den etkilenme yaşının artması ($p=0.009$, Odds oranı:1.04, güven aralığı: 1.01-1.27), başlangıç GK düzeyinin düşük olması ($p=0.000$, Odds oranı:3.88, güven aralığı: 2.41-6.21), RVKT'nin iskemik tipte olmasının ($p=0.000$, Odds oranı:6.63, güven aralığı: 2.59-16.99) sonuç görme keskinliğini olumsuz etkilediği belirlendi.

TARTIŞMA

Çoğunlukla RVKT tanısı alan hastalarda, HT, DM, HL gibi eşlik eden birçok sistemik hastalık izlenmektedir. Yapılan çalışmalarda HT'nin RVKT'de en önemli risk faktörü olarak bildirilmektedir

(19). Lee ve ark. (20), RVKT gelişen olguların %34.7'sinde HT, %20'sinde DM, %3'ünde Se-rebrovasküler Hastalık (SVH) öyküsü bildirilmiştir. Ayrıca çalışmada HT'nin RVKT gelişiminde en önemli risk faktörü olduğunu belirtilmiştir. Klein ve ark. (21), RVKT gelişen olgularda HT, DM ve HL'den oluşan risk faktörlerinin üçünün bir arada görülmesini 'metabolik sendrom' olarak değerlendirmiş ve RVKT gelişen hastaların %37.6'sında metabolik sendrom görüldüğünü tespit etmişlerdir. Ayrıca tek tek risk faktörleri değerlendirildiğinde ise, RVKT gelişen olguların %88.9'unda HT, %83.6'sında HL, %42.9'unda DM, %4'ünde DVT ve pulmoner emboli öyküsü olduğunu bildirmişlerdir. Hayreh ve ark. (22), RVKT saptanan 50 yaş altındaki olgularda DM sıklığının % 3-9 arasında, 50 yaş üstündeki olgularda ise % 4-34 arasında değiştiğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu şekilde yüksek oranlarda eşlik eden sistemik hastalık tespit edildi. 182 hastada (%61.9) HT (164'ü 50 yaş ve üzerinde), 69'unda (%23.46) DM (63'ü 50 yaş ve üzerinde), 47'sinde (%15.98) HL (39'u 50 yaş ve üzerinde), 11'inde (% 3.74) SVH, 10'unda (%3.40) kalp yetmezliği, 9'unda (%3.06) Koroner Arter Hastalığı (KAH) öyküsü belirlendi.

Çalışmamıza alınan hastalar sistemik hastalık ve ilaç kullanımı bakımından değerlendirildiğinde, HT'li olup antihipertansif ilaç kullanmayan hasta sayısının 12, DM'li olup antidiyabetik ilaç kullanmayanların sayısının 6 ve HL'li olup antilipidemik ilaç kullanmayanların sayısının 24 olduğu saptandı. Literatürde RVKT'ye eşlik eden sistemik hastalıklar geniş şekilde ele alınmasına rağmen sistemik ilaç kullanımı ile RVKT gelişimi konusunda yeterli çalışma yapılmadığı görüldü. Çalışmamıza alınan hastaların büyük çoğunluğunda düzenli sistemik ilaç kullanımına rağmen RVKT gelişmiş olması dikkat çekicidir. Hayreh (23), 721 olguluk serisinde olguların %81'inin iskemik olmayan ve %19'nun iskemik tipte RVKT'li olduğunu bildirmiştir. Zhang ve Xia (24), iskemik olmayan tip RVKT oranını %60.3 ve iskemik tip RVKT oranını %39.7 olarak, Lang ve Handel (25) ise iskemik olmayan RVKT oranını %64 ve iskemik tip oranını %36 olarak bildirmişlerdir.

Hayreh ve ark. (26), 140 göz üzerinde yaptıkları çalışmada, iskemik olmayan tipte RVKT'nin

akut fazında iskemik tip RVKT'ye dönüşümü belirleyebilmek için görme keskinliği, görme alanı, RAPD, ERG, oftalmoskopi ve FFA'yı kullanmışlar, en güvenilir sonucun RAPD ile elde edildiğini belirlemişlerdir. Servais ve ark. (27) tarafından 120 RVKT'li göz üzerinde yapılan prospektif çalışmada, iskemik tip RVKT'li 33 hastanın %91'inde RAPD (+) olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda RAPD değerlendirilen 89 gözden 48'inde (%53.93) RAPD (+) tespit edilirken (tümü iskemik tipte), 41 (%46.07) gözde RAPD (-) (27'si iskemik olmayan, 14'ü iskemik tipte) bulundu. Sonuçta RAPD (+) olan gözlerin tümünde iskemi izlenirken, RAPD (-) olan gözlerin önemli bir kısmında iskemiye rastlanmadı.

RAPD varlığının iskemik olgularda güvenilir sonuç verdiği, yokluğunun ise iskemiye ekarte ettirmediği düşünüldü. Retina ven kök tıkanıklığı çalışma grubunun (28) verilerine göre, RVKT'de sonuç GK büyük ölçüde ilk andaki GK'ye bağlıdır. Bu çalışmada, ilk başvuruda GK'si 20/200'ün altında olan olguların %80'inde sonuç GK'de artış görülmemiştir. Ancak 20/40 üzerinde GK ile başvuran olguların %65'inde takiplerde bu seviye korumuştur. Sonuç GK üzerindeki en önemli faktörlerden biri de iskemi ve düzeyidir. Bir çalışmada iskemik tip RVKT'li olguların %87'sinde sonuç GK 20/400 ve daha altında, iskemik olmayan tipteki olguların %57'sinde ise 20/30 ve üzerinde bulunmuştur (29). Çalışmalar, RVKT'de 30 disk ve üzeri alanda perfüze olmayan retina alanına sahip olgularda kötü görme prognozu olduğunu göstermektedir (28). Çalışmamızda ilk başvuruda GK ölçülen 310 göze ait EİDGK ortalaması 1.67 ± 1.08 logMAR iken, son başvuruda GK ölçülebilen 301 gözün EİDGK ortalaması 1.88 ± 1.14 logMAR idi. İlk ölçülen EİDGK ortalamasının, son ölçülen EİDGK ortalamasına oranla anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Çalışmamızda GK'si başvuruda 0.05 ve altında ölçülen olguların EİDGK ortalaması 2.48 ± 0.59 logMAR iken, son muayenede ortalama 2.62 ± 0.56 logMAR idi ve bu GK düzeyindeki olgularda ilk başvuruda ölçülen EİDGK ortalaması son muayeneye oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Başlangıç GK'si 0.05 ve altında olan olgularda, literatürle uyumlu şekilde sonuç GK'nin başlangıca oranla anlamlı derecede düşük olduğu saptandı. Çalışmamızda GK'si başvuruda 0.05'in üzerinde ölçü-

len olguların EİDGK ortalaması 0.56 ± 0.40 logMAR iken, son muayenede ortalama 0.50 ± 0.43 logMAR idi ve bu GK düzeyindeki olgularda ilk ve son başvuruda ölçülen EİDGK ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi.

Başlangıç GK'si 0.05'in üzerindeki olgularda literatürle benzer şekilde görmenin korunduğu belirlendi. Ayrıca iskemik tip RVKT'li 204 olgumuzun 186'sında (%91.17) sonuç GK'nin 0,05 ve altında olduğu, iskemik olmayan tip 106 olgumuzun ise sadece 27'sinde (%25.5) sonuç GK'nin 0.05 ve altında olduğu tespit edildi ve bu oranların yapılan diğer çalışmalarla benzer olduğu görüldü. Başlangıç GK 0.05 ve altında olan 194 olgumuzun 171'inde (%88.15) sonuç GK'nin 0.05 ve altında seyrettiği, başlangıç GK'si 0.05'in üzerinde olan 116 olgumuzun 74'ünde (%63.8) sonuç GK'nin 0.05'in üzerinde olduğu belirlendi, sonuçlarımız, literatürle uyumluydu. Çalışmamızda; tıkanma öncesi antiagregan veya antikoagulan kullanımının GK düzeyinden bağımsız olarak (0.05'in altı veya üstü) ilaç kullanmayan olgulara oranla sonuç GK'yi değiştirmedeği görüldü. Benzer şekilde tıkanma sonrası antiagregan, antikoagulan veya pentoksifilin kullanımının da GK düzeyinden bağımsız olarak (0.05'in altı veya üstü) ilaç kullanmayanlara göre sonuç GK'yi değiştirmedeği görüldü. Bu sonuçlar Sedney ve ark. (30) ile Hayreh ve ark. (31) çalışmalarına benzer olmakla birlikte, çalışmamızda antiagregan, antikoagulan veya pentoksifilin kullanımının sonuç GK'yi kötüleştirdiğine dair bir veri görülmedi. GK'yi etkileyebileceği düşünülen tüm faktörler göz önüne alındığında cinsiyet, HT/DM/HL varlığı, tıkanma zamanı, tıkanma öncesi ve sonrası antiagregan/antikoagulan veya tıkanma sonrası pentoksifilin kullanımının, sonuç görme keskinliği üzerinde etkisinin olmadığı görüldü. RVKT'den etkilenme yaşının artmasının 1.04 kat oranında, başlangıç GK düzeyinin düşük olmasının 3.88 kat oranında, RVKT'nin iskemik tipte olmasının 6.63 kat oranında sonuç GK'yi olumsuz etkilediği belirlendi. Çalışmamızın geriye dönük olması, kontrol grubunun olmayışı, hastaların sosyoekonomik seviyelerinin tedavi zamanlama ve yöntemini etkilemiş olabileceği, aynı uygulama ölçütlerinin ve dozların kullanılmamış olması göze çarpan zayıflıklardır. Ancak olgu sayımızın yeterli olma-

sı, olguların demografik ve klinik özelliklerinin detaylı biçimde ele alınması ve takip süresinin uzun olmasının çalışmamızın gücünü arttırdığını düşünmekteyiz.

