

e-ISSN:2146-409X



SAKARYA  
**TIP DERGİSİ**  
MEDICAL JOURNAL

Cilt / Vol: 12

Sayı / Issue: 2

Haziran / June: 2022



Dergimizin değerli okuyucuları,

Yeni bir sayımızla daha birlikteyiz. Pandeminin hızını kaybetmeye başladığı bu günlerde tüm yazar ve okuyucu ailemize keyifli okumalar ve iyi çalışmalar diliyorum.

Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER  
Editör

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

**BAŞ EDİTÖR**  
Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER

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

**BİYOİSTATİSTİK EDİTÖRÜ**  
Doç. Dr. Ünal ERKORKMAZ

**İNGİLİZCE EDİTÖRÜ**  
Uzm. Dr. Mustafa Baran İNCİ

**KAPAK TASARIM DİZGİ**  
Öğr. Gör. Selçuk SELANİK

**SEKRETERYA**  
Arş. Gör. Mine KESKİN

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

**YAYINCI**  
Sakarya Üniversitesi  
Sakarya üniversitesi Esentepe Kampüsü 54187 / SAKARYA

## ULUSLARARASI BİLİMSEL DANIŞMA KURULU

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

**GENEL BİLGİLER**

Sakarya Tıp Dergisi, Acil Tıp, Adli Tıp, Aile Hekimliği, Algoloji, Anatomi, Anezezi ve Reanimasyon, Beyin ve Sinir Cerrahisi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Deri ve Zührevi Hastalıklar, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Fizyoloji, Genel Cerrahi, Göğüs Cerrahisi, Göğüs Hastalıkları, Göz Hastalıkları, Halk Sağlığı, Hava ve Uzay Hekimliği, Hematoloji, Histoloji ve Tıbbi Embriyoloji, İç Hastalıklar, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Kalp ve Damar Cerrahisi, Kardiyoloji, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları, Nöroloji, Nükleer Tıp, Ortopedi ve Travmatoloji, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi, Radyasyon Onkolojisi, Radyoloji, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Spor Hekimliği, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp, Tıbbi Biyokimya, Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji, Tıbbi Farmakoloji, Tıbbi Genetik, Tıbbi Mikrobiyoloji, Patoloji, Üroloji Anabilim Dallarına ve yukarıda adı geçen tüm bilim dallarının yaz dallarıyla ilgili olabilecek retrospektif, prospektif veya deneysel araştırma, derleme, olgu sunumu, editöryal yorum/tartışma, editöre mektup, cerrahi teknik, ayrı-ayrı tani, tıbbi kitap değerlendirmeleri, soru-cevaplar ve tip gündemini belirleyen güncel konuları yayımlayan, Ulusal ve Uluslararası tüm tıbbi kurum ve personele ulaşmayı hedefleyen bilimsel bir dergidir. 06/07/2019 tarihinden itibaren Diş Hekimliği, Beslenme ve Diyetetik, Sağlık Yönetimi Bilim Dallarından gönderilen çalışmalar koruyucu hekimlik konularını içlemek kaydıyla kabul edilecektir.

Dergi yılda dört sayı olarak Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında yayımlanmaktadır. Derginin resmi yayın dili Türkçe ve İngilizcedir. İngilizce yazım tercihi sebebdir. Dergi ile ilgili her türlü işlem ve başvuru <http://dergipark.gov.tr/smj> adresinden yapılabilir. Geçmiş sayılarda yayımlanan çalışmalara bu adresten ulaşılabilir.

**Bilimsel Politikalar ve Etik Sorumluluklar:** Yazıların bilimsel sorumluluğu yazarlara aittir. Tüm yazarların çalışmaya aktif olarak katılımı olması gereklidir. Gönderilen yazıların dergide yayınlanabilmesi için daha önce başka bir bilimsel yayının oranında yayınlanmadığına dair beyannameyi doldürmek zorundadır. Gönderilen yazı daha önce herhangi bir toplantıda sunulmuş ise; toplantı adı, tarihi ve düzenlendiği şehir belirtilmelidir. Klinik araştırmaların protokolü ilgili kurumun etik komitesi tarafından onaylanmış olmalıdır. İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarda, "Yöntem ve Gereçler" bölümünde çalışmanın ilgili komite tarafından onaylandığı veya çalışmanın Helsinki İlkeleri Deklerasyonuna ([www.wma.net/e/policy/b3.htm](http://www.wma.net/e/policy/b3.htm)) uyularak gerçekleştirildiğine dair bir cümle yer almalıdır. (Etik kurul tarih ve protokol numarası) Çalışmaya dahil edilen tüm insanların bilgilendirilmesi onam formunu imzaladığı metin içinde belirtilmelidir.

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

**Değerlendirme Süreci:**

Dergiyeye gönderilen yazıların değerlendirilmesi üç aşamada yapılmaktadır. Birinci aşamada makaleler dergi standartları açısından incelenir, yazım kurallarına uymayan makaleler reddedilir. Makale yazım kurallarına göre düzenlendikten sonra aynı isimle yeniden dergiye yüklenilir. İkinci aşamada makaleyi editör kurulu tarafından içerik ve yöntem açısından değerlendirilme süreci alınır. İlk iki aşamayı tamamlayan makaleler üçüncü aşamaya geçerek incelenmesi için haklemelere gönderilir.

Tüm yazılarda editöryel değerlendirme ve düzeltmeye başvuru; gerektiğinde, yazarlardan bazı sorulara yanıtlaması ve eksikleri tamamlaması istenebilir. Değerlendirme sonucu kabul, minor revizyon, major revizyon, yeniden yazılması gerektiği ya da ret kararı çıkarılır. Dergide yayınlanmasına karar verilen makale basım sürecine alınır; bu aşamada tüm bilgilerin doğruluğu için ayrıntılı kontrol ve denetimden geçirilir; yayın öncesi şekline getirilerek yazarların kontrolüne ve onayına sunulur.

**Yayın Hakkı:**

1976 Copyright Act'e göre, yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiyi yayımlayan kuruma aittir. Yazarlar, <http://dergipark.gov.tr/smj> internet adresinden ulaşacakları "Yayın Hakları Devir Formu"nu doldurup (slak kalemle ve slak imzalı olacak şekilde) yazılarca imzalanmış), DergiPark sistemi üzerinden göndermelidir.

- Olgu sunumu/serisi ve derleme dışındaki bilimsel çalışmalarda etik kurul onay belgesi sisteme yüklenmelidir.
- Veri toplama süreci Aralık 2010 tarihinden önce tamamlanmış çalışmalar kabul edilmeyecektir.
- Bilimsel çalışmalar, çalışmadaki yazarların isim ve soy isimleri (çalışmaya dahil olan tüm yazar isimleri yazılmalı) ile çalışma başlığındaki tüm kelimelerin (bağlaçlar hariç) sadece ilk harfleri büyük harf olacak şekilde DergiPark sisteminde yüklenmelidir.
- Yazarların aynı sayıda ilgisiz oldukları yazılarda bir çalışmaları yayımlanacaktır.
- SCI, SCIE, SCIF, ESCI veya A&HCI'de
- indekslenen dergilerde yayınlanmış çalışmalarında Sakarya Tıp Dergisi'nde yayınlanmış herhangi bir çalışmaya atıfta bulunan yazarların çalışmalarına öncelik verilecektir. (Çalışma bilgilerinin ve varsa linkinin Editöre Sunum Sayfası'nda belirtilmesi gerekmektedir ve hckerbicer@gmail.com adresine mail atılarak hatırlatma yapılmalıdır).
- Yazım dili İngilizce olan bilimsel çalışmaların veya yazım dili Türkçe olan çalışmaların İngilizce özetlerinin yazımında akademik düzleme hizmeti veren profesyonel kurum veya kuruluşlardan yardım alındığının belgelmesi durumunda bu çalışmalara öncelik verilecektir.

**Yazımın Hazırlanması**

- Derleme türündeki bilimsel çalışmalar için yazar sayısı üçü geçmemelidir.
- Olgusunumları için yazar sayısı altıyı geçmemelidir.
- Yazılar çift satır aralıklı ve 10 punto olarak, her sayfanın iki yanında ve alt ve üst kısmında 2.5 cm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Yazı stili Arial olmalıdır.
- Yazılar Microsoft Word formatında olmalıdır. (Tablolar dahil olacak şekilde)
- Kısıtlamalar, özet ve ana metinde kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmesi ve tüm metin boyunca o kısaltma kullanılmalıdır. Küçük harflerle yapılan kısaltmalarda getirilen eklere kelimenin okunuşu esas alınır: cm'yi, kg'dan, m'den, kr.un. Büyük harflerle yapılan kısaltmalarda getirilen eklere ise kısaltmanın son harfinin okunuşu esas alınır: BDT'ye, TDK'den, THY'de, TRT'den, TL'nin vb. Ancak kısaltması büyük harflerle yapıldığı hâlde bir kelime gibi okunan kısaltmalarda getirilen eklere kısaltmanın okunuşu esas alınır: ASELSAN'da, BOTAŞ'ın, NATO'dan, UNESCO'ya vb.
- Editöre sunum sayfası ayrı bir Word dosyası olarak gönderilmelidir. Editöre sunum sayfasında gönderilen çalışmanın kategorisi, eş zamanlı olarak başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu, daha önce başka bir dergide yayınlanmamış olduğu, varsa çalışmaya maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ile varsa bu kuruluşların yazarlarla olan ilişkileri belirtilmelidir.
- Kapak sayfası ayrı bir Word dosyası olarak gönderilmelidir. Kapak sayfasında başlık basit ve anlaşılır şekilde olmalıdır (Türkçe ve İngilizce). Başlık 60 karakterden daha uzun
- olduğu takdirde İngilizce ve Türkçe kısa başlık da kapak sayfasına eklenmelidir. Tüm yazarların adı, soyadı ve unvanları, ORCID numaraları, çalıştıkları kurumun adı ve şehri bu sayfada yer almalıdır. Bu sayfaya ayrıca "yazışmadın sorumlu" yazarın isim, açık adres, telefon ve e-posta bilgileri eklenmelidir.

**İstatistik Bilgi Notu**

- Kullanılan istatistiksel yöntem, orijinal veriyeye erişebilecek bilgili bir okuyucunun rapor edilen sonuçları onaylayabileceği bir ayrıntıda belirtilmelidir. İstatistiksel terimler, kısaltmalar ve semboller tanımlanmalıdır. Kullanılan bilgisayar programı, istatistiksel yöntemlere dair açıklama verilmelidir. Çalışma deseni ve istatistiksel yöntemlere dair kaynaklar mümkünse belirtilmelidir.
- Sonuçların sunumunda, özellikle ortalamaya ve yüzdelik verirken, ondalıklı hanelerin gösteriminde virgülden sonra sonra 2 hane kullanılmalıdır (112.2 yerine: 112,20 veya 112,21 gibi). P, t, Z değerleri istisnadır ve virgülden sonra 3 hane verilmelidir (p<0.05 yerine tam değer p=0.001). Tam sayı dışındaki gösterimlerde virgülden sonra iki hane, istatistiksel değerlerin (p,t,Z,F,Ki-Kare gibi) virgülden sonra üç hane değerlerinin sunulması, p değerlerinin sunumunda p<0.05 veya p>0.05 yerine test istatistiği ile birlikte tam p değerinin (bu değer binde birden küçük olması durumunda p<0.001 biçiminde) gösterilmesi gerekmektedir.

**Yazımın Bölümleri**

- Çalışmanın gönderildiği metin dosyasının içinde sırasıyla, Türkçe başlık, Türkçe özet, Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce başlık, İngilizce özet, İngilizce anahtar kelimeler, çalışmanın ana metni, kaynaklar, her sayfaya bir tablo olmak üzere tablolar ve son sayfada şekillerin (arab) alt yazıları şeklinde olmalıdır. Tablolar kaynaklardan sonra, her sayfaya bir tablo olmak üzere çalışmanın gönderildiği dosya içinde olmalı ancak çalışmaya ait şekil, grafik ve fotoğrafların her biri ayrı bir imaj dosyası (jpeg ya da gif) olarak gönderilmelidir.

**Araştırma Makalesi:**

**Öz (Abstract):** Türkçe ve İngilizce özetler çalışmanın başlığı ile birlikte verilmelidir. Özetler Amaç (Objective), Gereç ve Yöntemler (Materials and Methods), Bulgular (Results) ve Sonuç (Conclusion) bölümlerine ayrılmalı ve 250 sözcüğü geçmemelidir.

**Anahtar Kelimeler (Keywords):** Türkçe özetten sonra Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce özetten sonra İngilizce anahtar kelimeler belirtilmelidir.

**Giriş (Introduction):** Giriş bölümünün son paragrafında çalışmanın amacını bildiren bir cümle yer almalıdır.

**Gereç ve Yöntemler (Materials and Methods):** Araştırmanın tipi, etik hususlar (etik onayının alındığı kurum, tarih ve no), kullanılan istatistiksel analiz yöntemleri belirtilmelidir.

**Bulgular (Results) Tartışma (Discussion) Kaynaklar (References)**

Makalenin son sayfasında etik onayının alındığı kurum, tarih ve no ayrıca belirtilmelidir.

**Olgu Sunumu/Serisi:**

**Öz (Abstract):** Türkçe ve İngilizce özetler makalenin başlığı ile birlikte verilmelidir. Özetler tek paragrafık olmalıdır. (100-150 kelime olmalıdır.)

**Anahtar Kelimeler (Keywords):** Türkçe özetten sonra Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce özetten sonra İngilizce anahtar kelimeler belirtilmelidir.

**Giriş (Introduction)**

Olgu Sunumu (Case Report) Tartışma (Discussion) Kaynaklar (References)

\*Olgu sunumlarında, bilgilendirilmiş gönüllü olur/onam formunun imzalandığına dair bilgiye makalede yer verilmesi gereklidir.

**Derleme:**

**Öz (Abstract):** Derleme özetleri kısa ve tek paragrafık olmalıdır (ortalama 100-150 kelime; bölümsüz, Türkçe ve İngilizce)

**Anahtar Kelimeler (Keywords):** Türkçe özetten sonra Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce özetten sonra İngilizce anahtar kelimeler belirtilmelidir.

Giriş (Introduction) Konu İle İlgili Başlıklar Sonuç (Conclusion) Kaynaklar (References)

**Editöre Mektup:**

Mektuplar, kaynaklar hariç 500 kelimeyi geçmemelidir. Türkçe ve İngilizce özet gerek yoktur. Kaynak sayısı 5 ile sınırlanmamalıdır. Bir mektup en fazla 4 yazar tarafından yazılabilir. Editöre mektuplar hakem değerlendirme sürecine alınmaz, ancak editör tarafından gerekli durumlarda yazarlardan mektuba cevap vermeleri istenebilir.

**Anahtar Kelimeler**

- En az 3 en fazla 6 adet, Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır.
- Kelimeler birbirlerinden noktalı virgül (;) ile ayrılmalıdır.
- İngilizce anahtar kelimeler "Medical Subject Headings (MeSH)" e uygun olarak verilmelidir ([www.nlm.nih.gov/mesh/](http://www.nlm.nih.gov/mesh/) MBrowser.html).
- Türkçe anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri'ne uygun olarak verilmelidir ([www.bilimlerimeli.com](http://www.bilimlerimeli.com)).

**Kaynaklar**

- Yazarlar yalnızca doğrudan yararlandıkları kaynakları yazılarında gösterebilirler.
- Kaynaklar yazıda geliş sırasına göre yazılmalı ve metinde cümle sonunda noktalama işaretlerinden hemen sonra "Öst Simge" olarak belirtilmelidir.
- Çalışmada bulunan yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 6 isim yazılıp "et al" eklenmelidir.
- Kaynak yazıları için kullanılan format Index Medicus'ta belirtilen şekilde olmalıdır ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)).
- Kaynak listesinde yalnızca yayınlanmış ya da yayınlanmasa kabul edilmiş veya DOI numarası almış çalışmalar yer almamalıdır.
- Kaynak sayısının araştırmalarda 50 ve derlemelerde 100, olgu sunumlarında da 10 ile sınırlanması özen gösterilmelidir.
- Kaynakların dizilme şekli ve notlamalar aşağıdaki örneklerle uygun olmalıdır (Noktalama işaretlerine lütfen dikkat ediniz):

Makale için; Yazar(lar)ın soyad(lar) ve isim(ler)inin başharf(ler)(), makale ismi, dergi ismi, yıl, cilt, sayı, sayfa no'su belirtilmelidir.

Örnek: Dilek O, Yılmaz S, Degirmenci B, Ali Şahin D, Akbulut G, Dilek FH. The use of a vessel sealing system in thyroid surgery. Acta Chir Belg 2005;105:369-372.

Kitap için; Yazar(lar)ın soyad(lar) ve isim(ler)inin başharf(ler)(), bölüm başlığı, editörün(lerin) ismi, kitap ismi, kaçınıcı baslık olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfa lar belirtilmelidir.

Örnek:

- Yabancı dilde yayınlanan kitaplar için;
- Vissers RJ, Abu-Laban RB. Acute and Chronic Pancreatitis. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds.), Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 6 st ed. New York: McGraw-Hill Co; 2005. p.573-577.
- Türkçe kitaplar için; Gökçö Ö. Peptik ülser. Dilek ON, editör. Mide ve Duedonum.
- 1. Baskı. Ankara: Anıt Matbaası; 2001. s.265- 276.
- On-line yayınlar için format; DOI tek kabul edilebilir on-line referanstır.

**Şekil, Resim, Tablo ve Grafikler**

- Şekil, resim, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlemin sonunda belirtilmelidir.
- Şekil, resim, tablo ve grafiklerin açıklamaları ana metnin sonuna eklenmelidir.
- Tablolar her sayfaya bir tablo olmak üzere yazımın gönderildiği dosya içinde olmalı ancak yazıya ait şekil, grafik ve fotoğrafların her biri ayrı bir imaj dosyası (jpeg ya da gif) olarak gönderilmelidir.
- Kullanılan kısaltmalar şekil, resim, tablo ve grafiklerin altındaki açıklamada belirtilmelidir.
- Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir.
- Resimler/fotoğraflar renkli, ayrıntıları görülecek dercede kontrast ve net olmalıdır.

**Çıkar İlişkisi:** Yazarların herhangi bir çıkar dayalı bir ilişkisi varsa bu açıklanmalıdır.

**Teşekkür:** Bu bölümde yazar olarak ismi geçmeyen ancak teşekkür edilmesi gereken kişiler veya kurumlar yer almalıdır. Yayımlanmak Üzere Gönderilen Çalışmalar İçin Kontrol Listesi

Çalışmalar tam olmalı ve şunları kapsamalıdır:

- Tüm yazarlarca imzalanmış "Telif Hakkı Formu" (mavi kalemle ve slak imzalı olacak şekilde)
- Etik kurul onayının PDF veya JPEG formatındaki görüntüsü(Olgu sunumu- serisi ve derleme yazıları için gerekli değildir).
- Editöre Sunum Sayfası
- Kapak Sayfası
- Yazım Bölümleri
- Türkçe ve İngilizce başlık
- Öz (Türkçe ve İngilizce)
- Anahtar sözcükler (en az3 ve en fazla 6Türkçe ve İngilizce)
- Uygun bölümlere ayrılmış ana metin
- Çalışmanın yazıda geliş sırasına göre yazılmalı ve metinde cümle sonunda noktalama işaretlerinden hemen sonra "Öst Simge" olarak belirtilmelidir.
- Dergi yazı kurallarına uygun olarak hazırlanmış kaynaklar listesi
- Bütün şekil, tablo ve grafikler
- Çalışmadaki yazarların isim ve soy isimleri(çalışmaya dahil olan tüm yazar isimleri yazılmalı) ile çalışma başlığındaki tüm kelimelerin(bağlaçlar hariç) sadece ilk harfleri büyük harf olacak şekilde DergiPark sisteminde yüklenmelidir.

**Kontrol listesinde belirtilen koşulları sağlamayan çalışmalar için değerlendirme süreci başlatılmayacaktır.**



**General Information:**

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

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

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

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

**Scientific Policies and Ethics Responsibility:**

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

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

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

**Review Process:**

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

**Copyright Statement:**

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

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

**Statistical Note:**

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

**Article Sections:**

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

**Original Research Articles:**

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

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

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

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

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

**Results Discussion References**

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

**Case Report/Series Articles:**

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

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

**Introduction Case report Discussion References**

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

**Review Articles:**

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

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

**Introduction**

**Topic related titles Conclusion References**

**Letter to the Editor:**

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

**Keywords:**

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

**References:**

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

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

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

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

**Figures, Pictures, Tables and Graphics:**

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

**Conflict of Interest:**

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

**Acknowledgment:**

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

**Checklist for Submitted Articles:**

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

**DERGİ HAKEM HEYETİ**

Prof. Dr. Nermin GÜLER	Dr. Öğr. Üyesi Fatih TANRIVERDİ
Prof. Dr. Hülyam KURT	Dr. Öğr. Üyesi Aslıhan ÖZTÜRK EYİMAYA
Prof. Dr. Nureddin CENGİZ	Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem CERİT
Prof. Dr. Tuncer ÖZEKİNCİ	Dr. Öğr. Üyesi Şeyda Ferah ARSLAN
Doç. Dr. İhsan TURAN	Dr. Öğr. Üyesi Züleyha ŞİMŞEK YABAN
Doç. Dr. Selami GÜNAL	Dr. Öğr. Üyesi Barış GÜLHAN
Doç. Dr. Kazım ŞAHİN	Dr. Öğr. Üyesi Emine UYSAL
Doç. Dr. ORÇUN ALTUNÖREN	Dr. Öğr. Üyesi Bahattin ÖZKUL
Doç. Dr. Turgay UÇAK	Dr. Öğr. Üyesi Erhan BIYIKLI
Doç. Dr. Pınar ALTIAYLIK ÖZER	Dr. Öğr. üyesi Pelin TOROS
Doç. Dr. Çağla YİĞİTBAŞ	Dr. Öğr. Üyesi NECMİ EREN
Doç. Dr. Özkan IŞIK	Dr. Öğr. Üyesi İlkay ÇINAR
Doç. Dr. Emel OĞUZ-AKARSU	Doç. Dr. Hasan GÜÇER
Doç. Dr. Bekir Enes DEMİRYÜREK	Doç. Dr. Müjgan ÖZDEMİR ERDOĞAN
Doç. Dr. Murat BAKACAK	Dr. Öğr. Üyesi Derya Deniz KANAN
Doç. Dr. Mehmet Yaşar ÖZKARS	Dr. Öğr. Üyesi Tuba ÖZCAN METİN
Doç. Dr. Mehmet ESEN	Uzm. Dr. Muammer BOZKURT
Doç. Dr. Mustafa BOĞAN	
Doç. Dr. Harun ERDAL	
Doç. Dr. Nergiz EKMEK	
Doç. Dr. Pınar ARICAN	
Doç. Dr. Dilek ÇAVUŞOĞLU	
Doç. Dr. Vefa ÇAKMAK	
Doç. Dr. Onur TAYDAŞ	
Doç. Dr. Murat YÜCEL	

## İÇİNDEKİLER / CONTENTS

## ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLES (217-327)

- 217 **Antiepileptik İlaçların Epilepsili Çocukların D Vitamini Düzeylerine Etkisi**  
Effects of Antiepileptic Drugs on Vitamin D Levels in Children with Epilepsy  
Senem Ayça, Fidel Yavuzylmaz, Kamil Şahin, Murat Eleveli
- 223 **Şırnak İlinde Özofagogastroduodenoskopi ve Patoloji Sonuçlarının Retrospektif Değerlendirilmesi**  
Retrospective Evaluation of Esophagogastroduodenoscopy and Pathology Results in Şırnak  
Selma Demirbaş Yüceldi
- 230 **Factors Affecting Stereopsis in Patients with Refractive Accommodative Esotropia**  
Refraktif Akomodatif Ezotropyalı Hastalarda Stereopsisi Etkileyen Faktörler  
Burçin Çakır, Büşra Sönmezoglu, Nilgün Özkan Aksoy, Özlem Bursalı, Sedat Özmen, Erkan Çelik
- 236 **Prostat Kanserinin Saptanması ve Derecelendirilmesinde Voksel İçi Tutarsız Hareket (IVIM) Parametrelerinin Tanısal Değeri**  
Diagnostic Value of Intravoxel Incoherent Motion Parameters in Differentiating and Grading Prostate Cancer  
İbrahim Halil Sever, Furkan Ertürk Urfalı
- 245 **Ergenlerde Psikososyal Sorunlar ile İlişkili Risk Faktörleri**  
Risk Factors Related to Psychosocial Problems in Adolescents  
Ülfiye Çelikkalp, Aylin Yalçın İrmak
- 255 **Effectiveness of Clinical Scoring Systems in Duration of Hospital Stay, Transfusion Need and Prediction of Re-Bleeding in Patients Admitted to the Emergency Department for Upper Gastrointestinal System Bleeding**  
Acil Servise Üst Gastrointestinal Sistem Kanaması Nedeniyle Başvuran Hastalarda Klinik Skorlama Sistemlerinin Hastanede Kalış Süresi, Transfüzyon İhtiyacı ve Yeniden Kanama Öngörüsünde Etkinliğinin Araştırılması, Retrospektif Gözlemsel Çalışma  
Müge Çardak Hakbilen, Hüseyin Cahit Halhallı, Tuğçe Köksal Şimşek, Hakan Özerol, İlknur Tınmaz, Onur Karakayalı
- 263 **Cinsiyet ve Medeni Durum ile Stres Zemininde Oluşan Bazı Hastalıkların İlişkisi**  
Gender and The Relationship Between Marital Status and Some Stress-Based Diseases  
Elif Sarıca Darol, Alperen Karapınar
- 273 **Karbapenem Dirençli Klebsiella pneumoniae ve Escherichia coli İzolatlarında BD Phoenix CPO Yöntemi ile Karbapenem Üretimini Tespiti**  
Determination of Carbapenemase Production by BD Phoenix CPO Method in Karbapenem Resistant Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli Isolates  
Berrin Gergin Özkan, Nezahat Akpolat, Nida Özcan, Özge Alkan Bilik
- 283 **Health-Related Quality of Life of Women According to Kadınların Çalışma Durumlarına Göre Sağlıkla İlişkili Yaşam Kaliteleri**  
Aliye Bulut, Handan Özcan, Elif Satık
- 294 **Kolorektal Kanselerde Venöz İnvazyonun Elastik Lif Boyası Eşliğinde Yeniden Değerlendirilmesi**  
Reevaluation of Venous Invasion with Elastic Tissue Stain in Colorectal Cancers  
Ebru Akay, Serdal Sadet Özcan, Merve Doğan, Fatoş Tekelioğlu, Saliha Karagöz Eren, Hatice Karaman
- 301 **Tümör Doku Heterojenitesinin 2DE Proteomik Yaklaşımıyla Gösterilmesi**  
The Demonstration Of Tumor Heterogeneity Using 2DE Proteomic Approach  
Aylin Kanlı, Turgay Şimşek, Murat Kasap, Gürler Akpınar, Nuh Zafer Cantürk
- 315 **Pineal Cysts in Children with Precocious Puberty: Is It a Coincidental Finding?**  
Erken Puberte Tanılı Olgularda Saptanan Pineal Kistler: Tesadüfi Bir Bulgu mu?  
Saliha Ciraci, Recep Polat
- 322 **Benign Masses of Female Anterior Aginal Wall and Periarethral Tissues**  
Kadın Ön Vajina Duvar ve Periaretral Dokularının İyi Hüylü Kitleleri  
Osman Köse, Osman Köse, Yavuz Tarık Atik, Koray Gök, Mehmet Sühha Bostancı, Selçuk Özden
- 328 **Factors Affecting Success of the Reinsertion of Nephrostomy Catheters through the Original Tract**  
Nefrostomi Kateterlerinin Orijinal Yolak Kullanılarak Yeniden Yerleştirilmesinin Başarısını Etkileyen Faktörler  
Mustafa Gök, Oghuz Abdullayev, Mehmet Burak Çildağ

## OLGU SUNUMU / CASE REPORTS (335-348)

- 335 **Hemodiyaliz Hastasında Gelişen Ralstonia Picketti'nin Neden Olduğu Bakteriyemi; Olgu Sunusu Ralstonia Picketti Bakteriyemisi**  
Bacteremia Caused by Ralstonia Picketti in a Patient on Hemodialysis; Case Report Bacteremia Caused by Ralstonia Picketti  
Özlem Aydemir, Halise Yener, Musa Pınar, Alaa Adham
- 340 **Management of Traumatic Isolated Unilateral Oculomotor Nerve Palsy in the Emergency Department and Literature Review**  
Travmatik İzole Tek Taraflı Okulomotor Sinir Felcinin Acil Serviste Yönetimi ve Literatür Taraması  
Volkan Ülker, Sami Olkaç, Gökhan Necip Güner, Yusuf Yürümez
- 345 **Manuscript name: How We Treated a Kidney Transplant Recipient Who Was Receiving Sirolimus During the SARS-CoV-2 Pandemic? Primum Non Nocere**  
SARS-CoV-2 Salgını Sırasında Sirolimus Alan Böbrek Nakli Alıcısını Nasıl Tedavi Ettik? İlk Önce Zarar Verme  
Hamad Dheir, Savas Sipahi, Yasemin Gunduz, Didar Senocak, Ahmed Bilal Genc, Oguz Karabay



DERLEME / REVIEW (349-374)

349 **Primer İmmün Yetmezlik Hastalıklarında Cilt Bulguları**  
Skin Manifestations in Primary Immunodeficiency Diseases  
Öner Özdemir

355 **COVID-19 ve Cerrahi Bakım**  
COVID-19 and Surgical Care  
Dilek Aygün, Aysel Gül

367 **Palatogenesis: The Role of Sonic Hedgehog Signaling in the Secondary Palate Development**  
Palatogenez: Sekonder Damak Gelişiminde Sonic Hedgehog Sinyalinin Rolü  
Reem AL-Towaitee, Elvan Şahin

EDİTÖRE MEKTUP / LETTER TO THE EDITOR (375-377)

375 **Adolesan Çocukta Pfizer-BioNTech Aşısı Sonrası Akut Ürtiker**  
Acute Urticaria After Pfizer-BioNTech Vaccine in Adolescent Child  
Ümmügülsüm Dikici, Öner Özdemir

# Antiepileptik İlaçların Epilepsili Çocukların D Vitamini Düzeylerine Etkisi

## Effects of Antiepileptic Drugs on Vitamin D Levels in Children with Epilepsy

Senem Ayça<sup>1</sup>, Fidel Yavuzylmaz<sup>2</sup>, Kamil Şahin<sup>2</sup>, Murat Elevli<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hastalıkları Kliniği, Pediatrik Nöroloji, Sultangazi/Türkiye

<sup>2</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hastalıkları Kliniği, Sultangazi/Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

**Kamil Şahin**

Uğur Mumcu, Belediye Sokak No:7, 34265 Sultangazi/İstanbul

T: +90 532 405 97 06 E-mail : drkamil\_sahin@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 17.03.2022 Kabul Tarihi / Accepte: 26.05.2022

Orcid :

Senem Ayça <https://orcid.org/0000-0001-7486-9655>

Fidel Yavuzylmaz <https://orcid.org/0000-0002-9696-1548>

Kamil Şahin <https://orcid.org/0000-0002-0443-2148>

Murat Elevli <https://orcid.org/0000-0002-0510-965X>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(2):217-222) DOI: 10.31832/smj.1087902

### Öz

Amaç	Epilepsi çocukluk çağında sık görülebilen bir nörolojik hastalık olup antiepileptik ilaç tedavisini gerektirmektedir. Çeşitli antiepileptik ilaçların vitamin D metabolizması üzerine olumsuz etkileri bilinmemektedir. Bu çalışmada epilepsi tanılı çocuklarda sıklıkla kullanılan valproat, levitirasetam ilaçlarının 25 OH vitamin D düzeyleri üzerine etkisinin araştırılması planlanmıştır.
Yöntem ve Gereçler	Epilepsi tanısı ile levitirasetam, valproat ve levitirasetam+valproat tedavisi alan toplam 181 çocuk ile 233 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Her iki grubun vitamin D düzeyleri ve kalsiyum değerleri karşılaştırıldı.
Bulgular	Çalışmamızda antiepileptik tedavi alan çocukların 25 OH vitamin D düzeyleri ve kalsiyum düzeyleri sağlıklı çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p=0,001; p=0,001). Valproat, levitirasetam ve levitirasetam+valproat tedavisi alan çocukların D vitamini ve kalsiyum düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p=0,305; p=0,772).
Sonuç	Epilepsi tanılı çocukların aldıkları antiepileptik çeşidinden bağımsız olarak 25 OH vitamin D ve kalsiyum düzeyleri düşük saptanmıştır. Antiepileptik tedavi altındaki çocukların takibinde D vitamini ve kalsiyum düzeylerinin ölçümü ve düşüklük halinde tedavisinin yapılması büyüme çağındaki çocukların gelişimleri açısından büyük önem taşımaktadır.
Anahtar Kelimeler	epilepsi; antiepileptik ilaç; çocuk; D vitamini

### Abstract

Introduction	Epilepsy is a common neurological disease in childhood and requires antiepileptic drug therapy. The negative effects of various antiepileptic drugs on vitamin D metabolism are known. In this study, it was planned to investigate the effects of valproate and levetiracetam drugs, which are frequently used in children with epilepsy, on 25 OH vitamin D levels.
Materials and Methods	A total of 181 children with the diagnosis of epilepsy receiving levetiracetam, valproate and levetiracetam+valproate treatment and 233 healthy control groups were included in the study. 25 OH vitamin D and calcium levels of both groups were compared.
Results	In our study, 25 OH vitamin D and calcium levels of children receiving antiepileptic treatment were found to be statistically significantly lower than healthy children (p=0.001; p=0.001). Comparison of vitamin D and calcium levels of epileptic children treated with valproate, levetiracetam and valproate +levetiracetam did not significantly differ (p=0.305; p=0.772).
Conclusion	Regardless of the type of antiepileptic drug taken by children with epilepsy, 25 OH vitamin D and calcium levels were found to be low. In the follow up of children under antiepileptic treatment, measurement of vitamin D and calcium levels and treatment in case of low levels are of great importance for the development of children in the growing age.
Keywords	epilepsy; antiepileptic drugs; children; vitamin D

## GİRİŞ

D vitamini, vücuda bitkisel ve hayvansal kaynaklı besinler yoluyla provitamin olarak alınır, güneş ışınlarının etkisiyle deride ve vücutta sentez edilir ve çocukların büyüme ve gelişmesinde büyük öneme sahiptir. Kemik metabolizması dışında santral sinir sisteminde hücre çoğalmasının modülasyonunda, farklılaşmasında, nörotransmisyonunda ve immün cevap oluşumunda çeşitli roller oynar.<sup>1</sup>

Epilepsili çocuklarda nöbetler, uzun süreli antiepileptik ilaç tedavileri D vitamini eksikliği ile birlikte kemik sağlığını kötüleştirir. Özellikle büyüme çağındaki çocuklarda büyüme gelişme ve diğer birçok metabolik süreç için D vitamini büyük önem taşımaktadır. Çalışmamızda antiepileptik ilaç tedavisi alan çocukların 25 OH vitamin D düzeylerinin ölçülmesi ve kullanmakta olduğu antiepileptik ilaçların 25 OH vitamin D düzeyi ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Retrospektif kesitsel tipte tanımlayıcı araştırma olarak planlanan bu çalışmamızda Ocak 2020-Aralık 2021 yılları arasında çocuk nöroloji polikliniğinde takipli olan 2-18 yaş arasındaki epilepsi tanılı çocukların kayıtları incelendi. Çalışmaya en az 3 aydır antiepileptik tedavi alan 181 idiopatik çocukluk çağı epilepsi tanılı çocuk dahil edildi. Mental motor geriliği olan, bilinen kronik ek hastalığı olan çocuklar çalışma dışı bırakıldı. Epilepsili çocukların kullandıkları ilaçlar ve ilaç kullanım süreleri kaydedildi. Genel çocuk polikliniğine aynı süre içinde başvuran ve eşlik eden kronik hastalığı ve ilaç kullanım öyküsü olmayan 233 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak alındı. Her iki grupta son 6 aydır D vitamini kullanım öyküsü olmayan çocuklar çalışmaya dahil edildi. Antiepileptik kullanan çocukların ve kontrol grubunun serum kalsiyum (Ca) ve 25 OH vitamin D düzeylerine hastanemiz bilgi yönetim sisteminden bakılarak demografik bilgiler ile birlikte kaydedildi. Hasta ve kontrol grubunun serum incelemeleri hastanemiz biyokimya laboratuvarında çalışılmıştı. 25 OH vitamin D değerleri Liquid Chromatography Tandem Mass Spectros-

copy yöntemi ile ölçüldü ve; >30 ng/mL değerler normal; 20-30 ng/mL arası yeterli; 15-20 ng/mL arası yetersiz, 5-15 arası eksiklik; <5 ng/ml şiddetli eksiklik olarak değerlendirildi.<sup>2</sup> Çalışmaya dahil olan çocuk ve/veya ailelerinden araştırmaya katılmaya gönüllü olduklarına dair sözel ve yazılı onamları alınmıştır.

## İstatistik

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, median olarak verildi. Sayısal değişkenlerin bağımsız iki grup karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlanmadığından Mann Whitney U testi ile yapıldı. Gruplarda oranlar Ki Kare testi ile karşılaştırıldı. Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlanmadığından Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. Alfa anlamlılık seviyesi p<0,05 olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Antiepileptik kullanan 181 çocuk ile 233 sağlıklı çocuğun karşılaştırıldığı çalışmada grupların yaş ortalamaları ve cinsiyet oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,489 p=0,176). Epilepsi tanılı çocukların 86'sı (%47,5) yalnız levitirasetam kullanmaktaydı. 82 (%45,3) tanesi yalnız valproat; 13 (%7,1) tanesi ise çoklu antiepileptik tedavi almaktaydı (Tablo 1).

**Tablo 1.** Antiepileptik ilaç kullanan ve sağlıklı çocukların çeşitli demografik ve klinik özellikleri

	Antiepileptik kullanan	Sağlıklı	-
		Ort.±SD	p
Yaş (Yıl) Ort.±SD (Min-Maks)	9,2±4 (2-17)	9,4±4,6 (1-17)	0,489
Cinsiyet	Kız	78 (%43,1)	116 (%49,8)
	Erkek	103 (%56,9)	117 (%50,2)
<b>Kullandıkları ilaçlar</b>			
Levetirasetam	86 (%47,5)		
Valproat	82 (%45,3)		
Levetirasetam+Valproat	13 (%7,1)		
<b>İlaç kullanım süresi (ay) Ort.±SD</b>			
Levetirasetam	12,5±2,1		
Valproat	13,2±4,2		
Levetirasetam+Valproat	14,5±3,4		

Antiepileptik tedavi alan çocukların 25 OH vitamin D düzeyi ortalaması 14,5±6,9 ng/ml, sağlıklı çocukların ise 18±8,2 ng/ml idi. Her iki grup arasında 25 OH vitamin D düzeyi karşılaştırıldığında antiepileptik tedavi alan gruptaki çocukların D vitamini düzeyi sağlıklı çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (p=0,001).

Her iki grubun Ca düzeyleri karşılaştırıldığında her iki grubun kalsiyum seviyeleri normal aralıkta olmasına rağmen antiepileptik tedavi alan gruptaki çocukların kalsiyum düzeyi ortalamaları sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü. (p=0,001) (Tablo 2).

Antiepileptik kullanan çocukların kullandıkları ilaç çeşidi ile D vitamini ve kalsiyum düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,305; p=0,772)(Tablo 3).

Antiepileptik kullanan çocukların D vitamin düzeyleri değerlendirildiğinde; 7(%3,9)'sinde şiddetli eksiklik, 104'ünde (%57,5) eksiklik, 31'inde (%17,1) yetersizlik mevcuttu; 36'sında (%19,9) D vitamini düzeyi yeterli, 3'ünde (%1,7) normaldi. Sağlıklı çocukların ise birinde (%0,4) şiddetli eksiklik, 78'inde (%33,5) eksiklik, 89'unda (%38,2) yetersizlik mevcuttu; 49'unda (%21) vitamin D düzeyi yeterli, 16'sında (%6,9) normaldi. Antiepileptik kullanan çocukların eksiklik (5-15 ng/ml) ve şiddetli eksiklik (<5 ng/ml) sıklığı sağlıklı çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,001; p=0,001) (Tablo 4) (Şekil 1).