Teşekkür

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince emeği geçen tüm hocalarım ve bütün çalışma arkadaşlarıma, Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Fatma Nesrin TURAN'a teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

1. Bearely S, Fekrat S. Controversy in the management of retinal venous occlusive disease. *Int Ophthalmol Clin*. 2004;44(4):85-102.
2. Ozmen MC, Ozdek Ş. Retina ven tıkanıklıklarına bağlı gelişen makula ödeminde güncel tedavi yöntemleri. *Retina-Vitreus*. 2008;16:1-8.
3. David R, Zangwill L, Badarna M, et al. Epidemiology of retinal vein occlusion and its association with glaucoma and increase intraocular pressure. *Ophthalmologica*. 1988;197:69-74.
4. Hayreh SS. Classification of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1983;90:458-74.
5. Hayreh SS. Retinal vein occlusion. *Indian J Ophthalmol*. 1994;42:109-32.
6. Prisco D, Marcucci R. Retinal vein thrombosis: Risk factors, pathogenesis and therapeutic approach. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2002;32(5-6):308-11.
7. Topbaş S. Santral retinal ven tıkanıklığı güncel tedavisi. *Retina-Vitreus*. 2004;12:239-43.
8. Tao Y, Hou J, Jiang YR, et al. Intravitreal bevacizumab vs triamcinolone acetonide for macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Eye (Lond)*. 2010;24(5):810-5.
9. Wu WC, Cheng KC, Wu HJ. Intravitreal triamcinolone acetonide vs bevacizumab for treatment of macular edema due to central retinal vein occlusion. *Eye (Lond)*. 2009;23(12):2215-22.
10. Gregori NZ, Rattan GH, Rosenfeld PJ, et al. Safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (avastin) for the management of branch and hemiretinal vein occlusion. *Retina*. 2009;29(7):913-25.
11. Fish GE. Intravitreal bevacizumab in the treatment of macular edema from branch retinal vein occlusion and hemisphere retinal vein occlusion. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2008;106:276-300.
12. Appiah AP, Trempe CL. Risk factors associated with branch vs. central retinal vein occlusion. *Ann Ophthalmol*. 1989;21(4):153-5,157.
13. Duker JS. Retina and Vitreous. In: Yanoff MY, Duker JS (Eds). *Ophthalmology*. Saint Louis: Mosby Company. 1998; 771-82.
14. Madsen PH. Experiences in surgical treatment of haemorrhagic glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 1973;120:88-95.
15. Brown GC, Magargal LE, Schachat A, et al. Neovascular glaucoma: etiologic consideration. *Ophthalmology*. 1984;91(4):315-20.
16. Bauml CR, Brown GC. Treatment of central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1997;28(7):590-600.
17. Markowitz SN, Morin JD. Endothelium in primary angle-closure glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1984;98(1):103-4.
18. Ozdemir H, Karacorlu M, Karacorlu SA. Serous macular detachment in central retinal vein occlusion. *Retina*. 2005;25(5):561-6.
19. McGrath MA, Wechsler F, Hunyor AB, et al. Systemic factors contributory to retinal vein occlusion. *Arch Intern Med*. 1978;138(2):216-20.
20. Lee JY, Yoon YH, Kim HK, et al. Baseline characteristics and risk factors of retinal vein occlusion: a study by the Korean RVO Study Group. *J Korean Med Sci*. 2013;28(1):136-44.
21. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The epidemiology of retinal vein occlusion: The Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2000;98:133-41.
22. Hayreh SS, Zimmerman B, McCarthy MJ, et al. Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(1):61-77.
23. Hayreh SS, Rojas P, Podhajsky P, et al. Ocular neovascularization with retinal vascular occlusion-III. Incidence of ocular neovascularization with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1983;90(5):488-506.
24. Zhang HR, Xia YJ. Risk factors and visual prognosis of 407 patients with retinal vein occlusion. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 1991;27(5):271-4.
25. Lang GE, Handel A. Clinical and fluorescein angiography changes in patients with central retinal vein occlusion. A unicenter study of 125 patients. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1992;201(5):302-8.
26. Hayreh SS, Klugman MR, Beri M, et al. Differentiation of ischemic from non-ischemic central retinal vein occlusion during the early acute phase. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1990;228(3):201-17.
27. Servais GE, Thompson HS, Hayreh SS. Relative afferent pupillary defect in central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1986;93(3):301-3.

- 28.** The Central Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol.* 1997;115(4):486-91.
- 29.** Zegarra H, Gutman FA, Conforto J. The natural course of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 1979;86(11):1931-42.
- 30.** Sedney SC. Photocoagulation in Retinal Vein Occlusion [dissertation]. In: JunkW (Ed.). The Hague: The Netherlands. 1976:21-7.
- 31.** Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Central and hemicentral retinal vein occlusion: role of anti-platelet aggregation agents and anticoagulants. *Ophthalmology.* 2011;118(8):1603-11.

TUBULİN-SPECİFİK CHAPERONE D (TBCD) GENİNDE YENİ BİR MUTASYON TESPİT EDİLEN PEBAT SENDROMLU OLGU

A CASE OF PEBAT SYNDROME WITH A NOVEL MUTATION IN TUBULIN-SPECIFIC CHAPERONE D (TBCD) GENE

Muhsin ELMAS¹, Başak GÖĞÜŞ¹, Ayşegül BÜKÜLMEZ², Mustafa SOLAK¹

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı
²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

ÖZET

Tubulinopatiler, tubulin izoformlarını kodlayan çeşitli genlerde meydana gelen mutasyonların sebep olduğu nörogelişimsel / nörodejeneratif hastalıklar ailesini tanımlamaktadır. Tubulin katlanmasına ve polimerizasyonuna katılan beş tubulin spesifik şaperondan birini kodlayan tubuline özgü şaperon D (Tubulin-Specific Chaperone D, *TBCD*)'deki mutasyonlar, nadir görülen nörogelişimsel "ensefalopati, ilerleyici, erken başlangıçlı ve beyin atrofisi ve ince korpus kallosum" ile karakterize PEBAT sendromuna neden olur. Söz konusu sendrom, erken başlangıçlı kortikal atrofi, sekonder hipomyelinasyon, mikrosefali, gelişimsel gecikme, mental retardasyon, epilepsi, optik atrofi, spastik kuadripleji ve beyin manyetik rezonans görüntülemesinde ince korpus kallosum görüntüsü ile karakterize nörogelişimsel ve nörodejeneratif özelliklere sahiptir. PEBAT sendromuna neden olan *TBCD*'deki mutasyonlar otozomal ressesif kalıtım paterni ile geçiş göstermektedir. Dolayısıyla akraba evliliği söz konusu mutasyon için önemli bir risk faktörüdür. 5 yaşındaki erkek hasta epilepsi ve nöromotor gerilik şikayetiyle tarafımıza başvurmuştur. Yapılan tüm ekzom dizileme analizinde *TBCD* geninde homozigot [c.230A>G (p.His77Arg) (p.H77R)] mutasyonu saptandı.

ANAHTAR KELİMELER: PEBAT sendromu, *TBCD* geni, Ensefalopati, ince korpus kallosum

ABSTRACT

Tubulinopathies describe a family of neurodevelopmental / neurodegenerative diseases caused by mutations in various genes encoding tubulin isoforms. Mutations in *TBCD* (Tubulin-Specific Chaperone D) that encodes one of the five tubulin-specific chaperones involved in tubulin folding and polymerization cause rare neurodevelopmental Encephalopathy, progressive, early-onset, with brain atrophy and thin corpus callosum (PEBAT) syndrome. The syndrome in question has neurodevelopmental and neurodegenerative features characterized by early-onset cortical atrophy, secondary hypomyelination, microcephaly, developmental delay, mental retardation, epilepsy, optic atrophy, spastic quadriplegia and thin corpus callosum on brain magnetic resonance imaging. Mutations in *TBCD* which cause PEBAT syndrome are inherited with an autosomal recessive inheritance pattern. Therefore, consanguineous marriages are an important risk factor for the mutation. A homozygous [c.230A>G (p.His77Arg) (p.H77R)] mutation in the *TBCD* gene was detected in the whole exome sequencing analysis of a 5-year-old male patient who applied with the complaints of epilepsy and neuromotor retardation.

KEYWORDS: PEBAT syndrome, *TBCD* gene, Encephalopathy, Thin corpus callosum

Geliş Tarihi / Received: 18.10.2018

Kabul Tarihi / Accepted: 19.03.2019

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr.Öğr.Üyesi Muhsin ELMAS

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

E-mail: drmelmas@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-5626-2160, 0000-0002-5601-8555, 0000-0002-6013-5172, 0000-0001-5348-9645

GİRİŞ

Mikrotübüller, birçok hücrel ve gelişimsel süreç için gerekli olan dinamik hücre iskeleti elementlerdir. Fonksiyonları özellikle nöral proliferasyon ve göçü koordine etmeleri, nöronal polariteyi koruma, hücre içi madde taşınımı ve sinyal transdüksiyonuna katkıda bulunmaktır (1). Tubulinleri ve mikrotübül ile ilişkili proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonların geniş bir nörogelişimsel ve nörodejeneratif bozukluk spektrumuna neden olmaktadır (2). Bu mutasyonlar genellikle tubulin dimer oluşumunu ve / veya polimerizasyonunu etkiler ve mikrotübül stabilitesini azaltır. α / β -tubulin heterodimerlerinin yapım ve yıkımı mikrotübül dinamiklerini kontrol eder ve sitozolik şaperonlara ilave beş ko-şaperon olarak adlandırılan tübülün ko-faktörlerine [A'dan E'ye kadar (Tubulin Spesifik Şaperon A (TBCA-TBCE)] ihtiyaç duyarlar. Bu beş ko-şaperondan birini kodlayan TBCD genindeki mutasyon, erken başlangıçlı kortikal atrofi, sekonder hipomiyelinasyon, mikrosefali, ince korpus kallozum, gelişimsel gecikme, mental retardasyon, epilepsi, optik atrofi ve spastik kuadriplejiye sebep olan PEBAT (Encephalopathy, progressive, early-onset, with brain atrophy and thin corpus callosum) olarak adlandırılan nörogelişimsel ve nörodejeneratif bir hastalığa neden olur (3). PEBAT hastalığına neden olan TBCD genindeki mutasyon otozomal resessif geçiş göstermektedir. Nadir bir genetik hastalık olmasıyla beraber literatürde 15 vaka bildirilmiştir.