**Tablo 2.** Antiepileptik ilaç kullanan çocuklar ve sağlıklı çocukların D vitamini ve kalsiyum düzeylerinin karşılaştırılması

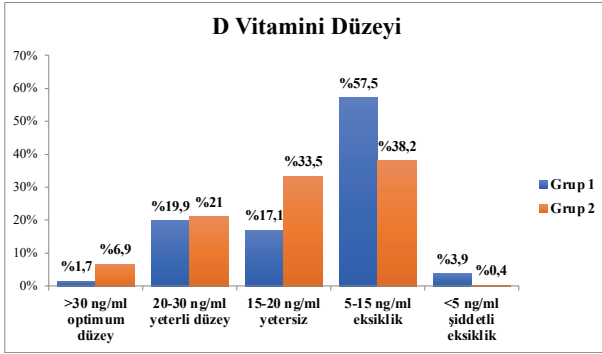
	Antiepileptik kullanan		Sağlıklı		-
	Ort.±SD	Min-Maks (Median)	Ort.±SD	Min-Maks (Median)	p
25 OH vitamin D (ng/ml)	14,5±6,9	3-36 (12,9)	18±8,2	3,75-88 (16,9)	<b>0,001</b>
Kalsiyum (mg/dl)	9,3±0,5	8,3-10,5 (9,3)	9,5±0,5	8,6-10,5 (9,6)	<b>0,001</b>

**Tablo 3.** Antiepileptik ilaç kullanan çocukların kullandıkları ilaçlar ile D vitamini ve kalsiyum düzeylerinin ilişkisi

		Kullandığı ilaç	
		r	p
Antiepileptik kullanan	25 OH vitamin D	-0,077	0,305
	Kalsiyum	0,022	0,772

**Tablo 4.** Antiepileptik ilaç kullanan çocuklar ve sağlıklı çocukların D vitamini ve kalsiyum düzeylerinin karşılaştırılması

		Grup 1	Grup 2	-
				p
25 OH vitamin D	>30 ng/ml normal	3 (1,7)	16 (6,9)	<b>0,001</b>
	20-30 ng/ml yeterli düzey	36 (19,9)	49 (21)	
	15-20 ng/ml yetersiz	31 (17,1)	78 (33,5)	
	5-15 ng/ml eksiklik	104 (57,5)	89 (38,2)	
	<5 ng/ml şiddetli eksiklik	7 (3,9)	1 (0,4)	



Grup 1: Antiepileptik ilaç kullanan çocuklar

Grup 2: Sağlıklı çocuklar

Şekil 1: Antiepileptik ilaç kullanan ve sağlıklı çocukların 25 OH vitamin D düzeylerinin karşılaştırılması

## TARTIŞMA

D vitamini eksikliği küresel olarak sık görülmekte olup ülkemizde de çeşitli çalışmalarda çocuklarda eksikliğinin sık olarak gözlemlendiği belirtilmiştir. Özellikle pandemi döneminde çocukların evde izole olmaları ve şehir hayatının neden olduğu gün ışığında vakit geçirme sıklığının azalması gibi nedenler son yılda artmış D vitamini eksikliğinin nedenleri arasında düşünülebilir. Tüm bu faktörler dışında epilepsili çocukların kullandığı çeşitli antiepileptik ilaçlar D vitamini eksikliği yaptığına dair çeşitli çalışmalar bildirilmiştir. Çalışmamızda en az 3 aydır antiepileptik tedavi alan çocuklar ile sağlıklı çocukların 25 OH vitamin D ve kalsiyum düzeyleri karşılaştırıldığında antiepileptik tedavi alanların D vitamini ve kalsiyum düzeylerinin anlamlı olarak düşük saptandığı görüldü. Çalışmamızdaki kalsiyum düzeyleri tüm çocuklarda normal aralıkta olmasına rağmen antiepileptik kullanan çocuklarda sağlıklı çocuklara göre anlamlı düşük saptandı, bunun antiepileptik kullanan çocukların D vitamini düzeylerinin sağlıklı çocuklara göre belirgin düşük olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Antiepileptik ilaçların sitokrom p 450'i indükleyerek 25 OH vitamin D'yi inaktif formlara kataliz eden enzimleri aktive ederek D vitamini eksikliğine yol açtığı düşünülmektedir.<sup>3</sup> Ancak günümüzde çocuklarda sık olarak kul-

landığımız enzim indüksiyonu yapmayan diğer antiepileptik ilaçların da vitamin D değerlerini düşürdüğü ve kemik metabolizmasını olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir. Özellikle çocuklarda sık olarak kullandığımız antiepileptiklerden biri olan sitokrom p 450'i inhibe eden valproatın farklı mekanizmalarla D vitamini eksikliğine yol açabileceğini ancak bu mekanizmaların henüz aydınlatılmadığı bildirilmiştir. Xu ve arkadaşlarının yaptığı metaanalize göre valproat ile tedavi edilen epilepsili çocuklarda D vitamini seviyesinde belirgin bir düşüş izlendi.<sup>4</sup> Epilepsi tanılı 50 çocuğun dahil edildiği yakın tarihli başka bir vaka kontrol çalışmasında valproat kullanan çocuklarda D vitamini düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı.<sup>5</sup> Dura-Treva ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da epilepsi tanılı valproat ve levetirasetam monoterapisi altındaki çocukların D vitamini yetersizliği kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.<sup>6</sup>

Erişkin hastalarda İstanbul'da yapılmış 270 epilepsi hastasının dahil edildiği bir çalışmada ise karbamazepin, valproik asit, okskarbamazepin ve levetirasetam gruplarının D vitamini düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük ve D vitamini eksiklik sıklıkları da kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu.<sup>7</sup>

Çalışmamızda antiepileptik alan çocukların D vitamini düzeyleri kullandıkları antiepileptik çeşidine göre karşılaştırıldığında valproat, levetirasetam ve valproat+levetirasetam kullanan çocukların D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Benzer şekilde Edibe ve arkadaşlarının İstanbul'da yaptığı başka bir çalışmada ise karbamazepin, valproat, levetirasetam ve fenobarbital monoterapilerini alan epilepsili çocuklarda vitamin D düzeyleri arasında anlamlı fark görülmediği bildirilmiştir.<sup>8</sup>

Rauchenzauner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise valproat ile diğer tip antiepileptik ilaç alan çocukların vitamin D düzeylerinin karşılaştırmasında anlamlı bir fark saptanmadığı görülmüş.<sup>9</sup> Başka bir çalışmada da enzim indüksiyonu yapan ve yapmayan her iki grup antiepileptik

ilaçların intestinal kalsiyum emilimini ve D vitamini aktivasyonunu inhibe ederek D vitamini ve kalsiyum eksikliğine neden olabileceği belirtilmiştir.<sup>10</sup>

Vitamin D düzeyi yaz sonu en yüksek seviyelerde bulunurken, kış sonu en düşük seviyelerdedir ve mevsimsel farklılıklar D vitamini seviyelerini etkileyebilmektedir. Çalışmamızın retrospektif bir çalışma olması ve tüm ayları kapsamaması çalışmamızın kısıtlılığını oluşturmaktadır. Epilepsili çocukların antiepileptik tedavi öncesi ve sonrası D vitamini düzeylerinin değerlendirilmesi daha anlamlı sonuçlar verecektir. Ayrıca çalışmamız pandemi sürecini kapsadığı için çocukların yetersiz egzersiz ve gün ışığına maruziyet gibi D vitamini seviyesini etkileyen çevresel faktörler değerlendirilememiştir. Ayrıca çocukların beslenme ve diyet alışkanlıkları sorgulanmamış olup, parathormon, fosfor gibi kemik ve kalsiyum metabolizmasını gösteren parametrelerin değerlendirilmemesi çalışmamızın diğer bir kısıtlılığıdır.

Sonuç olarak ülkemizde çeşitli faktörlerden dolayı çocuklarda D vitamini eksikliği sık olarak görülmektedir. Epilepsili çocuklarda gerek kullandıkları antiepileptik ilaçlar gerek de yetersiz gün ışığı maruziyeti gibi sebeplerle D vitamini eksikliği açısından büyük risk altında olduğunu düşünmekteyiz. Bu sebeplerle epilepsili çocukların takibinde vitamin D düzeylerinin değerlendirilmesi ve olası yetersizlik ve eksiklik durumlarında uygun tedavi verilmesi gerek yeterli büyüme ve gelişmenin sağlanması gerek de D vitamini eksikliğinin yol açabileceği diğer problemlerin önlenmesinde büyük önem taşımaktadır.

#### **Yazar Katkıları**

Fikir-SA,KŞ; Denetleme-KŞ; Malzemeler-FCY,SA; Veri toplanması ve/veya işlenmesi-FCY,SA; Analiz ve/veya yorum-SA,KŞ; Yazıyı yazan-SA.

#### **Çıkar İlişkisi**

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

#### **Etik Kurul Onayı**

**Çalışmamız için Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik araştırmalar Etik kurulundan, 01.12.21 tarihli 124-2021 sayı ile etik kurul onayı alınmıştır.**

#### Kaynaklar

1. Memmel L, Gilliam M. Kontrasepsiyon. Ayhan A. Taşkıran Ç. Dursun P, çeviri editörleri. Danforth's Obstetrik ve Jinekoloji.10. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2010. s:567-585.
2. Ulusal Aile Planlaması Hizmet Rehberi, T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü Ankara, 2005
3. World Family Planning Report 2017. [https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org/development/desa/pd/files/files/documents/2020/Jan/un\\_2017\\_worldfamilyplanning\\_highlights.pdf](https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org/development/desa/pd/files/files/documents/2020/Jan/un_2017_worldfamilyplanning_highlights.pdf) Erişim Tarihi: 08.12.2020
4. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırma Raporu 2018. [http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tmsa2018/rapor/TNSA2018\\_ana\\_Rapor.pdf](http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tmsa2018/rapor/TNSA2018_ana_Rapor.pdf) Erişim Tarihi: 10.12.2020
5. Örsal Ö, Kubilay G. Aile planlaması tutum ölçeği geliştirilmesi. İstanbul Üniversitesi Florence Nihingale Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2007;15(60):155-164.
6. Onwuzurike BK, Uzochukwu BSC. Knowledge, attitude and practice of amongst women in a high density low-income urban of Enugu, Nigeria. African Journal Reproductive Health 2001;5(2):83-89
7. Ayaz S, Efe Ç. Family planning attitudes of women and affecting factors. Journal of The Turkish- German Gynecological Association 2009;10(3):137-141.
8. Apay E, Nazik E, Özdemir F, Pasinlioglu T. Kadınların aile planlamasına ilişkin tutumlarının belirlenmesi. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi 2010; 13(3):39-45.
9. Öner O. Evli Kadınların Doğurganlığa ve Aile Planlamasına Yönelik Tutumları ile Kontraseptif Yöntem Kullanma Niyetleri Arasındaki İlişkinin ve Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doğum Kadın Sağlığı ve Hemşireliği Anabilim Dalı, Erzurum.2019
10. Tezel A, Gönenç İM, Akgün Ş, Öztaş KD, Altuntaş YT. Kadınların aile planlamasına yönelik tutumları ve etkileyen faktörler, Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi, 2015, 18(3): 181-188.
11. Özbay F. Kadının statüsü ve doğurganlık. Arat N, editör. Türkiye'de Kadın Olgusu. İstanbul: Say Yayınları; 1992. s:147-165.
12. Bennett TRR, Rocca CH. Development of a brief questionnaire to assess contraceptive intent. Education and Counseling, 2015; 98:1425-1430.
13. Lee J, Carvallo M, Lee T. Psychometric properties of a measure assessing attitudes and norms as determinants of intention to use oral contraceptives. Asian Nursing Research, 2015;9:138-145.
14. Hortaçsu N. En Güzel Psikoloji Sosyal Psikoloji, 1. Baskı. Ankara: İmge Kitabevi; 2012. s: 295-303.
15. Wang RH, Hsu MT, Wang HH. Potential factors associated with contraceptive intention among adolescent males in Taiwan. Kaohsiung Journal Medical Sciences, 2004, 20:115-123.
16. Gür EY. Üreme çağındaki kadınların kontraseptif niyetlerinin belirlenmesi. 1. Uluslararası Anadolu Ebeler Derneği Kongresi (online) 20-22 Kasım 2020 s.83-89.
17. Saygılı P. Aile planlaması hizmetlerinde hemşirenin rolü. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci. 2006;2(13):37-44.
18. Çetişli Egelioglu N, Kahveci M, Işık S, Hacılar A. Kadınların postpartum kontraseptif tercihleri ve tutumları. JAREN 2020;6(1):67-72.
19. Suid NR. Kontraseptif Niyet Ölçeği'nin Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doğum Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2016.
20. Gözükarı F, Kabalcıoğlu F, Ersin F. Şanlıurfa ilinde kadınların aile planlamasına ilişkin tutumlarının belirlenmesi, Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dergisi, 2015, 1(12): 9-16.

# Şırnak İlinde Özofagogastroduodenoskopi ve Patoloji Sonuçlarının Retrospektif Değerlendirilmesi

## Retrospective Evaluation of Esophagogastroduodenoscopy and Pathology Results in Şırnak

Selma Demirbaş Yüceldi

<sup>1</sup> Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Sakarya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Selma Demirbaş Yüceldi

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Korucuk Kampüsü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı. Korucuk/Adapazarı/ Sakarya

T: +90 505 873 96 03

E-mail : selmademirbas@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 04.12.2022 Kabul Tarihi / Accepte: 29.05.2022

Orcid :

Selma Demirbaş Yüceldi <https://orcid.org/0000-0002-2533-0845>

( Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(2):223-229 ) DOI: 10.31832/smj.1032453

### ÖZ

Amaç	Şırnak'ta yapılan üst gastrointestinal endoskopi bulguları ve histopatoloji sonuçlarının değerlendirilerek, saptanan bulguların sıklığının belirlenmesi ve literatür verileri ile karşılaştırarak, bölgesel farklılıkların gösterilmesi amaçlanmıştır.
Yöntem ve Gereçler	Ekim 2019 ve Ağustos 2021 tarihleri arasında Şırnak Devlet Hastanesi gastroenteroloji kliniği endoskopi ünitesinde yapılan üst gastrointestinal endoskopi raporları ve histopatoloji sonuçları hastane online datası ve hasta dosyalarından retrospektif olarak tarandı. Endikasyon nedenleri, endoskopik bulgular, histopatoloji sonuçları, hastaların demografik özellikleri kayıt altına alınarak SPSS 25 istatistik programı yardımı ile analiz edildi.
Bulgular	Çalışmaya alınan 1842 hastanın %51 (n:940)' i erkek; yaş ortalaması 42,57±18,14 (dağılım 18-120) yıl idi ve bu hastaların %70,1 (n:1292)' inden biyopsi alındı. En sık endikasyon dispepsi ve reflü semptomları (%63,9) idi. En sık rastlanan bulgular özofagusta özofajit (%39,8), midede eritemli/antral gastrit (%63,1) ve duodenumda duodenit (%14,3) idi. Üst gastrointestinal sistem kanseri, Barrett özofagusu, üst gastrointestinal sistem polipi, çölyak hastalığı sıklıkları, sırasıyla, %2,2 (n:40), %0,8 (n: 14); %3,3 (n:61); % 1,1 (n:20) idi. Helicobacter pylori, kronik inflamasyon, nötrofil aktivitesi, glandüler atrofi ve intestinal metaplazi sıklığı sırasıyla, %63,8, %86,1, %64,7, %4,2 ve %6,6 idi. 5 (%0,4) hastada endoskopi ve biyopsi bulguları otoimmün gastrit ile uyumlu saptandı.
Sonuç	Bu çalışma ile Şırnak ilinde üst gastrointestinal endoskopi ve patoloji verileri, bilindiği kadarıyla, ilk kez ve güncel olarak değerlendirildi. Bulguların sıklığında zamanla değişim olduğu ve bölgesel farklılıklar olduğu tespit edildi. Bu bulguların gelecekte yapılacak epidemiyolojik çalışmalara katkı sağlayacağı düşünülmektedir.
Anahtar Kelimeler	Endoskopi; üst gastrointestinal sistem; histopatoloji; epidemiyoloji

### Abstract

Introduction	It was aimed to evaluate the upper gastrointestinal endoscopy findings and histopathology results in Şırnak, retrospectively; to determine the frequency of the findings and to show regional differences by comparing them with literature data.
Materials and Methods	Upper gastrointestinal endoscopy reports and histopathology results, performed in the gastroenterology clinic endoscopy unit of Şırnak State Hospital between October 2019 and August 2021, were reviewed retrospectively, from hospital online data and patient files. The indications, endoscopic findings, histopathology results, demographic characteristics of the patients were recorded and analyzed with the help of SPSS 25 statistical program.
Results	940 (51%) of 1842 patients were male; mean age was 42.57±18.14 (range 18-120 years). Biopsy was taken from 70.1% (n:1292) of the patients. The most common indications were dyspepsia and reflux symptoms (63.9%). The most common findings were esophagitis for esophagus (39.8%), erythematous/antral gastritis for stomach (63.1%) and duodenitis for duodenum (14.3%). The frequency of upper gastrointestinal system cancer, Barrett's esophagus, upper gastrointestinal system polyps and celiac disease were 2.2% (n:40), 0.8% (n:14), 3.3% (n:61) and 1.1% (n:20), respectively. The frequency of Helicobacter pylori, chronic inflammation, neutrophil activity, glandular atrophy, and intestinal metaplasia were 63.8%, 86.1%, 64.7%, 4.2%, and 6.6%, respectively. Endoscopy and biopsy findings were found to be compatible with autoimmune gastritis in 5 (0.4%) of the patients.
Conclusion	In this study, upper gastrointestinal endoscopy and pathology data in Şırnak, as far as is known, were evaluated for the first time and up-to-date. The change in the frequency of the findings over time and regional differences were found. It is thought that these findings will contribute to future epidemiological studies.
Keywords	Endoscopy; upper gastrointestinal system; histopathology; epidemiology



## GİRİŞ

Endoskopik incelemelerdeki gelişmeler ile günümüzde endoskopi, tanı, tedavi ve takip amacı ile yaygın olarak kullanılmaktadır.<sup>1-3</sup> Özofagogastroduodenoskopi (ÖGD) de başlıca dispepsi ve reflü semptomları, hematemez ve melena şeklinde üst gastrointestinal sistem (GİS) kanamaları, anemi, premalign lezyonların takip ve tedavisi, malignite taraması, teşhisi, takibi, göğüs ağrısı değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır.<sup>3</sup>

Üst GİS patolojilerin görülme sıklıkları ülkelere ve bölgelere göre ve bazen zaman içinde değişkenlik göstermektedir. Bilindiği kadarıyla, ülkemizde diğer doğu/güneydoğu illerinde ve geçmiş yıllarda yapılmış çalışmalar mevcut ancak yakın zamanda ve Şırnak'ta üst GİS endoskopi ve histopatoloji sonuçlarına yönelik epidemiyolojik bir çalışma mevcut değil.<sup>1-7</sup>

Bu çalışmada Şırnak Devlet Hastanesi gastroenteroloji kliniği endoskopi ünitesinde ÖGD yapılan hastaların demografik özellikleri, endikasyonları, endoskopi bulguları ve histopatoloji sonuçları değerlendirilmesi; literatür verileri ile karşılaştırılması amaçlandı.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma kesitsel, tek merkezli ve retrospektif olarak dizayn edilmiş olup, Ekim 2019 ve Ağustos 2021 tarihleri arasında Şırnak Devlet Hastanesi gastroenteroloji kliniği endoskopi ünitesinde ÖGD yapılan 1901 hastanın verileri tarandı. 18 yaş altı veya yeterli verisi olmayan 59 hasta çalışma dışı bırakılarak 1842 hasta çalışmaya alındı; bu hastaların 1292 (%70,1)'sinden antrum ve korpus biyopsileri alındı.

İşlem öncesi hastaların onamları alındı. Elektif işlemler 8 saat açlık sonrası yapıldı. İşlemler, sedasyonsuz ve lokal orofarengeal lidokain sprey ile premedikasyon sonrası; tek gastroenteroloji uzmanı tarafından; Fujinon marka endoskop ile yapıldı.

Çalışmaya alınan hastaların endoskopi ve patoloji raporları, hastane online datası ve hasta dosyalarından retrospektif olarak taranarak, yaş, cinsiyet, endoskopi endikasyonları ve bulguları, patoloji sonuçları kayıt altına alındı.

Antrum ve korpustan alınan biyopsilerde güncellenmiş Sydney sınıflamasına göre helicobacter pylori (HP), kronik inflamasyon, nötrofil aktivitesi, glandüler atrofi ve intestinal metaplazi sıklığı ayrı ayrı değerlendirildi.<sup>8</sup>

## İstatistiksel analiz

Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) 25 istatistik programı ile istatistiki olarak tanımlandı. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak; sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma ve aralık olarak verildi.

## Etik Kurul Onayı

Çalışma Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 25.10.2021 tarihli, 71522473-050.01.04-74649-472 sayılı onayı ile Helsinki Deklerasyonuna uyularak yapılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 1842 hastanın 940 (%51)'i erkek, 902 (%49)'si kadın; erkeklerin yaş ortalaması 43,05±18,37 (dağılım 18-97 yıl), kadınların yaş ortalaması 42,05±17,88 (dağılım 18-120 yıl) idi. Biyopsi, 1292 (%70,1) hastadan alındı.

En sık endikasyon dispepsi ve reflü semptomları (%63,9); diğer endikasyonlar hematemez, melena şeklinde üst GİS kanama bulguları (%4,4), anemi tetkik (%8,5), ishal tetkik (%6,4), gaitada gizli kan pozitifliği, intestinal metaplazi, polip, malignite, varis gibi benign, premalign, malign lezyonların tanı, takip ve tedavisi (%9,1), perkutan endoskopik gastrotomi takılması, değişimi (%1,5); disfaji, odinofaji, hıçkırık, ses kısıklığı, öksürük, ağız kokusu tetkik (%5,8), koroziv madde içimi (%0,1), üst gastrointestinal sistemden yabancı cisim çıkarılması (%0,3) idi.

En sık rastlanan bulgular özofagusta özofajit (%39,8), midede eritemli/antral gastrit (%63,1) ve duodenumda duodenit (%14,3) idi.

Özofajial anormal bulgular hastaların %53,2' sinde izlendi. 734 (%39,8), çoğu hafif derecede olmak üzere, gastroözofajial reflü özofajit (Los Angeles sınıflamasına göre 635 (%34,4) grade A, 90 (%4,9) grade B, 9 (%0,5) grade C-D özofajit), 580 (%31,5) kardiya gevşekliği, 243 (%13,2) hiatal herni, 56 (%3) özofagus ülseri, 14 (%0,8) özofagus kanseri, 14 (%0,8) Barrett özofagus (12 (%0,7) kısa, 2 (%0,1) uzun Barrett), 16 (%0,9) özofajial varis, 12 (%0,7) polip (patolojik incelemesinde 6 hiperplastik polip, 3 skuamöz hücreli papillom, 3 inflamatuvar fibroid polip), 4 (%0,2) endoskopik olarak gözlenen motilite bozukluğu, 3 (%0,1) özofajektomi, 40 (%2,1) subepitelial lezyon, venektazi, inlet-patch, divertikül, web, schatzki halkası vb. diğer hastalıklar saptandı (Tablo 1).

Midede 1164 (%63,1) eritemli /antral gastrit, 440 (%23,8) eroziv gastrit, 49 (%2,6) atrofik gastrit, 8 (%0,4) portal hipertansif gastropati, 98 (%5,3) mide ülseri, 41 (%2,2) polip (patolojik incelemede 24 hiperplastik polip, 1 tubuler adenom, 13 fundik gland polibi, 2 hiperplastik ve fundik gland polipler, 1 iyi diferansiye nöroendokrin tümör), 24

(%1,3) mide kanseri, 10 (%0,5) total veya subtotal gastrektomi ve 3 (%0,2) gastrik varis, 29 (%1,5) anjiodisplazi, divertikül, subepitelial lezyon, Nissen fundoplikasyon operasyonu saptandı (Tablo 1).

Hastaların %25,5'inde duodenum hastalıkları saptandı; 264 (%14,3) duodenit, 145 (%7,8) eroziv duodenit, 205 (%11,1) duodenal ülser, 20 (%1,1) çölyak, 8 (%0,4) duodenal polip (patolojik incelemede 2 gastrik heterotopi, 2 lenfoid hiperplazi, 2 brunner bez hiperplazisi, 2 hiperplastik polip), 2 (%0,1) malignite ve 10 (%0,5) duodenektomi, 36 (%1,9) divertikül, deformasyon, anjiodisplazi, subepitelial lezyon, nodüler lenfoid hiperplazi gibi diğer bulgular idi (Tablo 1).

Antrum ve korpus biyopsisi alınan hastalarda %32,5 kardiya gevşekliği, %11,7 hiatal herni, %37,6 özofajit, %1,5 özofajial ülser, %66,9 antral/eritematöz gastrit, %25,5 eroziv gastrit, %2,2 atrofik gastrit, %0,1 portal hipertansif gastropati, %4,5 mide ülseri, %15,3 duodenit, %8,5 eroziv duodenit, %12 duodenal ülser saptandı.

Antrum ve korpus biyopsilerinden enaz birinde HP, kronik inflamasyon, nötrofil aktivitesi, glandüler atrofi ve intestinal metaplazi sıklığı sırasıyla %63,8, %86,1, %64,7,

**Tablo 1:** 2019-2021 yılları arasında Şırnak Devlet Hastanesinde özofagogastroduodenoskopi yapılan hastaların bulguları

Özofagus	n (%)	Mide	n (%)	Duodenum	n (%)
Kardiya gevşekliği	580 (31,5)	Eritemli/antral gastrit	1164 (63,1)	Duodenit	264 (14,3)
Hiatal herni	243 (13,2)	Eroziv gastrit	440 (23,8)	Eroziv duodenit	145 (7,8)
Özofajit grade A	635 (34,4)	Atrofik gastrit	49 (2,6)	Duodenal ülser	205 (11,1)
Özofajit grade B	90 (4,9)	Portal gastropati	8 (0,4)	Malignite	2 (0,1)
Özofajit grade C-D	9 (0,5)	Mide ülseri	98 (5,3)	Çölyak Hastalığı	20 (1,1)
Özofagus ülseri	56 (3,0)	Malignite	24 (1,3)	Duodenektomi	10 (0,5)
Barrett özofagusu	14 (0,8)	Gastrektomi	10 (0,5)	Polip	8 (0,4)
Malignite	14 (0,8)	Polip	41 (2,2)		
Özofajektomi	3 (0,1)	Gastrik varis	3 (0,2)		
Özofajial varis	16 (0,9)				
Polip	12 (0,7)				
Papillom	3 (0,2)				
Motilite bozukluğu	4 (0,2)				

%4,2 ve %6,6 idi. HP pozitif saptanan hastalarda %26,6 hafif, %53,1 orta, %20,3 şiddetli; kronik inflamasyon %36,7'inde hafif, %36,9'unda orta, %26,4'ünde şiddetli; aktivasyon %53'ünde hafif, %42'sinde orta, %5'inde şiddetli pozitif idi (Tablo 2). Endoskopik olarak atrofik gastrit gözlenen ve biyopsi alınan hastalardan 5 (%0,4)'inin patolojisinde otoimmün gastrit düşündürülen proksimal-predominant gastrik mukozal atrofi saptandı. Duoedumdan biyopsi alınan 62 hastanın biyopsilerinde 30 (%47,6) non-spesifik duodenit, 20 (%31,7) çölyak, 2 (%3,2) lenfanjiektazi, 2 (%3,2) gastrik heterotopi, 4 (%6,3) lenfoid hiperplazi, 2 (%3,2) brunner bez hiperplazisi, 2 (%3,2) hiperplastik polip, 1 (%1,6) Giardia trofozoidleri mevcuttu.

**Tablo 2:** 2019-2021 yılları arasında Şırnak Devlet Hastanesinde özofagogastroduodenoskopi yapılan hastaların endoskopik mide biyopsilerinin Sydney sınıflaması sonuçları

	Toplam sıklık	Hafif	Orta	Şiddetli
Helicobacter pylori	%63,8	%26,6	%53,1	%20,3
Kronik inflamasyon	%86,1	%36,7	%36,9	%26,4
Nötrofil aktivitesi	%64,7	%53,0	%42,0	%5,0
Glandüler atrofi	%4,2			
İntestinal metaplazi	%6,6			

40 (%2,2) hastada üst GIS kanseri tespit edildi. Özofagus- ta 14 (%0,8), midede 24 (%1,3), duodenumda ise 2 (%0,1) kanser saptandı. ÖGD' de malignite rapor edilen 40 hastanın yaş ortalaması 59,3±18,4 (21-87) yıl idi. Hastaların 5'i 40 yaş altı, 9' u 40-50 yaş arası, 26' sı 50 yaş üstü idi. 14 özofagus malignitesinin 3 ü opere; 3' ü proksimal özofagus, 4' ü orta özofagus, 4'ü distal özofagusda; 24 mide malignitesinin 3'ü opere, 5' i kardiya, 7' si korpus, 9' u ant- rumda; duodenum malignitesinin 2'sinde de 2. kısımda izlendi (Tablo 3). Endoskopik olarak malignite şeklinde raporlanan bu hastaların çoğunun patoloji sonucuna, dış laboratuvarıda değerlendirilmiş oldukları için, ulaşılamadı.

**Tablo 3:** 2019-2021 yılları arasında Şırnak Devlet Hastanesinde yapılan özofagogastroduodenoskopi ile saptanan üst gastrointestinal sistem malignitelerinin lokalizasyonları

	N	%
Operate özofagus malignite	3	7,5
Proksimal özofagus	3	7,5
Orta özofagus	4	10,0
Distal özofagus	4	10,0
Operate mide malignite	3	7,5
Kardiya	5	12,5
Korpus	7	17,5
Antrum	9	22,5
Duodenum 2. Kısım	2	5,0
Toplam	40	100,0

## TARTIŞMA

Şırnak ilinde gastrit, duodenit, peptik ülser, üst GIS polip sıklığı Türkiye genelinde ve diğer doğu/güneydoğu illerinde raporlanan sıklığa benzer oranda saptanırken,<sup>1-3</sup> özofajit, Türkiye ve diğer doğu/güneydoğu illerine kıyasla daha yüksek, %39,8 sıklıkta saptandı. Gastroözofajial reflü hastalığı (GÖRH) sık görülmekte ve batı toplumlarında prevalansı daha yüksektir. 2000' li yılların başında yapılan bir araştırmada Türkiye GÖRH prevalansı %20 civarında olduğu saptanmıştır.<sup>9</sup> GÖRH prevalansı dünya genelinde zamanla artma eğilimindedir.<sup>10</sup> 1990-2008 yılları arasında Türkiye' de yapılan retrospektif bir çalışmada, yıllar içinde özofajit sıklığında artış olduğu saptanmıştır.<sup>11</sup> Bu artışın nedeni, zamanla, risk faktörlerinin, batı tarzı beslenme alışkanlığının ve obezite sıklığının artması olabilir. Ayrıca, çalışmanın yapıldığı süreçte, dünya genelinde yaşanan COVID-19 pandemisi nedeniyle, bu risk faktörlerine maruziyetin daha da artması, sosyal izolasyon nedeniyle daha sedanter bir yaşama dönülmesi, kilo alımının artması, bu çalışmadaki özofajit sıklığındaki belirgin artışı açıklayabilir. Özofajit prevalansını belirlemek için daha yeni çalışmalar gerekebilir. Ülkemizde doğu-güneydoğu bölgesinde yapılan çalışmalarda, hastaneye başvurup endoskopi yapılan hastalarda özofajit sıklığı %18-20 civarında saptanmıştır.<sup>1,3</sup> Yine doğu-güneydoğu illerinde, hastaneye başvurup endoskopi yapılan hastalarda kardiya gevşekliği sıklığı

%10,8-31, hiatal herni sıklığı %2-7,<sup>2</sup> civarında<sup>1,3</sup> iken bu çalışmada kardiyaya gevşekliğı benzer sıklıkta %31,5; hiatal herni sıklığı daha yüksek, %13,2 saptandı.

GÖRH' ün en önemli komplikasyonu Barrett özofagusu sıklığı da zamanla artmıştır. Barrett özofagus, kronik GÖRH' lü hastaların yaklaşık %15'inde, genel populasyonun yaklaşık %1-2'sinde saptanmıştır.<sup>10</sup> Türkiye'de yapılan çok merkezli reflü çalışması GÖRHEN'e göre GÖRH tanılı hastaların %4,2 sinde endoskopik Barrett özofagusu saptanmıştır.<sup>12</sup> Barrett özofagus sıklığı, Şanlıurfa ve Erzurum'da, hastaneye başvurup endoskopi yapılan hastaların binde 5'i civarında, batıya göre düşük oranda saptanmıştır.<sup>13</sup> Bu çalışmada da, binde 8 saptanmıştır. Özofajit, GÖRH sıklığı artmış saptanırken komplikasyonu olan Barrett özofagus sıklığı nispeten daha az saptanması, hastaların medikal tedaviye rahat ulaşmaları, sık kullanmaları sonucu olabilir. HP prevalansı ülkeler ve aynı ülkede bölgeler arasında farklı olabilmektedir. HP prevalansı gelişmiş zengin ülkelerde %20-30; gelişmekte olan ve fakir ülkelerde hala çok yüksek, %85-95'tir.<sup>13</sup> 90'lı yılların sonu, 2000'li yılların başında Türkiye'de yapılan epidemiyolojik çalışmalar, total enfeksiyon oranının %70-80 arasında olduğunu, ancak bunun yıllar içinde azaldığını göstermiştir.<sup>14</sup> Çalışmalarda doğu-güneydoğu illerinde, hastaneye başvurup endoskopi yapılan hastalarda, HP sıklığı, Şanlıurfa'da %67,9; Erzurum'da %71 saptanmıştır.<sup>3,4</sup> Bu çalışmada, Şırnak'ta, yaklaşık 2 yıllık süreçte, hastaneye gelen endoskopi yapılan hastalarda, HP sıklığı %63,8 saptandı.

Üst GİS kanserleri tüm dünyada önemli morbidite ve mortalite nedenlerindedir. Türkiye'de gastrik kanser insidansının yüksek olmadığını; ancak zamanla arttığını, ortalama prevalansı %2,4-4,3 olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>5,6</sup> Üst GİS kanserlerinin, ülkemizin doğusunda, batıya göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.<sup>2,3,5,6</sup> Endoskopi yapılan hastalarda, İstanbul'da yapılan araştırmada, malignite sıklığı, özofagusta %0,3, midede %1,8, duodenumda %0,1,2 Doğu/Güneydoğu bölgesinde yapılan bir çalışmada üst GİS kanser sıklığı %5,5 (%33 özofajial, %67

gastrik kanser) saptanmıştır.<sup>5</sup> Erzurum ve çevresinde, üst GİS kanseri sıklığı %6,5, özofagusta %2,3, midede %4,2, duodenumda %0,01,3 Van ilinde üst GİS kanser sıklığı %10,6; özofagusta %4,3, midede %6,3,6 Şanlıurfa'da nispeten daha düşük oranda, üst GİS kanseri sıklığı %0,7 saptanmıştır.<sup>1</sup> Bu çalışmada, üst GİS kanseri sıklığı %2,2, özofagusda %0,8, midede %1,3, duodenumda ise %0,1 saptandı. En sık lokalizasyon, literatür verileri ile uyumlu olarak, mide antrumunda (%22,5) idi.<sup>1</sup>

Çölyak hastalığı görülme sıklığı farklı coğrafik bölgelere göre değişmektedir. Yapılan çalışmalarda farklı toplumlarda görülme sıklığı değişmekle birlikte % 0,3-1 oranında görülmektedir.<sup>7,15</sup> Doğu-güneydoğu bölgesinde, 2010 yılında, Erzurum'da yapılan çalışmada, hastaneye başvuran endoskopi yapılan hastalarda sıklığı %0,04 iken, 2009-2019 yılları arasında Van ilinde retrospektif yapılan çalışmada, sıklığı %1,1 saptanmıştır.<sup>7,15</sup> Bu çalışmada da benzer oranda %1,1 saptanmıştır. Çölyak hastalığı farkındalığı ve tanı imkânlarındaki gelişmeler, zamanla prevalansında gözlenen bu artışı açıklayabilir.

Otoimmün gastrit prevalansına yönelik yeterince çalışma mevcut değildir. Japonya'da yapılan çalışmalarda, hastaneye başvurup endoskopi yapılan hastalarda otoimmün gastrit sıklığı %0,4-%0,5 saptanmıştır.<sup>16,17</sup> Bu çalışmada da, benzer şekilde, endoskopik olarak atrofi saptanan ve biyopsi alınan hastaların 5 (%0,4)' inde antrum ve korpus biyopsisinde, otoimmün gastrit ile uyumlu proksimal-predominant gastrik mukozal atrofi saptandı.

Sonuç olarak üst GİS patolojileri sıklığı, ülkeler ve bölgeler arasında farklılık göstermekte ve zamanla, farkındalık, yaşam koşulları ve tanı imkanları farklılaştıkça, sıklık da değişmektedir. Bu çalışmada, Şırnak ilinde, yaklaşık 2 yılda endoskopi yapılan hastalarda üst GİS patolojileri sıklıkları belirlenmiş olup, sıklığın Türkiye'de bölgeler arasındaki ve zamanla olan değişimi desteklenmektedir. Bu bulguların gelecekte yapılacak epidemiyolojik çalışmalara katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

### **Etik Kurul**

**Çalışma Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 25.10.2021 tarihli, 71522473-050.01.04-74649-472 sayılı onayı ile Helsinki Deklerasyonuna uyularak yapılmıştır.**

### **Çıkar Çatışması**

Yazar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını kabul eder.

### **Finansal Kaynak**

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

### **Yazar Katkı Oranı**

Fikir/kavram, tasarım, denetleme/danışmanlık, veri toplama ve/veya işleme, analiz ve/veya yorum, kaynak taraması, makalenin yazımı, eleştirel inceleme: SDY.

#### Kaynaklar

1. Açan Cevheri Z, Cindoğlu Ç, Açan V, Uyanikoğlu A, Yenice N. Harran Üniversitesi gastroenteroloji kliniğinde özofagogastroduodenoskopi yapılan olguların demografik verilerinin analizi: 5 yıllık seri (Özofagogastroduodenoskopi sonuçlarımız). *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2019;1:101-4.
2. Uyanikoğlu A, Davutoğlu C, Danalıoğlu A. Peptik ülser ve kanser teŖhisinde özofagogastroduodenoskopi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2011;3:108-11.
3. Uyanikoğlu A, CoŖkun M, Binici DN, Kibar YI, Tay A, Öztürk Y. Erzurum yöresi gastroskopi ve patoloji sonuçlarının değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol*. 2011;18:70-4.
4. Nazlıgöl Y, Uslusoy H, Yılmaz N, Dalmaz M, Bitiren M. Ŗanlıurfa Yöresinde Üst Gastrointestinal Endoskopi Bulguları ve Helicobacter Pylori Pozitifliği. *Van Tıp Dergisi* 1999;3:1-3
5. Uyanikoğlu A, Aydoğan T, Nar H, CoŖkun M, Albayrak F, Binici DN. Gastroscopy And Biopsy Findings Of Patients With Upper Gastrointestinal Cancer In The Turkey Eastern Anatolia Region. *Medica Mediterranea*. 2013;29:77
6. Tuncer I, Urgan I, Kösem M, Özen S, UđraŖ S, Türkoğan K. Van ve çevresinde görölen üst gastrointestinal sistem kanserlerinin demografik ve histopatolojik özellikleri. *Van Tıp Dergisi* 2001;8:10-3.
7. Uyanikoğlu A, CoŖkun M, Binici DN, Öztürk Y. Erzurum ve çevresinde eriŖkin popölasyonunda endoskopik çölyak (gluten) hastalığı sıklığı. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2013;1:13-6.
8. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. *International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994*. *Am J Surg Pathol* 1996;10:1161-81
9. Bor S, Mandiracioglu A, Kitapcioglu G, Bor Caymaz C, Gilbert RJ. Gastroesophageal reflux disease in a low-income region in Turkey. *Am J Gastroenterol* 2005;100:759-65.
10. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB. American College of gastroenterology. ACG clinical guideline: diagnosis and management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:30-50.
11. Sartoğlu M, Kabaçam G, BektaŖ M, Üstün Y, Seven G, Yakut M ve ark. Son iki dekatta endoskopi merkezinde özofajit görölm sıklığında saptanan deđiŖliklik. *Endoskopi Gastrointestinal*. 2009;1:1-5.
12. Bor S, Vardar R, Vardar E, Takmaz S, Mungan ZA. Endoscopic findings of gastroesophageal reflux disease in Turkey: Multicenter prospective study (GORHEN). *Gastroenterology* 2008;134:5
13. Özden A. Helicobacter Pylori 2006. *Güncel Gastroenteroloji*. 2006;10:287-91.
14. Özden A, Bozdayı G, Özkan M, Köse KS. Changes in the seroepidemiological pattern of Helicobacter Pylori infection over the last 10 years in Turkey. *Turk. J. Gastroenterol*. 2004;15:156-8
15. Kayar Y, Sürmeli N, Dertli R, Bilgili MA, Ağın M, Yıldırım Doğan N. Çölyak Hastalarında Demografik, Histopatolojik ve Klinik Özellikler. *Van Tıp Dergisi*. 2019;3:363-9.
16. Notsu T, Adachi K, Mishiho T, Fujihara H, Toda T, Takaki S, et al. Prevalence of autoimmune gastritis in individuals undergoing medical checkups in Japan. *Intern Med*. 2019 Jul 1;58(13):1817-23.
17. Nishizawa T, Yoshida S, Watanabe H, Toyoshima A, Kataoka Y, Takahashi Y, et al. Clue of Diagnosis for Autoimmune Gastritis. *Digestion*. 2021;102:903-10

# Factors Affecting Stereopsis in Patients with Refractive Accommodative Esotropia

## Refraktif Akomodatif Ezotroptyalı Hastalarda Stereopsisi Etkileyen Faktörler

Burçin Çakır, Büşra Sönmezoğlu, Nilgün Özkan Aksoy, Özlem Bursalı,  
Sedat Özmen, Erkan Çelik

Sakarya University Education and Research Hospital, Sakarya, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

**Burçin Çakır**

Sakarya University Education and Research Hospital, Sakarya, Turkey

T: +90 505 683 13 48

E-mail : b\_koklu@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 21.11.2020 Kabul Tarihi / Accepte: 27.04.2022

Orcid :

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

Büşra Sönmezoğlu <https://orcid.org/0000-0002-2113-8450>

Nilgün Özkan Aksoy <https://orcid.org/0000-0003-1107-9546>

Özlem Bursalı <https://orcid.org/0000-0001-8535-5799>

Sedat Özmen <https://orcid.org/0000-0002-6675-7132>

Erkan Çelik <https://orcid.org/0000-0002-8681-7868>

( Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(2):230-235 ) DOI: 10.31832/smj.829334

This paper was accepted as oral presentation in 43. Spring Symposium-2020. Because of Covid-19 pandemic, it was presented online at TOD 2020 National and Compound Congress.