OLGU SUNUMU

5 yaşındaki erkek hasta epilepsi ve nöromotor gerilik şikayetiyle tarafımıza başvurmuştur. Aileden alınan anamnez bilgilerinde prenatal dönemde fetal hipokinezi ve preklamsi mevcut değildir. Hasta sezeryan seksiyon ile 3500 gr. olarak miadında doğmuştur. Hipoksik doğum öyküsü olmayan hastanın Doğum sonrası 5. dakika APGAR skoru 7-10 arasındadır. Motor gelişim basamakları incelendiğinde; baş boyun kontrolünü 4. ayda, destekli oturma'yı 4 yaşında yaptığı ifade edildi. Yürüme ve konuşma ise henüz mevcut değildir. Ayrıca 1 yaşına kadar anne sütü ile beslenmiştir. Hastanın özgeçmişinde daha önce bilateral gelişimsel kalça dispilazisi operasyonu geçirmiştir. Ayrıca 1 yaşında 3-5 saniyelik, günde 3-4 defa ailenin fark ettiği, jeneralize tonik epilepsi nöbetleri geçirmeye başlamış.

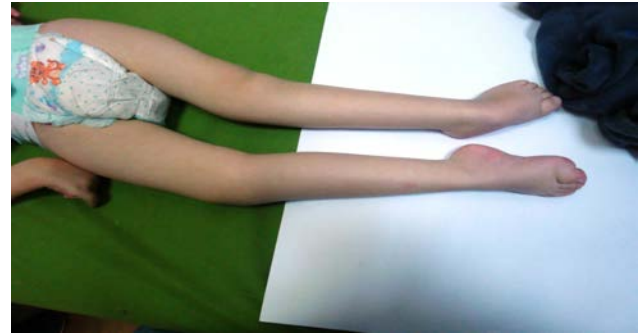
Hastanın soygeçmişinde anne ve baba arasında akrabalık mevcut olmadığı görülmüştür. Fakat anne ile baba aynı köydendir. Ailede hastamıza benzer fenotip'te vaka mevcut değildir. Annenin bir tanesi 6. gebelik haftası, diğeri ise 8. gebelik haftası olmak üzere 2 tane abortus öyküsü mevcuttur. Hastanın yapılan fizik muayanesinde vücut ağırlığı 12, 2kg. (50-75 percentile), boyu 81 cm (25-50 percentile), baş çevresi 45 cm. (3-10 percentile) olarak bulunmuştur.

Hastanın sağ dirseği ve alt ekstremitelerinde kontraktür görülmüştür.

Ayaklarda bilateral pes cavus ve rocker bottom foot deformitesi saptanmıştır (**Resim 1, 2**).



Resim 1: TBCD geninde yeni bir mutasyon saptanan PEBAT sendromlu olgunun ayaklarında rocker bottom feet ve pes cavus görüntüsü



Resim 2: TBCD geninde yeni bir mutasyon saptanan PEBAT sendromlu olgunun ayaklarında rocker bottom feet ve pes cavus görüntüsü

Yapılan dismorfolojik muyanede brakisefali, düz oksiput, malar düzleşme, epikantus inversus, hipertelorizm, derin yerleşimli gözler, seyrek kaş yapısı, belirgin kirpikler, serpinginous antihelix kökü, az gelişmiş antitragus, düşük yerleşimli kulaklar, crus helix sonlanmasında genişleme, belirgin crus helix, aşırı katlanmış helix, underdeveloped tragus, düşük yerleşimli columella, deprese burun köprüsü, dar burun köprüsü, filtrumda midline sinus, siğ filtrum, u-şeklide üst dudak vermilionu saptanmıştır (**Resim 3**).



Resim 3: TBCD geninde yeni bir mutasyon saptanan PEBAT sendromlu olgunun yüz dismorfolojik özellikleri

Dış merkezde yapılan tandem mass spektrometresinde tüm değerleri normal sınırlar içerisinde görülmüştür. MR incelemesinde ise bifrontotemporal atrofi, yaşa göre myelinizasyonda gerilik ve ince korpus kallozum görülmüştür. Ekokardiyograsinde ise herhangi bir anomali görülmemiştir, normal ekokardiyografi olarak değerlendirilmiştir. Hastanın karyotip sonucu 46,XY olarak raporlanmıştır. Frajl X için FMR1 gen analizi yapılmış fakat söz konusu gende tekrar sayısında artış saptanmamıştır.

Prader-Willi / Angelman için yapılan FISH analizinde delesyon saptanmamıştır. Sonrasında yapılan mikroarray testinde ise herhangi bir delesyon veya duplikasyon saptanmamıştır. Bunun üzerine yapılan tüm ekzom dizilime analizinde TBCD geninde homozigot [c.230A>G (p.Hi-577Arg) (p.H77R)] mutasyonu saptandı.

Söz konusu gendeki mutasyon "Encephalopathy, progressive, early-onset, with brain atrophy and thin corpus callosum" (PEBAT) sendromuna sebep olmaktadır. Söz konusu mutasyon daha önce bildirilmemiş, yeni bir mutasyon olmakla birlikte, yapılan in silico analizlerde (mutation tester, polyphen, shift) kesin patolojik bir mutasyon olarak ifade edilmiştir.

TARTIŞMA

Mikrotübül dinamiği, nöronal hücresel fonksiyonların bir gelişimi aşamasında önemli bir rol oynar. Bu nedenle tübülün gen ailesindeki ve tübülün ilişkili proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar beyin'de kortikal anomalilere ve nörogelişimsel / nörodejeneratif bozukluklara neden olmaktadır. TBCD geninden ekprese olan TBCD proteini tubulin heterodimerin yapım ve

yıkımında görev alan önemli bir proteindir (4). 2016 yılında Miyake ve ark. yaptığı çalışmada TBCD geninde mutasyon saptanan ve PEBAT sendromu tanısı koyulan 4 ailede 8 birey incelenmiştir. Saptanan mutasyonlar bizim hastamızda bulduğumuz mutasyonla aynı değildir.

Hastaların 2 tanesinde prenatal dönemde polihidroamniyoz saptamışlarken 6 tanesinde normal bir prenatal periyod saptamışlardır. Bizim hastamızda da prenatal dönemde polihidroamniyoz saptanmamıştır. Hastalığın klinik semptomlarının başlama zamanı ise 2 tanesi doğumdan hemen sonra, 2 tanesi ilk 1 ayda, 2 tanesi ilk 5 ayda, 1 tanesi ilk 9 ayda ve 1 tanesi ilk 11 ayda olduğu belirtilmiştir. Hastaların ilk hastalık semptomları incelendiğinde 2 tanesinde asfiksi, 3 tanesinde hipotoni, 1 tanesinde hareket azlığı, 1 tanesinde jeneralize epilepsi ve 1 tanesinde febril konvülzyon olarak saptamışlardır. Hastaların 2 tanesinde epilepsi mevcut değilken 6 tanesinde epilepsi mevcuttur (1 tanesi 4 aylıkken, 2 tanesi 6 aylıkken, 1 tanesi 1 yaşında, 1 tanesi 9 aylıkken ve 1 tanesi 11 aylıkken başlamıştır).

Hastaların hepsinde mikrosefali saptanmıştır (3). Bizim hastamızın ilk semptomlarının başlama zamanı 4. aydır. Hastamızın ilk hastalık semptomu hipotonidir ve 5 aylıkken başlayan epilepsi öyküsü mevcuttur. Hastanın baş çevresi sınırda mikrosefalidir. Edvardson ve ark.'nın 2016 yılında yapmış olduğu çalışmada farklı etnik kökenden 2 aile araştırılmıştır. 2 aileden 4 birey incelenmiştir. Hastalarda TBCD geninde bizim hastamızda saptanandan farklı noktalarda mutasyon saptanmıştır. Yapmış oldukları çalışmada hastaların gelişimlerinin duraklama zamanı 1 tanesinde 10 ay, 1 tanesinde 14 ay, 2 tanesinde 12 ay olarak saptanmıştır. 4 tanesinde de epilepsi görülmüştür. Beyin MR görüntülerinde hepsinde serebral atrofi saptanmıştır ve 3 tanesinde ince korpus kallozum görülmüştür (5). Bizim hastamızda da gelişimin duraklama zamanı yaklaşık 4 ay civarındadır. MR görüntüsünde ise serebral atrofi, myelinizasyonda gerilik ve ince korpus kallozum görülmüştür. Pode-Shakked ve ark. yapmış olduğu çalışmada TBCD geninde mutasyon saptanan ve PEBAT tanısı alan 5 hasta araştırılmıştır. Hastaların 2 tanesinin ebevyinde akraba evliliği mevcutken 3 tanesinde akraba evliliği mevcut değildir. 2 tanesin-

de optik atrofi mevcut değilken 3 tanesinde optik atrofi saptanmıştır (6). Bizim hastamız ın ebevyneri arasında akrabalık söz konusu değildir fakat anne-baba aynı köydenir. Hastada beklenen optik atrofi henüz görülmemiştir.

Sonuç olarak aynı gendeki mutasyonlar hastalarda farklı klinik fenotipler oluşturabilmektedir. Dolayısıyla her hastanın söz konusu mutasyondan etkilenimi farklıdır. Bu durum bize meşhur "Hastalık yoktur hasta vardır" sözünü bir kez daha teyit etmektedir. Bu yüzden hastalara yaklaşım detaylı ve bütüncül olmalıdır. Çünkü klinik, radyolojik ve laboratuvar ile hasta ne kadar iyi analiz edilirse yapılan genetik test sonucu karşılaşılan mutasyon çok daha iyi anlaşılır ve tanı koymak kolaylaşır.