### Öz

Objective	Aim of this study was to evaluate possible risk factors affecting stereopsis in patients with refractive accommodative esotropia (RAE).
Materials and Methods	The retrospective investigation was performed on the records of children with RAE. Two groups were made according to the presence of stereopsis. The presumed onset age of RAE, age at the initial refractive correction, mean best-corrected visual acuity (BCVA), mean angle of deviations in near and distance, presence of strong fixation preference, spherical equivalent (SE), and cylindrical error values, mean interocular differences in BCVA were compared between groups. Besides, mean SE and ocular movement disorders were also evaluated and compared between groups, statistically.
Results	The mean age of 66 children was 10,7±2,9 years. The mean follow-up time was 65,3±25,6 months. 38 children had measurable stereoacuity and 28 children who had not and composed groups 1 and 2, respectively. There were statistically significant differences between groups in terms of mean BCVA, the interocular difference in BCVA, mean SE, presence of amblyopia, and the presence of inferior oblique overaction.
Conclusion	Presence and depth of amblyopia, lower best-corrected visual acuity, higher spherical equivalent, and concomitant inferior oblique overaction were found to be potential risk factors for the maldevelopment of stereopsis in patients with refractive accommodative esotropia.
Keywords	stereopsis; refractive accommodative esotropia; risk factors

### Abstract

Amaç	Refraktif akomodatif ezotroptyalı (RAE) hastalarda stereopsisi etkileyecek olası risk faktörlerini değerlendirmek.
Gereç ve Yöntem	RAE tanılı hastaların kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Stereopsis varlığına göre iki grup oluşturuldu. RAE başlama yaşı, ilk refraktif düzeltme yaşı, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EIDGK), yakın ve uzakta kayma dereceleri, güçlü fiksasyon varlığı, sferik eşdeğer (SE), silindirik kusur, gözler arası EIDGK ve SE farkları ve göz hareketlerindeki bozukluklar 2 grup arasında karşılaştırıldı.
Bulgular	Toplam 66 çocuğun ortalama yaşı 10,7±2,9 yıldır. Ortalama izlem süresi 65,3±25,6 aydır. 38 çocukta ölçülebilir stereopsis varken 28 çocukta yoktu ve sırasıyla grup 1 ve 2'yi oluşturduklar. Ortalama EIDGK, gözler arası EIDGK ve SE farkları, ambliyopi varlığı ve alt oblik hiperfonksiyonu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı idi.
Sonuç	Ambliyopi varlığı ve derinliği, düşük EIDGK, yüksek SE ve eşlik eden alt oblik hiperfonksiyonu, RAE'li hastalarda stereopsis gelişimini olumsuz etkileyebilecek potansiyel risk faktörleri olarak bulunmuştur.
Anahtar Kelimeler	stereopsis; refraktif akomodatif ezotroptya; risk faktörleri

## INTRODUCTION

Uncorrected hyperopia, accommodative convergence, and insufficient fusional divergence are the main factors that cause refractive accommodative esotropia (RAE).<sup>1</sup> Although this disease usually occurs in 2 or 3-year-old children, it may be present in children younger than 1 year. The angle of deviations in near and distance is typically the same and full correction of hyperopia based on cycloplegic refraction is the mainstay of the treatment.<sup>2</sup> Amblyopia may occur in these children with RAE and should be treated to achieve normal binocular vision.<sup>3</sup>

Normal binocular vision and stereopsis are developed between 8 and 18 months.<sup>4</sup> Although RAE usually begins in the 2rd or 3rd decade of life, the stereoacuity of these children is impaired. The possible risk factors affecting stereoacuity in children with refractive accommodative esotropia were investigated in previous studies.<sup>1,3,5-7</sup> Early onset of RAE, angle of deviation, fusional ability, presence and depth of amblyopia, constant misalignment were potential risk factors influencing stereoacuity in different studies.<sup>5-7</sup>

This current study aimed to evaluate possible risk factors influencing stereoacuity in children with RAE. Age of onset, refractive characteristics, angle of deviation, presence, and depth of amblyopia, vertical misalignments were investigated and compared between patients with and without stereopsis.

## MATERIALS and METHODS

In this observational cross-sectional study, evaluation of patients' records was performed at the Ophthalmology Department of a Tertiary University Hospital, retrospectively. Prior approval was received from the Institutional Review Board (Sakarya University Ethical Board, date: 20.04.2020, IRB number: 71522473/050.01.04/168), and informed consent was taken from the parents of each child. This retrospective study was performed in accordance with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

The retrospective investigation was performed on the records of children who were followed up in the Pediatric Ophthalmology Department. Esotropic children who were given full hyperopic correction at the initial visit were found out. Children with residual 10 prism diopter (PD) or less esotropia were diagnosed as RAE and were enrolled in this current study. The minimum follow-up time was considered as 36 months and children who were 11 years old or younger in the initial visit were enrolled in this current study. Children with additional neurological diseases, systemic syndromes, and ocular pathologies were not included.

Best-corrected visual acuity (BCVA) was measured by Snellen letters or figures according to patients' cooperation and age. The interocular difference in BCVA (VoD) was calculated at the initial visit and the final visit. The deviation angle was measured by an alternate cover test in near (33 cm) and distance (6 m). Strong fixation preference was assessed by the cover test and noted. Eye movements in six cardinal positions were evaluated and noted. AC/A ratio was calculated by the gradient method and patients with high AC/A ratio were not included in this study. Stereopsis was measured by using the Titmus test (Stereo Optical, Chicago, IL). If the picture with the largest disparity could not be seen, it was accepted that stereopsis was not present. According to the presence of stereoacuity, 2 groups were made. In group 1, there were children who had measurable stereoacuity, and in group 2 there were children with no stereoacuity.

Refractive error was performed after cycloplegic eye drops (1% cyclopentolate) were instilled three times in 10-minute intervals. Retinoscopy was performed 30 minutes after the last drop. To calculate the spherical equivalent (SE), algebraically 1/2 of the cylinder power was added to the sphere power. Children with  $SE \geq 3$  diopter (DP) and the interocular difference in  $SE \leq 2$  dp were included in this study. Firstly, the hyperopic refractive error including astigmatism was fully corrected. Occlusion therapy (6 hours/



day) was also advised for amblyopic patients. Amblyopia was defined as 2 lines or more difference between eyes in Snellen chart, or visual acuity worse than or equal to 20/30 with full optical correction.<sup>8</sup> The presence of amblyopia in the initial and the final visit were noted.

The presumed onset age of RAE and the initial age of refractive correction by glasses were also noted and compared statistically between groups.

The mean BCVA, mean VoD, deviations in near and distance (uncorrected and corrected by glasses), presence of amblyopia at the first and last follow-up visits, inferior oblique overaction (IO OA), strong fixation preference, positive family history, mean SE, cylindrical refractive error, the interocular difference in SE, mean onset age of deviation, mean age at the initial refractive correction were statistically compared between groups.

SPSS statistical software (IBM SPSS Statistics, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) was used for statistical analysis. Normality of distribution was tested by using Kolmogorov-Smirnov test. The numeric variables were presented as mean ± standard deviation. Comparison was performed by using an independent t-test. A p-value <0.05 was considered significant.

## RESULTS

There were 66 children (28 female, 38 male) who were enrolled in this study. The mean age of children was 10,7±2,9 years. The mean follow-up time was 65,3±25,6 months.

In group 1, there were 38 children who had measurable stereoacuity and in group 2 there were 28 children who had no stereoacuity.

There were no significant differences between groups in terms of near and distance deviations with or without refractive correction, presence of strong fixation preference, the interocular difference in SE, cylindrical refractive error,

positive family history, presumed onset age of RAE, and age at the initial refractive correction by glasses.

There were statistically significant differences between groups in terms of mean BCVA, the interocular difference in BCVA in the initial visit, mean SE, presence of amblyopia in the initial visit, and the presence of IO OA. Tables 1 and 2 reveal details of these parameters.

	Group 1 (n:38)	Group 2 (n:28)	p value
Near deviation	37,2±10,2	40,0±10,2	p:0,29
Corrected near deviation	3,5±3,4	3,9±3,9	p:0,65
Distance deviation	26,0±10,1	29,5±12,1	p:0,20
Corrected distance deviation	1,5±2,9	2,9±3,4	p:0,09
Presence of amblyopia (n)	16	20	p:0,02
Presence of SFP (n)	9	8	p:0,77
Presence of IO OA (n)	2	14	p<0,001
Presence of family history (n)	10	4	p:0,36
Interocular difference in SE	0,41±0,47	0,38±0,48	p:0,79
Interocular difference in BCVA	0,5±0,9	1,8±2,1	p:0,001
Presumed onset age of RAE	3,3±1,8	2,3±2,4	p:0,06
Mean age at the initial refractive correction	4,5±2,1	3,6±2,9	p:0,16
SFP: strong fixation preference IO OA: inferior oblique overaction SE: spherical equivalence BCVA: best corrected visual acuity RAE: refractive accommodative esotropia			

We also evaluated the interocular difference in BCVA and the presence of amblyopia in the last ophthalmic visit. Mean interocular differences in BCVA was 0,5±0,7 and 1,5±1,8 in Group 1 and 2, respectively (p: 0,006). In 6 children in Group 1 and 12 children in Group 2; amblyopia was persistent in the last visit of follow-up time (p: 0,015). There were still statistically significant differences between groups in terms of mean the interocular difference in BCVA and the persistence of amblyopia at the last visit.

**Table 2:** Comparison mean BCVA, SE and cylindrical error between eyes in Group 1 and 2.

	Group 1 (n:76 eyes)	Group 2 (n:56 eyes)	p value
Mean BCVA	0,7±0,2	0,5±0,2	p<0,001
Mean SE	5,0±1,5	5,7±2,2	p:0,02
Mean cylindrical error	0,9±1,0	1,5±3,3	p:0,13

BCVA: best corrected visual acuity SE: spherical equivalence

## DISCUSSION

Factors influencing stereopsis in patients with esotropia were investigated previously.<sup>9-15</sup> But, few studies were focused on refractive accommodative esotropia.<sup>1,3,5-7</sup> Therefore, this current study was planned as a retrospective observational study.

The near and distance deviations before and after refractive correction were not different in children with or without stereoacuity in this current study. But Lee et al<sup>5</sup> found that stereopsis could be achieved with a deviation of  $\leq 4$  PD at distance and  $\leq 5$  PD at near fixation. Güçlü et al<sup>1</sup> also reported higher near deviation as a risk factor for developing stereopsis. The sample sizes of groups were variable in this study. There was no other study assessing residual deviation in literature. In our opinion this issue was important and these incompatible results should be clarified.

Strong fixation preference was not found as a risk factor for developing stereopsis in this current study. In our previous study which was assessed patients with both RAE and amblyopia, we found that strong fixation preference was correlated with impairment in stereoacuity.<sup>16</sup> To the best of our knowledge; there was no other study assessing this issue.

The presence of IO OA was found to be more common in children who had no measurable stereo acuity in this current study. We also reported previously that the presence of IO OA might be a potential risk factor for the development of stereopsis in patients with both RAE and amblyopia.<sup>16</sup> On the other hand, Üretmen et al<sup>6</sup> also investiga-

ted ocular movement disorders in patients with RAE and they did not observe the presence of IO OA as a risk factor for the development of stereopsis. In our opinion; concomitant vertical ocular misalignments should be assessed when evaluating stereopsis. This approach might help us to gain more information about this item.

In this current study, both the presence and depth of amblyopia were found to be potential risk factors for the development of stereoacuity. Birch et al<sup>17</sup> and Guclu et al<sup>1</sup> also found a strong relationship between amblyopia and stereopsis. When we re-assessed the relationship between stereopsis and amblyopia after a follow-up time interval of at least 3 years, we observed a decrease in both the number of amblyopic patients and the depth of amblyopia but amblyopia has remained as a potential risk factor. Further studies with long-term follow-up time might clarify the relationship between amblyopia recovery and the gain of stereopsis.

The Maldevelopment of stereopsis was observed to be linked to worse BCVA in patients with RAE. Guclu et. all also found a relationship between low visual acuity and poor stereopsis in their study. Low visual acuity is linked to amblyopia and this impairment in stereopsis has already been expected.

We have already known that the degree of anisometropia is associated with amblyopia and poor stereopsis.<sup>18</sup> Thus, in this current study we did not include patients with an interocular difference in SE higher than 2 DP and two groups were not statistically different in terms of anisometropia. We observed that patients with stereopsis had lower SE than patients without stereopsis. This result was suggested to us that high SE might cause low BCVA and development of amblyopia and finally cause maldevelopment of stereopsis.

The presumed onset age of RAE and mean age at the initial refractive correction of patients were found to not affect

stereopsis development, in this current study. There were studies investigated the effect of onset age on stereopsis and our results were similar to these studies.<sup>1,6,7</sup> Birch et al<sup>17</sup> suggested that some abnormalities in stereoacuity might exist before the onset of esotropia.

The important limitation of our study was the relatively small sample size. On the other hand, we tried to perform a wide investigation including the history of RAE, family history, amounts of deviation, the effect of amblyopia, effects of refractive errors, effects of ocular movement disorders.

### **CONCLUSION**

The presence and depth of amblyopia, lower BCVA, higher SE, and concomitant inferior oblique overaction were found to be potential risk factors for the maldevelopment of stereoacuity in children with refractive accommodative esotropia.

### **Acknowledgments**

This paper was not funded by any company.

### **Declaration of interest statement**

The authors report no conflict of interest.

**Prior approval was received from the Sakarya University Ethical Board (Date: 20.04.2020, IRB number: 71522473/050.01.04/168) for this retrospective cross-sectional study.**

#### References

1. Guclu H, Gurlu VP, Ozal SA, Ozkurt ZG. Prognostic factors for stereopsis in refractive accommodative esotropia. *Pak J Med Sci.* 2015;31(4):807–811. doi:10.12669/pjms.314.7465
2. Preslan MW, Beauchamp GR. Accommodative esotropia: review of current practices and controversies. *Ophthalmic Surg.* 1987; 18: 68-72.
3. Fawcett S, Leffler J, Birch EE. Factors influencing stereoacuity in accommodative esotropia. *J AAPOS.* 2000; 4: 15-20.
4. Fawcett S, Wang Y, Birch EE. The critical period for susceptibility of human stereopsis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(2):521–525.
5. Lee HJ, Kim SJ, Yu YS. Stereopsis in patients with refractive accommodative esotropia. *J AAPOS* 2017 Jun;21(3):190-195.
6. Uretmen O, Kose S, Oztas Z, Egrilmez S. Factors influencing stereoacuity in refractive accommodative esotropia. *Can J Ophthalmol* 2007 Aug;42(4):600-4.
7. Berk AT, Koçak N, Ellidokuz H. Treatment outcomes in refractive accommodative esotropia. *J AAPOS* 2004 Aug;8(4):384-8.
8. Zhao PF, Zhou YH, Wang NL, Zhang J. Study of the wavefront aberrations in children with amblyopia. *Chin Med J (Engl).* 2010;123(11):1431-1435.
9. Mohan K, Sharma SK. Long-term motor and sensory outcomes after surgery for the nonaccommodative component of partially refractive accommodative esotropia. *J AAPOS* 2018 Oct;22(5):356-360.
10. Kurup SP, Barto HW, Myung G, Mets MB. Stereoacuity outcomes following surgical correction of the nonaccommodative component in partially accommodative esotropia. *J AAPOS* 2018 Apr;22(2):92-96.
11. Whitman MC, MacNeill K, Hunter DG. Bifocals fail to improve stereopsis outcomes in high AC/A accommodative esotropia. *Ophthalmology* 2016 Apr;123(4):690-6.
12. Iordanous Y, Mao A, Makar I. Preoperative factors affecting stereopsis after surgical alignment of acquired partially accommodative esotropia. *Strabismus* 2015;23(4):151-8.
13. Chan TY, Mao AJ, Piggott JR, Makar I. Factors affecting postoperative stereopsis in acquired nonaccommodative esotropia. *Can J Ophthalmol* 2012 Dec;47(6):479-83.
14. Kassem RR, Elhilali HM. Factors affecting sensory functions after successful postoperative ocular alignment of acquired esotropia. *J AAPOS* 2006 Apr;10(2):112-6.
15. Kitzmann AS, Mohny BG, Diehl NN. Short-term motor and sensory outcomes in acquired nonaccommodative esotropia of childhood. *Strabismus*, 2005;3:3, 109-114.
16. Çakar B, Bursalı Ö, Özmen S, Aksoy NÖ, Babashlı T, Alagöz G. Factors influencing stereopsis in patients with both refractive accommodative esotropia and amblyopia. *Int Ophthalmol* 2019 Jun;39(6):1263-1267.
17. Birch EE, Wang J. Stereoacuity outcomes after treatment of infantile and accommodative esotropia. *Optom Vis Sci* 2009 Jun;86(6):647-52.
18. Jeon HS, Choi DG. Stereopsis and fusion in anisometropia according to the presence of amblyopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017 Dec;255(12):2487-2492.

# Prostat Kanserinin Saptaması ve Derecelendirilmesinde Voksel İçi Tutarsız Hareket (IVIM) Parametrelerinin Tanısal Değeri'

## Diagnostic Value of Intravoxel Incoherent Motion Parameters in Differentiating and Grading Prostate Cancer'

İbrahim Halil Sever<sup>1</sup>, Furkan Ertürk Urfalı<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Demiroglu Bilim University, School of Medicine, Department of Radiology, Istanbul/Turkey

<sup>2</sup> Kutahya Health Sciences University, Department of Radiology, Kutahya/Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

İbrahim Halil Sever

İzzetpaşa District, Abide-i Hürriyet Street No:166, 34381, Sisli/Istanbul

T: +90 553 204 03 66 E-mail: halilsever4022@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 05.02.2022 Kabul Tarihi / Accepte: 23.05.2022

Orcid:

İbrahim Halil Sever <https://orcid.org/0000-0002-6549-7682>

Furkan Ertürk Urfalı <https://orcid.org/0000-0002-4875-7761>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(2):236-244) DOI: 10.31832/smj.1068740

### Öz

Amaç	Voksel içi tutarsız hareket (IVIM) parametrelerinin, prostat kanseri (PK) ile normal prostat dokusu ve benign prostat lezyonlarından ayırmadaki başarısını ve PK'yi derecelendirmedeki yararını saptamak.
Yöntem ve Gereçler	Bu metodolojik araştırmaya 1,5 T cihaz kullanılarak prostata yönelik yapılan çok parametrelili manyetik rezonans görüntüleme (Mp-MRG)'si ve doku tanısı olan toplam 68 hasta (21 prostatit, 19 benign prostat hiperplazisi, 27 PK) dahil edildi. Rutin Mp-MRG'ye, 0 ile 1200 s/mm <sup>2</sup> arasında değişen 15 farklı b değeri içeren IVIM sekansı eklendi. Tüm b değerlerinden yapılan ölçümler baz alınarak görünür difüzyon katsayısı (ADC), gerçek difüzyon katsayısı (D), kan akışıyla ilişkili yalancı difüzyon katsayısı (D*) ve perfüzyon fraksiyonu (f) parametreleri elde edildi. Kolmogorov-Smirnov testine göre tüm veriler normal dağılım göstermekte idi. Bu parametrelerin prostat lezyonlarını saptamadaki ve PK derecelendirmesindeki farklılıkları t testi ile analiz edildi, PK derecesi ile korelasyonu Pearson korelasyon testi ile saptandı. Parametrelerin tanısal performansını değerlendirmek için ROC analizi yapıldı. IVIM sekansının Mp-MRG'ye ek katkısının araştırılması amaçlı lineer diskriminant analizi (LDA) kullanıldı.
Bulgular	ADC, D, D* ve f parametrelerinin rutin Mp-MRG'ye eklenmesi ile duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranları sırası ile %87, %92 ve %90'dan %92, %95 ve %94'e yükseldi. Bu dört parametre de PK ile sağlıklı prostat dokusunu ayırmada faydalı idi (her biri için p<0,0001). ADC ve D parametreleri PK'yi benign lezyonlardan ayırt etmede başarılı iken (ikisi için de p<0,0001); D* ve f parametreleri başarısız idi (sırasıyla p=0,603 ve p=0,454). ADC, D, D* ve f parametrelerinin düşük ve orta/yüksek dereceli PK'yi ayırmadaki yararı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla p=0,314; p=0,413; p=0,619 ve p=0,628).
Sonuç	IVIM parametrelerinin PK'yi normal dokudan ayırmada başarılı olduğu ve rutin Mp-MRG'ye ek katkı sunduğu görülmüştür.
Anahtar Kelimeler	prostat kanseri; yalancı difüzyon katsayısı; voksel içi tutarsız hareket; görünür difüzyon katsayısı; multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme

### Abstract

**Introduction** To evaluate the value of intravoxel incoherent motion (IVIM) parameters in differentiating prostate cancer (PCa) and predicting PCa grading.

**Materials and Methods** Sixty-eight patients (21 prostatitis, 19 benign prostatic hyperplasia, 27 PCa) were enrolled in this methodological research. In addition to routine multiparametric magnetic resonance imaging (Mp-MRI), IVIM sequence including 15 different b values ranging from 0 to 1200 s/mm<sup>2</sup> was taken. Apparent diffusion coefficient (ADC), true diffusion coefficient (D), pseudo-diffusion coefficient (D\*) and perfusion fraction (f) parameters were obtained based on the measurements made from all b values. According to the Kolmogorov-Smirnov test, all data were normally distributed. The differences of these parameters in detecting prostate lesions and grading PCa were analyzed by t test, and correlation with PCa grade was determined by Pearson's correlation test. ROC analysis was performed to evaluate the diagnostic performance of the parameters. Linear discriminant analysis was performed to investigate the additional value of the IVIM sequence to Mp-MRI.

**Results** With the addition of IVIM parameters to routine Mp-MRI; the sensitivity, specificity, and accuracy rates increased from 87%, 92%, and 90% to 92%, 95%, and 94%, respectively. All of parameters showed good diagnostic performance in differentiating PCa from healthy prostate tissue (p<0.0001 for each). While ADC and D were significantly lower in PCa compared with benign lesions (p<0.0001 for both); there were no statistically differences in D\* and f (p=0.603 and p=0.454, respectively). IVIM parameters were not successful in differentiating low and moderate/high grade PCa (p=0.314, p=0.413, p=0.619 and p=0.628, respectively).

**Conclusion** IVIM parameters are useful in distinguishing PCa from healthy tissue and increase the diagnostic performance of conventional Mp-MRI.

**Keywords** prostate cancer; pseudo diffusion coefficient; intravoxel incoherent motion; apparent diffusion coefficient; multiparametric magnetic resonance imaging

## GİRİŞ

Prostat kanseri (PK), dünya çapında erkeklerde en sık görülen ikinci kanser iken kansere bağlı ölümlerin beşinci önde gelen nedenidir.<sup>1</sup> Gleason skorlama (GS) sistemi, PK'nin malignite derecesini değerlendirmek için en yaygın kullanılan skorlama sistemidir; GS ne kadar yüksekse, malignite ve buna karşılık gelen çevre dokulara yayılım oranı o kadar yüksek olur.<sup>2</sup> Düşük riskli tümörler için (GS < 7) aktif gözetim ve acil tedavi gerekmez iken; orta risk (GS = 7) için tekli tedavi önerilir ve yüksek riskli prostat kanseri (GS > 7) için ise kombinasyon tedavisi en iyi tedavi seçeneği olacaktır.<sup>3</sup> Günümüzde transrektal ultrasonografi (TRUS) kılavuzluğunda biyopsi, prostat spesifik antijeni (PSA) yüksek olan hastalarda PK tanısı için standart araç olarak kabul edilmektedir; ancak TRUS biyopsisi kanama, ağrı ve enfeksiyon gibi yan etkilere neden olabilir ve beklediğimizden daha az hassas olduğu bildirilmiştir.<sup>4,5</sup>

Çok parametrelili Manyetik Rezonans görüntüleme (Mp-MRG), PK yönetiminde giderek artan bir etkiye sahiptir; GS  $\geq 3+4$  olan klinik olarak anlamlı tümörleri tespit etme yeteneği nedeniyle, lezyon tanısı ve lokalizasyonu için en doğru görüntüleme tekniği olarak kabul edilmektedir.<sup>6,7</sup> Mevcut çeşitli MRG teknikleri arasında, difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), tümör teşhisi ve agresiv karakterini saptamada klinik bir belirteç olarak büyük bir potansiyel göstermektedir.<sup>8,9</sup> DAG'nin, PK'nin saptanması ve lokalizasyonunda T2 ağırlıklı görüntülere (T2AG) katkıda bulunduğu ve özellikle prostat periferik zonda PK için baskın sekans olarak belirlendiği bildirilmiştir.<sup>10</sup> DAG, biyolojik dokulardaki su moleküllerinin difüzyon özelliklerini yansıtan girişimsel olmayan bir yaklaşım sunar. Ayrıca, su moleküller difüzyonunun rastgele bir süreç olduğu varsayımıyla daha niceliksel veriler sunan "Görünür difüzyon katsayısı" (apparent diffusion coefficient, ADC) haritaları, DAG'lerden analitik olarak türetilmiştir. Buna göre belirli bir molekülün belirli bir zaman aralığında bir konumdan diğerine yayılma şansı, yalnızca bir olasılık dağılım fonksiyonu tarafından belirlenir. Bu tip difüzyon aynı zamanda Gauss difüzyonu olarak da bilinir ve basit bir tek üslü

bozunma modeli ile karakterize edilir. Bununla birlikte, biyolojik dokularda ölçülen difüzyon sinyalleri bu basit fonksiyonla her zaman iyi karakterize edilememiştir.<sup>11</sup>

ADC hem perfüzyon hem de difüzyon terimini içerir ve doku difüzyonu kılcal kan akışına bağlı olan perfüzyondan kısmen etkilenir. Dolayısıyla doku difüzyonunu, kılcal kan akışından ayırabilecek yöntemlere ihtiyaç duyulmuştur. İlk olarak Le Bihan ve arkadaşları tarafından tanımlanan "voksel içi tutarsız hareket" (Intravoxel Incoherent Motion, IVIM) modeli, doku difüzyonunu kılcal kan akışına bağlı olan perfüzyondan ayırabilmektedir.<sup>12</sup> Bu sayede gerçek ve daha doğru difüzyon verileri elde edilerek, kılcal kan akımına bağlı yalancı kısıtlılıklar elimine edilmiş olur. Fazla sayıda 'b' değeri alınarak elde edilen IVIM parametreleri; saf difüzyon katsayısını (D), yalancı difüzyon katsayısını (D\*), yalancı difüzyon fraksiyonunu (f) içerir. Son çalışmalar IVIM parametrelerinin yararını gösteren umut verici sonuçlar sunsa da, PK tanısı için hangi IVIM parametresinin daha uygun bir ölçüm metodu olduğuna karar verme konusu hala tartışmalıdır.<sup>13-15</sup>

Halihazırda Amerikan Radyoloji Derneği (ACR) ve Avrupa Ürogenital Radyoloji Derneği (ESUR)'nin "Prostat Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi" (PI-RADS)'ne göre, prostat periferik zonda lezyon saptama ve ayırıcı tanıda en faydalı sekans DAG olmakla birlikte, IVIM parametreleri sunduğu yenilikler ile daha detaylı ve faydalı veriler elde etmemize olanak sağlayabilir. Bu nedenle biz bu çalışmada; IVIM parametrelerinin prostat kanserini normal prostat parankimi ile benign lezyonlardan ayırmadaki ve PK'yi derecelendirmedeki yararını, histopatolojik veriler ile karşılaştırarak saptamayı amaçladık.

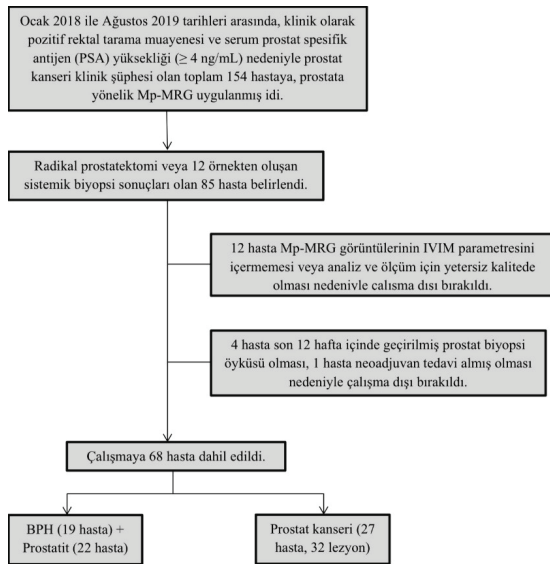
## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Üniversitemizin etik kurulu çalışmayı 30/11/2021 tarihli ve 2021-24-04 sayılı kararı ile onayladı. Çalışma geriye dönük veri taramasına yönelik bir araştırma olarak tasarlandı. Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alındı.

## Hastalar

Ocak 2018 ile Ağustos 2019 tarihleri arasında, klinik olarak pozitif rektal tarama muayenesi ve serum prostat spesifik antijen (PSA) yüksekliği ( $\geq 4$  ng/mL) nedeniyle PK klinik şüphesi olan toplam 154 hastaya, prostata yönelik Mp-MRG uygulanmış idi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; prostat bezinde periferik, santral ya da geçiş zonunda PK şüpheli bir lezyonun bulunması, uygulanan Mp-MRG öncesinde prostat kanserine yönelik tedavi almamış olması ve 3 ay içinde gerçekleştirilmiş sistematik biyopsi ya da radikal prostatektomi operasyonu sonucunda histopatolojik tanının bulunması idi. 12 hasta Mp-MRG görüntülerinin IVIM parametresini içermemesi veya analiz ve ölçüm için yetersiz kalitede olması, 4 hasta son 12 hafta içinde geçirilmiş prostat biyopsi öyküsü olması, 1 hasta neoadjuvan tedavi almış olması ve 69 hasta biyopsi sonucunun yetersiz gelmesi ya da 3 ay içinde gerçekleştirilmiş histopatolojik tanının olmaması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. 68 hastadaki PK, prostatit ve benign prostat hipertrofisini içeren 73 lezyon (3 hastada 2 lezyon ve 1 hastada 3 lezyon) çalışma kapsamına alındı ve ölçümleme yapıldı (Şekil 1).



Şekil 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların genel klinik ve patolojik verileri.

28 hastada radikal prostatektomi yapılmıştı. Kalan 40 hastanın histopatolojik sonuçları MR incelemesinden sonra 3 ay içinde yapılmış olan, 12 örnekten oluşan sistematik biyopsiden elde edildi. Radikal prostatektomi olan 28 hastadan elde edilen 32 PK lezyonu Gleason skoruna göre orta/yüksek dereceli ( $GS \geq 4+3$ ) ve düşük dereceli ( $GS \leq 3+4$ ) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

## Manyetik Rezonans Görüntüleme

Hastaların tamamı 1.5 T MRI ünitesi (Siemens, Magnetom Symphony, Erlangen, Almanya) ile sinyal alımı için pelvik faz dizili koil (MR Innerva; Medrad, Pittsburgh, PA, ABD) kullanılarak incelendi. Tüm hastalara, bağırsak temizliğini takiben bağırsak aktivitesini baskılamak için işlem öncesi 2 ml betilskopolamin 20 mg/ml (Buscopan; Boehringer Ingelheim GmbH, Ingelheim am Rhein, Almanya) enjekte edildi. Tüm görüntüler tüm prostat bezini kaplayacak şekilde; T2 ağırlıklı görüntüler için kullanılan ile aynı konumlandırma açısı kullanılarak elde edildi. Tarama protokolü; aksiyal, koronal ve sagittal planda yağ baskılı T2-ağırlıklı turbo spin eko (TSE) [Tekrarlama zamanı (TR)/Eko zamanı (TE):4800/90; görüntüleme alanı (FOV):16 cm<sup>2</sup>; matriks:352x352), aksiyel T2-ağırlıklı TSE (TR/TE:4500/120; FOV:16 cm<sup>2</sup>; matriks:352x352), aksiyel T1-ağırlıklı TSE (TR/TE:700/10; FOV:34 cm<sup>2</sup>; matriks:384x336) sekansları ile başlamakta idi. Takiben tüm hastalardan eko-planar görüntüleme (EPG) sekansı kullanılarak 0, 50, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100 ve 1200 s/mm<sup>2</sup> olmak üzere 15 farklı b değeri ile IVIM ve 50, 400 ve 800 s/mm<sup>2</sup> olmak üzere 3 farklı b değeri ile konvansiyonel DAG (TR/TE:7000/10; FOV:16 cm<sup>2</sup>; matriks:140x140) elde edildi. Son olarak intravenöz yoldan 0,2 ml/kg gadoterat meglumin (Dotarem, Guerbet SA, Aulnay-sous-Bois, Fransa) kullanılarak T1-ağırlıklı dinamik kontrastlı görüntüler (TR ve TE olabildiğince kısa; FOV:20 cm<sup>2</sup> ve matriks:224x192) elde edildi. IVIM sekansı ve konvansiyonel difüzyon görüntüler için geçen süre ortalama 12 dakika idi. Tüm sekanslarda kesit kalınlığı 3 mm ve kesit aralığı 1 mm olarak alındı.

### Görüntü Analizi

Mp-MRG incelemeleri, patolojik PK sınıflandırmasının farkında olan ancak histopatolojik sonuçtan habersiz olan, Avrupa Radyoloji Derneği sertifikalı ve prostat görüntülemesinde 10 yıllık deneyime sahip bir radyolog (İ.H.S) tarafından yorumlandı ve analiz edildi. Kantitatif analiz, özel yazılıma sahip bir iş istasyonu (AW Volume Share 04, GE Medical Systems, Chicago, Ill, ABD) ile yapıldı. IVIM'nin nicel değerlendirmesi amacı ile, 0 ile 1200 s/mm<sup>2</sup> arasında değişen her b değerinde, incelenecek ilgili bölgelerdeki (ROI) sinyal değeri manuel olarak ölçüldü. ROI'ler; DAG, T2 ağırlıklı görüntüler ve kontrast sonrası T1 ağırlıklı imajlar detaylıca değerlendirildikten sonra, lezyonu olabildiğince çok kapsayacak şekilde, komşu dokular ve damarsal yapılardan sakınarak yerleştirildi. Her lezyondan birbirine komşu 3 farklı ölçüm yapılarak ortalama değer hesaplandı ve her bir b değerine ait sinyal değeri kaydedildi. D (gerçek difüzyon katsayısı), D\* (kan akışıyla ilişkili yalancı difüzyon katsayısı) ve f (perfüzyon fraksiyonu) değerlerini içeren IVIM parametreleri, web sitesine dayalı olarak ücretsiz olarak temin edilebilen ve  $S1b/S10 = (1-f) \cdot \exp(-bD) + f \cdot \exp(-bD^*)$  ( $S10 = b0$ 'daki sinyal yoğunluğu;  $S1b =$  belirli bir b değeri için sinyal yoğunluğu) denklemi baz alınarak tasarlanmış özel bir yazılım programı kullanılarak sonradan işlendi ([http://yamarad.umin.ne.jp/ivim/simplex\\_en.html](http://yamarad.umin.ne.jp/ivim/simplex_en.html)).

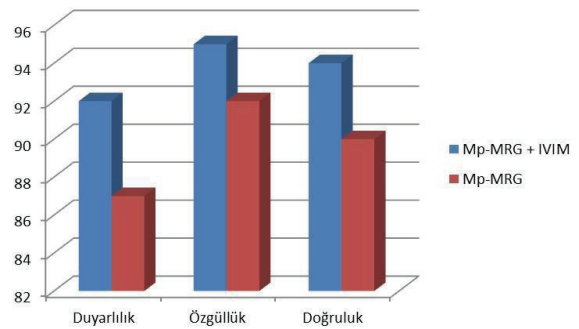
### İstatistik Analiz

Histopatoloji, istatistiksel değerlendirme için standart referans olarak kabul edildi. Konvansiyonel DAG ve IVIM parametrelerinin istatistiksel değerlendirmesi için; prostat lezyonlarının ADC, D, D\* ve f değerleri karşılaştırıldı. Sayısal veri setinin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Daha sonra bu değerlerdeki farklılıklar Student t testi ile analiz edildi. Konvansiyonel DAG ve IVIM parametrelerinin PK derecesi ile korelasyonu Pearson korelasyon testi ile analiz edildi. Derece tespiti için parametrelerin tanısal değerini değerlendirmek ve testlerin duyarlılığını ve özgüllüğünü tanımlamak için alıcı operatör karakteristiği (ROC) analizi yapıldı. Son ola-

rak, IVIM görüntülemenin kullanımının PK tanısında ek katkısının olup olmadığını değerlendirmek amacıyla, geleneksel parametreler ve eklenen IVIM parametreleri için lineer diskriminant analizi (LDA) hesaplandı. Tüm analizler SPSS (IBM, Armonk, NY, Amerika Birleşik Devletleri) kullanılarak gerçekleştirildi.

### BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 68 hastanın 41'inde benign prostat lezyonu (22 prostatit ve 19 benign prostat hipertrofi) mevcut iken 27'sinde (32 lezyon) PK tanısı mevcut idi. Benign lezyonu olan hastaların yaş ortalaması 62,5±10,9, PSA değerleri 6,8±0,6 iken; malign lezyon tanısı konan hastalarda sırası ile 64,1±7,1 ve 20,1±6 idi. Histopatolojik değerlendirme sonuçlarına göre 7 hastada GS:3+3, 8 hastada GS:3+4 olmak üzere düşük evre PK; 12 hastada GS:4+3, 2 hastada GS:4+4 ve 3 hastada GS 4+5 olmak üzere orta/yüksek evre PK tanısı mevcut idi. 68 hastanın toplam 73 lezyonundan IVIM ve DAG'lere ait veri setleri başarıyla elde edildi.<sup>3</sup> PK tanısı alan hastadan 2 farklı lezyondan, 1 hastadan ise 3 farklı lezyondan ölçümleme yapıldı. LDA analizine göre klasik Mp-MRG ile yapılan değerlendirmede PK'yi saptamadaki duyarlılık oranı %87, özgüllük %92 ve doğruluk %90 iken; IVIM parametrelerini dahil ederek yapılan değerlendirmede hesaplanan değerler sırası ile %92, %95 ve %94 olarak hesaplandı (Şekil 2).

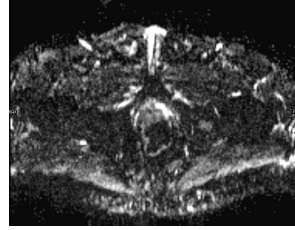
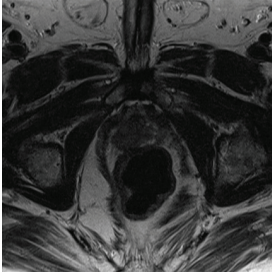


Şekil 2. Sağlıklı prostat periferik zon dokusu ve Prostat Kanseri (PK)'ni ayırt etmede, rutin çok parametrelili manyetik rezonans görüntüleme (Mp-MRG)'de elde edilen oranlar ile voksel içi tutarsız hareket (IVIM) parametreleri eklendikten sonra elde edilen sonuçların karşılaştırılması.



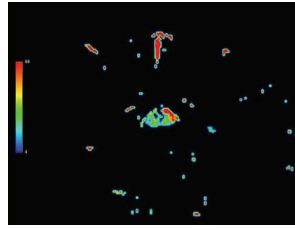
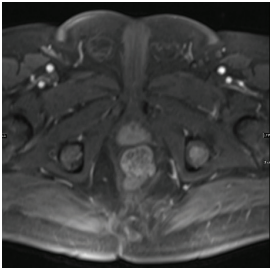
ADC ve D değerleri; tanımlanan PK lezyonlarında, simetrik normal prostat dokusuna (her iki değer için  $p < 0,0001$ ) ve benign prostat lezyonlarına (her iki değer için  $p < 0,0001$ ) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük idi (Şekil

3). D\* parametresi, tanımlanan PK lezyonlarında normal prostat dokusuna kıyasla anlamlı derecede yüksek ( $p < 0,0001$ ) iken; f parametresi anlamlı derecede düşük ( $p < 0,0001$ ) olarak hesaplandı (Şekil 4).



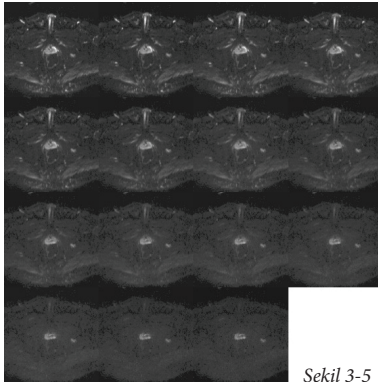
Şekil 3-1

Şekil 3-2



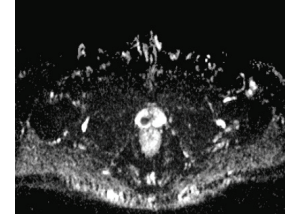
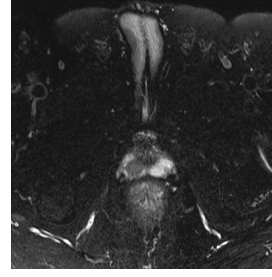
Şekil 3-3

Şekil 3-4



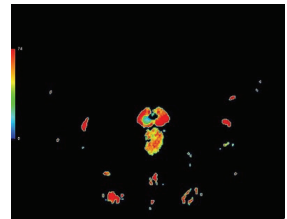
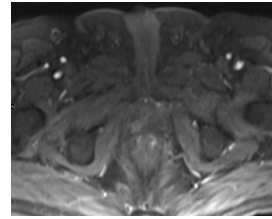
Şekil 3-5

Altmış-altı yaşında Gleason skoru 4+4 olan hasta. (1) Aksiyel T2 ağırlıklı görüntüde, apeks periferik zonda, yatar pozisyonda saat 7-8 hizasında, kapsül invazyonu bulunan PK izlenmektedir. (2) Difüzyon ağırlıklı görüntülerden (DAG) türetilen görünür difüzyon katsayısı (ADC) değeri  $0,60 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  olarak ölçülmüş olup;  $1,17 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  ölçülen normal dokuya kıyasla belirgin düzeyde düşük idi. (3) Dinamik kontrastlı T1 ağırlıklı görüntüde kitlenin heterojen kontrastlandığı görülmektedir. (4) Kitle düzeyinden elde edilen D değeri  $0,57 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  ölçülmüş olup;  $1,25 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  ölçülen normal dokuya kıyasla belirgin düzeyde düşük idi. (5) IVIM parametrelerinin hesaplanabilmesi amacıyla kitle düzeyinden geçen 15 farklı b değerindeki DAG'lerden ölçüm yapıldı.



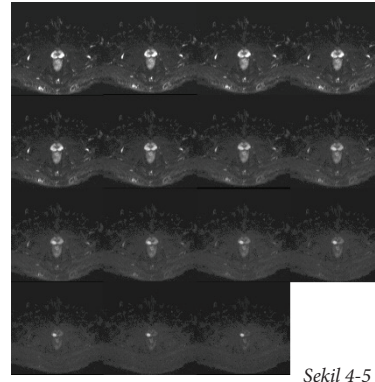
Şekil 4-1

Şekil 4-2



Şekil 4-3

Şekil 4-4



Şekil 4-5

Yetmiş-üç yaşında Gleason skoru 4+4 olan hasta. (1) Aksiyel yağ baskılı T2 ağırlıklı görüntüde, apeks periferik zonda, yatar pozisyonda saat 7-8 hizasında, kapsül içi PK izlenmektedir. (2) ADC değeri  $0,86 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  olarak ölçülmüş olup belirgin hipointens görünümüyle net olarak ayırt edilmekte idi. (3) Dinamik kontrastlı T1 ağırlıklı görüntüde kitlenin homojen noduler kontrast tuttuğu görülmektedir. (4) Kitle düzeyinden elde edilen D değeri  $0,83 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  ölçüldü. (5) PK lezyonu düzeyinde 0 ile  $1200 \text{ sn}/\text{mm}^2$  arasında değişen 15 farklı b değerinde ölçümler yapılarak elde edilen D\* ve f değerleri (sırasıyla  $509,72 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  ve %4,62), normal parankime kıyasla (sırasıyla  $321,42 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  ve %8,16) anlamlı derecede farklılık göstermekte idi.