KAYNAKLAR

1. Flex E, Niceta M, Cecchetti S, et al. Biallelic Mutations in TBCD, Encoding the Tubulin Folding Cofactor D, Perturb Microtubule Dynamics and Cause Early-Onset Encephalopathy. *Am J Hum Genet.* 2016;99(4):962-973.
2. Tischfield MA, Cederquist GY, Gupta ML Jr, et al. Phenotypic spectrum of the tubulin-related disorders and functional implications of disease-causing mutations. *Curr Opin Genet Dev.* 2011;21(3):286-94.
3. Miyake N, Fukai R, Ohba C et al. Biallelic TBCD Mutations Cause Early-Onset Neurodegenerative Encephalopathy. *Am J Hum Genet.* 2016;99(4):950-961.
4. Ikeda T, Nakahara A, Nagano R, et al. TBCD may be a causal gene in progressive neurodegenerative encephalopathy with atypical infantile spinal muscular atrophy. *J Hum Genet.* 2017;62(4):473-480.
5. Edvardson S, Tian G, Cullen H, et al. Infantile neurodegenerative disorder associated with mutations in TBCD, an essential gene in the tubulin heterodimer assembly pathway. *Hum Mol Genet.* 2016;25(21):4635-4648.
6. Pode-Shakked B, Barash H, Ziv L, et al. Microcephaly, intractable seizures and developmental delay caused by biallelic variants in TBCD: further delineation of a new chaperone-mediated tubulinopathy. *Clin Genet.* 2017;91(5):725-738.

DUDAK DAMAK YARIKLARINA MOLEKÜLER YAKLAŞIM

MOLECULAR APPROACH TO CLEFT LIP AND PALATE

Deniz AŞLAR ÖNER¹, Hakkı TAŞTAN²

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

²Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü

ÖZET

Dudak damak yarıkları, dünya genelinde görülen en yaygın doğum anomalilerinden birisidir. Görülme sıklığı, etnik geçmiş, coğrafi köken ve sosyo-ekonomik duruma göre değişkenlik göstermektedir. Hamilelik sırasında annenin sigara içmesi, alkol tüketmesi, folik asit, B6 ve B12 vitaminlerince yetersiz beslenmesi gibi çevresel faktörler ile beraber genetik faktörlerin etkileşimi, yarık dudak damak oluşumuna sebep olabilmektedir. Dudak damak yarıklarının genetik açıdan incelenmesi için birçok aday gen araştırılmıştır. *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, *TGFβ* ve *PVRL1* genleri dudak damak yarıklarının oluşumuna sebep olan önemli genlerdir. Yarık dudak ve damak oluşumunun erken teşhis edilememesi, embriyogenez sırasında dudak ve damak gelişimini düzenleyen gen ekspresyon kalıplarının ve etkili sinyal moleküllerinin etki mekanizmalarının yeterli bilinmemesinden kaynaklanmaktadır. Yarık dudak ve damak etiyojisine sebep olan faktörlerin belirlenmesi, yarık dudak damak oluşumunun önlenmesi ve gerekli tedbirlerin alınması açısından çok büyük önem taşımaktadır. Bu derlemede yarık dudak damak hastalığının genetik faktörler ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

ANAHTAR KELİMELEER: Yarık dudak-damak sendromu, Polimorfizm, Folik asit, MTHFR eksikliği

ABSTRACT

Cleft lip and palate is one of the most common birth anomalies world wide although its prevalence rate varies based on geographical origin, ethnic background, and socioeconomic status. The interaction of genetic factors and environmental factors such as maternal smoking, alcohol consumption, inadequate intake of folic acid, B6 and B12 vitamins during pregnancy can cause cleft lip and palate formation. Genetic studies on this disorder have investigated numerous candidate genes. *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, *TGFβ* and *PVRL1* genes are important genes that cause cleft lip and palate. The inability to detect cleft lip and palate formation early is probably due to lack of knowledge of the mechanisms of gene expression patterns and action of effective signaling molecules that regulate lip and palate development during embryogenesis. Determination of the factors causing the cleft lip and palate etiology is very important in terms of prevention of cleft lip and palate formation and taking necessary precautions. In this review, it is aimed to determine the relationship between cleft lip palate disease and genetic factors.

KEYWORDS: Cleft lip-palate syndrome, Polymorphism, Folic Acid, MTHFR deficiency

Geliş Tarihi / Received: 07.02.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 13.07.2020

Yazışma Adresi / Correspondence: Öğr.Gör.Dr.Deniz AŞLAR ÖNER

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

E-mail:denizaslar@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-9515-0073, 0000-0001-9540-2931

GİRİŞ

Dünyada görülme sıklığı 1000 doğumda 1 olarak kabul edilen dudak ve damak yarıkları en yaygın doğum anomalilerinden birisidir. Dudak damak yarıkları, çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucu oluşan multifaktoriyel bir hastalıktır (1).

Dudakdamakarıkları genel olarak, damakarığı ile beraber olan/olmayan dudak yarıkları (CL/P) ve izole damak yarıkları (CP) olarak iki gruba ayrılmaktadır. Aynı zamanda belirli anomalilerin varlığına dayandırılarak, sendromik ve sendromsuz yarıklar olarak sınıflandırılmaktadır (2).

Asya ve Amerikan kökenli populasyonlarda CL/P görülme sıklığı en yüksek prevalansa sahipken, Afrika kökenli populasyonlarda en düşük prevalansa sahiptir. Genel olarak populasyonlarda dudak damak yarıklı bireylerin cinsiyet oranının eşit olmadığı görülmüştür. Erkek bireylerin bayanlara göre etkilenme olasılığı 2 kat daha fazladır. İzole damak yarığının insidansı bayanlarda daha yüksektir (3).

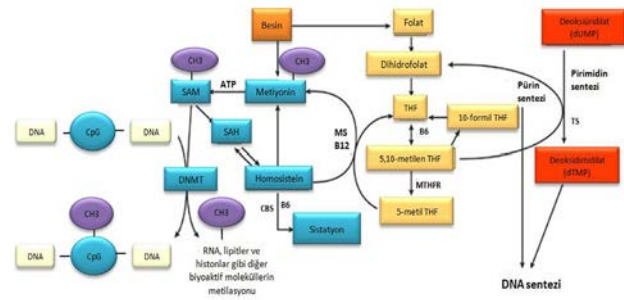
DUDAK VE DAMAK YARIKLARINA SEBEP OLAN ADAY GENLER

Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) Geni

MTHFR geni, 1. kromozomda lokalize 102-432 baz çifti uzunluğundaki 11 ekzondan ve 250 baz çifti ile 1,5 kilo baz uzunluğundaki intronlardan oluşur (4). *MTHFR* geni, 656 aminoasitten oluşan 5,10 metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) (EC.1.5.1.20) enzimini kodlar (5). MTHFR enzimi, hücreler için gerekli aktif folat formu (5-metil-tetrahidrofolat) sağlayan anahtar enzimdir (6). Folat, hücre metabolizması için gerekli olan en önemli substratlardan birisidir. DNA metilasyonu dâhil temel metilasyon reaksiyonlarında S-Adenozil metiyonin (SAM) ve metiyonin sentezi için gereklidir. DNA'nın timin, adenin ve guanin bazlarının sentezi için gerekli tek karbon ünitesini sağlamaktadır, aynı zamanda düzenleyici molekül olarak işlev görmektedir (7).

Folat döngüsünde yer alan MTHFR enzimi 5,10-metilen-tetrahidrofolatı 5-metil-tetrahidrofolata dönüştürür. 5-metil tetrahidrofolat tekrar tetrahidrofolata çevrilirken metiyonin sentaz (MS) enziminin katalizlediği bir reaksiyonla homosisteine bir metil grubunu ekleyerek me-

tiyonin sentezini gerçekleştirir. Metiyoninin kürt atomuna adenozin trifosfat (ATP)'tan bir adenozin grubunun bağlanmasıyla S-Adenozil metiyonin (SAM) molekülü oluşur. Metiyonin sentaz redüktaz enzimi, moleküllerin metilasyon reaksiyonlarından sorumlu olan SAM in metil grubunu vererek S-Adenozil homosistein (SAH)'e dönüşmesini sağlar. Dolayısıyla metil-kobalaminin yeniden oluşmasını katalizleyerek aktif halde MTR enziminin devamlılığının sağlanması açısından önemlidir (6, 8, 9) (**Şekil 1**). Homosistein irreversibil olarak, B6 vitamini varlığında sistatyonin B-sentaz enzimi ile sistatyonine çevrilir (10). Diğer bir remetilasyon reaksiyonu da karaciğerde ve nadiren böbrekte, vitaminleri kofaktör olarak kullanmayan betain homosistein metiltransferaz (BHMT) enzimi tarafından katalize edilen bir reaksiyonla gerçekleşir (11).



Şekil 1: Folat döngüsü (Lamprecht ve Lipkin, 2003'den değiştirilerek alınmıştır) (12)

MTHFR geninde en sık görülen değişimler C677T ve A1298C polimorfizmleridir. İtalya'da yapılan bir çalışmada, *MTHFR* geninde meydana gelen C677T polimorfizminden dolayı MTHFR aktivitesindeki azalmanın, embriyo için gerekli prenatal çevreyi etkilediği, dolayısıyla annenin rolünün yarık dudak damak oluşumunda önemli olduğu varsayımına varılmıştır. Aynı zamanda *MTHFR* geninin bir diğer polimorfizmi olan A1298C ile dudak damak yarıkları arasındaki ilişki de araştırılmıştır. Elde ettikleri sonuçlara göre, 677T polimorfizminde enzim aktivitesinin 1298C polimorfizmine göre daha etkili olduğunu ve bu polimorfizmin doğrudan yarık dudak damak oluşumuna etkisi olmadığını istatistiksel olarak göstermişlerdir (1).

MTHFR 677TT genotipi taşıyan annelerde, hamilelik öncesi yetersiz folat alımı, bebeklerinin CL/P olma riskini arttırmaktadır. Folat DNA metilasyonu için metil gruplarının oluşumunu

sağlar. Çünkü diyetle alınan metil grupları, folat ve metiyonin yollarıyla DNA'ya aktarılır. Düşük folat ya da metiyonin alımı sonucunda DNA metilasyonunda bozukluklar oluşur. Diyetteki bu yetersiz beslenme hipometilasyona yol açarak, gen ifadesinde bozukluğa neden olur. Böylece dudak ve damak oluşumunu sağlayan genlerin transkripsiyonunu değiştirebilir. Bu sebepten dolayı folik asit alımı hamile bayanlar için çok önemlidir.

Aynı zamanda B12 vitamini homosisteinin metiyonine dönüşümü için gerekli olduğundan, hamilelik öncesi B12 vitamin alımı da anneler için büyük önem taşımaktadır. B12 vitamini yeterli alınmadığında, homosisteinin metiyonine dönüşümü olamayacağından deoksiuridin monofosfatın (dUMP)-deoksitimidin monofosfata (dTMP) dönüşümü gerçekleşemeyecek ve DNA sentezi yapılamayacaktır. Dolayısıyla hamile bayanların beslenmesinde folik asitle birlikte B12 vitaminin yeterli miktarda alınması, sağlıklı bebeklere sahip olmaları açısından önemlidir.

Metiltetrahidrofolat Homosistein Metiltransferaz (MTR) Geni

MTR geni, 60-428 baz çifti uzunluğundaki 33 ekzondan ve 310 baz çifti ile 7,7 kilo baz uzunluğundaki intronlardan oluşur. Kromozomun 1q42.3-q43 bölgesinde lokalize olan *MTR* geni metiyonin sentaz enzimini (EC 2.1.1.13) kodlar.

Metiyonin sentaz enzimi, 140,5 kDa ağırlığında 1265 amino asitten oluşan büyük bir proteindir. Domainler arası bağlayıcı proteinlerle doğrusal şekilde düzenlenmiş dört işlevsel kısımdan oluşur. Üç metil transfer reaksiyonlarının her biri, farklı bir substrat bağlama bölgesi tarafından katalizlenir. N terminal kısmı (Hcy domaini), $(\text{Cys})_3\text{Zn}^{2+}$ kümesini kullanarak homosisteini aktifleştirir. İkinci kısım (folat domaini) metil transferi için metilentetrahidrofolatı aktive eder, üçüncü kısım kobalamine (B12) bağlanır. Dördüncü kısım olan C terminal, S-Adenozil metiyonine bağlanır (13).

Metionin sentaz enzimi homosisteinin metiyonine dönüştürülmesinde metiltetrahidrofolattan metil gruplarının homosisteine transferini yürütmektedir. Reaksiyonun gerçekleşmesi için kofaktör olarak kobalaminden (B12 vitamini) meydana gelen metil kobalamini kullanmakta-

dır. Homosisteinin metiyonine remetilasyonu ile 5-metil tetrahidrofolat (5-MTHF), DNA sentezi için gerekli olan 5,10-metilen-tetrahidrofolata (5, 10-MTHF) dönüşür. 5,10-MTHF, MTHFR enzimi ile 5-metiltetrahidrofolata dönüştürülerek aktif folat formunun oluşturulması sağlanır (8,9).

Memeli hücrelerinde metionin sentaz düzeyi folat ile ilişkili olduğundan, metiyonin yokluğunda hücrelerin büyümesi enzim aktivitesinin durumuna göre sınırlanmaktadır. Homosistein remetilasyonunda rol alan bu enzimlerin gen ve protein çalışmaları bu sebepten dolayı önem taşımaktadır.

Yapılan birçok araştırma, plazma homosistein seviyesinin *MTR* gen polimorfizmi ile ters orantılı bir ilişki içinde olduğunu göstermiştir ve değişimin "aktive edici bir polimorfizm" olduğuna dair kanıtlar sunmuştur. *MTR* A2756G polimorfizmi, *MTR* proteininin enzimatik aktivitesini artırarak ya da kofaktörü bağlama kabiliyetini geliştirerek enzim aktivitesini arttırmaktadır. *MTR* enzim aktivitesindeki artış, SAM sentezinin ve DNA metilasyonunun artması ile sonuçlanmaktadır (14).

Bezerra ve ark. dudak damak yarıklı hasta çocuklar ve anneleri ile kontrol çocuklar ve annelerinin dâhil edildiği bir çalışma yürütmüşlerdir. Folik asit konsantrasyonu, vitamin B12 konsantrasyonu, total plazma homosistein seviyesi ve hamilelik sırasında annenin alkol tüketim miktarına bakılarak yapılan çalışmada, folik asit konsantrasyonu hem dudak damak yarıklı çocuklarda hem de annelerinde kontrol gruba göre daha düşük seviyede saptanmıştır ($P < 0,001$). Hasta çocuk ve annelerinde düşük folik asit düzeyi dudak damak yarıkları riskinde artış ile değerlendirilmiştir. Vitamin B12 konsantrasyonu ve total plazma homosistein seviyeleri hasta ve kontrol gruplarıyla benzer bulunmuştur. Dudak damak yarıklı çocukların annelerinde hamilelik sırasında alkol tüketimi kontrollere göre yüksek bulunmuştur ve dudak damak yarıklı çocuk doğurma riski ile ilişkilendirilmiştir ($P < 0,001$) (15).

MTR gen polimorfizmi taşıyan dudak damak yarıklı hastalarda homosistein artışı S-adenozilhomosisteinin (SAH) de artmasına neden olabilmektedir. Artış gösteren SAH konsantrasyonu ile DNA hipometilasyonu arasındaki ilişki-

yi gösteren çalışmalar bulunmaktadır (16, 17). *MTR* gen polimorfizmi tespit edilen hastalarda DNA hipometilasyonu, kraniyofasiyal yapıların oluşumundan sorumlu genlerin ekspresyon düzeylerinin değişmesine neden olabilir. Üstelik artan DNA hipometilasyonunun gelişme üzerindeki olumsuz etkisi, kromozom kararsızlığın oluşması, transpoze edilebilir elementlerin yeniden aktifleştirilmesi ve damgalamanın kaybolmasının bir sonucu olabilir.

Metiltetrahidrofolat Homosistein Metiltransferaz Redüktaz (MTRR) Geni

MTRR geni, 43-380 baz çifti uzunluğundaki 15 ekzondan ve 108 baz çifti ile 4,8 kilo baz uzunluğundaki intronlardan oluşmaktadır. Kromozomun 5p15.2-15.3 bölgesinde lokalize olan *MTRR* geni metiyonin sentaz redüktaz enzimini kodlamaktadır (18).

725 amino asitten oluşan metiyonin sentaz redüktaz enzimi (EC 1.16.1.8), elektron transferazlarının ferredoksin-nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADP+) redüktaz (FNR) ailesinin bir üyesidir. Bir N-terminal NADPH / FAD bağlayıcı (FNR ile ilişkili) domain, bir bağlantı domaini ve bir C-terminal flavodoksin benzeri FMN- bağlama domaini içeren 80 kDa'luk bir proteindir (19).

Metabolizmada MTR ve MTRR enzimlerinin rolü çok yönlüdür. Homosisteinin yeniden oluşmasını, tetrahidrofolatın salınmasını ve methiyoninin oluşumunu sağlamaktadırlar. Bu enzimlerin aktivitesinin azalması homosistein seviyesinin yüksekliğine sebep olmaktadır. Bu durum hücre döngüsünde, DNA sentezinde ve proteinlerin yapımında bozukluklara yol açarak tetrahidrofolat seviyesinde azalmalara neden olmaktadır.

Yapılan çalışmalarla MTRR A66G gen polimorfizmi (66G) allel frekansı farklı popülasyonlarda rapor edilmiştir. İtalya'da 0,52, Avrupa'da 0,55, Fransa'da 0,57, Polonya'da 0,59, Ukrayna'da 0,62, Rusya'da 0,64, İsrail'de 0,42, Güney Afrika'da 0,12, Brezilya'da 0,07, Meksika'da 0,21 olarak bildirilmiştir (20, 21).

Allel frekanslarındaki bu farklılık, popülasyonun bu allel frekansların değiştirilmesine olanak sağlayan bazı faktörlere duyarlı olmasından kaynaklanmaktadır. Yabanıl tip allellerin

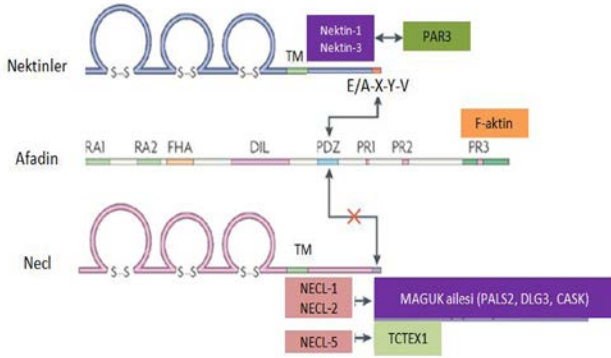
belirlenmesiyle ilgili tartışmalar ve araştırmalar devam etmektedir. Bazı araştırmacılar 66G allelinin yabanıl tip allel olabileceğini ileri sürmektedirler.

Bunun yanında, özellikle B12 eksikliği ve aktif folat eksikliği, kan plazmasında hiperhomosisteinemi ve embriyogenezin kritik aşamasında yarı dudak damak oluşumunu kolaylaştırabilir. 1997 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde uygulamaya giren, zenginleştirilmiş tahıl ürünleri ile beslenme sayesinde folat eksikliği %92, hiperhomosisteinemi %48 oranında azalmıştır. Dolayısıyla popülasyonların beslenme şekilleri düzeldiğinde, düşük folat ve B12 vitamini hiperhomosisteinemi için en önemli bir faktör olmayı bırakabilir (22).