Bununla birlikte her iki parametre için de ölçülen değerler arasında PK ve benign prostat lezyonlarını ayırmada anlamlı fark bulunamadı ( $D^*$  için  $p=0,603$ ,  $f$  için  $p=0,454$ ) (Tablo 1).

Benign-malign prostat lezyonu ayırımında en iyi tanımlayıcı parametre, ROC eğrisi altında kalan alan 0,730 ölçülen  $D$  değeri idi. Bunu sırasıyla ADC (AUC:0,719),  $f$

(AUC:0,571) ve  $D^*$  (AUC:0,538) takip etmekte idi (Tablo 2). PK tanısı konan lezyonlarda düşük ve orta/yüksek evre lezyon ayırımını yapmada ADC,  $D$ ,  $D^*$  ve  $f$  parametrelerinin tamamı başarısız idi (sırasıyla  $p=0,314$ ;  $p=0,413$ ;  $p=0,619$  ve  $p=0,628$ ) (Tablo 3) ADC ve  $D$  değerleri düşük ve orta/yüksek evre PK ayırımında negatif düşük korelasyon göstermiş iken,  $D^*$  ve  $f$  parametreleri ile PK evrelemesi arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 4).

**Tablo 1.** Görünür difüzyon katsayısı (ADC) ve voksel içi tutarsız hareket (IVIM) parametrelerinin sonuçları.

ROI	ADC ( $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ )	D ( $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ )	$D^*$ ( $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ )	f (%)
Normal Dokü	1.24 $\pm$ 0.09	1.29 $\pm$ 0.10	306.48 $\pm$ 41.08	7.92 $\pm$ 2.17
Benign Prostat Lezyonu	1.20 $\pm$ 0.03	1.16 $\pm$ 0.03	584.50 $\pm$ 57.13	5.09 $\pm$ 1.06
Prostat Kanseri	0.99 $\pm$ 0.05	0.95 $\pm$ 0.05	537.08 $\pm$ 72.05	4.51 $\pm$ 1.02

Veriler ortalama  $\pm$  standart hata olarak sunulmuştur.  
 $D$ , gerçek difüzyon katsayısı;  $D^*$ , kan akışıyla ilişkili yalancı-difüzyon katsayısı;  $f$ , perfüzyon fraksiyonu; ROI, incelenen alan.

**Tablo 2.** Benign-malign prostat lezyonu ayırımında IVIM parametrelerinin ROC analizi.

Parametreler	AUC $\pm$ SEM	p	Duyarlılık	Özgüllük	Eşik Değeri
ADC	0.719 $\pm$ 0.062	<0.001	%78	%59.4	1.03 $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$
D	0.730 $\pm$ 0.061	<0.001	%82.9	%59.4	0.99 $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$
$D^*$	0.538 $\pm$ 0.070	.578	%68.3	%50.0	491.14 $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$
f	0.571 $\pm$ 0.075	.313	%60.0	%56.7	% 3.16

ADC, görünür difüzyon katsayısı; D, gerçek difüzyon katsayısı;  $D^*$ , kan akışıyla ilişkili yalancı-difüzyon katsayısı; f, perfüzyon fraksiyonu; ROC, alıcı işlem karakteristikleri; AUC, eğri altında kalan alan; SEM, standart hata; IVIM, voksel içi tutarsız hareket.

**Tablo 3.** ADC ve IVIM parametrelerinin farklı prostat kanseri evrelerindeki kantitatif sonuçları.

Parametreler	Düşük Evre (15 lezyon)	Orta/Yüksek Evre (17 lezyon)	p Değeri
ADC ( $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ )	1.05 $\pm$ 0.08	0.94 $\pm$ 0.05	.314
D ( $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ )	1.00 $\pm$ 0.08	0.92 $\pm$ 0.05	.413
$D^*$ ( $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ )	576.71 $\pm$ 119.64	502.11 $\pm$ 87.85	.619
f (%)	5.01 $\pm$ 1.03	4.08 $\pm$ 1.04	.628

Veriler ortalama  $\pm$  standart hata olarak sunulmuştur.  
ADC, görünür difüzyon katsayısı; D, gerçek difüzyon katsayısı;  $D^*$ , kan akışıyla ilişkili yalancı-difüzyon katsayısı; f, perfüzyon fraksiyonu; IVIM, voksel içi tutarsız hareket.

**Tablo 4.** ADC ve IVIM parametreleri ile histolojik derecenin korelasyonu.

Parametreler	r	p Değeri	Korelasyon
ADC	-0.187	.307	Korele değil
D	-0.154	.401	Korele değil
$D^*$	-0.093	.613	Korele değil
f	-0.095	.619	Korele değil

ADC, görünür difüzyon katsayısı; D, gerçek difüzyon katsayısı;  $D^*$ , kan akışıyla ilişkili yalancı-difüzyon katsayısı; f, perfüzyon fraksiyonu; IVIM, voksel içi tutarsız hareket.

## TARTIŞMA

Bu çalışmada elde edilen bulgular; ADC, D, D\* ve f parametrelerinin kanserli olmayan normal prostat dokusunda PK'ye kıyasla farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur (Tablo 1). Ayrıca klasik prostat Mp-MRG'ye eklenen IVIM parametrelerinin PK'yi saptamadaki doğruluk, özgüllük ve duyarlılık oranlarında belirgin artış sağladığı saptanmıştır (Şekil 2). 2017 yılında Pesapane ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, bizim çalışmamıza benzer bir şekilde, IVIM parametrelerinin kanseröz dokuyu normal prostat parankiminden ayırmadaki yüksek başarısı ifade edilmiştir.<sup>16</sup> Yine aynı çalışmada IVIM ölçümlerinin klinik olarak anlamlı PK'yi teşhis etmek için mevcut Mp-MRG paradigmasına dahil edilebileceği ve gelecekte gadolinyum ile güçlendirilmiş dinamik kontrastlı MRG'ye uygun bir alternatif olabileceği sonucuna varılmıştır.<sup>16</sup>

Günümüzde DAG'den elde edilen ADC değeri, PK'nin tanımlanması ve lokalizasyonu için yaygın olarak kullanılan ve vazgeçilmez bir parametre olarak kabul edilmektedir. Canlıdan ölçülen ADC, bir dokunun her görüntü vokselinde mevcut olan tüm tutarsız hareket tiplerini kapsar; dolayısıyla ADC değeri, gerçek difüzyon yerine kısıtlı difüzyon ve doku perfüzyonunun bir kombinasyonunu yansıtır.<sup>17</sup> Bu mikrodolaşım perfüzyon etkilerinin canlıda termal difüzyon etkilerinden ayrılması amacıyla Le Bihan ve arkadaşları tarafından önerilen IVIM modeli özellikle kanser görüntüleme alanında, tüm vücut sisteminde yaygın olarak uygulanmaktadır.<sup>18-20</sup> PK'nin benign lezyonlardan ayrımı klinik uygulamada büyük bir zorluktur ve ek tanısal bilgi sağlamak için yeni anlayışlar gerektirir.<sup>21</sup> Son zamanlarda yapılan birkaç çalışmada, PK'nin BPH'den ayırıcı tanısında IVIM'nin faydası araştırılmış ancak tutarsız sonuçlar rapor edilmiş idi. Pesapane<sup>16</sup> ile Shinmoto<sup>14</sup> ve arkadaşlarının yaptıkları 2 farklı çalışmada; ADC ve D değerleri normal prostat dokusu ve BPH'den anlamlı derecede düşük iken, D\* ve f parametreleri PK ile BPH ayırımında başarılı bulunmamış idi. Bir başka çalışmada Liu ve arkadaşları; ADC, D, D\* ve f parametrelerini, PK ile stromal ve glandüler hipertrofiyen ayırmada istatistiksel ola-

rak farklı bulmuşlar idi.<sup>22</sup> Biz kendi çalışmamızda bu parametrelerin PK ile benign prostat lezyonları (prostatit ve BPH) ayırımındaki başarısını araştırdık. Literatürdeki bazı çalışmalara benzer şekilde ADC ve D değerleri PK'de, benign lezyonlara kıyasla anlamlı derecede düşük iken; D\* ve f parametreleri PK ile benign lezyonları ayırmada başarısız idi (Tablo 1). Saptadığımız bu D parametresindeki anlamlı değişiklik; PK'deki myofibroblastlardaki artış ile karakterize bol miktarda fibrotik bileşenlerin varlığı veya diğer mikroyapısal farklılıklar nedeniyle olabilir. Buna karşın D\* ve f parametrelerindeki başarısız sonuçları; muhtemelen her iki dokudaki kılcal kan akışının artması, glandüler sekresyona bağlı prostatik kanal akışı ve prostat parankimindeki doğal olarak düşük f değerlerine bağlı olarak gürültü varyasyonlarına daha duyarlı olmaları nedeniyle elde ettiğimizi düşünmekteyiz. Perfüzyondan türetilen parametrelerdeki (özellikle D\* ve f) istatistiksel anlamlı olmayan sonuçların bir diğer nedeni, prostat parankiminin kronik iltihaplanmasına ikincil olabilen PK'nin biyolojik arka planı ile ilgili olabilir. Kollajen liflerinin birikmesiyle birlikte kronik inflamasyon, su moleküllerinin Brownian hareketini azaltabilir ve mikrodolaşım anatomisinin bozulması nedeniyle prostat kılcal kan akışında değişikliklere yol açabilir.<sup>23</sup>

PK evrelemesinde IVIM parametrelerinin değerini araştıran birkaç çalışma mevcut olmakla birlikte sonuçlar genel olarak birbiri ile tutarsızdır. Pesapane ve arkadaşları yaptıkları bir araştırmada, IVIM parametrelerinin PK evrelemesinde başarılı olmadığını bildirdi.<sup>16</sup> Buna karşın Shan ve arkadaşları 2019 yılında yaptığı bir başka çalışmada IVIM modellerinin, PK'nin GS'sini tahmin etmede ve dolaylı olarak agresifliğini tahmin etmede faydalı olduğunu ve ADC'nin yanı sıra birbirleriyle karşılaştırılabilir bir teşhis performansına sahip olduklarını bildirdiler.<sup>24</sup> Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar; ADC, D, D\* ve f parametrelerinin, düşük ve orta/yüksek evreli PK lezyonlarını ayırt etmede yetersiz olduğunu ortaya koymaktadır (Tablo 3, 4). IVIM mantığı ile çelişen bu sonuçların nedeni ROI'leri mümkün olduğunca büyük seçmemize rağmen,

kısmen düşük b değerlerindeki sinyal ölçüm hatalarına bağlanabilir.

Çalışmamızda bazı limitasyonlar bulunmaktadır. İlk olarak sadece 28 hastaya radikal prostatektomi uygulandı, geri kalan 40 hastada ise görüntülememizi doğrulamak için referans olarak sistemik biyopsi sonuçlarını kullandık. Bu nedenle yanlış negatif olasılığını tamamen dışlamak mümkün değildir. İkincisi, örnekleme yanlılığı hatalara yol açabileceği için, literatürdeki benzer çalışmalara kıyasla yüksek olmakla birlikte kısıtlı sayıdaki hasta sayımız idi. Son olarak bu çalışmada prostat bezine uygun b değerlerinin sayısı ve seçimi henüz bilinmemekle birlikte 15 b değeri kullandık. Yapılabilecek geniş grupları içeren çalışmalar ile prostat bezine özgü en uygun b değerleri ve sayıları hesaplanmalıdır.

Sonuç olarak, literatürdeki bazı tutarsız sonuçlara rağmen, IVIM modelleri sayesinde intravenöz kontrast madde uygulamasına gerek kalmadan perfüzyon bilgisinin elde edilebilmesi teorisi; gadolinyum bazlı kontrast nedeniyle artan nefrojenik sistemik fibroz endişesi göz önüne alındığında özellikle önemli ve ilgi çekicidir. DAG sinyal bozulma davranışının matematiksel modellemesindeki daha fazla iyileştirme, IVIM parametrelerinin fizyolojik temelini daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir. Daha dengeli ve stabil sonuçlar içeren geniş hasta grupları ile yapılan çalışmalar ile IVIM ölçümleri, Mp-MRG paradigmasına dahil edilebilir ve gelecekte gadolinyum ile güçlendirilmiş dinamik kontrastlı MRG'ye uygun bir alternatif olabilir.

#### **Çıkar Çatışması Beyanı (Conflict of Interest Statement)**

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

#### **Etik Kurul Onayı (Ethical Approval)**

Demiroğlu Bilim Üniversitesi etik kurulu çalışmayı 30/11/2021 tarihli ve 2021-24-04 sayılı kararı ile onayladı ve çalışma geriye dönük veri taramasına yönelik bir araştırma olarak tasarlandı. Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alındı. Çalışma "Helsinki Deklaras-

yonu"na uygun olarak gerçekleştirildi.

#### **Bilgilendirilmiş Onam**

##### **(Consent to Participate and Publish)**

Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

#### **Finansman (Funding)**

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

#### **Verilerin Ulaşılabilirliği**

##### **(Availability of Data and Materials)**

Veriler, gizlilik veya diğer kısıtlamalar nedeniyle yalnızca yazarlardan talep edilebilir.

#### **Yazar Katkıları (Authors Contributions)**

Literatür araştırması; İHS, FEU

Veri toplama; İHS

Çalışma tasarımı; İHS

Verilerin analizi; İHS, FEU

Makale hazırlama; İHS, FEU

Makalenin gözden geçirilmesi; İHS, FEU

## Kaynaklar

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: Cancer J Clin* 2018;68:394-424.
- Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol* 2016;40:244-252.
- Anwar SSM, Anwar Khan Z, Shoaib Hamid R, Haroon F, Sayani R, Beg M, et al. Assessment of Apparent Diffusion Coefficient Values as Predictor of Aggressiveness in Peripheral Zone Prostate Cancer: Comparison with Gleason Score. *ISRN Radiology* 2014;2014:1-7.
- Ahmed HU, El-Shater BA, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multiparametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 2017;389:815-22.
- Rosenkrantz AB, Taneja SS. Prostate MRI Can Reduce Overdiagnosis and Overtreatment of Prostate Cancer. *Acad Radiol* 2015;22:1000-6.
- Kurhanewicz J, Vigneron D, Carroll P, Coakley F. Multiparametric magnetic resonance imaging in prostate cancer: present and future. *Curr Opin Urol* 2008;18(1):71-7.
- Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2016;S0302-2838(16):30470-5.
- Tan CH, Wei W, Johnson V, Kundra V. Diffusion-weighted MRI in the detection of prostate cancer: meta-analysis. *Am J Roentgenol* 2012;199:822-9.
- Jin G, Su DK, Luo NB, Liu LD, Zhu X, Huang XY. Meta-analysis of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in detecting prostate cancer. *J Comput Assis Tomography* 2013;37:195-202.
- Jie C, Rongbo L, Ping T. The value of diffusion-weighted imaging in the detection of prostate cancer: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2014;24:1929-41.
- Padhani AR, Liu G, Koh DM, Chenevert TL, Thoeny HC, Takahara T, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia* 2009;11(2):102-25.
- Le BD, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* 1988;168:497-505.
- Valerio M, Zini C, Fierro D, Giura F, Colarieti A, Giuliani A, et al. 3T multiparametric MRI of the prostate: Does intravoxel incoherent motion diffusion imaging have a role in the detection and stratification of prostate cancer in the peripheral zone. *Eur J Radiol* 2016;85:790-794.
- Shinmoto H, Tamura C, Soga S, Shiomi E, Yoshihara N, Kaji T, et al. An intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging study of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199:496-500.
- Bao J, Wang X, Hu C, Hou J, Dong F, Guo L. Differentiation of prostate cancer lesions in the Transition Zone by diffusion-weighted MRI. *Eur J Radiol Open* 2017;4:123-128.
- Pesapane F, Patella F, Fumarola EM, Panella S, Ierardi AM, Pompili GG, et al. Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) Diffusion Weighted Imaging (DWI) in the Peripheral Prostate Cancer Detection and Stratification. *Med Oncol* 2017;34(3):35.
- Le BD, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986;161:401-407.
- Le BD. Intravoxel incoherent motion perfusion MR imaging: a wake-up call. *Radiology* 2008;249:748-752.
- Iima M, Le BD. Clinical Intravoxel Incoherent Motion and Diffusion MR Imaging: Past, Present, and Future. *Radiology* 2016;278:13-32.
- Koyuncu Sokmen B, Sabet S, Oz A, Server S, Namal E, Dayangaç M, et al. Value of Intravoxel Incoherent Motion for Hepatocellular Carcinoma Grading. *Transplantation Proceedings* 2019;51:1861-66.
- Thai JN, Narayanan HA, George AK, Siddiqui MM, Shah P, Merten FV, et al. Validation of PI-RADS Version 2 in Transition Zone Lesions for the Detection of Prostate Cancer. *Radiology* 2018;288:485-491.
- Liu X, Zhou L, Peng W, Wang C, Wang H. Differentiation of central gland prostate cancer from benign prostatic hyperplasia using monoexponential and biexponential diffusion-weighted imaging. *Magn Reson Imaging* 2013;31:1318-1324.
- Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology* 2002;60:78-83.
- Shan Y, Chen X, Liu K, Zeng M, Zhou J. Prostate cancer aggressive prediction: preponderant diagnostic performances of intravoxel incoherent motion (IVIM) imaging and diffusion kurtosis imaging (DKI) beyond ADC at 3.0 T scanner with gleason score at final pathology. *Abdom Radiol (NY)* 2019;44(10):3441-3452.

# Ergenlerde Psikososyal Sorunlar ile İlişkili Risk Faktörleri

## Risk Factors Related to Psychosocial Problems in Adolescents

Ülfiye Çelikkalp<sup>1</sup>, Aylin Yalçın Irmak<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

<sup>2</sup> Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik Bölümü, Tekirdağ, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ülfiye Çelikkalp

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, 22020, Edirne, Türkiye

T: +90 532 722 56 20 E-mail : ulfiyecelikkalp@trakya.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 29.10.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 26.04.2022

Orcid :

Ülfiye Çelikkalp <https://orcid.org/0000-0002-9945-2984>

Aylin Yalçın Irmak <https://orcid.org/0000-0002-5879-4363>

( Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(2):245-254 ) DOI: 10.31832/smj.1016192

### Öz

**Amaç** Bu çalışmada ergenlerde psikososyal davranış risklerini belirlemek ve bazı ilişkili faktörlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem ve Gereçler** Kesitsel tipte olan bu çalışma Tekirdağ ilinde 10-16 yaş grubundaki 1025 öğrenci ile yürütülmüştür. Veriler, ebeveynlerden Psikososyal ve Davranış Sorunları Kontrol Listesi-17 ve öğrencilerden sosyodemografik bilgi formu ile toplanmıştır.

**Bulgular** Öğrencilerin yaş ortalaması 13,27±1,82 yıl olup %54,1'i erkektir. Öğrencilerin Psikososyal ve Davranış Sorunları Kontrol Listesi ölçeği puan ortalaması 8,44 ±5,05 olup öğrencilerin %24,5'inin kesme puanının (>12) üzerinde puan aldığı tespit edilmiştir. Öğrencilerin Psikososyal ve Davranış Sorunları Kontrol Listesi Ölçeği puan ortalaması ile okul kademesi, ebeveynlerin ayrı olması ve annenin çalışma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05). Ayrıca öğrencilerin, haftalık dijital oyun oynama süresi ile düzenli kahvaltı yapma durumu arasında anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05).

**Sonuç** Çalışmada yaklaşık her dört öğrenciden birinin duygusal ve davranışsal sorunlar yönünden risk altında olduğu belirlenmiştir. Ergenlerin psikososyal sorunlarının ve etkileyen faktörlerin belirlenmesi, ergenin fiziksel ve psikolojik sağlığının geliştirilmesi için önemlidir.

**Anahtar Kelimeler** Ergen; okul sağlığı; öğrenci; psikososyal sorunlar

### Abstract

**Introduction** In this study, it was aimed to determine the risks of psychosocial behavior in adolescents and to examine some related factors.

**Materials and Methods** The cross-sectional study was conducted with 1025 (aged 10-16 years) in the province of Tekirdağ. The data were collected from parents using the Psychosocial and Behavioral Problems Checklist-17 and a sociodemographic information form from the students.

**Results** The average age of the students is 13.27±1.82 years and 54.1% of them are male.

The mean score of the Psychosocial and Behavioral Problems Checklist scale of the students was 8.44 ± 5.05 and 24.5% of the students scored above the cut-off point (>12). A statistically significant difference was found between the students' Psychosocial and Behavioral Problems Checklist Scale average score and the type of school, the separation of the parents and the mother's working status (p<0.05). In addition, a significant difference was found between the weekly digital game playing time of the students and their regular breakfast (p<0.05).

**Conclusion** In this study, approximately one out of every four students is at risk in terms of emotional and behavioral problems. Determining the psychosocial problems of adolescents and the factors affecting them is important in terms of guiding the planning of health services for adolescents.

**Keywords** Adolescent; school health; student; psychosocial problems

## GİRİŞ

Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu'na göre ergenlik dönemi 10-19 yaşları arasında kapsamaktadır. Dünyada 10-24 yaş arasında 1,2 milyar (%16) kişi bulunmakla birlikte yaklaşık olarak her altı kişiden biri ergendir.<sup>1</sup> Türkiye İstatistik Kurumu Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi (ADNKS) İstatistiklerle Çocuk 2020 sonuçlarına göre; Türkiye'de ise toplam nüfusun %27,2'sini çocuk nüfus oluşturmaktadır.<sup>2</sup> Bu nedenle bu yaş grubunun sağlık sorunlarının ele alınması önemli ve gereklidir.

Ergenlik; bireyin fiziksel, bilişsel, psikolojik ve sosyal gelişiminde aynı zamanda toplumsal ilişkilerinde birçok belirgin değişimin yaşandığı bir dönemdir. Özellikle erken ergenlik dönemi, yaşanan bireysel değişimlerle, yaşamsal olayların zincirleme bir biçimde gerçekleştiği gelişimsel bir geçiş dönemi olarak tanımlanmaktadır.<sup>4</sup> Ergenler sürekli neden var olduklarını, kim olduklarını, amaçlarını ve sorunlar karşısında nasıl tepkiler vereceklerini sorgular.<sup>5</sup> Ergenliğin ilk yıllarında ergenlerin kendilerini tanıyana kadar duygusal, bilişsel ve fiziksel yapılarında meydana gelen değişimler daha çok merak olarak belirlemekte, gençleri korkutmakta ve heyecanlandırmaktadır.<sup>6</sup> Bu dönem temelde yaratıcılık, idealizm, canlılık ve macera ruhunun egemen olduğu yıllar olmakla birlikte deneyim ve risk alma, akran baskısına maruz kalma veya zorbalık yapma, önemli konularda kararsızlık yaşama, umutsuzluğa kapılma ve duygularla baş etme konularında zorlu bir süreci de ifade etmektedir.<sup>7</sup> Fakat çocukluk dönemiyle karşılaştırıldığında ergenlerin ruhsal ve duygusal iniş çıkışlarının daha fazla olduğuna yönelik ortak bir görüş vardır.<sup>6</sup> Literatürde ergenlik döneminde yaşanan bu değişimlerin ergenin yaşantısını ve davranışlarını olumsuz yönde etkileyebileceği<sup>8</sup> ve bu dönemde yaşanan karmaşanın çözülememesi durumunda ergenlik ve sonrası yaşam dönemlerinde ciddi sonuçlarla birlikte yetişkinliğe taşınması ihtimalinin de oldukça önemli olduğu vurgulanmaktadır.<sup>3</sup> Yetişkinlerin yaşadığı ruhsal sorunların kaynağı genellikle çocukluk dönemi psikososyal sorunları ile açıklanmaktadır.<sup>9</sup> Bu dönemde artan fiziksel ve psikolojik sorunların

deneyimlenen olumsuz yaşam olayları ile önemli ölçüde ilişkili olduğu ifade edilmektedir.<sup>4</sup>

Ergenlik döneminde gençlerin, sağlıklı bir şekilde ergenlik dönemini yaşadığı, kimliğini, kişiliğini sağlam zeminde inşa edebilme fırsatı bulduğu, kimi zaman da bir kimlik bocalaması veya psikososyal sağlık sorunları yaşayarak bir karmaşa içerisine düştükleri söylenebilir. Özellikle hızlı gelişen fiziksel ve sosyal değişim sürecinde bocalayan ergen çeşitli ruhsal problemlerle baş etmek durumunda kalmaktadır.<sup>6</sup> Bunun yanı sıra kendilik imajı oluşturma, duyguları yönetme, ilişkiler kurma, sosyal becerileri güçlendirme ve akran baskısıyla uğraşma veya direnme gibi konular ergenler arasında gözlemlenen bazı temel sorunlar ve endişeler arasında yer almaktadır.<sup>7</sup> Ayrıca öfke, saldırganlık, kaygı, stres, anksiyete, otoriteye ve kurallara itaatsizlik, özgüven eksikliği, içe kapanma, kendilik algısı, sosyal fobi, ebeveyn ile çatışma, iletişim eksikliği gibi özellikler ergenlikte sıklıkla görülen diğer negatif belirtilerdir.<sup>10</sup>

Stoller'ın (2006) Amerika'da, New York Eyalet Üniversitesi Tıp Merkezi çocuk ve ergen ruh sağlığı polikliniğine başvuruları incelediği çalışmasında en sık konulan tanıların dışı vurum bozuklukları (dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, davranım bozukluğu) olduğunu, bu tanıları ise içe vurum bozukluklarının izlediğini (anksiyete bozukluğu, depresyon) bildirmektedir.<sup>11</sup> İngiltere'de 2015 yılında yapılan bir tarama raporu sonuçlarına göre de 19 yaş altı çocukların yaklaşık %10'unda teşhis edilmiş mental bir hastalık olduğu ve gelecek beş yıl içinde Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Hizmetleri'ne mental bir sağlık sorunu nedeniyle başvuruların artacağı öngörülmektedir.<sup>12</sup> Ülkemizde yapılan 538 çocuk-ergenin incelendiği bir çalışmada en sık saptanan tanıların sırasıyla; %26,5 ile dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, %7 ile yaygın anksiyete bozukluğu, %5,2 ile depresyon ve %5 ile enürezis olduğu saptanmıştır.<sup>13</sup> Farklı bir çalışmada da 6-15 yaş grubu çocuklarda dikkat eksikliği ve yıkıcı davranış bozuklukları, anksiyete bozuklukları ve depresif bozuklukların sık görülen durumlar olduğu bildirilmiştir.<sup>14</sup>

Ergenlik döneminde bireylerin, yüksek riskli durumlara daha yatkın ve savunmasız olduğu bilinmektedir.<sup>10</sup> Bu nedenle bu dönem içerisinde rehberlik edilen genç, süreci daha sağlıklı bir şekilde sürdürebilir. Gelişimsel dönem özelliklerine bağlı durumların, sağlıklı psikososyal gelişim için yaşanması ve çözümlenmesi gereklidir. Müdahalelerden önce bu kapsamda ilk yapılması gereken durumun erken dönemde tanımlanması ve risk gruplarının belirlenmesidir. Fakat psikososyal sorunların değerlendirilmesinde çocuklardan öz geri bildirim almanın güçlüğü ve doğrudan gözlemlerin ise oldukça maliyetli olduğu dikkate alındığında, ebeveynlerden alınan bilgilerin çocuğun sorunlarını değerlendirmede çok önemli olduğu görülmektedir. Bu çalışmada 10-16 yaş grubundaki ergenlerin ebeveyn bildirimleri doğrultusunda psikososyal ve davranış risklerini belirlemek ve bazı ilişkili faktörlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

### Araştırmanın tipi

Kesitsel tipte tanımlayıcı bir alan çalışmasıdır.

### Araştırmanın evreni ve örnekleme

Çalışmanın evrenini 2019-2020 eğitim öğretim yılında Tekirdağ'ın Süleymanpaşa ilçesindeki bir ortaokul (devlet) (5., 6., 7., 8. sınıf) ve bir lisede (devlet) (9., 10. sınıf) öğrenim gören 10-16 yaş grubunda olan 1680 öğrenci ve ebeveynleri oluşturmuştur. Çalışmada örneklem seçimine gidilmemiş olup çalışmaya katılmaya gönüllü olan öğrenci ve anne-babalar ile 02 Ocak - 13 Mart 2020 tarihleri arasında yürütülmüştür. Bu süre içerisinde araştırmaya katılmayı kabul eden toplam n=1094 öğrenci ve anne-babadan veri toplanmıştır. Daha önce çocuğunda tanı konulmuş bir psikososyal ve davranışsal sorunu (epilepsi, panik atak, depresyon ve anksiyete bozukluğu vb.) olan 69 öğrenci çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışma toplam n=1025 (%61,0) öğrenci ve ebeveyn ile yürütülmüştür.

### Veri toplama araçları

Çalışmanın yapılacağı okullarda sınıf listeleri okul idare-

sinden temin edilerek, araştırmanın uygulanacağı sınıfların öğretmenleri ile tanışılmış, çalışmanın amacı ve süreci anlatılarak uygun ders saatleri belirlenmiştir. Öğrencilere çalışma hakkında kısa bilgi verilmiş ve her öğrencinin ailesine, araştırmanın amacı ve araştırma süreci ile ilgili bilgileri içeren "Bilgilendirilmiş Ebeveyn Onam Formu" ve "Psikososyal ve Davranış Sorunları Kontrol Listesi-17 Anketi (PSC-17) ve Sosyodemografik Bilgi Formu" kapalı zarfta gönderilmiştir. Çalışmaya katılmaya gönüllü olan ebeveynler PSC-17 Anketini, öğrenciler de Sosyodemografik Bilgi Formunu doldurduktan sonra kapalı zarf içinde anketleri teslim etmişlerdir.

### Sosyodemografik Bilgi Formu

Öğrencilerin sosyodemografik özelliklerini içeren soru formu; yaş, cinsiyet, sınıf, anne, baba eğitim durumu, anne-baba çalışma durumu, aile tipi, kardeş sayısı, her gün düzenli kahvaltı yapma (evde kahvaltı yapma), egzersiz yapma (haftada en az 2 kez, 30 dk. basketbol, futbol, koşu, jimnastik, yürüyüş), kronik hastalık (diyabetes mellitus, astım, alerjik hastalıklar, sinüzit, troid hastalıkları, romatizmal hastalıklar, hipertansiyon, diğer) kitap okuma durumu, günlük uyku süresi, haftalık dijital oyun oynama süresi gibi soruları yer almaktadır.

### Psikososyal ve Davranış Sorunları

#### Kontrol Listesi-17 (PSC-17)

PSC-17 çocukluk çağındaki (6-16 yaş) psikososyal sorunların erken tanısı için kullanılır. Anne-babalar tarafından yanıtlanan ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları 2011 yılında Erdoğan ve Öztürk tarafından yapılmıştır.<sup>15</sup> On yedi maddelik ölçeğin Türkçe formunun iç tutarlılık katsayısı 0,81, test-tekrar test güvenilirliği  $r=0,72$ 'dir. Ölçeğin tüm maddeleri olumludur. Her madde için doğru değil/asla=0, bazen veya biraz doğru=1, çok veya sıklıkla doğru=2 puan verilerek toplam puan elde edilir. Ölçekten elde edilen en yüksek puan 34, en düşük puan ise 0'dır; Türk çocukları için kesme değeri 12 olarak bulunmuştur (duyarlılık=0,81; özgüllük=0,86). Ergenin PSC-17 formundan 12 ve üzerinde puan alması duygusal



ve davranışsal sorunlar yönünden risk altında olabileceğini gösterir.

### Verilerin analizi

Veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 programında analiz edilmiştir. Verilerin analizinde frekans, yüzde, medyan, ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistiksel yöntemler ve normal dağılım için Kolmogorov-Smirnov dağılım testi kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren gruplar arası değişkenlerin karşılaştırılmasında t-testi ve tek yönlü varyans analizi, sayısal değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemek için ise Pearson korelasyon analizi uygulanmıştır. Sonuçlar % 95 güven aralığında ve  $p < 0,05$  anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

### Araştırmanın Etik Boyutu

Araştırma için gerekli etik kurul onayı Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Çalışmalar Etik Kurulu'ndan (Tarih: 26.12.2019; Sayı: 2019.232.12.07) ve çalışmanın yürütüldüğü kurumlardan yazılı izinler alınmıştır. Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür.

### BULGULAR

Çalışma bir ortaokul ve bir lise eğitim kurumunda 1025 öğrenci ve ebeveynin katılımı ile yürütülmüştür.

Araştırmaya katılan öğrencilerin yaş ortalaması  $13,27 \pm 1,82$  yıl olup, %54,1'i erkektir. Öğrencilerin %65,4'ü ortaokul öğrencisi, %20,7'si 9. sınıf öğrencisidir. Öğrencilerin %19,4'ünün kronik bir hastalığı olup %59,2'si sağlığını iyi olarak değerlendirmektedir. Öğrencilerin %52,7'sinin düzenli kahvaltı yaptığı, %38,0'inin düzenli spor yaptığı belirlenirken %71,2'sinin düzenli bir şekilde internette dijital oyun oynadığı belirlenmiştir (Tablo 1).

Araştırmaya katılan ebeveynlerin sosyodemografik özellikleri incelendiğinde; ebeveynlerin %90,1 ( $n=923$ ) evlidir ve anketi dolduran ebeveynlerin yaş ortalamaları

$40,79 \pm 5,55$ 'dir. Annelerin %34,2'si, babaların %23,9'u ilköğretim mezunudur. Annelerin %63,6'sı, babaların %25,0'i çalışmamaktadır. Ebeveynlerin %90,5'inin sağlık güvencesi bulunmaktadır (Çizelge 1). PSC-17 formunun %72,2'sini annelerin doldurduğu tespit edilmiştir (Tablo 2).

Öğrencilerin PSC-17 ölçek puan ortalaması  $8,24 \pm 5,08$  olup %24,5'inin kesme puanı olan 12 puanın üzerinde olduğu belirlenmiştir. Ayrıca öğrencilerin haftalık toplam oyun oynama süresi  $13,34 \pm 13,84$  saat (7 gün/saat) ve günlük uyku süresi ortalama  $8,27 \pm 1,68$  saat olarak saptanmıştır (Tablo 2).

Öğrencilerin her bir ölçek maddesinden aldıkları puanlar değerlendirildiğinde en yüksek puan ortalamasının 'Dikkati çabuk dağılır' ( $1,0 \pm 0,72$ ) maddesi, en düşük puan ortalamasının ise 'Kendisine ait olmayan şeyleri alır' ( $0,06 \pm 0,27$ ) maddesi olduğu tespit edilmiştir (Tablo 3).

Öğrencilerin PSC-17 puan ortalamaları ile cinsiyet ve düzenli spor yapma durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Fakat öğrencilerin okul, kronik hastalık, düzenli kahvaltı yapma, dijital oyun oynama süresi ve sağlığını değerlendirme durumu arasında anlamlı fark tespit edilmiştir. Buna göre lise öğrencilerinde, kronik hastalığı olan ( $t=-2,934$ ;  $p=0,03$ ), düzenli kahvaltı yapmayan ( $t=-3,445$ ;  $p=0,000$ ) haftalık dijital oyun oynama süresi fazla olan ( $t=1,790$ ;  $p=0,044$ ) ve sağlığını kötü olarak değerlendiren ( $t=14,712$ ;  $p=0,000$ ) ergenlerde PSC-17 puan ortalamalarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 1).

Öğrencilerin PSC-17 puan ortalamaları ile ebeveynlerin bazı demografik özellikleri karşılaştırıldığında ebeveynlerin eğitim durumları ve babanın çalışma durumu arasında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. Fakat annenin çalışma durumu ile çocuğun PSC-17 puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu çalışan annelerin çocuklarında PSC -17 puan ortalamasının anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir ( $t=-2,638$ ;  $p=0,008$ ).

Değişkenler	PSC-17*			
	n	%	Ort±SS	t **/ p
<b>Okul kademesi</b>				
Ortaokul	670	65,4	7,93±4,93	-2,638
Lise	355	34,6	8,81±5,31	0,008
<b>Cinsiyet</b>				
Kadın	470	45,9	8,08±5,95	-0,836
Erkek	555	54,1	8,36±5,19	0,404
<b>Kronik hastalığı</b>				
Var	199	19,4	9,18±4,88	-2,934
Yok	826	80,6	8,01±5,10	0,003
<b>Düzenli kahvaltı yapma</b>				
Evet	540	52,7	7,72±4,78	-3,445
Hayır	485	47,3	8,81±5,35	0,000
<b>Düzenli spor yapma</b>				
Evet	390	38,0	8,26±5,17	0,106
Hayır	635	62,0	8,22±5,03	0,915
<b>Düzenli dijital oyun oynama</b>				
Evet	730	71,2	8,42±5,32	1,790
Hayır	295	28,8	7,79±4,94	0,044
<b>Sağlığını değerlendirme</b>				
Çok iyi	366	35,7	7,28±4,61	14,712
İyi	607	59,2	8,60±5,24	0,000
Kötü	52	5,1	10,7±6,11	
<b>Anne baba birlikte</b>				
Evet	923	90,1	8,15±5,01	-2,150
Hayır	102	9,9	8,95±5,68	0,037
<b>Anne çalışma durumu</b>				
Evet	373	36,4	8,69±5,14	2,180
Hayır	652	63,6	7,97±5,03	0,029
<b>Baba çalışma durumu</b>				
Evet	768	75,0	8,97±4,89	2,110
Hayır	257	25,0	8,32±5,12	0,056
<b>Anne eğitim durumu</b>				
Okuma yazma bilmiyor	34	3,3	8,32±4,90	0,392***
İlkokul	351	34,2	8,31±5,18	0,814
Ortaokul	244	23,8	8,48±4,88	
Lise	308	30,0	8,06±5,05	
Üniversite	88	8,6	7,82±4,82	
<b>Baba eğitim durumu</b>				
Okuma yazma bilmiyor	33	3,2	7,57±5,33	1,962***
İlkokul	245	23,9	8,53±5,35	0,098
Ortaokul	251	24,5	8,62±5,18	
Lise	339	33,1	8,21±4,22	
Üniversite	157	15,3	7,33±4,94	
<b>Sosyal güvence</b>				
Var	928	90,5	8,18±5,04	-1,106
Yok	97	9,5	8,72±5,48	0,269

\*PSC-17: Psikososyal ve Davranış Sorunları Kontrol Listesi, \*\*t-test, \*\*\* ANOVA,

Bununla birlikte anne ve babası aynı evde birlikte yaşamayan ergenlerin PSC-17 puan ortalamalarının daha yüksek olduğu ve anne baba ile birlikte yaşayan ve yaşamayan ergenler arasındaki puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ( $t=-2,150$ ;  $p=0,037$ ), (Tablo 1).

Öğrencilerin PSC-17 puan ortalamaları ile yaş ( $r=,072$ ;  $p=0,020$ ) ve dijital oyun oynama süresi ( $r=,138$ ;  $p=0,004$ ) arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ve günlük uyku süresi ( $r=-,088$ ;  $p=0,005$ ) ile negatif yönde çok zayıf düzeyde bir korelasyon olduğu belirlenmiştir (Tablo 4).

Değişkenler	N	%
<b>PSC-17* formu ebeveyn</b>		
Anne	740	72,2
Baba	285	27,8
<b>Ergende psikososyal risk</b>		
Var (>12)	251	24,5
Yok (<12)	774	75,5
	<b>Ort±SS**</b>	
Dijital oyun oynama süresi (hafta/saat)	13,34±13,84	
Uyku süresi	8,27±1,62	
Toplam PSC-17 puanı	8,24 ±5,08	
*PSC: Psikososyal ve Davranış Sorunları Kontrol Listesi, **Ort±SS: Ortalama, Standart Sapma		

Maddeler	Ort ± SS*
1. Yerinde duramaz, bir yerde oturamaz	0,59±0,65
2. Mutsuz ve üzgündür	0,44±0,56
3. Çok sık hayal kurar	0,97±0,69
4. Paylaşmayı reddeder	0,28±0,54
5. Başkalarının duygularını anlamaz	0,35±0,60
6. Umutsuzdur	0,39±0,60
7. Bir şeye dikkatini veremez	0,72±0,66
8. Diğer çocuklarla kavga eder	0,26±0,48
9. Kendini çok eleştirir, kendine güvenmez	0,53±0,63
10. Kendi hatası için başkalarını suçlar	0,30±0,55
11. Neşesizdir	0,33±0,52
12. Kurallara uymaz	0,36±0,57
13. Çok hareketlidir	0,88±0,71
14. Başkaları ile dalga geçer, onları kızdırır	0,27±0,52
15. Çok evhamlı ve endişelidir	0,53±0,65
16. Kendine ait olmayan şeyleri alır	0,06±0,27
17. Dikkati kolay dağılır	1,00±0,72
*Ort ± SS: Ortalama, Standard Sapma	

Değişkenler		PSC-17
<b>Yaş</b>	r	0,072
	p	0,020
<b>Uyku</b>	r	-0,088
	p	0,005
<b>Dijital oyun oynama süresi</b>	r	0,138
	p	0,004
*PSC: Psikososyal ve Davranış Sorunları Kontrol Listesi		

## TARTIŞMA

Ergenlik, gelişimsel açıdan kritik yıllar olması nedeniyle kişinin yaşamında önemli bir dönüm noktasıdır. Bu nedenle ergenlerin gözlenmesi, gelişim süreçlerinin değerlendirilmesi ve desteklenmesi olabilecek sorunların önlenmesi açısından önemlidir.<sup>16</sup> Çalışmaya alınan 10-16 yaş grubundaki yaklaşık her dört öğrenciden birinin duygusal ve davranışsal sorunlar yönünden risk altında olduğu belirlenmiştir. Erdoğan ve Öztürk'ün çalışmasın-

da çocuklarda görülen psikiyatrik sorunların sıklığı %14 olarak saptanmış,<sup>15</sup> Nepal’de Bista ve ark.’ tarafından 13 okulda yapılan çalışmada ergenlerin yaklaşık %17’sinde psikososyal sorunlar olduğu bulunmuş ve bu sonucun endişe verici olduğu belirtilmiştir.<sup>17</sup> Leiner ve arkadaşlarının iki farklı ülkede yürüttükleri çalışmada duygusal ve davranışsal sorun görülme oranını Amerikalı çocuklarda %12 olarak bulurken; Meksikalı çocuklarda %31 gibi çok yüksek bir oran tespit etmişlerdir.<sup>18</sup> Borowsky ve arkadaşlarının (2003) PSC çalışmasında 2028 anne-babanın 7-15 yaşları arasındaki çocuklarında %11 oranında sorunlu çocuk belirlemişlerdir.<sup>19</sup> Bu çalışmadaki oran oldukça yüksek olmakla birlikte yurtiçinde ve yurt dışında yapılan çalışmalar ile benzer olduğu söylenebilir. Sonuçlar arasındaki farklılık hem yaş gruplarının farklı olması hem de psikososyal ve davranışsal sorunları etkileyen çok fazla etken ile ilişkili olabilir.

Çalışmada ergenlerin Psikososyal ve Davranış Sorunları Kontrol Listesinden en yüksek puan aldıkları maddenin diğer çalışmalara benzer şekilde dikkat eksikliği tespit edilmiştir.<sup>9,13,20</sup> Etkili bir öğrenme için öğrencinin dikkatini toplamış olmasının önemi bilinmekle birlikte dikkatin bir noktaya toplanabilmesinde güçlük, dış uyaranlarla dikkatin çok kolay dağılabilmesi, unutkanlık, eşyalarını ya da oyuncaklarını sık sık kaybetme ve düzensizlik gibi belirtiler dikkat sorunları bulunduğunu gösterir. Literatürde düşük sosyoekonomik düzey, aile içi sorunların (kötü anne-baba ilişkileri, parçalanmış aile, gibi) dikkati olumsuz etkilediği ve dikkat toplama yeteneğinin geliştirilmesine özel bir önemin verilmesi ile ileriki yıllarda ortaya çıkabilecek eğitimsel sorunlarının azaltılabileceği belirtilmektedir.<sup>21</sup>

Ergenlerin Psikososyal ve Davranış Sorunları Kontrol Listesi puan ortalamaları ile cinsiyet arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yapılan çalışmalarda farklı sonuçların belirlendiği görülmektedir. Cinsiyete göre ergenlerin psikososyal davranış riskini karşılaştıran çalışmalarda elde edilen bulgular birbirleri ile tutarlılık göstermemektedir.

Psikososyal davranış riskini araştıran çalışmaların bazılarında kız ergenlerin,<sup>3,22</sup> bazılarında ise erkek ergenlerin daha fazla risk altında olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmaya benzer şekilde farkın olmadığını bildiren çalışmalar da vardır.<sup>4,10</sup> Farklı sonuçların nedeni olarak çalışmalarda incelenen psikososyal davranış bozukluklarının bazılarının kız, bazılarının erkek ergenlerde görece daha fazla olmasından kaynaklandığı kanaatindeyiz.

Ergenlerin duygusal ve davranışsal sorunları öğrenim gördükleri okul kademesine göre farklılaşmaktadır. Daha ileri yaşta olanların yani lise öğrencilerinin puan ortalaması daha yüksektir. Bu durumun nedeni, lise dönemindeki ergenlere yönelik beklentilerin fazla olması ile açıklanabilir. Türkiye’de lise öğrencilerinden daha çok akademik başarı ve disipline uygun davranışlar sergilemeleri beklenir. Bu durum ergenleri aktif, eleştirel düşünen ve sorgulayan bireyler yerine sadece akademik başarıyı hedefleyen pasif, kaygılı bireyler haline getirebilmektedir.<sup>3</sup> Literatürde de bu yönde bulgular vardır.<sup>3,23</sup> Savi’nin yaptığı çalışmada öğretim kademesi arttıkça ergenlerin daha fazla öfke, kaygı, depresyon yaşadığı belirlenmiştir.<sup>23</sup>

Çalışmada kronik hastalık varlığına göre öğrencilerin psikososyal davranış riski arasında anlamlı fark vardır. Kronik hastalıklar bireyin yaşam kalitesini olumsuz olarak etkileyebilen hastalıklardır.<sup>24</sup> Bununla birlikte bu çalışmada öğrencilere sağlığını nasıl değerlendiriyorsunuz sorusuna “sağlığını kötü olarak değerlendiren” öğrencilerin psikososyal davranış risk puanı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bulgular hem kronik hastalığa sahip hem de sağlığını negatif olarak değerlendiren ergenlerin sağlık sorunlarının farkında olduklarını dolayısıyla etkilendiklerini göstermesi açısından önemlidir.

Aile çocukların gelişimi üzerinde hayati bir öneme sahiptir. Sağlıklı bir aile ortamında büyümeyen, aile bütünlüğü bozulan, hatta hiç ailesi olmayan çocukların psikolojik ve davranışsal etkilenmelerinin olumsuz olduğu ve hatta çocuğu ciddi bir şekilde etkileyebilecek bir dizi değişikliği

beraberinde getirdiği bilinmektedir.<sup>25,26</sup> Çalışmamızda aile bütünlüğü olmayan çocuklarda duygusal ve davranışsal sorunlar riskinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Yapılan çalışmalarda da boşanma sonrasında çocukların psikolojik, sosyal ve akademik sorunlar yaşadıkları, yalnızlık, suçluluk, reddedilme hissi, korku, umutsuzluk, uyku ve beslenme sorunlarının görüldüğü, güvensizlik, kızgınlık, saldırgan davranışların yüksek olduğu,<sup>10</sup> içe dönüklük, dikkat sorunları, kurallara karşı gelme ve depresyon gibi ruh sağlığı sorunlarının saptandığı bildirilmektedir.<sup>25,27</sup> Öngider'in 2011 yılında yaptığı çalışmada annesi ve babası boşanmış çocuklarda anksiyete düzeylerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.<sup>28</sup> Bulgularımız literatür ile benzerdir. Bu çalışmada öne çıkan diğer bir bulgu da psikososyal davranış bozukluğu riski grubunda yer alan ergenlerin düzenli kahvaltı yapmama durumları ile psikososyal davranış sorunları arasında anlamlı fark olduğu ve uyku süreleri ile negatif yönde çok düşük bir korelasyon belirlenmesi literatürle uyumludur.<sup>29</sup> Çocuklarda özellikle aç/yorgun ve uykusuz durumlarda duygusal ve davranışsal sorunların arttığı bildirilmektedir.<sup>29,30</sup> Psikolojik ve davranış sorunları olan çocuklarda beslenme ve hatta uyku sorunlarının daha fazla yaşandığı bilinmekle birlikte aile bütünlüğü bozulan hanelerde genel olarak bir düzensizlik/ karmaşa durumunun yaşanabileceği ve beslenme gibi rutin aile hayatı uygulamalarının eksik kalabileceği düşüncesini desteklemektedir.<sup>30</sup> Bu kapsamda çalışma boşanmış/aile birlikteliği sağlanamamış çocuklarda psikososyal ve davranış sorunları riskinin belirleyicilerinden biri olması açısından önemlidir. Ergenlerin psikososyal sorunları ile beslenme, uyku özelliklerini inceleyen yeni çalışmalara gereksinim vardır.

Mevcut çalışmada ergenlerin düzenli spor yapma durumları ile psikososyal davranış sorunları arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Oysaki çocuk ve ergenlere sunulan, kültür, sanat, spor vb. olanaklar çocuk ve ergenlerin psikolojik iyi oluşlarını desteklemede önemli bir yere sahip olan faktörler arasındadır.<sup>31</sup> Bu çalışmada ergenlerin düzenli spor yapma durumları ile anlamlı fark bulunmaması-

nın nedeni ergenlerin büyük çoğunluğunun düzenli bir şekilde spor yapmamasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Çalışmada ebeveynlerin eğitim düzeyleri ile PSC-17 puanları karşılaştırılmış ve anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak çalışan ve çalışmayan annelerin çocuklarında PSC-17 puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Bu alanda yapılan sınırlı sayıda çalışmaya rastlanmış olup bizim sonuçlarımızdan farklı olarak Amerika'da yapılan bir çalışmada annenin çalışmasının çocuğun davranışları üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olmadığı bildirilmektedir.<sup>32</sup> Mevcut çalışmada fark bulunmasının nedeni olarak literatürde belirtildiği gibi annenin, çalışma hayatındaki iş yoğunluğu ve stresinin çocuklarına karşı tutumlarını olumsuz olarak etkilemesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.<sup>33</sup> Konu ile ilgili ileride yapılacak çalışmalarda büyük örneklem gruplarında ve daha kapsamlı soru formları (anneye ait hastalık özelliklerin sorgulanması gibi) ile çalışan anneler ve çocuklarının psikolojik ve davranış risklerine yönelik detaylı olarak değerlendirilmesi faydalı olacaktır.

Son yıllarda çocuk ve ergenler arasında dijital oyun bağımlılığı ve gelişen sağlık sorunları dikkat çekmektedir. Dijital oyun bağımlılığı prevalansının bazı çalışmalarda %2-%15 arasında,<sup>34</sup> bazı çalışmalarda da ise % 0,7 -% 27,5 arasında olduğu,<sup>35</sup> ve fiziksel, psikolojik ve sosyal sorunlara yol açtığı bildirilmektedir.<sup>36</sup> Bu çalışmada literatürle uyumlu olarak daha fazla sürede dijital oyun oynadığını bildiren ergenlerde PSC-17 puanının anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur. Wang, Cho ve Kim'in yaptığı çalışmada video oyunu bağımlılığında eşlik eden depresyon prevalansının 2,59 kat daha yüksek olduğu,<sup>37</sup> diğer bir çalışmada da video oyunlarına bağımlılığın bireylerde dikkat eksikliği / hiperaktivite bozukluğu, anksiyete bozukluğu ve obsesif-kompulsif bozukluk sorunları ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.<sup>38</sup> Video oyunu bağımlılığının dürtüsellik ve düşmanlığın eşlik ettiği dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğunda kilit faktörler arasında olduğu,<sup>39</sup> saldırganlık davranışlarına<sup>40</sup> sosyal hayattan uzaklaşma ve kişilere-rası ilişkilerde azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir.<sup>41</sup>

Bu nedenle ergenlerin dijital oyun oynama davranışları ve psikososyal sorunlarını değişik açılardan inceleyen ve çözüm önerileri sunan çalışmaların yapılması önerilmektedir.

#### Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmanın COVID-19 pandemisi nedeniyle okullarda 16 Mart 2020 tarihinden itibaren eğitim-öğretim sürecine ara verilmesi nedeniyle veri toplamaya devam edilememesi ve kurum izni alınırken anket formunda yer alan ergenlerin, alkol, sigara ve madde kullanım durumları ile ilgili sorulara onay verilmemesi çalışmanın sınırlılıkları arasında yer almaktadır. Çalışma kesitsel olduğu için neden sonuç ilişkisine bakılamaması araştırmanın diğer bir sınırlılığıdır.

#### SONUÇ

Çalışmada 10-16 yaş grubundaki ergenlerde psikososyal ve davranış riskleri oldukça yüksek düzeyde bulunmuştur. Psikososyal ve davranış riskleri lise öğrencilerinde, aile bütünlüğü bozulmuş, kronik hastalığı olan, annesi çalışan, düzenli olarak dijital oyun oynadığını bildiren ergenlerde daha yüksek bulunmuştur. Dikkate değer olan bu bulgular çocuk ve ergenlerde davranış sorunlarının sıklığı, yoğunluğu ve süresi açısından riskli olan çocukların tanımlanması birincil ve ikincil koruma basamaklarının uygulanması için önemli bir adımdır. Bu kapsamda; koruyucu uygulamalar açısından kurumlar arası iş birliği yürütülerek Sağlık Bakanlığı ve Milli Eğitim Bakanlığı tarafından ailelerin doğru bilgilere ulaşabileceği kaynaklar, merkezler oluşturulmalı, hem ergenlere hem de ebeveynlere yönelik eğitimler planlanmalıdır. Ayrıca okulların psikolojik danışmanlık ve rehberlik bölümleri ile veli ve öğretmen iş birliği sağlanarak psikososyal ve davranış sorunları riski olan öğrenciler ile görüşmelerin yapılması olası sorunların erken tespit edilmesine katkı sağlar ve gerekli müdahalelerin başarısını arttırmada önem arz etmektedir. Bu uygulamalar ergenin fiziksel ve psikolojik olarak sağlığının geliştirilmesi için önemlidir.

**Bu araştırma için gerekli etik kurul onayı Tekirdağ**

**Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Çalışmalar Etik Kurulu'ndan (Tarih: 26.12.2019; Sayı: 2019.232.12.07) ve çalışmanın yürütüldüğü kurumlardan yazılı izin alınmıştır.**

#### Teşekkürler

Araştırmada verileri kullanılan ebeveyn ve öğrencilere bilimsel katkıları için teşekkür ederiz.

#### Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarların herhangi bir çıkarı dayalı ilişkisi yoktur.

#### Yazar Katkıları

Araştırmanın planlanması, literatür tarama, verilerin toplanması, düzenlenmesi ve raporlanmasında Ü.Ç. ve A.Y.I. katkı sunmuşlardır.

#### Kaynaklar

1. United Nations Children's Fund (UNICEF). Monitoring the situation of children and women Adolescent demographics, October 2019. <https://data.unicef.org/topic/adolescents/demographics/>. 05.Nisan 2021'de erişildi.
2. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK), Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi Sonuçları, 2020 Sayı: 37228, 20 Nisan 2021. 18 Mart 2022'de erişildi.
3. Apaydın Demirci Z. Ergenlik döneminde yaşanan negatif belirtilerin çeşitli değişkenler açısından incelenmesi. Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi. 2020; 5(2):372-382.
4. Metin TG, Harma M, Gökçay G. Düşük sosyo-ekonomik düzeydeki ergenlerde olumsuz yaşam olayları, özenetim becerisi ve problem davranışlar. Türk Psikoloji Dergisi. 2017;32(79):1-14.
5. Kılıç EZ. Ergenlerde şiddet kullanımı: bireysel ve ailesel etkenler. Nöropsikiyatri Arşivi. 2012;49 (4):260-265.
6. Ulus L. Ergen bireyler için yaşam becerileri. Avrasya Sosyal ve Ekonomi Araştırmaları Dergisi. 2018;5(12):516-537.
7. Genç Y, Adıgüzel Y. Aile içi iletişim sorunları ve ergenler üzerindeki psikososyal etkileri. Editörler / Editörler Hakkı Bağcı, Cihat Atar Eğitimde Güncel Yaklaşım ve Uygulama Örneklere Üzerine Seçme Yazılar. Sakarya: 2018: 101-122.
8. Öricü D. Liselerdeki okul yöneticilerinin bakış açısıyla ergenlik dönemi. Başkent University Journal of Education. 2018; 5(1):88-98.
9. Ardiç E, Ünsal G, Bayram S. Resimli psikososyal ve davranış sorunları kontrol listesi'nin geçerlik ve güvenilirlik çalışması. Psikiyatri Hemşireliği Dergisi. 2020;11(1):20-27.
10. Uzun G. Lise öğrencilerinin ruhsal gelişimi ve ergenliğe bağlı negatif etkilerin giderilmesinde müziğin rolü. [Yüksek Lisans Tezi]. İstanbul, Türkiye: Üsküdar Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü; 2018.
11. Stoller JA. Diagnostic profiles in outpatient child psychiatry. Am J Orthopsychiatry. 2006;76:98-102.
12. Adcock A, Parkin L. Report from independent Mental Health Taskforce to the NHS in England. House of Commons Library 2016;1-30.
13. Durukan I, Karaman D, Kara K, Türker T, Tufan AE, Yalçın Ö. et al. Çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine başvuran hastalarda tanı dağılımı. Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi. 2011; 24:113-20.
14. Baysal S, Özmen B, Parman T, Sahip Y, Bulut A, Gökçay G. A mental health screening project in Istanbul, Turkey. J Sch Health. 2004;74:341-3.
15. Erdoğan S, Öztürk M. Psychometric evaluation of the Turkish version of the pediatric symptom checklist-17 for detecting psychosocial problems in low-income children. J Clin Nurs. 2011;20:2591-2599.
16. Öner Ö, Karaca S, Cangür Ş. Resimli psikososyal ve davranış sorunları kontrol listesinin 4-5 yaş grubunda geçerliliği ve güvenilirliği. Anadolu Psikiyatri Dergisi. 2019;20(1):73-2.
17. Bista B, Thapa P, Sapkota, Singh SB, Pokharel PK. Psychosocial problems among adolescent students: an exploratory study in the central region of Nepal. Front Public Health. 2016;4:1-7.
18. Leimer M, Villanos TM, Puertas H, Peinado J, Ávila C. The emotional and behavioral problems of children exposed to poverty and/or collective violence in communities at the Mexico-United States border: A comparative study. Salud Mental. 2015;38:95-102.
19. Borowsky JW, Mozayeny S, Ireland M. Brief psychosocial screening at health supervision and acute care visits. Pediatrics. 2003;112(1):129-133.
20. Yıldız B. Ergenler için psikolojik bozukluklar envanterinin revizyon çalışması-I: psikolojik bozukluklar formu. Anadolu Psikiyatri Dergisi. 2018;19(1):49-58.
21. Sürücü A, Kula E. Dikkat becerisinin geliştirilmesi. Editörler: Sargın N, Avsaroğlu S, Ünal A. Eğitim ve Psikolojiden Yansımalar. Konya, Çizgi Kitabevi. 2016; 143-178.
22. Ersöz Alan B. Çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğinde kriz döneminde danışmanlık alan hastaların özellikleri. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2020;22(3): 365-369.
23. Savi, F. 12-15 yaş arası ilköğretim öğrencilerinin davranış sorunları ile aile işlevleri ve anne-baba kişilik özellikleri arasındaki ilişkisinin incelenmesi. [Doktora Tezi]. İzmir, Türkiye: Dokuz Eylül Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü; 2008.
24. Yıldız Akkuş S, Bütün Ayan A. Kronik hastalığı olan çocukların davranışlarının ve yaşam kalitelerinin incelenmesi. Türkiye Çocuk Hast Derg. 2020;14:129-135.
25. Kasuto M, Aktan Z, Yardımcı E. Ebeveyn medeni durumunun çocukların ruh sağlığına etkisi. Aile Psikolojik Danışmanlığı Dergisi. 2020;3(2):48-68.
26. Kelly JB. Risk and protective factors associated with child adolescent adjustment following separation and divorce. In Parenting Plan Evaluations: Applied Research for the Family Court. Edited by Kuehne K, Drozd L. New York, Oxford University Press. 2012:49-84.
27. Kerns KA, Brumariu LE. Is insecure parent child attachment a risk factor for the development of anxiety in childhood or adolescence? Child Development Perspectives. 2014;8(1):12-17.
28. Öngider N. Boşanmış ve evli ailelerden gelen anneler ile çocuklarının anksiyete düzeylerinin karşılaştırılması. Arch of Neuropsych. 2011;48:66-70.
29. Kaya İ. Çocuklarda duygusal ve davranışsal sorunları anlamada ilk görüşme/ler: hayali bir danışan üzerinde örnek bir uygulama. İnsan ve Toplum Bilimleri Araştırmaları Dergisi. 2017;6(4):172-183.
30. Çakmak S, Gedikli H, Demirkol ME, Tamam L. Ergenlerde ebeveyn ayrılığının dürtüsellik üzerine etkisi. Klinik Psikiyatri. 2018;21:137-147.
31. Yoldaç C, Demircioğlu H. Çocukluk ve ergenlik döneminde psikososyal risk faktörleri ve koruyucu unsurlar. ASHD. 2019; 18(1):40-48.
32. Gassman-Pines A. Low-income mothers' nighttime and weekend work: daily associations with child behavior, Mother-child Interactions, and Mood, Family Relations, 2011;60(1):1-8.
33. Akdeniz G. Çalışan annelerin okul öncesi çocuklarında anne tutumlarının yıkıcı davranışlar üzerine etkisinin incelenmesi. [Yüksek Lisans Tezi]. İstanbul, Türkiye: İstanbul Gelişim Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü; 2020.
34. Brunborg GS, Mentzoni RA, Melkevik OR, Torsheim T, Samdal O, Hetland J, et al. Gaming addiction, gaming engagement, and psychological health complaints among Norwegian adolescents. Media Psychology. 2013; 16:115-128.
35. Mihara S, Higuchi S. Cross-sectional and longitudinal epidemiological studies of Internet gaming disorder: A systematic review of the literature. Psychiatry and Clinical Neurosciences. 2017; 71:425-444.
36. İrmak AY, Erdoğan S. Dijital oyun bağımlılığı ölçeği Türkçe formunun geçerliliği ve güvenilirliği. Anadolu Psikiyatri Dergisi. 2015; 16:10-19.
37. Wang HR, Cho H, Kim DJ. Prevalence and correlates of comorbid depression in a non-clinical online sample with DSM-5 internet gaming disorder. Journal of Affective Disorders. 2018; 228:1-5.
38. Pearcey BT, McEvoy PM, Roberts LD. Internet gaming disorder explains unique variance in psychological distress and disability after controlling for comorbid depression, OCD, ADHD, and Anxiety. Cyberpsychol Behav Soc Netw. 2017; 20(2):126-132.
39. Yen JY, Liu TL, Wang PW, Chen CS, Yen, CF, Ko CH. Association between internet gaming disorder and adult attention deficit and hyperactivity disorder and their correlates: Impulsivity and hostility. Addictive Behaviors. 2017; 64:308-313.
40. Demirtaş Madran, HA. Ferliğül Çaklıcı E. Çok oyunculu çevrimiçi video oyunu oynayan bireylerde video oyunu bağımlılığı ve saldırganlık. Anadolu Psikiyatri Dergisi. 2014;15(1):99-107.
41. Çelikkalp Ü, Bilgiç S, Temel M, Varol G. The smartphone addiction levels and the association with communication skills in nursing and medical school students. J Nurs Res. 2020; 28(3):e93.

# Effectiveness of Clinical Scoring Systems in Duration of Hospital Stay, Transfusion Need and Prediction of Re-Bleeding in Patients Admitted to the Emergency Department for Upper Gastrointestinal System Bleeding

Acil Servise Üst Gastrointestinal Sistem Kanaması Nedeniyle Başvuran Hastalarda Klinik Skorlama Sistemlerinin Hastanede Kalış Süresi, Transfüzyon İhtiyacı ve Yeniden Kanama Öngörüsünde Etkinliğinin Araştırılması, Retrospektif Gözlemsel Çalışma

Müge Çardak Hakbilen<sup>1</sup>, Hüseyin Cahit Halhallı<sup>2</sup>, Tuğçe Köksal Şimşek<sup>3</sup>, Hakan Özerol<sup>4</sup>, İlknur Tınmaz<sup>5</sup>, Onur Karakayalı<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Tuzla Devlet Hastanesi Acil Tıp, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp, Kocaeli, Türkiye

<sup>3</sup> Tekirdağ Devlet Hastanesi Acil Tıp, Tekirdağ, Türkiye

<sup>4</sup> Mardin Midyat Devlet Hastanesi Acil Tıp, Mardin, Türkiye

<sup>5</sup> Zonguldak Devlet Hastanesi Acil Tıp, Zonguldak, Türkiye

<sup>6</sup> Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp, Sakarya, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

**Onur Karakayalı**

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp, Sakarya, Türkiye

Yahya Kaptan Mahallesi Sarayönü Sokak Şehri Kaptan Konakları D Blok D:2 İzmit/Kocaeli

T: +90 506 328 44 84

E-mail : onurkarakayali@sakarya.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 23.12.2021 Kabul Tarihi / Accepte : 12.05.2022

Orcid :

Müge Çardak Hakbilen <https://orcid.org/0000-0001-5535-5085>

Hüseyin Cahit Halhallı <https://orcid.org/0000-0002-0533-5593>

Tuğçe Köksal Şimşek <https://orcid.org/0000-0003-3563-3740>

Hakan Özerol <https://orcid.org/0000-0001-8939-4007>

İlknur Tınmaz <https://orcid.org/0000-0001-9947-3729>

Onur Karakayalı <https://orcid.org/0000-0003-1848-3461>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(2):255-262) DOI: 10.31832/smj.1037148

## Abstract

Objective	Upper gastrointestinal system (UGIS) bleeding is a life-threatening abdominal emergency. Numerous scoring systems have been developed to identify patients who may develop mortality due to UGIS bleeding. We aimed to determine the effectiveness of the Glasgow Blatchford Score (GBS), Rockall score (RS), and AIMS 65 score in predicting the length of hospital stay, re-bleeding, and transfusion need.
Materials and Methods	It was carried out retrospectively by recording the parameters and clinical scoring systems collected from the archive files and epicrisis information of the patients with the pre-diagnosis of UGIS hemorrhage.
Results	Sixty-three (67.7%) of 93 patients were male. Four patients (4.3%) needed intensive care, and in-hospital mortality occurred in 4 (4.3%) patients. Mortality was observed in 7 patients (7.5%), and recurrent UGIS bleeding was observed in six patients (6.5%). A statistically significant difference was found in AIMS 65 and Rockall scores in predicting -intensive care needs ( $p<0.05$ ). There was no statistically significant difference between clinical scoring systems in predicting in-hospital mortality and re-bleeding the UGIS at 3-month follow-up. A statistically significant difference was observed with the AIMS 65 score in predicting mortality at a 3-month follow-up ( $p<0.05$ ).
Conclusion	While there was no statistically significant difference between GBS, RS, and AIMS 65 scores in predicting in-hospital mortality and 3-month re-bleeding, RS and AIMS 65 scores can be used to predict ICU need in the emergency department due to UGIS bleeding. The AIMS 65 score can also be used to predict 3-month mortality.
Keywords	Upper gastrointestinal hemorrhage; Rockall score; AIMS 65, Mortality

## Öz

Amaç	Üst gastrointestinal sistem (ÜGIS) kanamaları hayatı tehlikeye oluşturabilen abdominal acildir. ÜGIS kanamalarına bağlı mortalite gelişebilecek hastaları belirlemek amaçlı çok sayıda skorlama sistemi üretilmiştir. Skorlama sistemlerinden Glasgow Blatchford skoru (GBS), Rockall skoru (RS) ve AIMS 65 skorunun hastanede kalış süresi, yeniden kanama görülmesi ve transfüzyon ihtiyacı öngörülerinde etkinliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.
Gereç ve Yöntem	Retrospektif olarak ÜGIS hemoraji ön tanısı ile acil servise başvuran ve hastaların arşiv dosyalarından ve epikriz bilgilerinden toplanan parametreler ve klinik skorlama sistemlerinin kayıt edilmesi ile yürütüldü.
Bulgular	Doksan üç hastanın 63'ü (%67,7) erkekti. Dört hastanın (%4,3) yoğun bakım ihtiyacı mevcut olup, 4 hastada (%4,3) hastane içi mortalite gelişti. Üç aylık mortalite takibinde toplam 7 hastada (%7,5) mortalite gözlemlendi. Altı hastanın da (%6,5) 3 aylık takiplerinde tekrarlayan ÜGIS kanaması görüldü. Yoğun bakım ihtiyacı öngörmede AIMS 65 ve Rockall skorlarında istatistiksel anlamlı fark tespit edildi ( $p<0.05$ ). Hastane içi mortalite ve 3 aylık takipte yeniden ÜGIS kanamasını öngörmede klinik skorlama sistemleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. 3 aylık takipte mortalite öngörmede AIMS 65 skoru ile istatistiksel anlamlı fark görüldü ( $p<0,05$ ).
Sonuç	GBS, RS ve AIMS 65 skoru arasında hastane içi mortalite, 3 aylık yeniden kanamayı öngörmede istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok iken, RS ve AIMS 65 skoru acil serviste ÜGIS kanamalarına bağlı YBU ihtiyacı öngörmede kullanılabilir. AIMS 65 skoru 3 aylık mortaliteyi öngörmede de kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler

Üst Gastrointestinal Kanama; Rockall Skoru; AIMS 65; Mortalite.



## INTRODUCTION

Acute upper gastrointestinal (UGIS) bleeding is a common condition worldwide and has an estimated annual incidence of 40-150 cases per 100,000 population.<sup>1</sup> Because UGIS bleedings can be life-threatening, requires careful evaluation at the initial examination to predict and reduce re-bleeding or mortality.<sup>2</sup> Correct determination of high-risk patients helps make decisions about hospitalization or discharge, further investigation (early endoscopy or not), and treatment (medical, endoscopic, or surgical intervention). Early identification of high-risk patients and appropriate intervention can reduce morbidity and mortality in patients with UGIS bleeding.<sup>3</sup>

International and American gastroenterology guidelines recommend early risk stratification to determine the appropriate care for patients who come to the emergency department with UGIS bleeding.<sup>3</sup> In-hospital mortality and morbidity and re-bleeding probability of patients in UGIS bleeding are defined by clinical scoring systems.<sup>4</sup> Although these clinical scoring systems are frequently used in the follow-up of patients after hospitalization; these scoring systems have not yet entered into routine use at the first admission of the patient in emergency care. In addition to the fact that its routine use does not enter daily practice, studies are predominantly on mortality and morbidity. However, the clinical scoring systems predict the costs of re-admission with treatment, the factors affecting the length of stay of the patients in the emergency department at the time of admission and the need for transfusion have not been clearly defined. Evaluation of the effectiveness of scoring systems in predicting the treatment and follow-up of the patient at the time of clinical application, transfusion need and evaluation of the effectiveness of the patient on clinical management such as length of hospital stay is needed.<sup>5</sup>

a. Our study aimed to look at the effectiveness of Glasgow Glasgow Bleatrchford Score (GBS), AIMS65 and Rockall, Forrest scoring in predicting bleeding during follow-up,

need for endoscopic treatment need for transfusion and death in patients admitted to the emergency department with UGIS bleeding.

## MATERIALS and METHODS

This cross-sectional descriptive study was carried out retrospectively by recording the parameters (demographic data, physical examination findings, vital signs, amount of fluid therapy given in the emergency room, hospitalization periods, and blood transfusion amounts during hospitalization) collected from archive files and epicrisis information of patients who were admitted to the emergency room with a pre-diagnosis of gastrointestinal hemorrhage and hospitalized to the gastroenterology / internal medicine service with the diagnosis of UGIS bleeding between the periods (01.01.2018-31.05.2019), with using clinical scoring systems (Glasgow Blatchford, aims 65, Forrest and Rockall). Ethics committee approval of the study was obtained from Health Sciences University Kocaeli Derince Training And Research Hospital ethics committee on 07/05/2020 with the approval number 2019-141.

The parameters and endoscopy findings of Glasgow Blatchford (Blood urea, hemoglobin, women, systolic blood pressure, pulse, history of comorbidities), Rockfall score (Age, Shock index, comorbidity, endoscopic diagnosis, evidence of bleeding), AIMS 65 (Albumin less than 3.0 gr/dl, INR greater than 1,5, altered mental status, systolic blood pressure less than 90 mmHg, age older than 65 years), Forrest endoscopic classification scoring systems were recorded. The low and high-risk classification criteria of scoring systems are as follows: patients with a Glasgow Blatchford score of  $\leq 1$  are low-risk and with  $>1$  are high-risk, patients with a Rockall score of  $\leq 7$  are low-risk and with  $\geq 8$  are high-risk, patients with an AIMS 65 score of 0 are low risk and with  $\geq 1$  are high risk, patients with a Forrest risk score classes 2B, 2C and three are low risk and with classes 1A, 1B and 2A are high risk. The three-month mortality and re-bleeding status were questioned with the contact numbers obtained from the hospital information

system, and the patients were not called for control again. The hospitalization files of the patients who applied to the emergency department with gastrointestinal hemorrhage and hospitalized the gastroenterology service with the diagnosis of UGIS bleeding were accessed from the hospital archive. From hospitalization files and system epicrisis, the patient's age, gender, admission complaint, history, medications, comorbid diseases, previous bleeding history, amount of fluid given in the emergency room, blood transfusion status in the emergency room and service, length of stay in the emergency room and hospital, laboratory parameters (hemoglobin, BUN, creatinine, INR, albumin) which used in clinical scoring systems and bleeding conditions in endoscopy were recorded. The missing data of the patients in the epicrisis, 3-month mortality, and re-bleeding status were recorded by calling the contact numbers.

All patients over the age of 18 who applied to the emergency department with a preliminary diagnosis of gastrointestinal hemorrhage and were hospitalized at the gastroenterology service with the diagnosis of GI bleeding were included in the study. Patients under the age of 18, patients who applied with a preliminary diagnosis of gastrointestinal hemorrhage but gastrointestinal hemorrhage were excluded as the final diagnosis, patients with additional acute pathology with gastrointestinal hemorrhage, patients who could not be reached by contact numbers or did not give consent for participation in the study, patients with missing data in archive records from clinical scoring data and patients discharged without hospitalization were excluded from the study.

#### Statistical Analysis

The data obtained from the study were recorded in the SPSS® v25 computer program. The sociodemographic and clinical characteristics of the patients were given as the mean  $\pm$  standard deviation. Anormality analysis was carried out using Kolmogorov-Smirnov test. Student's t-test was used for the comparison of the continuous variables, and the Chi-square test was used for the comparison of the

intermittant variables.  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

#### RESULTS

Between 01.01.2018 and 31.05.2019, which is the study period, 112 patients diagnosed with UGIS bleeding were included in the study. Some patients were excluded from the study because of 4 patients (%3.6) discharged from the emergency department without hospitalization, six patients (%5.4) lack of data in data processing and epicrisis records, two patients (%1.8) not undergoing UGIS endoscopy and seven patients (%6.3) unavailability of contact numbers. A total of 93 patients were included in the study. 63 (67.7%) of them were male, and 30 (32.3%) were female.

The mean age of the patients was  $61.99 \pm 19.7$  years. The youngest of the patients included in the study was 18 years old and the oldest was 96 years old. When the patients were grouped according to age groups, it was observed that the highest number of patients was between the ages of 76-90 with 27 patients (29.0%). Thirteen (13.9%) of the patients had a previous history of UGIS bleeding. According to the concomitant chronic diseases, the most common (41.9%) had a history of hypertension and gastric malignancy was present in only 3 (3.2%) patients.

It was determined that the patients who applied with the preliminary diagnosis of UGIS bleeding during the study period applied to the emergency service most frequently between 08:01 and 16:00 hours (43 patients, 46.2%), with the least number of cases between 00:01 and 08:00 (16 patients, 17.2%). When the patients' vital signs were grouped at the time of admission, the mean systolic arterial pressure was  $108.06 \pm 24.5$  mmHg, the mean pulse rate was  $89.97 \pm 15.3$  per minute, and the shock index mean was  $0.87 \pm 0.25$ . According to the laboratory findings at the time of first admission, abnormally low hemoglobin ( $9,72 \pm 2,6$ ) and hematocrit ( $30,24 \pm 7,5$ ) values of the patients compared to the standard range, and an increase in urea ( $68,86 \pm 42,2$ ) and creatinine ( $1,08 \pm 0,9$ ) levels were

observed.

When the blood transfusion histories of the patients with UGIS bleeding were examined in the emergency department, it was seen that blood transfusion was applied to 12 patients (12.9%). The mean blood transfusion rate of all patients in the emergency department was  $0.18 \pm 0.5$  units. The mean amount of fluid given in the emergency department, excluding blood transfusion, was  $822.58 \pm 471.6$  ml. When the patients were evaluated according to their blood transfusion needs, it was observed that 81 (87.1%) patients did not receive any blood transfusion in the emergency department. The mean of total blood transfusion administered in service admissions was  $2.23 \pm 2.2$  units. It was observed that blood transfusion was not applied to 29 patients (31%) during service admissions, and blood transfusion was performed on 64 patients (69%). The mean total blood transfusion administered to all patients was  $1.91 \pm 1.8$  units. There was no statistical difference between having or not receiving blood transfusion in the emergency department and being high or low according to the Forrest risk classification ( $p=0.673$ ). There was no statistical difference between the total blood transfusion amounts between high or low risk patient groups according to the Forrest classification ( $p=0.929$ ).

The mean length of stay of the patients in the emergency department was  $244.51 \pm 153.3$  minutes, and the total hospital stay was  $2.71 \pm 1.8$  days. When evaluating of high or low risk groups according to Forrest classification with hospital stay; it was determined that the hospital stay period of high-risk patients was  $2.67 \pm 1.5$  days, and that of low-risk patients was  $2.71 \pm 1.88$  days. There was no statistical difference between high or low risk patient groups according to Forrest classification with hospital stay ( $p=0.973$ ).

When the scoring systems used in UGIS bleedings were examined, the mean Glasgow Blatchford score was  $9.37 \pm 3.6$ , the mean Rockall score was  $5.1 \pm 2.1$ , the mean AIMS 65 score was  $1.02 \pm 1$ , the mean Forrest score was

$4.94 \pm 1.3$ . The mean, median, minimum and maximum values of the scoring systems are given in Table 1.

Scoring Systems	Mean $\pm$ SD	Median (Min-Max.)
Glasgow Blatchford	$9,37 \pm 3,6$	9 (1-17)
Rockall	$5,12 \pm 2,1$	5 (1-10)
AIMS 65	$1,02 \pm 1,1$	1 (0-4)
Forrest	$4,94 \pm 1,3$	5 (2-6)

Four patients (%4.3) with UGIS bleeding needed intensive care, and in hospital mortality occurred in 4 (%4.3) patients. In the 3 months mortality follow up of the patients, mortality was observed in 7 patients (7.5%). Recurrent UGIS bleeding was observed in 6 patients (6.5%) during their 3 months follow up. The relationships between scoring systems and need for intensive care, in hospital mortality, 3 months mortality and 3 months re-bleeding are given in tables 2, 3, 4, 5. Glasgow Blatchford score average of 4 patients in need of intensive care unit is  $10.75 \pm 2.6$  ( $p=0.428$ ), Rockall score average is  $7.25 \pm 1.5$  ( $p=0.037$ ), AIMS 65 mean score is  $2.25 \pm 1.3$  ( $p=0.009$ ), mean Forrest score was  $4.5 \pm 0.6$  ( $p=0.507$ ). While in predicting intensive care there was no statistically significant difference between Glasgow Blatchford and Forrest scores ( $p=0.438$ ,  $p=0,507$ ), there was a statistically significant difference in AIMS 65 and Rockall scores ( $p=0,037, p=0,009$ ) (Table 2).

Glasgow Blatchford score average of 4 patients with in hospital mortality is  $10.25 \pm 3.9$  ( $p=0.613$ ), Rockall score average is  $6.75 \pm 2.1$  ( $p=0.112$ ), AIMS 65 mean score is  $1.75 \pm 1$  ( $p=0.124$ ), mean Forrest score was  $4.5 \pm 1.3$  ( $p=0.507$ ). There was no statistically significant difference between Glasgow Blatchford, Forrest, AIMS 65 and Rockall score in predicting in-hospital mortality (respectively  $p=0,613$ ,  $p=0,112$ ,  $p=0,124$ ,  $p=0,507$ ).

**Table 2:** Comparison of the clinical scoring system of patients in need of intensive care

	Need of ICU	Number of patients (n,%)	Mean±SD	P
Glasgow Blatchford	+	4 (4,3%)	10,75 ± 2,6	0,428
	-	89 (95,7%)	9,30 ± 3,6	
Rockall	+	4 (4,3%)	7,25 ± 1,5	0,037
	-	89 (95,7%)	5 ± 2,1	
AIMS 65	+	4 (4,3%)	2,25 ± 1,3	0,009
	-	89 (95,7%)	0,96 ± 0,9	
Forrest	+	4 (4,3%)	4,5 ± 0,6	0,507
	-	89 (95,7%)	4,96 ± 1,4	

The mean Glasgow Blatchford score of 6 patients with upper GI bleeding at 3 month follow up was 10.25±3.9 (p=0.613), the mean Rockall score was 5.83±1.3 (p=0.331), the mean AIMS 65 score was 1±0.9 (p=0.997), mean Forrest score was 5.5±0.5 (p=0.331). There was no statistically significant difference between Glasgow Blatchford, Forrest, AIMS 65 and Rockall score in predicting upper GIS re-bleeding at 3 months follow-up (respectively p=0,613, p=0,331, p=0,997, p=0,331).

**Table 3:** Comparison of clinical scoring systems in patients with in hospital mortality

	In hospital mortality	Number of patients (n,%)	Mean±SD	P
Glasgow Blatchford	+	4 (4,3%)	10,25 ± 3,9	0,613
	-	89 (95,7%)	9,32 ± 3,6	
Rockall	+	4 (4,3%)	6,75 ± 2,1	0,112
	-	89 (95,7%)	5,02 ± 2,1	
AIMS 65	+	4 (4,3%)	1,75 ± 1	0,124
	-	89 (95,7%)	0,98 ± 0,9	
Forrest	+	4 (4,3%)	4,5 ± 1,3	0,507
	-	89 (95,7%)	4,95 ± 1,3	

Glasgow Blatchford score average of 7 patients with mortality at 3-month follow up was 11.71±4.1 (p=0.064), Rockall score average was 6.29±2.5 (p=0.098), AIMS 65 mean score was 2.29±1,1 (p<0.001), mean Forrest score

was 4.86±1.3 (p=0.842). While in predicting mortality there was no statistically significant difference between Glasgow Blatchford, Forrest and Rockall score at 3 months follow-up, a statistically significant difference was observed with AIMS 65 score (respectively p=0,064, p=0,842, p=0,098, p<0,005).

**Table 4:** Comparison of clinical scoring systems with recurrent upper gastrointestinal bleeding at 3 month follow up

	Rebleeding in 3 months	Number of patients (n,%)	Mean±SD	P
Glasgow Blatchford	+	6 (6,7%)	10,25 ± 3,9	0,613
	-	83 (93,3%)	9,32 ± 3,6	
Rockall	+	6 (6,7%)	5,83 ± 1,3	0,331
	-	83 (93,3%)	4,96 ± 2,4	
AIMS 65	+	6 (6,7%)	1 ± 0,9	0,997
	-	83 (93,3%)	0,98 ± 0,9	
Forrest	+	6 (6,7%)	5,5 ± 0,5	0,331
	-	83 (93,3%)	4,91 ± 1,3	

When the patients were classified according to the Forrest risk score which was classified endoscopically, it was determined that the most patient group was class 3 and the least patient group was class 2B. According to the Forrest risk score, it was observed that 84 patients (%90.3) were low risk and 9 patients (%9.7) high risk. No statistically significant correlation was found with in hospital mortality and patients whose were with high risk according to the Forrest risk score (p=0.506).