Poliovirüs İlişkili Reseptör 1 (PVRL1) Geni

PVRL1 geni, 152-610 baz çifti uzunluğundaki 6 ekzondan ve 557 baz çifti ile 49 kilo baz uzunluğundaki intronlardan oluşmaktadır. Kromozomun 11q23.3 bölgesinde lokalize olan *PVRL1* geni Nektin-1'i kodlamaktadır (23). Nektin-1, 57 kDa ağırlığında 517 amino asitten oluşan bir proteindir. Her nektin üyesi önce homofilik cis-dimer, daha sonra immunoglobulin domainleri aracılığıyla homofilik veya heterofilik trans-dimerleri (trans-etkileşimler) oluşturmaktadırlar. Heterofilik trans-etkileşimler homofilik trans-etkileşimlere göre daha güçlüdürler.

Nektinler sadece nektinlerle değil nektin benzeri (Necl) diğer moleküllerle de etkileşime girmektedirler. Nektin benzeri moleküller Necl-1, Necl-2, Necl-3, Necl-4 ve Necl-5 olmak üzere beş üyeden oluşmaktadır. Nektin benzeri (Necl) moleküller nektinlere benzerler ancak doğrudan afadine bağlanamazlar (24). Nektinler ve nektin benzeri moleküller üç lg-benzeri alan içeren bir ekstrasellüler bölge, tek bir transmembran segment ve sitoplazmik bir kuyruğa sahiptirler. Nektin ailesi adaptör protein afadini etkileyen C terminal bölgede, 4 amino asitin bulunduğu korunmuş bir motife sahiptir (Glu/Ala-X-Tyr-Val, E/A-X-Y-V; X herhangi bir amino asiti temsil etmektedir). Nektin ve afadinin doğrudan bağlanması nektinlerin C terminal bölgesi ile, Afadinin PDZ (postsynaptic density protein-95) domaini ile ve aktin hücre iskeletinin nektin bağlantıları aracılığıyla gerçekleşmektedir (**Şekil 2**).



Şekil 2: Nektinler, necl ve afadinin moleküler yapısı (Takai, Miyoshi, Ikeda ve Ogita, 2008'den değiştirilerek alınmıştır) (25).

Hücre çoğalması, farklılaşması, hareketi ve adezyonu çok hücreli organizmalarda temel hücrel süreçlerdir. Nektinler bu süreçte önemli rol oynayan moleküllerdir. Nektin-1 epiderminin farklılaşması için gereklidir. Aynı zamanda sıkı bağlantı komplekslerinin ve adherens komplekslerinin oluşumu için desmozomların oluşumunu düzenlemektedirler.

PVRL1 geni ile dudak damak yarıkları arasındaki ilişki ilk olarak Suzuki ve arkadaşları (2000) tarafından ortaya koyulmuştur. Suzuki ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Margarita Adası (Venezüela), İsrail ve Brezilya'lı yarık dudak/damak ektodermal displazi sendromlu (CLPED1) ailelerinde *PVRL1* gen değişimlerini (W185X) tespit etmişlerdir (26). Aynı gen varyantı daha sonra Kuzey Venezüela popülasyonunda sporadik, sendromsuz yarık dudak/damak ile de ilişkili bulunmuştur (27). Avila ve ark yapmış oldukları çalışmada, *PVRL1*'in V1 ve C1 ekstraselüler domainde bulunan varyantların epiteliyal adezyon olayları sırasında nektin moleküllerinin dimerleşmesine müdahale ederek *PVRL1* protein fonksiyonunu olumsuz yönde etkilediğini bildirmişlerdir (28).

Nektin, sitoplazmik kuyruk bağlama proteinleri olan afadin ve katenin vasıtasıyla E-kadherin kompleksiyle de ilişkilendirilmektedir. *PVRL1* gen mutasyonlarının proteinin hem alfa hem beta izoformlarını kestiği daha önce rapor edilmiştir (26). Bu bağlamda hücre içi domain kaybı, hücre-hücre adezyon sürecini harekete geçirmek için gerekli olan protein-protein etkileşimlerini bozarak yüzün morfogenezini etkilemektedir (28).

Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta (*TGFβ*) Geni

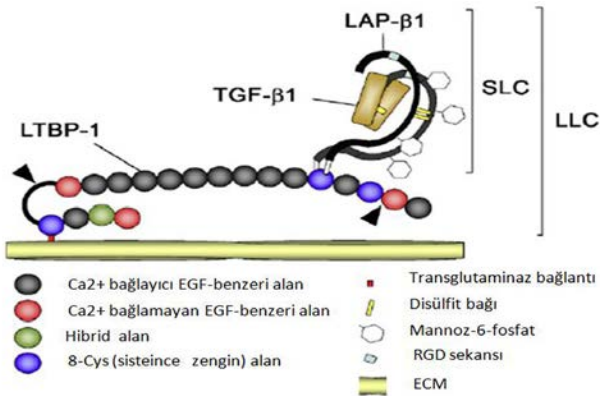
TGFβ ailesi palatogenesis sırasında hücre bölünmesi, farklılaşması, hücre göçü, ekstraselüler matriks oluşumu ve apoptoz gibi çeşitli biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde rol oynamaktadır (29).

TGFβ'nin üç izoformu vardır: *TGFβ1*, *TGFβ2* ve *TGFβ3*. Her izoform farklı bir gen tarafından kodlanmaktadır ve hem dokuya özgü hem de gelişimsel düzenlenme şeklinde eksprese edilmektedirler. *TGFβ1*, kromozomun 19q13.1 (kromozom 19: 41,301,587-41,353,911) bölgesinde lokalize olan transforme edici büyüme faktörü beta 1 geni tarafından kodlanmaktadır.

TGFβ izoformları büyük prekürsör proteinler olarak kodlanmaktadır. *TGFβ1* 390 amino asitlik, *TGFβ2* ve *TGFβ3* ise 412 amino asitlik polipeptid zincire sahiptir. Her biri hücreden salgılanması için gerekli olan 20-30 amino asitlik bir N-terminal sinyal peptidi, latens ilişkili peptid veya LAP olarak adlandırılan pro-bölgeye ve olgun *TGFβ* molekülünün oluşması için gerekli olan 112-114 amino asitlik bir C-terminal bölgeye sahiptir.

Salgılanma sırasında LAP, *TGFβ1*'in olgun bölgesi ile kovalent olmayan bağlarla ilişkili olarak kalır. LAP-1 uzaklaştırılmadıkça biyolojik olarak aktif olmayan latent *TGFβ1* olarak adlandırılır (30).

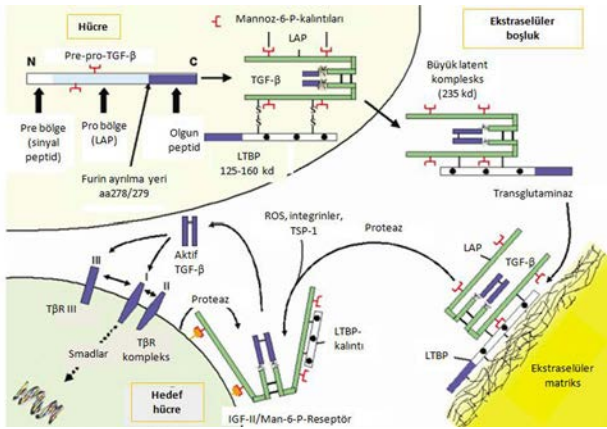
Pro-*TGFβ1* molekülü, olgun *TGFβ1*'i oluşturmak için bir endoproteaz olan furin tarafından kesilir. *TGFβ1*'e kovalent olmayan bağlarla bağlı olan olgun *TGFβ1* ve LAP ilişkisi küçük latent *TGFβ1* kompleksi (SLC) olarak adlandırılır. Bu ilişki yüksek affiniteli reseptörler ve diğer reseptörler tarafından *TGFβ1*'in tanınmasını engeller (SLC=*TGFβ1*+LAP-β). SLC'nin LAP kısımları, farklı *TGFβ* isoformları arasında sekans değişimleri gösterdiğinden dolayı, LAP-β1, LAP-β2 ve LAP-β3 olarak adlandırılırlar. Kemik hücre hattı gibi birkaç hücre tipi SLC formunda latent *TGFβ* üretir ve salgılar ancak hücre tiplerinin çoğu büyük latent kompleksin (LLC) bir parçası olarak, *TGFβ* salgılar (31). Latent *TGFβ1*'e bağlanan LTBP proteini ile SLC arasında kovalent disülfid bağları aracılığıyla LLC oluşturulur (**Şekil 3**).



Şekil 3: TGF β1'in büyük latent kompleks içinde salgılanması (Wipff ve Hinz, 2008'den değiştirilerek alınmıştır) (30)

Latent TGFβ1'e bağlanan protein ailesinin 4 izoformu vardır: LTBP-1, LTBP-2, LTBP-3 ve LTBP-4. LTBP'leri fibrilin benzeri ekstraselüler matriks (ECM) proteinlerinin süper ailesine aittir ve transglutaminasyon aşamasında fibrilin-1 ve vitronektin dâhil olmak üzere diğer ECM proteinlerine bağlanmaktadır. Bu özelliğinden dolayı LLC, ekstraselüler matrikste TGFβ deposu olarak görev yapmaktadır (31).

TGFβ sinyal yolağının aktive olması TGFβ ligandının reseptörlere bağlanması ile gerçekleşmektedir (Şekil 4).



Şekil 4: Ekstraselüler matriks ve TGFβ'nin sentezlenmesi (Gressner, Weiskirchen ve Gressner, 2007'den değiştirilerek alınmıştır) (32)

Reseptörleri aktive etmek için otokrin TGFβ molekülleri salgılanır. TGFβ homodimer sinyalleri transmembran serin/treonin kinaz reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirilir. Damak gelişimi sırasında önemli rol oynayan bu reseptörlerin üç tipi bulunur: TGFβ tip I (TβRI), TGFβ tip II (TβRII) ve TGFβ tip III (TβRIII). TβRI ve TβRII ligand varlığında homodimer olarak bulunan sinyal reseptörleridir. Sitoplazmik bir domaini bulunmayan TβRIII'ün fonksiyonu tam olarak bilinmemekle beraber TβRII'ye ligandın bağlanmasını kolay-

laştırdığı düşünülmektedir. TβRI ve TβRII yapısal olarak birbirine çok benzemektedir. Ancak, TβRII'ye göre TβRI daha kısa ekstraselüler domaine sahiptir ve C-terminal bölgesinde yüksek oranda korunmuş GC (glisin, serin) zengin bölge bulunmaktadır. TGFβ ligandının TβRII'ye bağlanması, kinaz aktivitesinin ortaya çıkmasını ve TβRI GC domaininde serin ve treonin amino asidinin fosforile olmasını sağlamaktadır. Tip I sinyal reseptörü aktif hale geldikten sonra sinyali hücre içi araçlar olan ve memelilerde 8 farklı üyesi olan Smad (Sma- ve Mad ile ilişkili protein) ailesine iletmektedir (29).