**Table 5:** Comparison of 3 month mortality and clinical scoring systems

	3 month mortality	Number of patients (n,%)	Mean±SD	P
Glasgow Blatchford	+	7 (7,9%)	11,71 ± 4,1	0,064
	-	82 (92,1%)	9,12 ± 3,5	
Rockall	+	7 (7,9%)	6,29 ± 2,5	0,098
	-	82 (92,1%)	4,91 ± 2,1	
AIMS 65	+	7 (7,9%)	2,29 ± 1,1	<0,001
	-	82 (92,1%)	0,87 ± 0,8	
Forrest	+	7 (7,9%)	4,86 ± 1,3	0,842
	-	82 (92,1%)	4,96 ± 1,3	

Similarly, there was no statistically significant difference between the need for intensive care ( $p=0,361$ ), 3 month mortality ( $p=0,539$ ) and 3 month re-bleeding ( $p=0,517$ ) in patients with high risk according to the Forrest risk score .

## DISCUSSION

Acute upper GIS bleeding is one of the most common causes of mortality and morbidity.<sup>6</sup> Risk assessment of patients presenting with upper GI bleeding has been the subject of many studies in recent years.<sup>7</sup> Choosing the right risk classification (low, medium, high risk) and early diagnosis of patients with high risk of mortality and re-bleeding are guides the emergency physician in terms of both increasing the care efficiency of the patients and the possible termination decision (staying in the service, staying in the intensive care unit or being discharged from the emergency room).<sup>8</sup> Different risk scoring systems have been developed to distinguish between low-risk patients with upper GI bleeding that can be treated as an outpatient and those with high-risk severe bleeding that require aggressive treatment.<sup>2</sup> Emergency physicians need these scores to decide between the need for outpatient follow-up, safe discharge, endoscopy and observation in the emergency department. Many international guidelines and guidelines of the American Gastroenterology Society have recommended early risk stratification to determine the appropriate care of patients who come to the emergency department with UGIS bleeding.<sup>3-9</sup>

In the study of Robertson et al., the average hospital stay was determined as 5 days.<sup>10</sup> In our study, the duration of hospitalization was found to be  $2.71 \pm 1.8$  days. In the study of Özkan et al. with 128 patients, the average length of stay in the emergency room was found to be 18 hours.<sup>11</sup> In our study, we found the average stay in the emergency room to be  $244.51 \pm 153.3$  minutes. We thought that this difference in the literature may be related to hospital capacity.

The rate of patients who received blood transfusion due to UGIS bleeding has been reported at different rates in other

studies. In the study of Chandra et al. the rate of patients who applied blood transfusion was %35.7, and in the study of Wang et al. %55.8 needed blood transfusion during the emergency room or hospitalization.<sup>12-13</sup> In our study, we found this rate to be %12.9 for patients in the emergency room and %69 for patients during hospitalization. We thought that the reason for this difference was the shorter duration of stay in the emergency room before hospitalization and the differences in the severity of bleeding of the patients.

Despite the progress in medical and endoscopic treatments, UGIS bleeding continues to be a health problem with a high mortality rate. Mortality is higher especially in the elderly and those with comorbidities. Therefore, hemodynamic stabilization of patients with UGIS bleeding should be provided first, and the cause of bleeding should be determined rapidly after treatment is arranged. Patients with UGIS bleeding should be continuously followed up by the physician monitoring the disease , as well as by a gastroenterologist and surgeon. Due to high mortality rates, elderly patients and patients with comorbidities should be followed under intensive care conditions.<sup>14</sup> In the study of Dicu et al. the mortality rate was %18.7, and in the study of Stanley et al. the mortality rate was %4.8.2 In the study of Miilunpohja et al. the mortality rate during hospitalization was reported as 3.3%, and they showed that the mortality associated with bleeding from the UGIS in the following 3 months was higher (7.7%).<sup>15</sup> In the study of Robertson et al. In hospital mortality was determined as 4.2%.<sup>10</sup> In the study of Wang et al., 13.2% of the patients had re-bleeding and 7.3% died within 30 days.<sup>13</sup> In our study, the rate of patients with re-bleeding was %6.5, the in hospital mortality rate was %4.3, and the 3 month mortality rate was %7.5, and we found that it was similar to the literature.

In the study by Robertson et al. the AIMS 65 score was found to be more effective than other preendoscopy risk scores in predicting in hospital mortality. In the same study, the AIMS 65 score was found to be significant in

predicting the need for ICU.<sup>10</sup> In our study, we did not find a statistically significant difference between scoring systems in predicting in hospital mortality and in this respect it is not similar to the literature, but in our study, a statistically significant difference was found in AIMS 65 ( $p=0.009$ ) and Rockall ( $p=0.037$ ) scoring in predicting the need for intensive care.

Our study did not find a statistically significant difference between high or low risk patients according to the Forrest classification and blood transfusion in the service ( $p=0.929$ ) or emergency department ( $p=0.673$ ). However, since the number of patients we grouped as high risk was 8 in our study, it was thought that the lack of this statistical difference might be related to the insufficient number of patients.

In the study of Laursen et al. It has been argued that GBS and Rockall risk score cannot evaluate well enough recurrence and 30-day mortality.<sup>16</sup> In our study, 3 month mortality was evaluated and AIMS 65 score was found to be significant in predicting 3-month mortality. There was no statistically significant difference between the scores in re-bleeding in the 3 month follow up.

#### LIMITATIONS

Our first limitation is that our study was conducted retrospectively. Our study was carried out in a single hospital and state, so the generalizability of the study decreases significantly. Another limitation is the small number of patients. It was planned to compare the scoring with the duration of transfusion and hospital stay, but since it is a cross-sectional study, the desired statistics could not be made due to the limited number of high-risk patients in the data analyzed in this period. Multicenter studies with larger patient populations are needed to confirm the data in our study.

#### CONCLUSIONS

While in predicting in-hospital mortality and 3-month

re-bleeding, there is no statistically significant difference between GBS, RS, and AIMS 65 score, RS and AIMS 65 score can be used to predict ICU need due to UGIS bleeding in the emergency department. The AIMS 65 score can also be used to predict three3-month mortality. Multicenter studies with larger patient populations are needed to confirm the data in our study.

#### Ethics Approval

Ethics committee approval of the study was obtained from the ethics committee of Health Sciences University Kocaeli Derince Training And Research Hospital on 07/05/2020 with the approval number 2019-141

## References

1. Acosta RD, Wong RK. Differential diagnosis of upper gastrointestinal bleeding proximal to the ligament of Trietz. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2011;21(4):555-66. doi: 10.1016/j.giec.2011.07.014. PMID: 21944410.
2. Dicu D, Pop F, Ionescu D, Dicu T. Comparison of risk scoring systems in predicting clinical outcome at upper gastrointestinal bleeding patients in an emergency unit. *Am J Emerg Med*. 2013;31(1):94-9. doi: 10.1016/j.ajem.2012.06.009. Epub 2012 Sep 20. PMID: 23000328.
3. Barkun A, Sabbah S, Enns R, Armstrong D, Gregor J, Fedorak RN, Rahme E, Toubouti Y, Martel M, Chiba N, Fallone CA; RUGBE Investigators. The Canadian Registry on Non-variceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy (RUGBE): Endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real-life setting. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(7):1238-46. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.30272.x. PMID: 15233660.
4. Kim MS, Choi J, Shin WC. AIMS65 scoring system is comparable to Glasgow-Blatchford score or Rockall score for prediction of clinical outcomes for non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *BMC Gastroenterol*. 2019;26:19(1):136. doi: 10.1186/s12876-019-1051-8. PMID: 31349816; PMCID: PMC6660932.
5. Monteiro S, Gonçalves TC, Magalhães J, Cotter J. Upper gastrointestinal bleeding risk scores: Who, when and why? *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2016;15(7):86-96. doi: 10.4291/wjgp.v7.i1.86. PMID: 26909231; PMCID: PMC4753192.
6. Jairath V, Desborough MJ. Modern-day management of upper gastrointestinal haemorrhage. *Transfus Med*. 2015;25(6):351-7. doi: 10.1111/tme.12266. Epub 2015 Dec 28. PMID: 26707695.
7. Rockall TA. Risk scoring in acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Dig Liver Dis*. 2006;38(1):10-1. doi: 10.1016/j.dld.2005.09.001. Epub 2005 Oct 10. PMID: 16216565.
8. Chey WD, Wong BC; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(8):1808-25. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01393.x. Epub 2007 Jun 29. PMID: 17608775.
9. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(3):345-60; quiz 361. doi: 10.1038/ajg.2011.480. Epub 2012 Feb 7. PMID: 22310222.
10. Robertson M, Majumdar A, Boyapati R, Chung W, Worland T, Terbah R, Wei J, Lontos S, Angus P, Vaughan R. Risk stratification in acute upper GI bleeding: comparison of the AIMS65 score with the Glasgow-Blatchford and Rockall scoring systems. *Gastrointest Endosc*. 2016;83(6):1151-60. doi: 10.1016/j.gie.2015.10.021. Epub 2015 Oct 26. PMID: 26515955.
11. Ozkan, S., Durukan, P., Senol, V., Vardar, A., Torun, E., & İkizceli, I. Upper gastrointestinal system hemorrhage in the emergency department. *Bratislavska lekarska listy*: 2011, 112(12), 706-710.
12. Cheng DW, Lu YW, Teller T, Sekhon HK, Wu BU. A modified Glasgow Blatchford Score improves risk stratification in upper gastrointestinal bleed: a prospective comparison of scoring systems. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(8):782-9. doi: 10.1111/apt.12029. Epub 2012 Aug 28. PMID: 22928529.
13. Wang CH, Chen YW, Young YR, Yang CJ, Chen IC. A prospective comparison of 3 scoring systems in upper gastrointestinal bleeding. *Am J Emerg Med*. 2013;31(5):775-8. doi: 10.1016/j.ajem.2013.01.007. Epub 2013 Mar 1. PMID: 23465874.
14. Thomopoulos KC, Vagenas KA, Vagianos CE, Margaritis VG, Blikas AP, Katsakoulis EC, Nikolopoulou VN. Changes in aetiology and clinical outcome of acute upper gastrointestinal bleeding during the last 15 years. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16(2):177-82. doi: 10.1097/00042737-200402000-00009. PMID: 15075991.
15. S. Mäilunpohja, J. Jyrkkä, JM. Kärkkäinen, H. Kastarinen, M. Heikkinen, H. Paajanen, T. Rantanen & IEK. Hartikainen. Long-term mortality and causes of death in endoscopically verified upper gastrointestinal bleeding: comparison of bleeding patients and population controls, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2017;52:11, 1211-1218, DOI: 10.1080/00365521.2017.1347811
16. Laursen SB, Hansen JM, Schaffalitzky de Muckadell OB. The Glasgow Blatchford score is the most accurate assessment of patients with upper gastrointestinal hemorrhage. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(10):1130-1135.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2012.06.022. Epub 2012 Jul 16. PMID: 22801061.

# Cinsiyet ve Medeni Durum ile Stres Zemininde Oluşan Bazı Hastalıkların İlişkisi

## Gender and The Relationship Between Marital Status and Some Stress-Based Diseases

Elif Sarıca Darol<sup>1</sup>, Alperen Karapınar<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Sakarya

<sup>2</sup> Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sosyoloji ABD, Ankara

Yazışma Adresi / Correspondence:

**Elif Sarıca Darol**

Adnan Menderes Cd. Sağlık Sok. No: 1 Adapazarı Posta kodu: 54100, SAKARYA /TÜRKİYE

T: +90 264 888 40 00

E-mail : dresdarol@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 03-26-2022 Kabul Tarihi / Accepte: 05-30-2022

Orcid :

Elif Sarıca Darol <https://orcid.org/0000-0001-9355-5213>

Alperen Karapınar <https://orcid.org/0000-0003-3150-7253>

( Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(2):263-272 ) DOI: 10.31832/smj.1093762

### Öz

Amaç	Bu çalışmada hastane başvurularında özellikle depresif bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu, baş ağrısı bozuklukları ve fibromiyalji sendromu gibi stres temelinde gelişen hastalık tanılarını alan vakaların cinsiyet ve medeni hal faktörlerinin reproduktif yaş aralığındaki mukayeseli istatistiksel analizini yapmak amaçlanmıştır.
Yöntem ve Gereçler	Çalışmada bir kamu hastanesine üç ayda başvuran 20-45 yaş aralığındaki hastaların retrospektif olarak hasta kayıt bilgileri taranmış, başvurdukları poliklinikler, yaş aralıkları, aldıkları tanıları, medeni durumları kaydedilmiş ve bu parametrelerle sistematik veri analizi yapılmıştır. Çalışmamız tanımlayıcı kesitsel bir araştırmadır.
Bulgular	Psikiyatri polikliniğine başvuran 20-45 yaş arası depresyon tanısı alan hastaların %70'i kadınlardan %30'u erkeklerden, anksiyete tanısı alan hastaların %69'u kadınlardan %31'i erkeklerden oluşmaktadır. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran Fibromiyalji sendromu tanısı alan hastaların %93'ü kadınlardan %7'si erkeklerden oluşmaktadır. Nöroloji polikliniğine başvuran 20-45 yaş arası baş ağrısı bozukluğu tanısı alan hastaların %66'sı kadınlardan %34'ü erkeklerden oluşmaktadır. Medeni hal özelinde incelendiğinde evli kadınların bahsi geçen stres temelli hastalık tanıları daha fazla aldığı izlenmektedir. Evli kadınların en sık depresyon, ikinci sıklıkta baş ağrısı tanısı, üçüncü sıklıkta anksiyete bozukluğu tanıları aldıkları gözlenmektedir.
Sonuç	Reproduktif yaş aralığında kadınların erkeklerle kıyasla hastaneye başvuru ve strese bağlı hastalık tanıları almasındaki yoğunluk kadının fiziksel, ruhsal ve sosyodemografik etkenlerden çok daha fazla etkilendiği ve psikolojik açıdan 30-35 yaş aralığında bu etkilerinin en üst düzeye ulaştığı ayrıca evli olmanın kadınlar için stres ve iş yükü getirisiyle hastalıkların ortaya çıkışını kolaylaştırdığı sonucunu doğurmaktadır.
Anahtar Kelimeler	Depresyon; Anksiyete Bozukluğu; Fibromiyalji Sendromu; Baş Ağrısı; Cinsiyet

### Abstract

<b>Introduction</b>	<i>This study, it is aimed to examine the gender and marital status and age distribution of the cases diagnosed with stress-based diseases; and to make a comparative statistical analysis of the diseases mentioned in the reproductive age range.</i>
<b>Materials and Methods</b>	<i>This study: examines how frequently the male and female patients between 20 and 45 years of age refer to the mentioned outpatient clinics and get the diagnosis of especially headache, depression, anxiety, and fibromyalgia syndrome in one state hospital for three months. The data of the patients were retrospectively reviewed. Statistical data will be analyzed as a result of a comparison of criteria such as age/sex ratio and marital status. Our study is a descriptive cross-sectional research.</i>
<b>Results</b>	<i>Of the patients aged 20-45 years who applied to the psychiatry outpatient clinic with a diagnosis of depression, 70% were women, 30% were men, and 69% of the patients diagnosed with anxiety were women and 31% were men. 93% of patients diagnosed with fibromyalgia syndrome are women and 7% are men. Of the patients who applied to the neurology clinic with headaches, 66% were female and 34% were male.</i>
<b>Conclusion</b>	<i>In the reproductive age range, women's admission to hospital and stress-related illnesses are more intensely affected by physical, mental and sociodemographic factors compared to men, and these effects reach their highest level in the 30-35 age range psychologically. It also leads to the conclusion that being married facilitates the emergence of diseases with the return of stress and workload for women.</i>
<b>Keywords</b>	<i>Headache; Depressive Disorder; Anxiety; Fibromyalgia Syndrome; Gender</i>



## GİRİŞ

Stres; insanın hayat rutininde değişiklik yapmasını gerektiren, baş edilmesi zor olan durumlarda kişinin verdiği içsel tepkiler veya deneyimler olarak tanımlanabilir. Yaşamdaki iyi ya da kötü zihinsel değişiklik ise, stresli durum olarak ifade edilmektedir.<sup>1</sup> İnsanoğlu stres ile baş etme yöntemleri geliştirip yaşadığı süreci kolayca atlatabileceği gibi, stresli durum ile başa çıkamayıp fiziksel, duygusal ve biyokimyasal değişimler sonucu bir grup hastalıkla duygularını yansıtabilir. Stres, temelinde sıklıkla “Baş Ağrısı Sendromları (BAS)”, “Yaygın Anksiyete Bozukluğu (YAB)”, “Depresif Bozukluk (DB)” ve “Fibromiyalji Sendromu (FS)” gibi hastalıklar görülmektedir. Hastane poliklinik başvurularında özellikle psikiyatri, nöroloji ve fizik tedavi polikliniklerinde sıklıkla stres temelinde gelişen hastalıklar (STH) değerlendirilmektedir. Bahsedilen polikliniklere başvuran hastaların çoğunlukla kadın cinsiyette ve reproduktif yaş grubunda olması dikkati çekmektedir. Bu izlenimden yola çıkarak, planlanan bu çalışmada STH tanısı alan vakaların yaş, cinsiyet ve medeni durumlarını araştırmak amaçlanmıştır.

### 1.1. Depresyon

Depresif bozukluklar birkaç başlık altında incelenmektedir ve psikiyatrik hastalıklar arasında en sık görülen bozukluklardandır. Kadınlarda erkeklerden iki misli daha sık görülmektedir.<sup>2</sup> Depresyona, temel belirtilerin yanı sıra, kişiye, topluma, kültüre ve bozukluğun türüne bağlı olarak çeşitli klinik bulgular eklenebilmektedir. Depresyonun temel belirtileri; olağan aktiviteler ve kişiye zevk veren durumların eskisi kadar zevk almama ve bu durumlara karşı ilgi kaybı, çökkünlük, karamsarlık, keder ve elem duygularıyla seyreden “depresif” duygu durumu, fiziksel ve mental enerji azlığı (psikomotor yavaşlama), düşünce içeriğinde kısıtlılıkla seyreden bilişsel yavaşlama, genel bir işlevsellik (kişiler arası, toplumsal ve işle ilgili) azalması olarak gösterilebilir. Doğum sonrası ilk 4 hafta içinde başlayan ve psikotik özellikleri olmayan majör depresif bozukluk ise postpartum depresyon olarak tanımlanır.<sup>4</sup> Doğuma ve anneliğe hazır olmayan bir kadının doğum yapması, be-

beğin istenmeyen bir bebek olması, bebeğin aileye getireceği maddi ve manevi yük ve bebek doğumuyla ertelenen boşanma kararı gibi durumlarda daha kolay ortaya çıktığı düşünülen depresif bozukluktur.<sup>3</sup>

### 1.2. Yaygın Anksiyete (Kaygı) Bozukluğu

İç sıkıntısı, kaygı, bunaltı gibi sözcüklerle ifade edilen anksiyete duygusu bir yere kadar sağlıklı olmakla birlikte objektif bir tehlike durumu olmaksızın iç ya da dış dünyadan kaynaklanan bir tehlike varmış gibi algılanıyorsa, kişinin günlük yaşamını bozan subjektif bir beklenti hissi, dehşet, endişe ya da bir felaketin yaklaştığı şeklindeki duygularla kendini gösteriyorsa, kişinin günlük yaşamını, sosyal işlevselliğini ya da kişiler arası ilişkilerini olumsuz olarak etkilemeye başlamışsa, “Patolojik Anksiyete” olarak adlandırılır.<sup>3</sup> Bu düzeydeki anksiyetenin mutlaka psikolojik ve/veya farmakolojik tedavisi gerekmektedir.

Anksiyete belirtileri depresif bozukluklar ile sıklıkla birlik-telik göstermektedir. Bunun yanı sıra; anksiyete, bedensel belirtilerle de tarif edilebilmektedir. Hastalar yorgunluk, gerginlik, kas ağrıları, baş ağrıları, çarpıntı, ağızda kuruma, terleme, dispepsi gibi bedensel belirtiler ile çoğu zaman psikiyatri dışı hekimlere başvurmaktadır ve doğru tanının konması ve uygun biçimde tedavi edilmesi gecikmektedir.

### 1.3. Baş Ağrısı Bozuklukları (BAB)

İnsanları etkileyen ağrılı durumlardan en yaygın olanı baş ağrısıdır. Tekrarlayan hafif veya izole baş ağrısı olan kişilerin çoğu bir doktora gitmediği için gerçek prevalans (toplumdaki tüm vaka sayısı) bilinmemektedir. Baş ağrıları geniş bir spektrumdur; migren, gerilim tipi baş ağrısı ve oksipital nevralsi gibi birincil baş ağrılarının yanı sıra sistemik hastalıklara eşlik eden baş ağrıları da tanımlanmaktadır. Birincil baş ağrılarının altında yatan saptanabilir başka bir neden yoktur ve Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (IHS) tarafından sınıflandırılmıştır. Aynı hastada birden fazla baş ağrısı olabilmekte ve her biri ayrı ayrı tanı almaktadır. Ülkemizde yapılan prevalans çalışmalarında migren

için rastlanma sıklığı %16,4 iken gerilim tipi baş ağrılarının sıklığı %31,7 olarak belirtilmiştir.<sup>5</sup>

### 1.3.1. Migren

Migren, tüm baş ağrıları hastalıkları içinde doktora en fazla başvuru nedeni olan durumdur. Migren tanısı için özel bir laboratuvar testi veya radyolojik inceleme yoktur. İnsanlık tarihi kadar eski bir hastalık olan migren toplum içinde önemli bir sağlık sorunudur ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından en çok kısıtlılık yapan hastalıklar arasında ele alınmıştır.<sup>5</sup>

Migren her yaşta başlayabilmesine karşın, ilk atak en çok ergenlik çağında ortaya çıkar. Hastaların %90'ı 40 yaşına doğru ilk ataklarını geçirmektedirler.<sup>6</sup> Ergenlikten sonra migren kadınlarda daha yaygın olarak görülmektedir. Hastaların %90'ının ailesinde de migren ağrıları saptanmaktadır.<sup>6</sup>

Migren öncesi dönemde ve ağrı krizi esnasında psikiyatrik belirtilerin sık görüldüğü bildirilmektedir. Migren hastalarında enerji eksikliği, yorgunluk, zihinsel ve fiziksel depresyon izlenmesi; migren ile depresyon arasında dikkate değer bir benzerliği göstermektedir. Her iki bozukluk da kadın ve genç erişkinlerde daha sıktır, her iki bozukluk için de benzer prevalans görülmektedir. Her iki hastalığın başlangıç yaş ortalamaları 24-29 olarak tespit edilmiştir.<sup>5</sup>

### 1.3.2. Gerilim Tipi Baş Ağrıları (GTBA)

Primer baş ağrıları içinde en sık karşılaşılan tip; gerilim tipi baş ağrılarıdır. Hastalar, yalnızca yakınmaları yaşam tarzlarını bozacak şekilde sıklaşır veya kronikleşirse doktora başvururlardır. GTBA'nın cinsiyet farkı gözetmediği ve en sık 20-40 yaş aralığında görüldüğü bilinmektedir. Depresif ruh hali, anksiyete, bastırılmış öfke, kızgınlık ve düşmanlık duyguları gerilim tipi baş ağrılarının oluşmasına katkıda bulunmaktadır.<sup>6</sup>

### 1.3.3. Menstrual Migren

Premenstrual dönemde oluşan migren ataklarını tanımla-

maktadır. Klinik gözlemler, migren baş ağrılarının, menstrual dönem öncesinde daha sık ve daha şiddetli olduğunu ortaya çıkarmıştır. Baş ağrılarının menstrual migren olarak tanımlanabilmesi için atakların %90'ının menstrual siklusun -2 ve +3 günleri arasında olması gerekmektedir.<sup>7</sup>

### 1.4. Fibromyalji Sendromu

Fibromyalji sendromu (FMS); nedeni bilinmeyen ve kas iskelet sisteminde yaygın ağrı, spesifik anatomik noktalarda hassasiyet ile karakterize ve beraberinde yorgunluk, uyku bozukluğu, irritabl bağırsak sendromu gibi farklı sistemleri de içeren klinik semptomların eşlik ettiği kronik bir hastalıktır.<sup>8</sup>

FMS her yaş ve cinsiyette ve etnik gruplarda görülmekle beraber en sık 40-60 yaş aralığında görülmekte ve kadınlarda erkeklere oranla 9-10 kat daha sık rastlanmaktadır.<sup>8</sup> Psikolojik bulgulardan anksiyete, stres ve depresyon FMS'lu hastaların yaklaşık olarak %30-40' tanımlanmıştır.<sup>9</sup>

## 2. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Araştırmamız tanımlayıcı tipte kesitsel bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Sakarya Yenikent Devlet Hastanesi'nde 2017 yılında Ağustos ve Ekim ayları dâhil 3 ay içinde başvuran 2762 hastanın verileri kullanılmıştır. Bu verilere ulaşabilmek için hastanenin bilgi işlem birimi tarafından kullanılan veri tabanından faydalanılmıştır. Veriler; Psikiyatri, Nöroloji ve Fizik Tedavi polikliniklerine başvuran 20-45 yaş arası hastaların cinsiyetleri, yaşları, tanıları ve medeni durumlarından oluşmaktadır. Bahsedilen polikliniklerde STH tanısı alan vakaların demografik verileri hastane veri tabanından retrospektif olarak kaydedilmiştir. Yaş aralığı reproduktif dönemi temsil eden 20-45 yaş aralığı olarak seçilmiş ve beş ana gruba (20-25, 25-30, 30-35, 35-40, 40-45) ayrılmıştır. STH, kadın/erkek, yaş oranları ve medeni hal gibi kıstasların birbiri ile kıyaslanmasında ki-kare istatistik analiz yöntemi kullanılmıştır. Çalışmada seçilen gruptaki vakaların hangi yoğunlukta polikliniklere başvurduğu, hangi tanıları aldıkları, hangi yaş aralığında oldukları ve bununla birlikte medeni halin poliklinik

başvurularında etkisi olup olmadığını incelenmiştir. Çalışma Helsinki Deklarasyonu Prensiplerine uygun olarak yapılmış ve Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu tarafından 04/03/2022 tarihinde E-71522473-050.01.04.113272-53 sayısı ile onay almıştır.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmeler, Statistics Open For All (SOFA) package (released with open source AGPL3 licence © 2009-14; Paton-Simpson & Associates Ltd, ABD) programı kullanılarak yapılmıştır. Verilerin dağılım analizinin ardından, normal dağılım gösteren bağımsız örnekler için Student t-testi; normal dağılıma uymayan veriler için ise Mann-Whitney U testi kullanılarak gruplar arası istatistiksel kıyaslamalar yapılmıştır. Birden çok grubun sayısal değerlerinin ortalamaları arasındaki farklılığın analizi için ANOVA testi uygulanmıştır. Kategorik verilerin dağılımının analizi için Ki-kare testi kullanılmıştır.  $P < 0,05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 3. BULGULAR

### 3.1. “Depresif Bozukluk”, “Yaygın Anksiyete Bozukluğu”, “Baş Ağrısı Bozukluğu” ve “Fibromiyalji Sendromu” Tanısı Alan 20-45 Yaş Arasındaki Hastaların Cinsiyet ve Yaş Aralıklarının İncelenmesi

Genel anlamda 20-45 yaş arası hastaların en çok başvurduğu poliklinik psikiyatri polikliniğidir. Psikiyatri polikliniğine başvuran hastalar depresyon tanısını daha fazla almış ve en sık 35-40 yaş aralığında başvurmuşlardır. 20-45 yaş arası hastaların ikinci sıklıkla başvurduğu poliklinik nöroloji polikliniğidir ve depresyondan sonra en çok alınan tanı baş ağrısı tanısıdır. (Tablo 1)

Fizik Tedavi Polikliniği başvurularında 20-45 yaş grubu hastaların çoğunluğu kadınlardan oluşmakta ve yaş aralığı arttıkça başvuru sayısı artmaktadır. Erkek hastalar özelinde bakıldığında nöroloji ve psikiyatri polikliniklerine en sık başvuru yaş aralığı 20-25’ tir ve baş ağrısı, anksiyete bozukluğu ve depresyon tanıları benzer oranlarda aldıkları görülmektedir. (Tablo 1)

#### 3.1.1. Depresif Bozukluk Tanısı ile Başvuran Kadın ve Erkek Hastaların İncelenmesi

Psikiyatri polikliniğine başvuran 20-45 yaş arası depres-

**Tablo 1:** Depresif Bozukluk, “Anksiyete Bozukluğu”, “Baş Ağrısı Bozukluğu” ve “Fibromiyalji Sendromu” Tanısı Alan 20-45 Yaş Arasındaki Hastaların Cinsiyet ve Yaş Aralıkları

	Depresif Bozukluk*		Yaygın Anksiyete Bozukluğu**		Fibromiyalji Sendromu***		Baş Ağrısı Bozukluğu****	
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek
20-25	133 (12,5 %)	81 (7,6%)	83 (13,6%)	65 (10,7%)	5 (2,08%)	0	137 (21,9%)	75 (8,1%)
25-30	116 (10,9%)	52 (4,9%)	73 (12,0%)	24 (3,9%)	12 (6,7%)	0	103 (11,1%)	71 (7,6%)
30-35	147 (13,9%)	61 (5,7%)	65 (10,7%)	29 (4,7%)	37 (20,9%)	0	137 (14,8%)	56 (6,06%)
35-40	184 (17,4%)	72 (6,8%)	119 (19,6%)	32 (5,2%)	50 (28,2%)	8 (4,5%)	131 (14,1%)	51 (5,5%)
40-45	158 (14,9%)	52 (4,9%)	79 (11,8%)	37(6,1%)	61(34,46%)	4 (2,2%)	101(10,9%)	61(6,6%)
<b>TOPLAM</b>	<b>738 (69,8%)</b>	<b>318(30,1%)</b>	<b>419 (69,1%)</b>	<b>187(30,8%)</b>	<b>165(93,2%)</b>	<b>12 (6,7%)</b>	<b>609(65,9%)</b>	<b>314 (34,1%)</b>
<b>GENEL TOPLAM</b>	<b>1056(100%)</b>		<b>606 (100%)</b>		<b>177 (100%)</b>		<b>923 (100%)</b>	

\*X<sup>2</sup>: 9.54, p= 0.048, (40-45 yaş aralığındaki kadın hasta oranı, 20-25 yaş aralığındakine kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti)  
\*\* X<sup>2</sup>: 20.20, p< 0.001 (20-25 yaş aralığındaki kadın hasta oranı diğer gruplara kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük iken, 35-40 yaş aralığındaki kadın hasta oranı diğer gruplara kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksekti)  
\*\*\* X<sup>2</sup>: 8.48, p= 0.075  
\*\*\*\*X<sup>2</sup>: 9.76, p= 0.044 (30-35 ve 35-40 yaş aralığındaki kadın hasta oranı diğer gruplara kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksekti)

yon tanısı alan hastaların %70'i kadınlardan %30'u erkeklerden oluşmaktadır. Depresif bozukluk, kadınlarda tüm yaş aralıklarında erkeklerden hemen hemen iki kat fazla tespit edilmiştir. Depresif bozukluk, başvuran kadınlarda en sık 35-40 yaş aralığında göze çarpmaktadır. Erkeklerde ise 20-25 yaş aralığında daha fazla depresyon tanısı izlenmektedir. (Tablo 1)

### 3.1.2. Yaygın Anksiyete Bozukluğu Tanısı ile Başvuran Kadın ve Erkek Hastaların İncelenmesi

Psikiyatri polikliniğine başvuran 20-45 yaş arası anksiyete tanısı alan hastaların %69'u kadınlardan %31'i erkeklerden oluşmaktadır. Anksiyete bozukluğu, polikliniğe başvuran kadınlarda en sık 35-40 yaş aralığında göze çarpmaktadır. Erkeklerde ise 20-25 yaş aralığında daha fazla anksiyete tanısı izlenmektedir. (Tablo 1)

### 3.1.3. Baş Ağrısı Bozuklukları Tanısı ile Başvuran Kadın ve Erkek Hastaların İncelenmesi

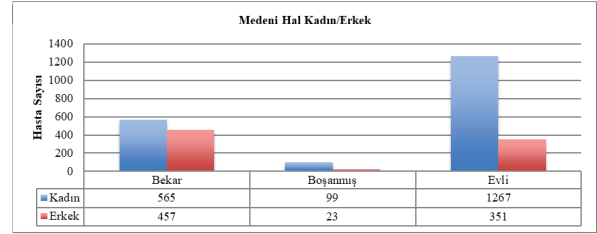
Nöroloji polikliniğine başvuran 20-45 yaş arası baş ağrısı bozukluğu tanısı alan hastaların %66'sı kadınlardan %34'ü erkeklerden oluşmaktadır. BAB 30-35 ve 35-40 yaş aralığında erkeklere kıyasla kadınlarda yaklaşık olarak iki kat daha fazla görülmektedir. (Tablo 1)

### 3.1.4. Fibromiyalji Sendromu Tanısı ile Başvuran Kadın ve Erkek Hastaların İncelenmesi

Fibromiyalji Sendromu tanısı alan hastaların %93'ü kadınlardan %7'si erkeklerden oluşmaktadır. FMS, kadınlarda 30 yaştan sonra sık tespit edilmektedir, 40-45 yaşında pik değerlere ulaşmaktadır. (Tablo 1)

## 3.2. Stres Temelli Hastalık Tanısı Alan 20-45 Yaş Arasındaki Hastaların Medeni Hali Analizi

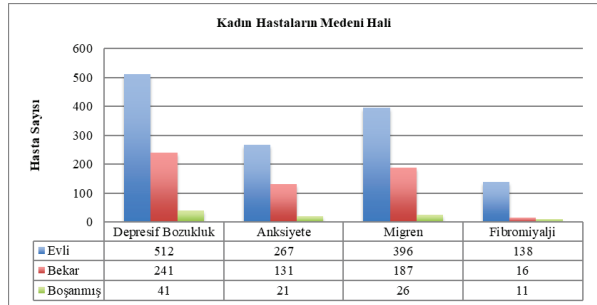
### 3.2.1. Kadın ve Erkek Hastaların Medeni Halinin İncelenmesi



Genel başvurulara medeni hal üzerinden bakıldığında; evli veya boşanmış kadınların bekarlara kıyasla daha fazla bahsi geçen polikliniklere geldiği görülmektedir (X<sup>2</sup>:165.49, p < 0.001). Ayrıca başvuran boşanan kadınların sayısının boşanan erkeklere kıyasla yaklaşık 4 kat fazla olduğu dikkati çekmektedir.

### 3.2.2. Medeni Halin Stres Temelli Hastalıklardaki Etki Durumu

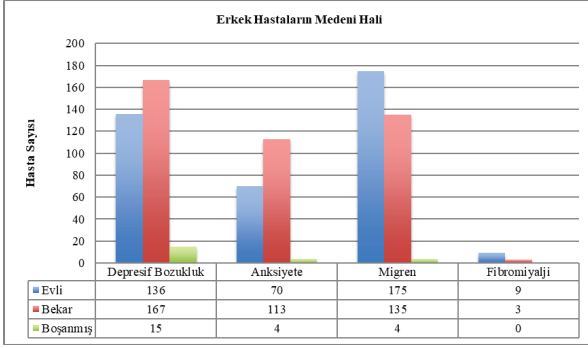
Tablo 3: Kadın Hastaların Medeni Halinin STH Verileri



Medeni hal özelinde incelendiğinde evli kadınların bahsi geçen stres temelli hastalık tanılarını daha fazla aldığı izlenmektedir. Evli kadınların en sık depresyon, ikinci sıklıkta baş ağrısı tanısı, üçüncü sıklıkla anksiyete bozukluğu tanılarını aldıkları gözlenmektedir. Diğer hastalıklarla kıyaslandığında fibromiyalji rahatsızlığı tanısı alan evli kadın oranının bekar veya boşanmış kadınlara kıyasla anlamlı

düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (X<sup>2</sup>:33.17, p <0.001). Bekâr kadınlarda ise benzer şekilde yine ilk sırada depresyon ikinci sırada baş ağrısı tanıları tespit edilmiştir.

**Tablo 4:** Erkek hastaların Medeni Halinin STH Verileri



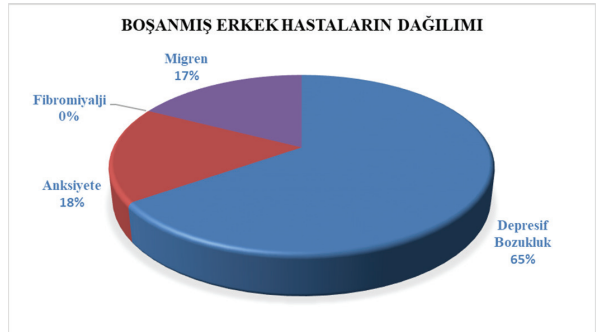
Yine medeni hal özelinde erkek hastaları incelediğimizde evli erkeklerde baş ağrısı tanısı daha sık iken bekâr erkeklerde depresyon tanısı ile başvuru daha sık olarak izlenmektedir. Kaygı bozukluğu evlilere kıyasla bekârlarda daha fazla tespit edilmektedir. Boşanmış erkeklerin ise hastane başvuruları çok düşüktür ve başvurularda en fazla depresyon tanısı aldıkları görülmektedir. (X<sup>2</sup>: 28,65 p = 0.071).

### 3.2.3. Boşanmanın Stres Temelinde Gelişen Hastalıklara Etkisinin İncelenmesi

Tablo 2' de belirtildiği gibi boşanmış kadınların poliklinik başvuru sayısı boşanmış erkeklerden dört kat daha fazla olduğu dikkati çekmiştir. Kadın hastaların yine en fazla %42 oranında depresyon ve %26 ve %21 oranında ikinci ve üçüncü sırada baş ağrısı ve anksiyete bozukluğu tanısı aldığı görülmektedir. Boşanan erkek hastalar da ise en fazla depresyon (%65) tanısı tespit edilmiştir.



**Grafik 1:** Boşanmış Kadın Hastaların Dağılımı Grafiği



**Grafik 2:** Boşanmış Erkek Hastaların Dağılımı Grafiği

## 4. TARTIŞMA

Hastane verileri üzerinden bakıldığında STH özelinde en fazla psikiyatri polikliniğine başvuru olduğu ve kadın cinsiyetinin ön planda yer aldığı görülmektedir. Türkiye özelinde bakılacak olursa Sosyal Sigortalar Kurumu uygulamaları neticesinde bazı ilaçların sadece psikiyatri uzmanları tarafından yazıldığında karşılanıyor olması psikiyatri poliklinik sayılarını rölatif olarak arttırmış olabilir. Böyle bir etken de olsa kadın hastaların psikiyatrik hastalık tanısı ve ilaç kullanımının erkeklerden anlamlı bir şekilde fazla olması; kadın hastaların fizyolojik ve genetik yapısının, sosyokültürel ve sosyoekonomik süreçler üzerinden düşünüldüğünde stres durumuna erkeklere oranla daha yatkın olduklarını göstermektedir.

Dünyada yapılan çalışmalar mizaç bozukluklarının kadınlarda erkeklerden iki kat daha sık görüldüğünü ve başlangıç pikinin doğurganlık yıllarına denk geldiğini göstermiştir.<sup>10,11</sup> Major depresyonun yaşam boyu yaygınlığı, kadınlar

için %10-25, erkekler için %5-12 olarak yani kadınlarda erkeklerden iki kat fazla olarak bulunmuştur.<sup>12</sup>

YAB' unun Kadın/Erkek oranı 2/1'dir. Hastaların yaklaşık üçte biri yirmili yaşlarda hekime başvurmuştur ve bunların büyük kısmı YAB' unun somatik belirtileri için tedavi arayışındadırlar.<sup>13</sup>

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde DB ve YAB' u kadınlarda iki kat fazla tanımlanmıştır. Ancak depresyon ve kaygı bozukluğu tanılarını kadınlarda özellikle 35-40 yaş aralığında ve evlilerde fazla iken erkeklerde 20-25 yaş aralığında bekârlarda kümelenmiş gözlenmiştir.

2010 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün hazırladığı anket ile 15 ülkeden toplanan veriler ile yapılan retrospektif çalışma sonucunda hem erkek hem de kadınlar için evli olmak hiç evlenmemiş olmaya göre depresyon ve anksiyete dahil çoğu ruhsal bozukluğun başlangıç riskinin azalması, boşanmış olmanın ise evliliğe göre erkek ve kadınlarda çoğu ruhsal bozukluğun başlangıç riskinin artması ile ilişkilendirilmiştir.<sup>14</sup>

2017'de Kanada da yapılmış depresyon ve medeni hal ilişkisini 18 yaş ve üstü vakalarda inceleyen bir meta analizde bekâr, boşanmış veya yalnız yaşayan kadınlarda erkeklerle kıyasla depresyon sıklığında artış saptanmamış ve yaşla birlikte bu risk azalırken evlilerde tam tersi olarak yaş ile depresyon olasılığının arttığı bildirilmiştir.<sup>15</sup>

Bu farklı sonuçlar depresyon, anksiyete gibi stres kökenli hastalıklarda sosyodemografik verilerin yanı sıra sosyo-kültürel ve sosyoekonomik düzeyin birlikte analiz edilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Migrenin kadınlarda erkeklerden üç kat daha sık görüldüğü yaşam boyunca sırasıyla %43 ve %18 prevalansa sahip olduğu bildirilmiştir.<sup>16</sup> Bizim çalışmamızda sadece migren değil primer diğer baş ağrısı sendromlarının da değerlendirildiği göz önünde tutularak, BAB' unun kadınlarda her

yaş grubunda erkeklerden fazla tanındığı ve erkeklerde yine 20-25 ve 25-30 yaş grubunda ve bekârlarda daha fazla tespit edildiği görülmüştür. Kadın hastalarda ise özellikle 30-35 ve 35-40 yaş aralığında erkeklerden iki kat daha fazla BAB tanısı gözlenmiştir. Aynı zamanda baş ağrısı tanısı alan kadınların çoğunluğu yine evli olan kadınlardan oluşmaktadır. Evli kadınlarda 35-40 yaş aralığında depresyondan sonra baş ağrısı ve anksiyete bozuklukları görülmekte 30 yaşından sonra tüm bu hastalıklara ilave olarak ağrıların eklendiği fibromiyalji sendromu görülmeye başlamakta ve 45 yaşa çıkıldıkça sıklığı artmaktadır. Fibromiyalji kronik ağrı sendromlarının başında yer almaktadır. Türkiye'de 1999 yılında yapılan bir çalışmada kadınların (%70,8), erkeklerle (%56,8) göre daha fazla ağrı çektiği bildirilmiştir.<sup>17</sup> Kadınların, kentlerde ve batı bölgelerinde yaşayanlarında ağrının daha fazla olduğu ve ağrının yaş artışı ile uyumlu olarak arttığı saptanmıştır. Aynı çalışmada okuma yazması olmayanların ağrı sıklığı %65,1 iken üniversite mezunlarında ağrı sıklığının %55,5 olduğu bildirilmiştir.<sup>17</sup>

Evliliğin ve ev hanımlığı ağrıyla arttırdığı ayrıca ağır fiziksel çalışma koşullarının da ağrıyla 2.2 kat daha arttırdığı belirtilmiştir.<sup>19, 18</sup> Buna paralel olarak bizim çalışmamızda da kadın cinsiyetin, evliliğin ve yaş artışının kronik sırt ağrıları ile seyreden FMS tanısı ile pozitif yönde korelasyon içinde olduğu göstermiştir.