Yapısal ve fonksiyonel özelliklerine göre SMAD'lar 3 ayrı alt gruba ayrılırlar:

1. Reseptör ile regüle edilen SMAD'lar (R-SMAD'lar); TGFβ ailesi reseptör kinazlarının direkt substratlarıdır (SMAD 1, 2, 3, 5 ve 8).
2. Ortak-mediatör SMAD'lar (Co-SMAD'lar); R-Smad'larla birleşerek sinyal iletimine katılan SMAD'lardır (SMAD 4).
3. İnhibitör SMAD'lar (ISMAD'lar); R-SMAD ve Co-SMAD gruplarının sinyal fonksiyonunu inhibe eden antagonist SMAD'lardır (SMAD 6 ve SMAD 7).

TGFβ sinyalizasyonunun gerçekleşmesi için nükleusta Smad2/Smad3-Smad4 kompleksinin oluşması gereklidir. Nükleoporinler aracılığıyla bu kompleksin geçişi gerçekleştikten sonra Smad2/Smad3-Smad4 kompleksi yaklaşık 300'e yakın genin promotor bölgesine bağlanmakta ve transkripsiyonun regülasyonu gerçekleştirilmektedir (33, 34).

TGFβ1 ve TGFβ3'ün yarık dudak damak oluşumu ile ilişkisini ilk kez Bodo ve ark. 1999 yılında yaptıkları çalışmada göstermişlerdir. Aynı zamanda CL/P fibroblastların TGFβ1 transkripsiyonunda paralel bir azalma ile daha az aktif TGFβ1 ürettiklerini rapor etmişlerdir (35).

TGFβ1 izoformlarının sinyalleşmesi palatal rafaların füzyonunu hızlandırmada önemli bir role sahiptir (36). TGFβ1 gen polimorfizmlerinin, sinyal peptid sekansında bulunduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Sinyal sekansı, yeni sentezlenen proteinin endoplazmik retikulum membranlarından dışa aktarılmasına izin verir. Sinyal pep-

tidleri çok çeşitli sekanslara sahip olmalarına rağmen bir bütün olarak işlev sergilerler ve üç bölgeden oluşurlar: pozitif yüklü N-terminal bölgesi, merkezi hidrofobik çekirdek ve polar C-terminal bölgesi (37). Sinyal peptid sekansında bulunan bu polimorfizmler, sinyal peptidinin işlevini ve sentezlenen TGFβ1 proteinin sekresyonunu etkilemektedirler (38).

Bugüne kadar yapılan genetik çalışmalarda ön plana çıkan aday genler arasında interferon düzenleyici faktör 6 (*IRF6*) geni de yer almaktadır. Kromozomun 1q32.3-q41 bölgesinde lokalize olan interferon düzenleyici faktör 6 geni viral enfeksiyondan sonra interferon alfa ve betanın ekspresyonunu düzenleyen dokuz transkripsiyon faktörü ailesinden birisidir. Yapılan araştırmalarda sadece *IRF6* geninin kraniofasiyal gelişme ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (39). Aynı zamanda TGFβ sinyali yolağında, çoğalma ve farklılaşma arasındaki dengeyi kontrol ettiği gösterilmiştir (40).

IRF6 geni ile dudak damak yarığı arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla farklı popülasyonlarda araştırmalar yapılmıştır. Asya, Avrupa ve Güney Amerika kökenli 10 popülasyonda 8003 bireyin dâhil edildiği bir araştırmada, V274I değişiminin p değeri <10⁻⁹ olarak tespit edilmiş ve dudak damak yarıkları ile ilişkili olduğu bulunmuştur (41).

IRF6 geni sadece sendromsuz dudak damak yarığının oluşumunda değil, aynı zamanda sendromik dudak damak yarığının oluşumunda da etkin olan faktörlerden birisidir. *IRF6* geninde meydana gelen patojenik mutasyonların 2 allelik duruma neden olduğu gösterilmiştir: Van der Woude Sendromu (VWS) ve Popliteal Pterijum Sendromu (PPS) (42). Van der Woude Sendromu (OMIM 119300), *IRF6* genindeki hem DNA bağlama domaininde hem de protein bağlama domaininde meydana gelen missense mutasyonların sebep olduğu otozomal dominant bir bozukluktur. Diş eksikliği ve alt dudaklarda pit oluşumu ile beraber seyreden ve yarık dudak damak ile birliktelik gösteren en sık rastlanılan sendromlardan birisidir (43). Popliteal Pterijum Sendromu (OMIM 119500), Van der Woude Sendromunun karakteristik özelliklerine ek olarak popliteal, pterijum, sindaktili ve anormal dış genital bölge gibi anomalilere sahip bir konje-

nital anomalidir. Sendromda görülen missense mutasyonların büyük çoğunluğunun, DNA bağlama alanında ortaya çıktığı bildirilmiştir (44).

Dudak ve damak yarıklarının moleküler temeli halen tam olarak anlaşılabilmiş olmamakla birlikte, çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucu oluşan multifaktöriyel bir hastalık olduğu bilinmektedir. Dudak damak yarıklarının genetik açıdan incelenmesi için birçok aday gen araştırılmıştır ve çalışmanın yapıldığı popülasyonlara bağlı olarak farklı parametreler yayınlanmıştır (1, 45).

Dudak damak yarıklarıyla ilgili literatür araştırması yapıldığında Türkiye’de çok az sayıda istatistiksel çalışma yapıldığı görülmektedir. Yapılan çalışmalarda da dudak damak yarıklı hastaların genetik temellerine dayalı bilgilerin çok az nitelikte olması dikkat çekmektedir. 1988 - 2005 yılları arasında Gazi Üniversitesi’nde Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı’nda gerçekleştirilen 17,259 doğumla ilişkili olarak, toplam malformasyon sıklığı, bu malformasyonların tipleri, izole ve kombine olarak görülme oranları, anne yaşına göre ve cinsiyete göre dağılımlarını belirlemek için bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada toplam 205 anomali tespit edilmiştir. Bu anomalilere göre, konjenital malformasyonlu fetüs doğma oranı %1,18 olarak bulunmuştur. Erkek çocuklarda herhangi bir konjenital malformasyon bulunma oranı %1,21 ve kızlarda %1,15 olarak saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda, yarık dudak %2,43, yarık damak ise %1,95 olarak rapor edilmiştir (46).

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde 2004 yılında yarık dudak ve damak hastalarında görülen ek malformasyonların ve sendromların saptanması amacıyla bir çalışma yapılmıştır.

Çalışmaya yarık dudak ve damak nedeniyle izlenen ve tedavi edilen 1229 hasta katılmıştır. Bu hastaların 793’ünde (%64,4) hem dudak hem damak yarığı, 436’sında ise (%35,6) izole damak yarığı olduğu görülmüştür. Hem dudak hem damak yarığı olan 793 hastanın 91’inde (%11,4), izole damak yarığı olan 436 hastanın ise 60’ında (%13,7) ek malformasyon olduğu saptanmıştır.

En sık görülen malformasyonların başında da ekstrakranial iskelet sistemi malformasyonlarının olduğu sonucuna varılmıştır (47).

Semiç-Jusufagiç ve ark., Türk populasyonunda dudak ve damak yarıkları ile MTHFR (C677T ve A1298C) polimorfizmlerini araştırmak için, 56 vaka-aile üçlüsü üzerinde çalışmışlardır. 677 TT genotipi taşıyan annelerin dudak damak yarıklı çocuğa sahip olma riski sağlıklı kontrollere göre 3 kat artış göstermiştir (OR=3,14, P=0,03) (48).

Yarık dudak ve damak oluşumuna yol açan mutasyonların kesin olarak tespit edilememesi, embriyogenezde damak gelişimi sırasında gen ekspresyonunun düzenlenmesi ve sinyal moleküllerinin etki mekanizmalarının yeterli bilinmemesinden kaynaklanmaktadır. Moleküller düzeyde yapılacak olan çalışmalar, dudak damak gelişimi ile ilgili sinyal yollarının işleyiş mekanizmasının aydınlatılmasına ve dolayısıyla yarık dudak ve damak patogenezinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacaktır. Ayrıca hastalığın ortaya çıkmasında önemli çevresel faktörlerden olan B6, B12 vitamini ve folik asit düzeylerinin de tespit edilmesi hastalığın prognozu açısından daha fikir verici olabilir. Aynı zamanda yarık dudak ve damak etiolojisine katkıda bulunan faktörlerin belirlenmesi, yarık dudak damak oluşumunun önlenmesi ve gerekli tedbirlerin alınması açısından önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Pezzetti F, Martinelli M, Scapoli L, et al. Maternal MTHFR Variant Forms Increase the Risk in Offspring of Isolated Nonsyndromic Cleft Lip With or Without Cleft Palate. *Hum Mutat.* 2004; 24(1): 104-5.
2. Güvenç TN, Aksu M, Kocadereli I. The role of orthodontics in the treatment of cleft lip-palate patients. *Dental Journal of Dicle.* 2010; 11(1): 57-65.
3. Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, et al. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet.* 2011; 12(3): 167-78.
4. Goyette P, Pai A, Milos R, et al. Gene structure of human and mouse methylenetetrahydrofolate. *Mamm Genome.* 1998; 9(8): 652-6.
5. Goyette P, Sumner JS, Milos R, et al. Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification. *Nat Genet.* 1994; 7(2): 195-200.
6. Blanton SH, Henry RR, Yuan Q, et al. Folate Pathway and Nonsyndromic Cleft Lip and Palate. *Birth Defects Res Part A.* 2011; 91(1): 50-60.
7. Bhaskara LV, Murthy J, Venkatesh Babu G. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism and orofacial clefts. *Arch Oral Biol.* 2011; 56: 723-37.
8. Vaughn JD, Bailey LB, Shelnett KP, et al. Methionine synthase reductase 66A->G polymorphism is associated with increased plasma homocysteine concentration when combined with the homozygous methylenetetrahydrofolate reductase 677C->T variant. *J Nutr.* 2004; 134(11): 2985-90.
9. Barbosa PR, Stabler SP, Machado AL, et al. Association between decreased vitamin levels and MTHFR, MTR and MTRR gene polymorphisms as determinants for elevated total homocysteine concentrations in pregnant women. *Eur J Clin Nutr.* 2008; 62: 1010-21.
10. Refsum H. Folate, vitamin B12 and homocysteine in relation to birth defects and pregnancy outcome. *Br J Nutr.* 2001; 85(2): 109-13.
11. Dikmen M. Molecular Biology of Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Enzyme and Its Association with Diseases. *Kocatepe Medical Journal.* 2004; 5: 9- 16.
12. Lamprecht SA, Lipkin M. Chemoprevention of colon cancer by calcium, vitamin D and folate: molecular mechanisms. *Nat Rev Cancer.* 2003; 3(8): 601-14.
13. Evans JC, Huddler DP, Hilgers MT, et al. Structures of the N-terminal modules imply large domain motions during catalysis by methionine synthase. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101(11): 3729-36.
14. Yi P, Melnyk S, Pogribna M, Pogribny IP, et al. Increase in plasma homocysteine associated with parallel increases in plasma S-adenosylhomocysteine and lymphocyte DNA hypomethylation. *The Journal of Biological Chemistry.* 2000; 275(38), 29318-23.
15. Bezerra JF, Oliveira GH, Soares CD, et al. Genetic and non-genetic factors that increase the risk of non-syndromic cleft lip and/or palate development. *Oral Dis.* 2015; 21(3): 393-9.
16. Weiner AS, Boyarskikh UA, Voronina EN, Mishukova OV, Filipenko ML. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and methionine synthase A2756G polymorphisms influence on leukocyte genomic DNA methylation level. *Gene.* 2014;533(1):168-72.
17. James SJ, Melnyk S, Pogribna M, et al. Elevation in S-adenosylhomocysteine and DNA hypomethylation: potential epigenetic mechanism for homocysteine-related pathology. *J Nutr.* 2002; 132(8): 2361-6.
18. Leclerc D, Wilson A, Dumas R, et al. Cloning and mapping of a cDNA for methionine synthase reductase, a flavoprotein defective in patients with homocystinuria. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998; 95: 3059-64.
19. Wolthers KR, Scrutton NS. Protein interactions in the human methionine synthase-methionine synthase reductase complex and implications for the mechanism of enzyme reactivation. *Biochemistry.* 2007; 46(23): 6696-709.
20. Chorna LB, Akopyan HR, Makukh HV, Fedoryk IM. Allelic polymorphisms in the MTHFR, MTR and MTRR genes in patients with cleft lip and/or palate and their mothers. *Cytology and Genetics.* 2011; 45(3):177-81.

- 21.** Brandalize AP, Bandinelli E, Borba JB, et al. Polymorphisms in genes MTHFR, MTR and MTRR are not risk factors for cleft lip/palate in South Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2007; 40(6): 787-91.
- 22.** Gaughan DJ, Kluijtmans LA, Barbaux S, et al. The methionine synthase reductase (MTRR) A66G polymorphism is a novel genetic determinant of plasma homocysteine concentrations. *Atherosclerosis.* 2001; 157(2): 451-6.
- 23.** Cheng HQ, Huang EM, Xu MY, et al. PVRL1 as a Candidate Gene for Nonsyndromic Cleft Lip With or Without Cleft Palate: No Evidence for the Involvement of Common or Rare Variants in Southern Han Chinese Patients. *DNA Cell Biol.* 2012;31(7): 1321-7.
- 24.** Sakisaka T, Ikeda W, Ogita H, et al. The roles of nectins in cell adhesions: cooperation with other cell adhesion molecules and growth factor receptors. *Curr Opin Cell Biol.* 2007;19(5): 593-602.
- 25.** Takai Y, Miyoshi J, Ikeda W, et al. Nectins and nectin-like molecules: roles in contact inhibition of cell movement and proliferation. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008; 9(8): 603-15.
- 26.** Suzuki K, Hu D, Bustos T, et al. Mutations of PVRL1, encoding a cell-cell adhesion molecule/herpesvirus receptor, in cleft lip/palate-ectodermal dysplasia. *Nat Genet.* 2000;25(4): 427-30.
- 27.** Sözen MA, Suzuki K, Tolarova MM, Bustos T, Fernandez Iglesias JE, Spritz RA. Mutation of PVRL1 is associated with sporadic, non-syndromic cleft lip/palate in northern Venezuela. *Nat Genet.* 2001; 2:141-2.
- 28.** Avila JR, Jezewski PA, Vieira AR, et al. PVRL1 variants contribute to non-syndromic cleft lip and palate in multiple populations. *Am J Med Genet A.* 2006;140(23): 2562-70.
- 29.** Nawshad A, LaGamba D, Hay ED. Transforming growth factor beta (TGFbeta) signalling in palatal growth, apoptosis and epithelial mesenchymal transformation (EMT). *Arch Oral Biol.* 2004;49(9): 675-89.
- 30.** Khalil N, Parekh TV, O'Connor R, et al. Regulation of the effects of TGF-beta 1 by activation of latent TGF-beta 1 and differential expression of TGF-beta receptors (T beta R-I and T beta R-II) in idiopathic pulmonary fibrosis. *BMJ Thorax.* 2001; 56(12): 907-15.
- 31.** Wipff PJ, Hinz B. Integrins and the activation of latent transforming growth factor beta1 - an intimate relationship. *Eur J Cell Biol.* 2008; 87(8-9): 601-15.
- 32.** Gressner OA, Weiskirchen R, Gressner AM. Evolving concepts of liver fibrogenesis provide new diagnostic and therapeutic options. *Comp Hepatol.* 2007; 6: 7.
- 33.** Barutcuoglu M, Umur AS, Vatansever HS, et al. TGF-βs and Smads activities at the site of failed neural tube in the human embryos. *Turkish Neurosurgery.* 2013;23(6): 693-9.
- 34.** Vural P. The Suppressing Role of Transforming Growth Factor- B in Cancer. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi.* 2010; 8(1): 35-42.
- 35.** Bodo M, Baroni T, Carinci F, et al. TGFbeta isoforms and decorin gene expression are modified in fibroblasts obtained from non-syndromic cleft lip and palate subjects. *J Dent Res.* 1999; 78(12): 1783-90.
- 36.** Bush JO, Jiang R. Palatogenesis: morphogenetic and molecular mechanisms of secondary palate development. *Development.* 2012; 139: 231-43.
- 37.** Cambien F, Ricard S, Troesch, A, et al. Polymorphisms of the transforming growth factor-beta 1 gene in relation to myocardial infarction and blood pressure. The Etude Cas-Témoign de l'Infarctus du Myocarde (ECTIM) Study. *Hypertension.* 1996; 28(5): 881-7.
- 38.** Dunning AM, Ellis PD, McBride S, et al. A transforming growth factorbeta1 signal peptide variant increases secretion in vitro and is associated with increased incidence of invasive breast cancer. *Cancer Res.* 2003; 63(10): 2610-15.
- 39.** Scapoli L, Palmieri A, Martinelli M, et al. Strong evidence of linkage disequilibrium between polymorphisms at the IRF6 locus and nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate, in an Italian population. *Am J Hum Genet.* 2005; 76(1): 180-3.
- 40.** Iwata J, Parada C, Chai Y. The mechanism of TGF-β signaling during palate development. *Oral Dis.* 2011; 17(8): 733-44.
- 41.** Zuccherro TM, Cooper ME, Maher BS, et al. Interferon regulatory factor 6 (IRF6) gene variants and the risk of isolated cleft lip or palate. *N Engl J Med.* 2004; 351(8): 769-80.
- 42.** Parada-Sanchez MT, Chu EY, Cox LL, et al. Disrupted IRF6-NME1/2 Complexes as a Cause of Cleft Lip/Palate. *J Dent Res.* 2017; 96(11): 1330-8.
- 43.** Kondo S, Schutte BC, Richardson RJ, et al. Mutations in IRF6 cause Van der Woude and popliteal pterygium syndromes. *Nat Genet.* 2002; 32(2): 285-9.
- 44.** Little HJ, Rorick NK, Su LI, et al. Missense mutations that cause Van der Woude syndrome and popliteal pterygium syndrome affect the DNA-binding and transcriptional activation functions of IRF6. *Hum Mol Genet.* 2009; 18(3): 535-45.
- 45.** Schutte BC, Murray JC. The many faces and factors of orofacial clefts. *Hum Mol Genet* 1999; 8(10): 1853-9.
- 46.** Biri A, Onan A, Kocrucuoğlu Ü, Tıraş B, Himmetoğlu Ö. Bir Üniversite Hastanesinde Konjenital Malformasyonların Görülme Sıklığı ve Dağılımı. *Perinatoloji Dergisi.* 2005; 13(2): 86-90.
- 47.** Tunçbilek G, Özgür F, Balcı S. 1229 yarık dudak ve damak hastasında görülen ek malformasyonlar ve sendromlar, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2004; 47(1): 172-6.
- 48.** Semiç-Jusufagiç A, Bircan R, Çelebiler Ö, et al. Association between C677T and A1298C MTHFR gene polymorphism and nonsyndromic orofacial clefts in the Turkish population: a case-parent study. *The Turkish Journal of Pediatrics.* 2012; 54(6): 617-25.