Evliliğin erkeklerin ruh sağlığı için kadınlardan fazla faydalı olduğu iddia edilse, evlilik hem erkekler hem de kadınlar için kaygı ve duygu-durum bozuklukları için bir risk faktörüdür.<sup>20, 21</sup> Evliliğin kadına getirdiği sorumluluk ve iş yüküne bağlı stres artışı, gebelik ve sonrasında görülen hormonal değişimler, eşlik eden diğer tıbbi hastalıklar bu durumu kadın lehine arttırabilir. Gebelik ve doğum her ne kadar fizyolojik olaylar olsalar da bu süreçlerde gelişen fizyolojik, psikolojik ve sosyal değişikliklere çoğu kadın uyum sağlayamayıp farklı düzeylerde ruhsal ve somatik hastalıklarla yüzleşmektedir. Özellikle gebelik ve lohusalık döneminde seks hormon konsantrasyonundaki değişikliklerin kadınların ruh halinde zayıflamaya yol açtığını bildi-

ren çalışmalar mevcut olduğu gibi postpartum depresyon ve menstrual migren gibi hormonal nedenlerin patofizyolojide rol aldığı özel tanılar da mevcuttur.<sup>22</sup>

Türkiye şartlarında evlilik yaşı, eğitim ve kariyer ve sorumluluk paylaşımında kadın cinsiyet üzerindeki pozitif ayrımcılık dikkate alındığında evli kadınlarda 35-40 yaş aralığında stresin pik değerlere ulaştığı yorumu yapılabilir. Bunun yanı sıra sosyolojik, psikolojik ve kültürel etmenlerin rolünü azımsamak veya yok saymak mümkün değildir. Türkiye'de kadınların üzerindeki toplumsal baskının diğer gruplardan fazla olması, kadınların öğrenim düzeyi ve sosyal statüsünün görece düşük olması, evli kadınların büyük bölümünün ekonomik yönden eşine bağımlı olması gibi etmenler stresi arttıran nedenler arasında sayılabilir. Bunun yanında kadınların evliliğe dair beklenti çataları erkeklerden daha yüksek olduğu düşünüldüğünde evlendikten sonra duygusal tatminsizlik çeşitli psikosomatik hastalıkların baş göstermesine temel teşkil edebilmektedir. Evlilik sürecinde gebelik, doğum, lohusalık gibi süreçlerde fizyolojik olarak stres ile baş etmekte zorlanan ve sosyal destek ihtiyacı artan kadınların, çocuk bakımı, fazla çocuk sayısı, engelli çocuğu var ise onun bakım yükü, çalışıyor ise çalışma saati ve yoğunluğu, cam tavan sendromu, işe başladığında güvenilir bakıcı bulma, kontrasepsiyon yönteminin tek başına kadına yüklenmesi, ev işlerinde ve annelikte mükemmel olma kaygısı gibi birçok istenmeyen durum ile yüzleşmesi stresi arttırmakta ve uzun vadede stres temelinde gelişen hastalıklara sebebiyet vermektedir. Ayrıca ekonomik kaygılar ile kadınların fiziksel olarak ağır iş şartlarında çalışması uzun vadede kronik ağrılara sebep olmaktadır.

Erkeklerde ise bu durumun tam tersi dikkati çekmektedir. Bekâr erkeklerde evlilere göre daha fazla depresyon ve anksiyete bozukluğu tanıları gözlenmektedir. Baş ağrısı evli erkeklerde kısmen bekârlara nazaran daha fazla izlenmektedir. Erkeklerin fizyolojik özelliklerine bağlı olarak güçlü görünmek istemeleri ve yardım taleplerinin kadınlara kıyasla daha az olmasının bu sonuçta etkisi olduğu ka-

naatindeyiz. Erkek vakalarda bekâren ve özellikle 20-25 yaş aralığında depresyon ve kaygı bozukluğun pik değerlere ulaşması; aile desteğinden uzaklaşp askerlik, eğitim, iş ve evlilik gibi süreçlere geçiş dönemine yoğun strese maruz kaldıklarını ortaya koymaktadır.

Boşanmanın her iki cinsiyet üzerinde farklı etkiler oluşturup hastane başvurularında STH'a yansımaya bakıldığında kadınlarda yine en sık depresyon, ikinci sıklıkta baş ağrısı ve anksiyete tanıları görülmektedir. Boşanmış erkeklerde ise tüm hastalık oranları düşük iken bu dönemde depresyon tanısı alan vaka sayısında artış mevcuttur.

Can ve arkadaşlarının araştırmasında boşanmadan önce kadınlarda kaygı artışı olduğu belirtilmekte ve ilk sırada çocuklarının geleceklerinden duydukları endişe yer almaktadır. Bunun dışında barınacak yer endişesi, ailenin ve çevrenin tepkisi, mahalle baskısı, muhtemel gelecek olan tacizler, özellikle varsa çocukları ile birlikte baba evine dönmenin getirdiği sosyal ve fiziksel stres ve bir başkasına güven duyma güçlüğü ortaya çıkmaktadır.<sup>23</sup>

Boşanma sonrası kadında sevgisizlik, yalnızlık, çaresizlik, kararsızlık, güvensizlik, kendini boşlukta hissetme, sorumlulukların ağır gelmesi, değersizlik hissi, karşı cinse karşı olumsuz duygular, suçluluk hissi, eziklik veya isyan gibi duygulanımlar meydana gelmektedir.<sup>24</sup> Boşanmış kadınlar üzerinde yapılan bir araştırmada kadınların depresif semptomları üzerinde boşanmanın anlamlı bir olumsuz etkisinin olduğu, boşanmış erkekler için böyle bir etkinin olmadığı bulunmuştur.<sup>25</sup> Çalışmamızda tüm bu bilgileri destekler nitelikte boşanan kadınlarda stres temelinde gelişen depresyon, baş ağrısı, kaygı bozukluğu ve fibromiyalji sendromun erkeklere kıyasla daha sık görüldüğü gözlenmiştir. Boşanan kadınlarda en sık tespit edilen hastalığın depresyon olduğu dikkati çekmiştir. Özellikle 30 yaşından sonra tüm hastalıklarda yaş artışına paralel olarak hastalıkların tespit edilme sıklığında artış görülmektedir. Bu duruma kadın hastaların yardım talebinin bu yaşlardan sonra daha fazla olması neden olabileceği gibi yılların ver-

diği stres yükünü taşımakta zorlanan kadının tahammül sınırlarının zorlanması sonucu somatik ve duyu durum şikâyetlerinin ortaya daha fazla çıkması neden olarak gösterilebilir.

Mutsuz giden evlilikte boşanma ile bedeni ve akli sağlık, huzurlu yaşam hedeflenirken bu süreçten kadının yine örselenerek çıktığı gözlenmektedir. Boşanma sonrası kadınlarda depresyon, baş ağrısı, anksiyete bozukluğu erkeklerle göre çok daha fazla oranda görülmektedir. Bu sonuçlarda; boşanma kararı alırken yaşanan kaygılar, aile ve toplumdan destek alamama, çocuklardan ayrılma, kendisine verilmiş çocuklarının bakımı ve eğitim sorumluluğu, kalacak yer, ekonomik sıkıntılar gibi birçok stres ile kadınların baş başa kalmasının etken olabilir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı: retrospektif olarak poliklinik kayıtları üzerinden tanıların belirlenmiş olması ve depresyon, anksiyete ve baş ağrılarının alt tiplerinin tespit edilememiş olmasıdır. Ayrıca tüm bu hastalıkların birbirinden bağımsız olduğu gibi sıklıkla birlikte de tanılanabileceğini dikkate almak gerekmektedir. Bireylerde strese yol açabilecek birçok faktör mevcuttur ve bu çalışmada yalnızca yaş, cinsiyet ve medeni durum analizleri yapılmış olması da diğer bir kısıtlılık nedenidir.

## 5. SONUÇ

Bu çalışmada ikinci basamak bir kamu hastanesinde Psikiyatri, Nöroloji ve Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniklerine başvuran reproduktif yaş aralığındaki hastaların sayıları, medeni hal ve yaş aralıkları incelenerek, cinsiyet ve medeni halin stres ile gelişen hastalıklarla olan ilişkisi incelenmiştir. Evli ve 35-40 yaş arasındaki kadınlarda stres yükünün fazla olduğu ve stres temelinde gelişen hastalıklardan en fazla depresyon ikinci sıklıkla anksiyete bozukluğu ve baş ağrısı tanıları aldıkları ayrıca 30 yaşından itibaren yaş ile orantılı olarak fibromiyalji sendromunun eklendiği tespit edilmiştir. 20-25 yaş aralığındaki bekâr erkeklerin ise diğer yaş gruplarına ve evli erkeklerle kıyasla stres ile baş etme güçlüğü sonucunda en sık depresyon ve anksiyete bozukluğu tanıları aldıkları, ayrıca evli erkeklerin en sık

baş ağrısı şikayeti ile hastaneye başvurduğu görülmüştür. Boşanmış olmanın kadın cinsiyette daha fazla strese neden olduğu ve boşanan kadınların poliklinik başvurularının erkeklere göre çok daha fazla olduğu ve en fazla depresyon tanısı aldıkları görülmüştür. Bu sonuçlarda Sakarya şehrinin sosyal, ekonomik ve kültürel değerlerinin büyük oranda etkili olabileceği akılda tutulmalıdır. Çalışmamız reproduktif yaş aralığındaki kadınların içinde bulunduğu strese ve maruz kaldıkları güçlüklerle karşı çözüm odaklı çalışmalara kaynak oluşturacak bir sonuç ortaya koymuştur. Gelecekte bu alanda yapılacak çalışmalarda stres zemininde gelişebilecek bu tür rahatsızlıklara yol açabilen diğer faktörlerinde dikkate alındığı çok değişkenli analiz yöntemlerinin kullanıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Etik Komite Onayı

**Çalışmamız Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (Tarih:18.02.2022, karar no:53) tarafından onaylandı.**

## Çıkar Çatışması

Yazarlar, bu makalenin araştırılması, yazarlığı ve / veya yayınlanması ile ilgili olarak potansiyel çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## Yazar Katkıları

Fikir: ESD, Veri Toplama: ESD, İstatistik: AK, Yazı: ESD, Düzenleme: AK

## Teşekkür

Psikolog Betül Karapınar'a çalışmaya verdiği fikir ve denetleme konusundaki katkılarından dolayı teşekkür ederiz.



## Kaynaklar

1. Raber, M. F. & Dyck G. *Managing stress for mental fitness, revised edition (previously published as mental fitness)*. A Fifty Minute Series Book; 1993.
2. Stewart DE, Gucciardi E, Grace SL. Depression. *BMC Womens Health*. 2004;4 Suppl 1(Suppl 1):19. doi:10.1186/1472-6874-4-S1-S19
3. Işık E, Uzbay T. Depresyon ve Tedavi Yaklaşımları. İçinde: Güncel Temel ve Klinik Psikofarmakoloji. Astrazeneca; 2009:135-136.
4. American Psychiatric Association. Postpartum onset specifiers. İçinde: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4. baskı American Psychiatric Association; 2000:386-387.
5. Ekizoğlu E, Orhan EK, Baykan B. BAŞAĞRISI. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi. Published 2019. <http://www.itfneuroloji.org/basagrissi/basagrissi.htm>
6. W. B, R D, G. F, Jankovic J. Baş Ağrısı ve Diğer Kraniyofasiyal Ağrılar. İçinde: *Bradley Neurology in Clinical Practice*. 5. baskı Rota Tıp; 2008:2151.
7. MacGregor EA. "Menstrual" migraine: towards a definition. *Cephalalgia*. 1996;16(1):11-21. doi:10.1046/j.1468-2982.1996.1601011.x
8. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ. Aspects of fibromyalgia in the general population: sex, pain threshold, and fibromyalgia symptoms. *J Rheumatol*. 1995;22(1):151-156.
9. M B, Kutsal Y.G. Fibromiyalji Sendromu. İçinde: *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. 3. baskı Güneş Tıp Evi; 2016:1911.
10. Kornstein SG. Gender differences in depression: implications for treatment. *J Clin Psychiatry*. 1997;58 Suppl 15:12-8.
11. Weissman MM, Olfson M. Depression in women: implications for health care research. *Science*. 1995;269(5225):799-801. doi:10.1126/science.7638596
12. Rihmer Z AJ. Mood disorders: Epidemiology. İçinde: *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 7. baskı Lippincott Williams & Wilkins; 2005:447-459.
13. Sadock BJ, Sadock VA. *Concise Textbook of Clinical Psychiatry*. 3. baskı. Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
14. Scott KM, Wells JE, Angermeyer M, vd. Gender and the relationship between marital status and first onset of mood, anxiety and substance use disorders. *Psychol Med*. 2010;40(9):1495-1505. doi:10.1017/S0033291709991942
15. Bulloch AGM, Williams JVA, Lavorato DH, Patten SB. The depression and marital status relationship is modified by both age and gender. *J Affect Disord*. 2017;223:65-68. doi:10.1016/j.jad.2017.06.007
16. Stewart WF, Wood C, Reed ML, Roy J, Lipton RB. Cumulative lifetime migraine incidence in women and men. *Cephalalgia*. 2008;28(11):1170-1178. doi:10.1111/j.1468-2982.2008.01666.x
17. Erdine S, Hamzaoğlu O, Özkan Ö, Balta E, Domaç M. Pain prevalence among adults in Turkey. *Agri*. 2001;13(2):22-30. <https://dx.doi.org/>
18. Elliott AM, Smith BH, Penny KI, Smith WC, Chambers WA. The epidemiology of chronic pain in the community. *Lancet (London, England)*. 1999;354(9186):1248-1252. doi:10.1016/s0140-6736(99)03057-3
19. Chung JWY, Wong TKS. Prevalence of pain in a community population. *Pain Med*. 2007;8(3):235-242. doi:10.1111/j.1526-4637.2006.00205.x
20. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache*. 2001;41(7):646-657. doi:10.1046/j.1526-4610.2001.041007646.x
21. Whisman MA, Weinstock LM, Tolejko N. Marriage and Depression. İçinde: *Keyes CLM, Goodman SH, ed. Women and Depression*. Cambridge University Press; :219-240. doi:10.1017/CBO9780511841262.012
22. Harris B, Johns S, Fung H, vd. The hormonal environment of post-natal depression. *Br J Psychiatry*. 1989;154:660-667. doi:10.1192/bjp.154.5.660
23. Can Y, Aksu NB. Boşanma Sürecinde ve Sonrasında Kadın. *Elektron Sos Bilim Derg*. 2016;15(58). doi:10.17755/esosder.258824
24. G. OS. Boşanım Diyemedim: Boşanmanın Aile ve Toplum Üzerine Etkileri. Çizgi Kitabevi; 2011.
25. Ç. A. Halkın Boşanmaya İlişkin Tutumlarının Araştırılması. TC Başbakanlık Aile Araştırma Kanunu; 1996.

# Karbapenem Dirençli *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* İzolatlarında BD Phoenix CPO Yöntemi İle Karbapenemaz Üretiminin Tespiti

Determination of Carbapenemase Production by BD Phoenix CPO Method in Carbapenem Resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* Isolates

Berrin Gergin Özkan<sup>1</sup>, Nezahat Akpolat<sup>2</sup>, Nida Özcan<sup>2</sup>, Özge Alkan Bilik<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dicle Üniversitesi Tıp fakültesi, Nefroloji AD, Diyarbakır, Türkiye

<sup>2</sup> Dicle Üniversitesi Tıp Fak.T.Mikrobiyoloji AD, Diyarbakır, Türkiye

<sup>3</sup> Selahaddin Eyyubi Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Bölümü, Diyarbakır, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

**Nezahat Akpolat**

Dicle Üniversitesi Tıp Fak.T.Mikrobiyoloji AD, Diyarbakır, Türkiye

T: +90 506 273 96 84 E-mail : [nakpolat@dicle.edu.tr](mailto:nakpolat@dicle.edu.tr), [nakpolat21@gmail.com](mailto:nakpolat21@gmail.com)

Geliş Tarihi / Received : 24.12.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 06.06.2022

Orcid :

Berrin Gergin Özkan <https://orcid.org/0000-0001-5893-586X>

Nezahat Akpolat <https://orcid.org/0000-0002-8653-6046>

Nida Özcan <https://orcid.org/0000-0001-6898-7516>

Özge Alkan Bilik <https://orcid.org/0000-0002-7376-8032>

( Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(2):273-282 ) DOI: 10.31832/smj.1039323

## Öz

Amaç	Karbapenemaz üreten organizmalar, içerdikleri karbapenemaz enzimleri ile antibiyotiklerin birçoğuna bazen tamamına dirençli Gram negatif bakterilerdir. Karbapenemazların hızlı ve doğru saptanması dirençli hastane enfeksiyonlarının erken tespiti ve yayılımının önlenmesi için gereklidir. Çalışmada moleküler yöntemle karbapenemaz gen tayini yapılmış <i>Escherichia coli</i> ve <i>Klebsiella pneumoniae</i> izolatları BD Phoenix CPO Detect (Becton Dickinson, ABD) kiti ile çalışılarak testin karbapenemaz varlığını ve sınıflarını doğru saptayabilme durumu değerlendirilerek testin karbapenemazları saptamada duyarlılık ve özgüllüğünün belirlenmesi amaçlanmıştır.
Yöntem ve Gereçler	Metodolojik araştırma olarak tasarlanan çalışmaya, Dicle Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı bakteriyojoloji birimine Ocak 2020 – Aralık 2020 tarihleri arasında gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen <i>K. pneumoniae</i> ve <i>E. coli</i> suşları dahil edilmiştir. <i>K. pneumoniae</i> ve <i>E. coli</i> izolatları matriks aracılı lazer desorpsiyon iyonizasyon uçuş süresi kütle spektrometrisi [matrix assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrophotometry MALDI-TOF MS] (Bruker Daltonics, Almanya) ile tanımlanmış, Xpert CARBA-R PCR referans yöntemi ile de izolatlarda KPC, NDM, VIM, OXA-48 ve IMP-1 varlığı araştırılmıştır. BD Phoenix CPO Detect (Becton Dickinson, ABD) kiti ile karbapenemaz durumu araştırılmış referans yöntemle karşılaştırılmıştır.
Bulgular	Moleküler test ile izolatların 64'ünün Oxa-48, 6'sının NDM, 2'sinin NDM+Oxa-48 içerdiği tespit edilen 72 izolat ile karbapenemazlardan KPC, NDM, VIM, OXA-48 ve IMP-1'i içermeyen 16 izolat çalışmaya dahil edilmiştir. BD Phoenix CPO Detect testinin PCR ile uyumu Oxa-48 geni bulunan izolatlar için %95,3, NDM geni bulunanlar için %100 olarak bulunmuştur. Testin negatif prediktif değeri tüm izolatlarda %88,8, <i>K. pneumoniae</i> izolatlarında %83,3, <i>E. coli</i> izolatlarında %100 olarak saptanmıştır.
Sonuç	<i>Enterobacterales</i> , <i>Paeruginosa</i> , <i>A.baumannii</i> karbapenemaz enzimlerini saptayabilen BD Phoenix CPO Detect testinin rutin tanı laboratuvarlarında kullanılması dirençli bakterilerin erken tanı ve doğru tedavisine katkı sağlayacaktır.
Anahtar Kelimeler	Karbapenemler; Duyarlılık testi; Direnç; <i>Klebsiella pneumoniae</i> ; <i>Escherichia coli</i>

## Abstract

Introduction	Carbapenemase-producing organisms are Gram-negative bacteria that are resistant to most, sometimes all, antibiotics with their carbapenemase enzymes. Rapid and accurate detection of carbapenemases is essential for the early detection and prevention of resistant nosocomial infections.
Materials and Methods	Isolated from various clinical samples sent to the bacteriology unit of Dicle University Hospital Central Laboratory between January 2020 and December 2020. <i>K. pneumoniae</i> and <i>E. coli</i> isolates were identified by matrix assisted laser desorption-time of flight mass spectrophotometry (MALDI-TOF MS) (Bruker Daltonics, Germany). The presence of KPC, NDM, VIM, OXA-48 and IMP-1 in the isolates was also investigated with the Xpert CARBA-R PCR reference method. Carbapenemase enzyme groups were investigated in isolates with the BD Phoenix CPO Detect (Becton Dickinson, USA) kit.
Results	The study included 72 isolates, 64 containing Oxa-48, 6 NDM, 2 NDM+Oxa-48 and 16 isolates without carbapenemase. The compatibility of the BD Phoenix CPO Detect test with PCR was 95.3% for Oxa-48 carrying isolates and 100% for those with the NDM gene. The negative predictive value of the test was 88.8% in all isolates, 83.3% in <i>K. pneumoniae</i> isolates, and 100.0% in <i>E. coli</i> isolates.
Conclusion	The usage of the BD Phoenix CPO Detect test, which can detect carbapenemase enzymes, in routine diagnostic laboratories will contribute to the early diagnosis and correct treatment of resistant bacteria.
Keywords	Carbapenems; Resistance; Sensitivity Test ; <i>Klebsiella pneumoniae</i> ; <i>Escherichia coli</i>

## GİRİŞ

Karbapenemaz üreten organizmalar (KÜO), bakteriden bakteriye geçiş gösterebilen karbapenemaz enzimlerini içeren, antibiyotiklerin birçoğuna, bazen tamamına dirençli Gram negatif bakterilerdir.<sup>1</sup> İlk karbapenemaz üreten bakteri 1991'de Japonya'dan bildirilen *Paeruginosa* izolatıdır. Onu takiben Enterobacterales üyelerinde de karbapenemaz üretimi ve panrezistan izolatlar bildirilmiştir.<sup>1,2</sup> Kırk yıla yakın zaman dilimi içerisinde KÜO yayılımı ciddi anlamda artmış, yüksek mortaliteli global bir pandemiye dönüşmüştür.<sup>3-5</sup>

Karbapenemaz üreten bakterilerin tedavisinde kombinasyon tedavisinin mortaliteyi ve direnç gelişimini önlediği bildirilmiştir.<sup>4</sup> Yüksek mortaliteli enfeksiyonlara neden olan KÜO'nun etkin tedavisi ve diğer hastalara yayılımının önlenmesi için erken dönemde saptanması önemlidir. Karbapenemaz üreten mikroorganizmaların saptanması için kullanılan bazı testler zaman alıcı ve uğraştırıcıdır. Bakterilerin kültürde üremesi ve dirençli saptanmasının ardından uygulanır.<sup>6</sup> Karbapenemazların moleküler yöntemlerle saptanması için geliştirilen ticari kitlerin ise maliyetleri yüksektir ayrıca her zaman fenotipe yansımaktadır. Karbapenemazların hızlı ve doğru saptanması dirençli hastane enfeksiyonlarının erken tespiti ve yayılımının önlenmesi için elzemdir. Bunun yanı sıra karbapenemaz direnç mekanizmasının tespiti epidemiyolojik anlamda önem taşır. Göçler, sadece insanların değil, dirençli bakterilerin de bir bölgeden veya ülkeden diğerine transferine yol açar. Karbapenemaz türlerinin tayini bu global pandemilerin kontrolünde kolaylık sağlayacaktır.<sup>7</sup>

Karbapenemaz tayinini antibiyotik duyarlık testi (ADT) ile eş zamanlı gerçekleştiren BD Phoenix CPO Detect testi son yıllarda kullanıma giren otomatize testlerden biridir. Kültürde üreme sonrası 24 saat içinde antibiyotik duyarlılığına ek olarak karbapenemaz genlerini de ön görmesi direnç genlerinin diğer hastalara yayılımının önlenmesi açısından zaman kazandırıcıdır.<sup>8,9</sup> Bu çalışma ile moleküler yöntemlerle karbapenemaz gen tayini yapılmış izolatların

BD Phoenix CPO Detect kiti ile çalışılarak karbapenemaz genlerini doğru saptayabilme durumu değerlendirilmiştir. Çalışmamız, dirençli bakteriyel etkenlerin erken tanısı ve erken izolasyon önlemleri açısından ilgili testlerin rutin tanı laboratuvarlarında kullanımının maliyet-etkinliğinin ölçülmesinde yol gösterici olacaktır.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Metodolojik araştırma olan çalışmamıza, Dicle Üniversitesi Hastanesi klinik ve polikliniklerinden Merkez Laboratuvarı bakteriyoloji birimine Ocak 2020–Aralık 2020 tarihleri arasında gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen ve moleküler yöntemlerle karbapenemaz genleri (KPC, NDM, VIM, OXA-48 ve IMP-1) içerdiği tespit edilen toplam 72 *K. pneumoniae* ve *E. coli* izolatı ile karbapenemaz genleri içermeyen 16 *K.pneumoniae* ve *E. coli* izolatı dahil edilmiştir.

Örnekler rutin kültür yöntemleri ile %5 Koyun Kanlı Agar (KKA) ve Eozin Methylen Blue (EMB) Agar besiyerlerine ekilmiş, aerob ortamda 16-24 saat süreyle 35±2°C'de inkübasyona bırakılmıştır. İzolatların tür tayini matris aracılı lazer desorpsiyon iyonizasyon uçuş süresi kütle spektrometrisi [matrix assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrophotometry (MALDI-TOF MS)] (Bruker Daltonics, Almanya) yöntemi ile yapılmıştır. Xpert CARBA-R PCR referans yöntemi ile de izolatlarda KPC, NDM, VIM, OXA-48 ve IMP-1 varlığı araştırılmıştır. Antimikrobiyal duyarlılık testi (ADT) ile karbapenemaz dirençli olduğu ve moleküler yöntemle karbapenemaz direnç genleri saptanan ve saptanmayan izolatlar %16'lık gliserollü Triptik Soy Broth içeren 2 ml'lik vidalı kapaklı steril saklama tüplerine alınarak çalışma zamanına kadar -20°C'lik derin dondurucuda muhafaza edilmiştir.

## Örneklerin BD Phoenix CPO Detect Kiti ile Çalışılması

Dondurulmuş izolatlar çalışma gününden önce canlandırma amaçlı iki kez pasajlanmıştır. İlkinde KKA besiyerine, ardından EMB besiyerine subkültürleri yapılarak 37°C'de

16-24 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonrası saf üreyen bakteri izolatlarından 4-5 koloni eküvyon çubuğuyla alınarak ID Broth Tube (Cat No 246001) içerisine bırakılmıştır. Tüp içerisindeki bakteri süspansiyonu 10-20 saniye süreyle vortexlenerek homojen hale getirilmiş ve dansimetrik ölçümle 0,5-0,6 McFarland bulanıklığı sağlanmıştır. Bakteri süspansiyonu, kit üretici tavsiyesi ve antibiyotik duyarlılık test protokolleri uyarıları doğrultusunda çalışılmıştır. Hazırlanan süspansiyonlar (AST Broth Tube ; Cat No 246003, 8 ml) CPO Detect panelinin AST kısmına döküldükten sonra panelin kapakları kapatılıp laboratuvarında mevcut BD Phoenix otomatize sistem cihazına yerleştirilmiştir. Paneller BD Phoenix cihazında inkübasyona bırakıldıktan bir gün sonra antibiyogram ve yanı sıra karbapenemaz varlığıyla ilgili yorumlar cihaz tarafından otomatik olarak rapor halinde sunulmuştur.

İzolatların elde edildiği hasta bilgileri (yaş, cins, materyal, klinik) geriye dönük hasta dosyalarından elde edilmiştir. Üniversitemiz girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulundan 15.03.2019 tarih ve 108 protokol numaralı kararı ile izin alınmıştır. Moleküler test referans yöntem kabul edilerek CPO testinin karbapenemazları saptamada duyarlılık ve özgüllükleri saptanmıştır.

#### Kullanılan İstatistiksel Testler

Verilerin analizi SPSS 26 programı ile yapılmış ve %95 güven düzeyi ile çalışılmıştır. Kategorik (nitel) değişkenler için frekans ve yüzde (n(%)) istatistikleri verilmiştir.

#### BULGULAR

Bakterilerin izole edildiği hastaların 48 (%54,5)'i erkek, 40 (%45,5)'i kadındır. İzolatların 69 (%78,4)' u yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yatan hasta materyallerine aittir. Hastaların %33,0'ü 50-69 (ortalama yaş 52) yaş aralığındadır. İzolatların %78,4'ü yoğun bakımda bulunan hasta materyallerinden olup, %43,2'si kandan izole edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen izolatların %86,4'ü *K. pneumoniae* 'dır. Hastalara ait demografik ve mikrobiyolojik veriler Tablo 1'de verilmiştir.

Değişkenler		n (%)
Yaş	20 altı	15 (17)
	20-49	17 (19,3)
	50-69	29 (33)
	69 üstü	27 (30,7)
Cinsiyet	Erkek	48 (54,5)
	Kadın	40 (45,5)
Bölüm	KL	13 (14,8)
	YB	69 (78,4)
	POL	6 (6,8)
Materyal	Dren	1 (1,1)
	Eklem Sıvısı	1 (1,1)
	ETA	15 (17)
	İdrar	24 (27,3)
	Kan	38 (43,2)
	Katater	1 (1,1)
	Plevra	1 (1,1)
	Yara sürüntüsü	7 (8)
Bakteri	<i>E. coli</i>	12 (13,6)
	<i>K. pneumoniae</i>	<b>76 (86,4)</b>

İzolatların %81,8'inin PCR karbapenemaz sonucu pozitif olup %72,7'si Oxa-48, %6,8'i NDM ve %2,3 ND-M+OXA-48' dir. İzolatların %71,6'sı BD CPO test sonucu Class D olup toplam CPO test pozitifliği %79,5' tir Toplam izolatlarda PCR karbapenemaz - CPO test uyum oranı %97,7 olup sonuçlar Tablo 2'de verilmiştir.

		Sınıf/ Genotip	n (%)
<b>PCR Karbapenemaz</b>		Negatif	16 (18,2)
		NDM	6 (6,8)
		Oxa-48	<b>64 (72,7)</b>
		NDM+Oxa-48	2 (2,3)
<b>Toplam PCR</b>		Negatif	16 (18,2)
		Pozitif	<b>72 (81,8)</b>
<b>BD CPO Sınıf</b>		Negatif	18 (20,5)
		Class B	6 (6,8)
		Class D	<b>63 (71,6)</b>
		Sınıf yok	1 (1,1)
<b>Toplam BD CPO Test</b>		Negatif	18 (20,5)
		Pozitif	<b>70 (79,5)</b>
<b>PCR-BD CPO Test Uyumu</b>		Yok	2 (2,3)
		Var	<b>86 (97,7)</b>

Tablo 3'te *E. coli* ve *K. Pneumoniae* suşları karbapenemaz genotipleri (PCR) ile BD phonex CPO test karşılaştırılması verilmiştir.

Tüm gruplarda PCR sonucu negatif olanların tamamının CPO test sonucu da negatiftir. NDM geni tespit edilen toplam 6 *K. pneumoniae*'nin tamamında CPO test sonucu (ClassB) da pozitifdir.

Oxa-48 karbapenemaz pozitif toplam izolatların CPO test (ClassD) pozitiflik uyumu %95,3'tür.

*K. pneumoniae* Oxa-48 karbapenemaz pozitif izolatların CPO test ile pozitiflik uyumu %94,8'dir.

Tablo 4'te CPO testinin bakteri türlerine göre prediktif değerleri verilmiştir. Negatif prediktif değeri toplamda %88,9 (10/12), *E. coli* suşlarında %100, *K. pneumoniae* suşlarında %83,3'tür. Pozitif prediktif değeri tüm gruplarda %100'dür.

CPO testinin karbapenemaz sınıflarına göre prediktif de-

		PCR sonuç			
		Negatif	NDM	Oxa-48	Oxa-48+NDM
<b>Toplam</b>	<b>Sınıf</b>				
CPO test sonuç	Negatif	16 (100)	0 (0)	2 (3,1)	0 (0)
	Class B	0 (0)	6 (100)	0 (0)	0 (0)
	Class D	0 (0)	0 (0)	61 (95,3)	2 (100)
	Sınıf yok	0 (0)	0 (0)	1 (1,6)	0 (0)
<b>E. coli</b>					
CPO test sonuç	Negatif	6 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Class B	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Class D	0 (0)	0 (0)	6 (100)	0 (0)
	Sınıf yok	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>K. pneumoniae</b>					
CPO test sonuç	Negatif	10 (100)	0 (0)	2 (3,4)	0 (0)
	Class B	0 (0)	6 (100)	0 (0)	0 (0)
	Class D	0 (0)	0 (0)	55 (94,8)	2 (100)
	Sınıf yok	0 (0)	0 (0)	1 (1,7)	0 (0)

ğerleri Tablo 5'te verilmiştir. Negatif prediktif değeri B sınıfı için de %91,7'dir. Pozitif prediktif değeri B ve D sınıfı karbapenemazlar için %100, D sınıfı karbapenemazlar için %100'dür.

**Tablo 4.** CPO Testinin Bakteri Türlerine Göre Prediktif Verileri

Bakteri	Toplam	CPO (+)	CPO (-)	PCR (-)	PCR (+)	Duyarlılık	Özgüllük	PPD*	NPD*
E. coli	12 (13,6)	6 (50,0)	6 (50,0)	6 (50,0)	6 (50,0)	%100	%100	%100	%100
K. pneumoniae	76 (86,4)	64 (84,2)	12 (15,8)	66 (86,8)	10 (13,2)	%97,0	%100	%100	%83,3
<b>Toplam</b>	<b>88 (100,0)</b>	<b>70 (79,5)</b>	<b>18 (20,5)</b>	<b>72 (81,8)</b>	<b>16 (18,21)</b>	<b>%97,2</b>	<b>%100</b>	<b>%100</b>	<b>%88,9</b>

\* PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer

**Tablo 5.** Tablo V. CPO Testinin Karbapenemaz Sınıflarına Göre Prediktif değerleri.

Sınıf	Pozitif n %	Negatif n %	Pozitif	Negatif	Duyarlılık	Özgüllük	PPD*	NPD*
B	6 (6,8)	82 (93,2)	6 (6,8)	82(93,2)	%100,0	%100,0	%100,0	%100
D	64 (72,7)	24 (27,3)	66(75,0)	22(25,0)	%97,0	%100,0	%100,0	%100

\* PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer.

**Tablo 6.** Çalışmamız ile Thomson ve arkadaşlarının<sup>9</sup> çalışma verilerinin karşılaştırılması

Değerlendirme Kriteri	Karbapenemaz sınıfı/durumu	CPO Detect ile saptanan örnek sayısı n (%)	
		Thomson ve ark(9)	Mevcut çalışma
Duyarlılık (Sensitivity)	Class A	110 (97.3)	- -
	Class B	91 (95.6)	6 (100)
	Class D	35 (100)	64 (97.0)
	Çift Karbapenemaz	7 - tüm pozitiflerde	2- tüm pozitiflerde
	Total Karbapenemaz	243 (97.1)	72 (97.2)
Özgüllük (Specificity)	Total Karbapenemaz olmayanlar	51(68.6)*	16 (100) *

\*: Karbapenemaz geni bulunmayan izolatlarda karbapenemaz saptama sayısı ve oranı

## TARTIŞMA

Karbapenem dirençli, Gram negatif bakteriyel enfeksiyonlarda sınırlı tedavi seçenekleri, yüksek morbidite/mortalite oranlarına katkıda bulunur. Hastanelerde, karbapenemaz üreten organizmaların hızlı ve doğru tanımlanması tedavi ve enfeksiyon kontrol önlemleri açısından önemlidir. Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI), Avrupa Anitmikrobiyal Duyarlılık Test Komitesi (EUCAST) karbapenemaz testinin, enfeksiyon kontrol önlemleri, korunma stratejileri ve epidemiyoloji açısından önemli olduğunu belirterek önermektedir.<sup>10,11</sup>

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2017 yılında karbapenemaz üreten Enterobacterales üyelerini küresel bir tehdit olarak kabul etmiştir. Bu etkenlere karşı yeni ve etkili ilaçların araştırılması ve geliştirilmesi için desteklenecek öncelikli patojenler olarak listelemiştir.<sup>12</sup> *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli* ve *Enterobacter spp.* Enterobacterales ailesinin en yaygın Karbapenem dirençli Enterobacterales (KDE)'e bağlı ciddi enfeksiyonlarla ilişkilendirilen önde gelen üyeleridir.<sup>13</sup>

Enterobacterales türleri arasında karbapenem direncine en sık KPC, VIM, NDM, IMP, OXA-48 benzeri ve AmpC enzimleri neden olmaktadır. Ülkemizde 2001 yılında *K.pneumoniae*' da ilk defa OXA-48 geni tespit edilmiş bundan yaklaşık beş yıl sonra hastane salgınları görülmüştür.<sup>9,14-15</sup> Bu süreç içinde salgınlarda NDM-1 genine sahip suşlar ve yine pozitif OXA-48 ve NDM-1 birlikteliği olan izolatlar da tanımlanmıştır.<sup>16,17</sup> Ülkemizde, ayrıca 2018 yılı izolatlarında KPC gen pozitifliği sporadik olarak bildirilmiştir.<sup>18</sup> Çalışmamızda %86,4 oranı ile en yaygın karbapenemaz aktivitesi olan *K.pneumoniae* ve %13,6 *E.coli* izolatları çalışılmıştır. Dünyada karbapenem dirençli Enterobacterales türleri yaygın olup karbapenemaz genotipleri bölgeden bölgeye değişebilmektedir. Yıldız ve arkadaşları Türkiye'nin 26 il, 28 hastanesinden gönderilen 127 *E.coli* (%25,7) ve 366 *K.pneumoniae* (%74,3) suşunun karbapenemaz gen tiplerini araştırmıştır.<sup>19</sup> Çalıştıkları izolatları %31 toplum kökenli, %69 yatan hasta enfeksiyon etkeni

olarak bildirilmektedir. Çalışma sonuçları Enterobacterales yaygın tür, materyal, klinik özellik ve karbapenemaz türü açısından ülkemizi yansıtmaktadır. Çalışmamız da bu çalışma ve diğer bölgelerde yapılan çalışma sonuçları ile benzerdir.<sup>20-22</sup>

Karbapenemaz üreten ve üretmeyen Enterobacterales bakteriyemisi olan hastalarda yapılan gözlemsel bir çalışmada, karbapenemaz üreten etkenle enfekte hastaların diğer gruba göre 14 gün içinde ölme olasılığının 4 kat arttığı bulunmuştur. Çalışma, direnç mekanizmasının belirlenmesinin hasta yönetiminde ne kadar önemli olduğunu vurgulamaktadır.<sup>23</sup> Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2014 yılı raporunda üye ülkelerin tümünde, son yıllarda özellikle *E. coli* ve *K. pneumoniae* gibi bakterilerde direnç sorununun ciddi boyutlara ulaştığını bildirmektedir. Bu direncin artmasında en önemli neden beta-laktamaz üreten Enterobacterales izolatlarına karşı yoğun olarak genişlemiş spektrumlu karbapenemlerin kullanılmasıdır.<sup>24,25</sup> Dolayısıyla ile KDE'nin tedavi ve enfeksiyon kontrolü etkileri göz önüne alındığında, bunların doğru ve zamanında tespiti, hasta yönetimi ve kontrol önlemlerinin uygulanması için hayati önem taşımaktadır. Dirençle birlikte direnç genlerinin epidemiyolojisinin bilinmesi ve takibi, antibiyotik direnç yönetimi için de elzem olmuştur. Rutin mikrobiyoloji laboratuvarlarında karbapenemaz üreten izolatların doğru ve hızlı tanımlanması önemlidir. Karbapenemaz saptanmasında çeşitli fenotipik, biyokimyasal ve genotipik yöntemler kullanılmaktadır. İnhibitörlerle meropenem arasındaki sinerjinin gösterilmesi, kombinasyon disk testi, meropenem hidrolizinin kanıtlanması, MALDI-TOF MS, Carba-NP, CIM testi gibi fenotipik-biyokimyasal testler ve PCR, dizi analizi, microarray genotipik testler başlıca testlerdir. Karbapenemaz genlerinin saptanmasında moleküler temelli testler altın standart olarak kabul edilmektedir. Moleküler testlerden en çok kullanılan yöntem PCR yöntemidir. PCR tabanlı yöntemler simpleks, multipleks PCR analizleri olabildiği gibi, saptama süresini 2-4 saate kadar indirebilen real-time PCR da kullanılabilir.<sup>19,26</sup> Ancak moleküler tabanlı teknolojiler hala yüksek mali-

yetlidir. Ayrıca karbapenemaz genotip sayısı artmakta, devamlı yeni karbapenemaz türleri bildirilmekte ve bazen de genotipler fenotipe yansımamaktadır. Özellikle PCR gibi nükleik asit testlerinin sadece hedef genleri tespit edebilmesi, tanımlanmamış yeni genleri tespit edememesi dezavantajdır.<sup>27</sup> Fenotipik testler örneğin kombinasyon disk yöntemi, ulaşılabilir, maliyeti düşük %95'lere varan duyarlılık bildirimlerine karşılık en az 18 saat kadar inkübasyon gerektirmesi rutin laboratuvarlar için süre açısından dezavantajdır. Modifiye Hodge testi zaman alıcı ve sonuçlarının yorumlanması açısından zordur. MALDI-TOF MS ile karbapenem hidrolizinin duyarlılık ve özgüllüğünün saptanması ümit vaat etse de, en yaygın olan OXA-48 üreten izolatlarda problem olabilmektedir. Diğer mevcut testlerin de yorumlama, süre, duyarlılık, özgüllük, tüm karbapenemazları saptayamama, mukoid koloni, zahmet gibi sorunları vardır.<sup>19,28,29</sup> Dolayısıyla karbapenemaz tespitinde çok sayıda fenotipik, biyokimyasal ve genotipik yöntemler bulunmakla beraber devamlı en doğru, en hızlı, en ekonomik, en kolay çalışılabilir yöntem arayışı devam etmektedir. Dünyada artan antibiyotik direnci ve özellikle karbapenemaz direncinin mortalite / morbidite üzerine etkisi bu arayışları haklı kılmaktadır. Özellikle son 10 yılda, karbapenem dirençli bakteriler arasında karbapenemaz üretenleri tespit edebilmek için geliştirilen fenotipik yöntemlerin sayısı artmıştır. Becton-Dickinson (BD), 2017 yılında BD Phoenix CPO™ (karbapenemaz üreten organizma) Detect panellerini geliştirip piyasaya sürmüştür. Panelleri, karbapenemazların saptanması ve sınıflandırılması için gerekli meropenem, doripenem, temocillin ve cloxacillin içeren dokuz kuyucuğu tek başına veya çeşitli şelatörler ve β-laktamaz inhibitörleri ile kombinasyon halindedir.<sup>9</sup> Testin performansını ilk araştıranlardan olan Thomson ve arkadaşları toplam 294; *Enterobacterales spp.* (n=241), *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* izolatını otomatize BD Phoenix CPO Detect ve manuel bioMérieux Rapidec Carba NP metodları ile çalışmışlardır.<sup>9</sup> Çalışmada her iki testin karbapenemaz saptama duyarlılığını yüksek (>%97) olarak bildirmektedir.<sup>9</sup> Çalışmamız ve Thomson ve arkadaşlarının çalışma verileri Tablo 6'da karşılaştırılmıştır.

Tabloda görüldüğü gibi verilerimiz Thomson ve arkadaşlarının sonuçlarına yakın bulunmakla beraber özgüllük oranımız daha yüksektir. Karbapenemaz negatif izolat sayımız (n=16) az olmakla birlikte Saad Albichr ve arkadaşlarının 103 karbapenemaz negatif Enterobacterales izolatu için bildirdikleri özgüllük oranına (%91,9) yakındır.<sup>30</sup> Thomson ve arkadaşları özgüllük oranlarını diğer yapılan çalışmalardan daha düşük buldukları yorumunu yapmışlardır.<sup>9</sup> Çalışmalarında seçtikleri 51 karbapenemaz negatif izolatın; GSBL üretenler, AmpC'ler, K1, geniş spektrumlu β-laktamazlar ve porin mutantları olan koleksiyona dahil zorlu izolatlar olduğunu ve bunun testin özgüllüğünde etkili olabileceğini bildirmişlerdir.

Toplam 190 Enterobacterales (160'ı karbapenemaz pozitif, 30'u negatif) izolatının dahil edildiği bir çalışmada CPO Detect testinin duyarlılığı %89,4 özgüllüğü ise %66,7 olarak bildirilmiştir.<sup>31</sup> CPO testinin çalışmada özellikle 23 IMI-1 tipi izolatın ancak 7'sini A sınıfı karbapenemaz olarak doğru tanımladığı, kalan 16 izolatın karbapenemazını saptamada başarısız olduğu bildirilmiştir.<sup>3</sup> Yine aynı çalışmada CPO testi 26 OXA-48 suşundan 24 suşu D sınıfı karbapenemaz olarak doğru tanımlarken, 2 *E. coli* OXA-48 izolatını sınıflandıramamıştır.<sup>31</sup> OXA-48 ve NDM için duyarlılık %100 ve KPC'lerin 6/7'sinin tespiti açısından hassas olsa da IMI-1 karbapenemazların tespitinde başarısız bulunmuştur.<sup>31</sup> Çalışmamızın sınırlılıklarından biri de A sınıfı karbapenemaz üreten izolatımızın olmamasıdır. Bu tür izolatların imipenem ile sorgulandıklarında IMI karbapenemaz enzim üretiminin indüklenileceği bildirilmektedir. Özellikle IMI ve diğer A sınıfı karbapenemazların yaygın olduğu laboratuvarlarda CPO testi kullanımında dikkatli olunması gerektiği bildirilmektedir.<sup>31</sup> Çalışmamızda diğer çalışmalarla benzer olarak OXA-48 ve NDM duyarlılığı sırasıyla %97 ve %100 bulunmuştur.

CPO testinin birden fazla karbapenemaz içeren izolatların sınıfını aynı anda tanımlama özelliği bulunmamaktadır. Birden fazla karbapenemaza sahip izolatları çoğunlukla tanımlayamamakta ya da tek sınıf olarak vermektedir.



Ong'un çalışmasında olduğu gibi çalışmamız da sistem OXA-48+NDM genotipine sahip iki izolatımızın birini D sınıfı, diğerini de tanımlanamayan sınıf olarak vermiştir.<sup>13</sup>

Albichr ve arkadaşları karbapenemaz üreten (n=184) ve üretmeyen (n=103) *Enterobacterales*, *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* complex türlerini çalıştıkları CPO test değerlendirmelerinde; testin genel olarak duyarlılığını % 89.7, özgüllüğünü % 83.5 olarak; testin *Enterobacterales* için duyarlılığını %97,5 özgüllüğünü %91,9 olarak tespit etmiştir.<sup>30</sup> Albichr çalışmalarında testin genel duyarlılık ve özgüllüğündeki düşük değerlerinin *P.aeruginosa*'dan kaynaklandığını bildirmiştir.<sup>30</sup> *P. aeruginosa*'da karbapenem direnci daha çok karbapenemaz dışı mekanizmalar ve daha az VIM-2 üretiminden kaynaklanır. CPO testinin özgüllüğü, testte spesifik olmayan inhibitörlerin kullanılmasından veya şelasyon etkisi ile bakteriyel dış membran geçirgenliğinin tahrip olmasından etkilenmektedir diye ifade edilmektedir.<sup>20</sup>

Whitley, *Enterobacterales* için CPO testi için PPD ve NPD değerlerini sırasıyla %98,5 ve %97,2 vermiştir. Tüm organizmalar ve tek başına *Enterobacterales* için NPD değerlerinin %98,5 ile %100 arasında değişmekte olduğunu, KÜO saptamasında, test edilen *Enterobacterales*, *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının çoğunu doğru bir şekilde saptayıp sınıflandırdığını bildirmiştir.<sup>27</sup> Çalışmamızda negatif prediktif değeri toplamda %88,9 (10/12), *E. coli* suşlarında %100, *K. pneumoniae* suşlarında %83,3' tür. Pozitif prediktif değeri tüm gruplarda %100'dür.

Singapur'da yapılan çalışmada CPO testinin PCR ile uyumu %76 bulunurken, CPO testinin duyarlılığı %93 olarak verilmiştir.<sup>8</sup> Çalışmamızda iki test arasında uyum %97,2 olarak bulunmuştur. Karbapenemaz OXA-48'e sahip iki *K.pneumoniae* izolatının CPO testi negatif saptamıştır. Karbapenemaz pozitifliği olan suşların negatif saptanması potansiyel olarak tedavi başarısızlığına neden olabildiği

gibi yanlış pozitif karbapenemaz bildirimi, potansiyel olarak ya sınırlı sayıda izolasyon odası üzerinde baskı oluşturan gereksiz hasta izolasyonuna ya da potansiyel olarak hastaları karbapenemaz dirençli hasta grubunda değerlendirip uygunsuz kohortlamaya yol açabileceğinden endişe vericidir.

Sonuç olarak karbapenemazların hızlı ve doğru tespiti hem antimikrobiyal tedavinin optimizasyonu hem de klinik ortamlarda salgınları önlemek için enfeksiyon kontrol önlemlerinin hızlı uygulanması için gereklidir. Karbapenemaz saptama testlerini seçerken, organizma türü, ülkede/bölgede yaygın genotip, çalışılan test sayısı, maliyet ve testin çalışılma süresi göz önünde bulundurulmalıdır. CPO testi, geleneksel inhibitör tabanlı yöntemlere göre, daha kolay bilgisayar destekli algoritma tabanlı saptama avantajı sunmaktadır. Test moleküler yöntemlerden daha ucuz olmanın yanı sıra çalışılma kolaylığı, uygulama süresinin kısa olması ve eş zamanlı antibiyotik duyarlılık test sonucunu da vermesi rutin tanı laboratuvarlarında çalışılması için elverişli olabilir.

### Teşekkür

Çalışma; Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından TIP.19.024 numaralı proje ile maddi olarak desteklenmiştir. Maddi desteklerinden dolayı Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı'na teşekkür ederiz.

### Etik Kurul Onayı

**Bu çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 15.03.2019 tarihli 108 no'lu kararıyla onay alınmıştır.**

### Çıkar Çatışması

Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Yazarlar; Ö.B., A.N., Ö.N. ve B.Ö. çalışma ve makalenin geliştirilmesi, tasarımı, numunelerin test edilmesi ve yorum-

lanması, yazım taslağının hazırlanması ve gözden geçirilmesi aşamalarında rol almışlardır. Çalışmanın doğruluğu ve bütünlüğünden sorumlu olmayı kabul etmişlerdir.

#### Kaynaklar

1. Thomson KS. The immaculate carbapenemase study. *Journal of Clinical Microbiology* 2017; 55: 1608–11.
2. Elemam A, Rahimian J, Mandell W. Infection with panresistant *Klebsiella pneumoniae*: A report of 2 cases and a brief review of the literature. *Clin Infect Dis* 2009; 49(2): 271–4.
3. Venkatachalam I, Teo J, Balm MND, Fisher DA, Jureen R, Lin RTP. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing enterobacteria in hospital, Singapore. *Emerging Infectious Diseases*, Centers for Disease Control and Prevention 2012; 18: 1381–3.
4. Lee GC, Burgess DS. Treatment of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC) infections: a review of published case series and case reports. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2012; 13;11(1): 32.
5. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis* 2011; 17(10):1791–8.
6. Miller S, Humphries RM. Clinical laboratory detection of carbapenem-resistant and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2016; 14(8): 705–17.
7. Nordmann P. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Overview of a major public health challenge. *Medecine et Maladies Infectieuses* 2014; 44: 51–6.
8. De PP, Ng E, Pin T, Lin R, Hart T. Evaluation of BD Phoenix™ CPO Detect Assay for Detection of Carbapenemase Producing Organisms in Clinical Samples in Singapore. *Open Forum Infect Dis* 2018; 26;5(suppl\_1): 604–5.
9. Thomson G, Turner D, Brasso W, Kircher S, Guillet T, Thomson K. High-Stringency Evaluation of the Automated BD Phoenix CPO Detect and Rapidec Carba NP Tests for Detection and Classification of Carbapenemases. *J Clin Microbiol* 2017; 55(12): 3437–43.
10. EUCAST. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters- Version 8.0. 2018. [https://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)
11. M100 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. *Clinical and Laboratory Standards Institute* 2018; 8: 296
12. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Kattula D, Burkert F. Global Priority List Of Antibiotic-Resistant Bacteria To Guide Research, Discovery, And Development Of New Antibiotics <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/>
13. Martirosov DM, Lodise TP. Emerging trends in epidemiology and management of infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2016; 85(2):266–75.
14. Güllay Z. Antibiyotiklere Direnç Mekanizmaları ve Çözüm Önerileri:Beta-Laktamlara ve Karbapenemlere Direnç. *Hastan Enfeksiyonları Derg* 2001; 5: 210–29.
15. Webber MA, Piddock LJV. The importance of efflux pumps in bacterial antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51(1):9–11.
16. Cornaglia G, Mazzariol A, Fontana R. The astonishing complexity of antibiotic resistance. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6: 93–4.
17. Philippon A, Jacquier H, Ruppé E, Labia R. Structure-based classification of class A beta-lactamases, an update. *Current Research in Translational Medicine* 2019; 67: 115–22.
18. Hall BG, Barlow M. Revised Ambler classification of  $\beta$ -lactamases. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 1050–1.
19. Yiş R, Bayram Ed, Yüksel Ergin Ö. bla OXA-48 pozitif *K. pneumoniae* İzolatlarında Fenotipik Karbapenemaz Üretimini Modifiye Hodge ve Karbapenemaz İnaktivasyon Testleri ile Değerlendirilmesi. *Namik Kemal Tıp Derg* 2020;8(1): 1–10.
20. Süziük Yıldız S, Şimşek H, Bakkaloğlu Z, Numanoğlu Çevik Y, Hekimoğlu CH, Kılıç S, et al. Türkiye'de 2019 Yılı İçinde İzole Edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* İzolatlarında Karbapenemaz Epidemiyolojisi. *Mikrobiyol Bul* 2021; 55(1): 1–16.
21. Çakar A, Akyön Y, Gür D, Karatuna O, Öztrak Baysan B. Türkiye'de 2014 yılı içinde izole edilen karbapenem dirençli *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında karbapenemaz varlığının araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2016; 50(1): 21–33.
22. Tekintaş Y, Çilli F, Erač B, Yaşar M, Aydemir S, Hoşgör Limoncu M. Klinik *Klebsiella pneumoniae* İzolatlarında Karbapenemaz Üretimini Saptanmasında Polimeraz Zincir Reaksiyonu ve Fenotipik Yöntemlerin Karşılaştırılması. *Mikrobiyol Bul*. 2017; 51(3): 269–76.
23. Tamma PD, Goodman KE, Harris AD, Tekle T, Roberts A, Taiwo A, et al. Comparing the outcomes of patients with carbapenemase-producing and non-carbapenemase-producing carbapenem-resistant enterobacteriaceae bacteremia. *Clin Infect Dis* 2017; 64(3): 257–64.
24. Van Duin D, Paterson DL. Multidrug-Resistant Bacteria in the Community: Trends and Lessons Learned. *Infectious Disease Clinics of North America*. W.B. Saunders 2016; 30: 377–90.
25. WHO | Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. WHO. 2016;<http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillance-report/en/>
26. Voets GM, Fluit AC, Scharringa J, Cohen Stuart J, Leverstein-Van Hall MA. A set of multiplex PCRs for genotypic detection of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases, carbapenemases, plasmid-mediated AmpC  $\beta$ -lactamases and OXA  $\beta$ -lactamases. *Int J Antimicrob Agents* 2011;37(4): 356–9.
27. Petit M, Camélène F, Coite A, Poncin T, Merimèche M, Bonacorsi S, et al. Rapid detection and characterization of carbapenemases in enterobacterales with a new modified carbapenem inactivation method, mCIMplus. *J Clin Microbiol* 2020; 58(11): 1370–20.
28. Papagiannitsis CC, Studentová V, Izdebski R, Oikonomou O, Pfeifer Y, Petinaki E, et al. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry meropenem hydrolysis assay with NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, a reliable tool for direct detection of carbapenemase activity. *J Clin Microbiol* 2015; 53(5):1731–5.
29. Pasteran F, Veliz O, Ceriana P, Lucero C, Rapoport M, Albornoz E, et al. Evaluation of the Blue-Carba test for rapid detection of carbapenemases in gram-negative Bacilli. *Journal of Clinical Microbiology* 2015; 53: 1996–8.
30. Saad Albichr I, Anantharajah A, Dodémont M, Hallin M, Verroken A, Rodriguez-Villalobos H. Evaluation of the automated BD Phoenix CPO Detect test for detection and classification of carbapenemases in Gram negatives. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2020; 96(2): 114911
31. Ong CH, Ratnayake L, Ang MLT, Lin RTP, Chan DSG. Diagnostic accuracy of BD phoenix CPO Detect for carbapenemase production in 190 Enterobacteriaceae isolates. *J Clin Microbiol* 2018; 56(12): 01043-18

# Health-Related Quality of Life of Women According to Their Employment Status

## Kadınların Çalışma Durumlarına Göre Sağlıkla İlişkili Yaşam Kaliteleri

Aliye Bulut<sup>1</sup>, Handan Özcan<sup>2</sup>, Elif Satık<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Gaziantep Islamic Science and Technology University, Faculty of Medicine, Dept. of Public Health, Gaziantep/ Turkey

<sup>2</sup> Health Sciences University, Hamidiye Faculty of Health Sciences, Dept. Of Midwifery, İstanbul/ Turkey

<sup>3</sup> Bingöl University, Faculty of Health Sciences, Dept. of Nursing, Bingöl/ Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

**Aliye Bulut**

Gaziantep Islamic Science and Technology University, Faculty of Medicine, Department of Public Health, Gaziantep / Turkey

T: +90 505 817 31 13 E-mail : [aliyedemirok@yahoo.com](mailto:aliyedemirok@yahoo.com)

Geliş Tarihi / Received : 22.06.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 11.03.2022

Orcid :

Aliye Bulut <https://orcid.org/0000-0002-4326-0000>

Handan Özcan <https://orcid.org/0000-0002-7131-1856>

Elif Satık <https://orcid.org/0000-0003-4118-6529>

( Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(2):283-293 ) DOI: 10.31832/smj.956142

### Abstract

Objective	The aim of this study was to assess the health-related quality of life based on the women's employment status.
Materials and Methods	The population of the study was composed of the women who applied to the Family Health Centers (FHCs) in the city center of Bingöl. The questionnaire with two parts, which was prepared with the help of the literature review made by the researchers about the subject, was applied to the women meeting the inclusion criteria. The first part of the questionnaire includes the socio-demographic characteristics of the participants and the second part includes the "Short Form Health Survey- SF-36".
Results	As the educational levels increased, the quality of life of the women enhanced. The Physical Functioning and Physical Role Functioning scores of the single women were significantly higher compared to their married counterparts (p<0.05). Physical Functioning, Physical Role Functioning, General Health, Vitality/Energy and Bodily Pain subscales of the health-related quality of life, were higher among the employed women.
Conclusion	The quality of life of the women participating in the study is moderate. Also, when the subscales' scores of the quality of life scale were examined, it was observed that the quality of life scale score of the employed women was higher compared to the housewives, and the quality of life of the employed women who were single, had high educational levels, and were civil servants was higher compared to the other employed women.
Keywords	Employment status, quality of life, the status of women, women.

### Öz

Amaç	Bu araştırma ile kadınların çalışma durumlarına göre sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.
Gereç ve Yöntem	Araştırmanın evrenini Bingöl ilinde Aile Sağlığı Merkezlerine (ASM) başvuru yapan kadınlar oluşturmaktadır. Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan kadınlara, araştırmacı tarafından konu ile ilgili literatür değerlendirilmesi sonucu hazırlanan ve iki bölümden oluşan anket formu uygulanmıştır. Anketin birinci bölümünü, katılımcıların sosyo-demografik özellikleri, ikinci bölümünü ise, "Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi Ölçeği-36 (Short Form Health Survey- SF-36)" oluşturmaktadır.
Bulgular	Eğitim arttıkça kadınların yaşam kaliteleri artmaktadır. Bekâr olan kadınların evlilere göre Fiziksel Fonksiyon ve Fiziksel Rol Kısıtlılığı puanları da anlamlı derecede yüksektir (p<0.05). Çalışan kadınlar arasında sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin alt boyutları olan; Fiziksel Fonksiyon, Fiziksel Rol Kısıtlılığı, Genel Sağlık Durumu, Canlılık/Enerji ve Ağrı durumları daha yüksektir.
Sonuç	Araştırmaya katılan kadınların yaşam kaliteleri orta düzeydedir. Ayrıca yaşam kalitesi ölçeğinin alt puanlarına bakıldığında; çalışan kadınların yaşam kalitesi ölçek puanı, ev hanımlarına kıyasla daha yüksektir. Ayrıca, çalışan kadınlar arasında bekâr, eğitim düzeyi yüksek ve memur olanların yaşam kalitesi diğer çalışan kadınlara oranla daha yüksektir.
Anahtar Kelimeler	Çalışma durumu, kadın, kadın statüsü, yaşam kalitesi.

## INTRODUCTION

Work occupies a person's time, directs their energy towards useful purposes, and protects their mental health via the satisfaction they gain.<sup>1</sup> Working life has a significant meaning for individuals, families, and societies. Working life, which is a source of honor, satisfaction, and social communication for individuals, contributes to developing time structure and mediates for providing food, shelter, personal care, and other services. However, the ever-increasing involvement of women in paid employment increases the workload of women and diversifies their work. Women may have difficulties due to the new responsibilities among their working life, families, and their status in society. This brings along important questions about how much time women spend for paid and unpaid employment and how this duration is distributed.<sup>2</sup> Also, the employment of women and how to affect their health and quality of life have started to become the subject of studies.

While women try to fulfill the responsibilities required by their roles in their working and family lives, they have divided effort, time, concern, energy, experience, role conflict, and thus cannot express themselves. On the other hand, men both want to have a voice in women's work and maintain their economic superiority at home.<sup>3</sup> While women try to keep the balance between their responsibilities at home, their families, and friends, they are exposed to stress, resulting in impaired quality of life. Women- wherever in the world they are- are the last to get employed and the first to get fired from work. This is because women generally work in jobs which don't require training and specialization and can be done by machines. They have to quit their work due to birth but cannot find a job when they become ready to work. According to all these results, the fact that women work under these conditions in risky environments may pave the way for their quality of life to impair.

The World Health Organization (WHO) defines the quality of life as an individual's perception of their position in life and life perception varying based on their expectati-

ons and living standards. Psychological and physiological health is a broad concept including social relations, personal beliefs, and environment.<sup>4</sup> WHO defines "health as not only a state of complete physical, mental and social well-being but also the absence of disease and disability."<sup>5</sup> This 'well-being' concept has caused a conceptual confusion about the health and quality of life. Then, most of the methodologists in social and health sciences have followed this definition, and they were of the opinion that at least three dimensions (physical, mental, and social interaction) should be included.<sup>6</sup> There are two main approaches in assessing the quality of life: profile and decision theory. The psychometric approach is used to present a profile summarizing the different dimensions of the quality of life. The SF-36 is the most known example of this. There are 8 health concepts in SF-36: Physical functioning, physical role functioning, bodily pain, general health perceptions, vitality, social functioning, emotional role functioning, and mental health. Also, mental health and physical health scores can be calculated separately. The decision theory approach tries to discuss different dimensions of health to provide a unique definition of the health status.

Understanding quality of life is important to prevent symptoms and enhance their care and rehabilitation. The problems associated with the quality of life reported by patients are effective in the assessment of response to treatment and may result in changes and improvement in the treatment and care. The criteria of quality of life may also be used to determine the problems that may affect the patients. This kind of information may also be used to help patients in predicting and understanding the results of their diseases and treatments. The quality of life is also important to make medical decisions, is an indicator for the success of treatment, and therefore, it has prognostic importance.<sup>7</sup>

The aim of this study was to assess the health-related quality of life based on the women's employment status.

## MATERIALS and METHODS

### Research Type

This research was a descriptive and cross-sectional study. This study was approved by Bingöl University's Ethics Committee (Approval date and number: 30.12.2019; 92342550/044 – E.26635).

### The Population and Sample of the Study

The population of the study was composed of the women who applied to the Family Health Centers (FHCs) in the city center of Bingöl. The sample size was determined as 200 people using the G\*Power 3.1 method (Effect size: 0.25,  $\alpha = 0.05$ , Power ( $1 - \beta$  err probe) = 0.80, Number of Group = 5). Since the scale is the first study conducted with a group of working women without any disease, the medium effect value was taken as 0.25 according to Cohen's effect size table.<sup>8</sup>

Between the dates of 02.03.2020 and 03.31.2020, individuals who met the inclusion criteria were included in the study based on the purposeful sampling method. The inclusion criteria for the women were determined as follows; being aged between 20 and 55 years, being voluntary to participate in the study, being able to speak and understand Turkish, and having no psychological disorders. The written and verbal consents were obtained from the women who met the criteria and agreed to participate in the study.

### Data Collection Tools

With the preliminary study of the questionnaire, 10 women included in the study were communicated, questionnaires were performed with the women, and the questions were reviewed again in terms of comprehensibility. In the stage of data collection, the women were informed about the aim of the study. Written and verbal consent were received from the women who voluntarily agreed to participate in the study. The data of the study were collected by the researcher by using data collection tools and conducting face-to-face interviews with the women included in the

study. The questions were read aloud to each participant clearly and the answers were recorded.

The questionnaire with two parts, which was prepared with the help of the literature review made by the researchers about the subject, was applied to the women meeting the inclusion criteria. The first part of the questionnaire includes the socio-demographic characteristics of the participants and the second part includes "Short Form Health Survey- SF-36".

1. Personal Information Form (includes independent variables): This form aimed to determine some characteristics of the participants. It includes questions about age, gender, educational status, profession, habits, chronic diseases, and social status.

2. Short Form Health Survey- SF-36: SF-36, which is valid and commonly used in assessing the quality of life, was developed again by Ware and Sherborne (1992). SF-36 is used to assess health from physical and mental terms.<sup>9</sup> Koçyiğit et al., translated the scale into Turkish in 1999 and conducted its validity and reliability study.<sup>10</sup> It is not specific to any age, disease, or treatment group. It includes the concepts related to general health. It is composed of eight subscales: Physical functioning, physical role functioning, bodily pain, general health perceptions, vitality, social functioning, emotional role functioning, and mental health and it has 36 questions (Table 1). It is a Likert-type scale (three-points and six-points), except for the fourth and fifth items, the fourth and fifth items are answered yes/no and separate scores are obtained for each subscale. The sum of the subscales varies between 0 and 100 points. As the score increases, the quality of life enhances. The scale can be interpreted by dividing these subscales into two components. These components are:

**A-Physical Components;**

**Table 1.** SF-36 Short Form Health Survey's Assessment Criteria.

Subscales	Items	Possible max. min scores	Possible score
Physical Functioning	3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12	10-30	20
Physical Role Functioning	13, 14, 15, 16	0-8	4
General Health	1, 33, 34, 35, 36	5-25	20
Vitality/Energy	23, 27, 29, 31	4-24	20
Social Functioning	20, 32	2-11	9
Emotional Role Functioning	17, 18, 19	0-3	3
Mental Health	24, 25, 26, 28, 30	5-30	25
Bodily Pain	21, 22	2-11	9

- 1. Physical Functioning:** All the activities performed by an individual in a day (doing sports, lifting heavy things, carrying shopping bags, etc.)
- 2. Bodily Pain:** The bodily pain level of an individual and how it affects his/her daily life.
- 3. Physical Role Functioning:** Physical health problems developed because of a disease.
- 4. General Health:** How the general health status is perceived by the individual, how she feels herself, self-comparison with other people.

**Table 2.** Some socio-demographic characteristics of the women

Educational status of spouse	n	%	Educational Status	n	%
Literate	90	45.0	Literate	39	19.5
Primary school graduate	22	11.0	Primary school graduate	27	13.5
Secondary school graduate	24	12.0	Secondary school graduate	20	10.0
High school graduate	39	19.5	High school graduate	58	29.0
Undergraduate-Graduate	25	12.5	Undergraduate-Graduate	56	28.0
Total	200	100.0	Total	200	100.0
Employment status	n	%	Employment status of spouse	n	%
Civil servant	25	12.5	Civil servant	24	12.0
Employee	25	12.5	Employee	16	8.0
Craftsman	25	12.5	Craftsman	20	10.0
Other	25	12.5	Other	65	32.5
Housewife	100	50.00	Unemployed	75	37.5
Total	200	100.0	Total	200	100.0
Marital status	n	%	Children	n	%
Married	124	62.0	Yes	109	54.5
Single	76	38.0	No	91	45.5
Total	200	100.0	Total	200	100.0

**Table 3.** The SF-36 Mean Scores of the Participants

Subscales	Mean±sd	min	max
Physical Functioning	74.05±25.72	0	100
Physical Role Functioning	60.75±43.15	0	100
General Health	49.22±21.50	0	95
Vitality/Energy	53.17±20.59	0	100
Social Functioning	63.43±26.49	0	100
Emotional Role Functioning	58.83±43.43	0	100
Mental Health	64.48±16.94	8	100
Bodily Pain	64.43±25.22	0	100

## B- Mental Components

**1. Emotional Role Functioning:** The effect of the mental problems caused by a disease (anxiety, sadness, depression, etc.) on the other job and life activities of an individual.

**2. Social Functioning:** The effect level of the disease on an individual's social life areas and social interactions with his/her family, friends, and other groups.

**3. Mental Health:** Being silent, peaceful, well adjusted, nervous, still, sad, or happy.

**4. Vitality/Energy:** Feeling dynamic, active, lively, exhausted, depressed, or low energy.

The Cronbach's alpha reliability of the scale was found to be .943 in the current study.

## Data Analysis

The data obtained as a result of the study were assessed by SPSS-22 software and error checks, tables, and statistical analyses were performed. The numeric and percentage values were presented in the statistical assessment. For the compatibility to the normal distribution, histogram drawings were made, skewness and kurtosis values were examined and Kolmogorov - Smirnov analyses were made. Mann Whitney U test and Kruskal Wallis test were performed between some situations and characteristics and the total and subscales' scores of the SF-36. Also, post hoc analyses were performed to find out which option caused the differences between the groups.  $p < 0.05$  was accepted to be statistically significant.

## RESULTS

The average age of the women participating in the study was  $34.19 \pm 10.96$  (min:20, max:55). Table 2 shows some socio-demographic characteristics of the women.

It was determined that 22.50% of the women participating in the study had a chronic disease. 8.00% of the women

with chronic disease had low back, neck, joint, and muscle pain, 5.00% of them had heart disease, 3.50% of them suffered from asthma, respiratory, and pulmonary diseases, 3% of them had diabetes and 2% of them had thyroid disease. 34% of the women had the habit of smoking, and 5% of them had the habit of using alcohol. Table 3 shows the scores obtained by the participants from the SF-36 Short Form Health Survey.

As a result of the assessment of the health-related quality of life of the women participating in the study, it was determined that the women obtained the highest score from physical functioning and the lowest score from vitality/energy. Table 4 shows the comparison of some characteristics of the women based on their employment status.

As a result of the comparison of the educational levels of the women based on their employment status, it was determined that the educational levels of the employed women was higher but the educational level of their spouses was lower. There was a significant difference between the employment status and the status of having children, and the women who were housewives had a higher level of having children. Also as a result of the statistical analyses, there were significant differences between the employment status and marital status, having chronic diseases, the habit of smoking, and using alcohol ( $p < 0.05$ ). Employed women were single at a higher rate, and their level of having a chronic diseases was low, and they had a higher rate of smoking and using alcohol. Table 5 shows the comparison of the SF-36 scores with some variables among the women participating in the study.

Physical Functioning, Physical Role Functioning, General Health, Vitality/Energy and Bodily Pain subscales of the health-related quality of life, were higher among the employed women. As a result of the statistical assessment performed based on the occupational groups of the employed women, the subscales' scores of the quality of life scale, except for Physical Functioning, were significantly higher



**Table 4.** Comparison of some characteristics of the women based on their employment status

	Employment status of the women					
	Housewife		Employed		Total	
	n	%	n	%	n	%
<b>Educational Status</b>						
Literate	36	92.3	3	7.7	39	100.0
Primary school graduate	20	74.1	7	25.9	27	100.0
Secondary school graduate	11	55.0	9	45.0	20	100.0
High school graduate	19	32.8	39	67.2	58	100.0
Undergraduate-Graduate	14	25.0	42	75.0	56	100.0
<b>Test Value</b>	$\chi^2=55.279, p=0.001$					
<b>Educational status of spouse</b>	n	%	n	%	n	%
Literate	30	33.3	60	66.7	90	100.0
Primary school graduate	13	59.1	9	40.9	22	100.0
Secondary school graduate	18	75.0	6	25.0	24	100.0
High school graduate	25	64.1	14	35.9	39	100.0
Undergraduate-Graduate	14	56.0	11	44.0	25	100.0
<b>Test Value</b>	$\chi^2= 20.190, p=0.001$					
<b>Children</b>	n	%	n	%	n	%
Yes	72	66.1	37	33.9	109	100.0
No	28	30.8	63	69.2	91	100.0
<b>Test Value</b>	$\chi^2= 24.700, p=0.001$					
<b>Chronic Disease</b>	n	%	n	%	n	%
No	65	42.2	89	57.8	154	100.0
Yes	35	76.1	11	23.9	46	100.0
<b>Test Value</b>	$\chi^2= 16.262, p=0.001$					
<b>Marital status</b>	n	%	n	%	n	%
Married	78	62.9	46	37.1	124	100.0
Single	22	28.9	54	71.1	76	100.0
<b>Test Value</b>	$\chi^2= 21.732, p=0.001$					
<b>Smoking</b>	n	%	n	%	n	%
Yes	19	27.9	49	72.1	68	100.0
No	81	61.4	51	38.6	132	100.0
<b>Test Value</b>	$\chi^2= 20.053, p=0.001$					
<b>Using alcohol</b>	n	%	n	%	n	%
Yes	1	10.0	9	90.0	10	100.0
No	99	52.1	91	47.9	190	100.0
<b>Test Value</b>	$\chi^2= 6.737, p=0.009$					

X<sup>2</sup>: Chi-square test, \*Row percentage was taken.

Table 5. Comparison of SF-36 scores and some variables in the women								
	Physical Functioning	Physical Role Functioning	General Health	Vitality/Energy	Social Functioning	Emotional Role Functioning	Mental Health	Bodily Pain
	Median (95% CI)	Median (95% CI)	Median (95% CI)	Median (95% CI)	Median (95% CI)	Median (95% CI)	Median (95% CI)	Median (95% CI)
<b>Employment status</b>								
Housewife	70.11 (62.75-73.44)	50.83 (41.59-59.90)	45.66 (41.50-50.19)	49.83 (46.09-54.10)	61.11 (55.58-65.41)	53.70 (44.61-62.05)	66.62 (62.88-69.19)	60.44 (55.40-64.49)
Employed	82.50 (75.41-84.58)	73.05 (63.28-78.21)	53.00 (48.49-56.70)	56.33 (52.15-60.34)	67.77 (60.83-71.91)	65.92 (55.91-72.75)	63.37 (59.37-66.46)	70.66 (63.62-74.22)
Test value	U: 3493.50	U: 3873.00	U: 3984.50	U: 4089.00	U: 4343.00	U: 4391.00	U: 4485.00	U: 3882.50
	<b>p: .001</b>	<b>p: .003</b>	<b>p: .013</b>	<b>p: .025</b>	<b>p: .104</b>	<b>p: .111</b>	<b>p: .207</b>	<b>p: .006</b>
<b>Occupational Status</b>								
Civil servant	88.55 (78.48-94.31)	87.77 (70.38-97.61) <sup>a</sup>	62.83 (55.59-69.60) <sup>a</sup>	63.33 (55.82-69.77) <sup>a</sup>	84.58 (72.57-91.42) <sup>a,c</sup>	81.85 (62.83-94.49) <sup>a</sup>	71.15 (65.24-75.55) <sup>a</sup>	84.52 (74.03-91.56) <sup>a,c</sup>
Worker	76.83 (64.40-85.59)	54.44 (36.97-71.02) <sup>b</sup>	47.05 (36.75-55.64) <sup>b</sup>	44.72 (38.24-52.95) <sup>b</sup>	58.75 (45.37-70.62) <sup>a,c</sup>	50.74 (32.41-68.92) <sup>b</sup>	54.35 (46.70-60.17) <sup>b</sup>	63.30 (52.56-72.83) <sup>b,c</sup>
Craftsman	84.55 (73.90-90.89)	81.11 (64.57-91.42) <sup>a</sup>	55.88 (47.16-63.63)	65.05 (58.51-72.68) <sup>a</sup>	71.25 (59.78-80.21) <sup>a</sup>	81.85 (63.86-93.46) <sup>a</sup>	70.80 (63.46-77.33) <sup>a</sup>	75.75 (62.46-84.53) <sup>a,b,c</sup>
Other	78.94 (65.60-86.79)	68.88 (51.31-82.68) <sup>a</sup>	46.77 (38.40-53.99) <sup>b</sup>	51.50 (41.10-60.89) <sup>b</sup>	55.83 (44.75-66.24) <sup>b,c</sup>	49.25 (31.51-67.14) <sup>b</sup>	57.24 (49.50-65.37) <sup>b</sup>	57.44 (45.34-68.05) <sup>b</sup>
Test value	KW: 4.602	KW: 9.11	KW: 10.076	KW: 15.910	KW: 14.960	KW: 13.512	KW: 18.743	KW: 14.732
	<b>p: .202</b>	<b>p: .028</b>	<b>p: .018</b>	<b>p: .001</b>	<b>p: .002</b>	<b>p: .004</b>	<b>p: .001</b>	<b>p: .002</b>
<b>Educational Status</b>								
Literate	62.10 (52.02-69.76) <sup>a</sup>	27.92 (16.31-43.93) <sup>a,c</sup>	38.73 (31.01-48.21) <sup>a</sup>	45.73 (38.48-54.07) <sup>a</sup>	53.20 (43.56-62.20) <sup>a</sup>	31.48 (19.75-46.91) <sup>a</sup>	63.43 (58.43-68.33)	54.27 (45.15-62.53) <sup>a</sup>
Primary school graduate	65.76 (53.85-76.14) <sup>a</sup>	51.02 (33.91-67.94) <sup>b</sup>	42.33 (34.81-48.15) <sup>a</sup>	47.19 (40.20-54.98) <sup>a</sup>	55.29 (46.48-65.55) <sup>a</sup>	66.66 (42.36-76.15) <sup>b</sup>	63.07 (56.93-68.98)	57.05 (49.18-63.78) <sup>a</sup>
Secondary school graduate	66.11 (51.44-77.05) <sup>a</sup>	44.44 (25.42-64.57) <sup>a,c</sup>	42.77 (33.00-50.99) <sup>a</sup>	48.88 (40.45-57.54) <sup>a,b</sup>	53.47 (41.58-65.91) <sup>a</sup>	40.74 (21.50-61.83) <sup>a</sup>	59.55 (53.02-66.57)	54.02 (41.38-64.86) <sup>a</sup>
High school graduate	82.58 (72.87-86.08) <sup>b</sup>	73.46 (60.47-81.77) <sup>b,c</sup>	52.58 (47.12-57.70) <sup>b</sup>	57.97 (52.91-62.42) <sup>b</sup>	71.09 (62.76-76.03) <sup>b</sup>	73.62 (60.56-81.96) <sup>b</sup>	69.50 (63.56-72.98)	72.45 (64.44-77.10) <sup>b</sup>
Undergraduate-Graduate	86.70 (81.39-89.49) <sup>b</sup>	85.21 (73.47-89.92) <sup>b,c</sup>	58.90 (54.40-63.45) <sup>b</sup>	57.40 (52.01-62.98) <sup>b</sup>	72.22 (65.34-77.95) <sup>b</sup>	71.82 (59.11-80.17) <sup>b</sup>	64.12 (58.78-68.64)	74.94 (66.83-79.41) <sup>b</sup>
Test value	KW: 32.33	KW: 37.904	KW: 26.202	KW: 13.962	KW: 18.055	KW: 23.354	KW: 7.809	KW: 25.530
	<b>p: .001</b>	<b>p: .001</b>	<b>p: .001</b>	<b>p: .007</b>	<b>p: .001</b>	<b>p: .001</b>	<b>p: .099</b>	<b>p: .001</b>
<b>Marital status</b>								
Married	72.73 (65.95-75.41)	54.70 (46.10-62.36)	47.27 (43.37-51.22)	51.81 (48.15-55.63)	63.97 (58.07-67.93)	55.67 (47.25-62.69)	65.90 (62.63-68.33)	62.99 (57.79-66.55)
Single	82.06 (74.20-84.86)	73.75 (63.05-79.71)	52.36 (47.73-57.00)	55.13 (50.73-59.78)	65.05 (58.54-69.74)	66.56 (55.36-47.45)	63.39 (58.65-67.03)	69.72 (62.20-74.04)
Test value	U: 3664.500	U: 3784.000	U: 4025.500	U: 4248.500	U: 4672.000	U: 4179.500	U: 4367.000	U: 3991.500
	<b>p: .008</b>	<b>p: .012</b>	<b>p: .083</b>	<b>p: .241</b>	<b>p: .919</b>	<b>p: .151</b>	<b>p: .384</b>	<b>p: .068</b>
<b>Children</b>								
Yes	71.13 (64.39-74.31)	50.00 (41.35-58.64)	45.94 (41.90-50.38)	50.10 (46.33-54.30)	60.90 (54.95-65.45)	53.22 (44.50-61.30)	66.07 (61.61-67.77)	59.27 (54.18-63.29)
No	82.71 (74.62-84.71)	76.25 (66.04-81.20)	53.35 (48.75-57.06)	56.58 (52.48-60.69)	68.45 (62.17-72.43)	67.70 (57.27-74.59)	64.88 (60.49-67.93)	73.07 (66.03-76.49)
Test value	U: 3602.500	U: 3557.500	U: 3978.000	U: 4047.000	U: 4264.000	U: 4199.500	U: 4955.000	U: 3455.000
	<b>p: .001</b>	<b>p: .001</b>	<b>p: .016</b>	<b>p: .025</b>	<b>p: .084</b>	<b>p: .046</b>	<b>p: .991</b>	<b>p: .001</b>

KW: Kruskal Wallis Test, U: Mann Whitney U Test, CI: Confidence Intervals, a, b, c: Difference between the groups (Dunn's Test),

in the women working as civil servants compared to the other occupational groups. Based on the educational levels of the women, the subscales' scores of the quality of life scale of the women, except for Mental Health, were high. As the educational levels increased, the quality of life of the women enhanced. The Physical Functioning and Physical Role Functioning scores of the single women were significantly higher compared to their married counterparts ( $p < 0.05$ , Table 5).

## DISCUSSION

Today, the competition conditions increase day by day and the effects of economic crises resulted in an increase in the rate of the employment status of women. The increase in the employment of women has brought some questions forward. The fact that women have housework and motherhood responsibilities brings an additional load to working life. For this reason, the employment of women causes multi-roles for women may lead to some positive and/or negative results. In this study, aimed to assess the health related quality of life of the women based on their employment status, the age average of the employed women was  $34.19 \pm 10.96$  (min:20, max:55). It was observed that 50.00% of the women included in the current study worked actively.

In the present study, the employed women were single at a higher rate, and the educational levels of the employed women were higher. The employment rates have increased by the increased educational levels of women due to the projects and laws on obligatory education and the education of girls. Between 1988-2018, approximately 20-30% of the women who graduated from primary and high schools, and 60-70% of the women who graduated from vocational schools or universities were employed. As the educational levels increase, women have started to become employed in more qualified jobs in Turkey. Also, it is remarkable that the women who have lost their husbands and are married are less employed.<sup>11</sup>

In the present study, the status of having a chronic disease was lower in the employed women compared to their housewife counterparts. Also as a result of the statistical analyses, there were significant differences between the employment status and having chronic diseases. The employed women notify less chronic or acute symptoms and have fewer examinations, and their activities are less limited because of the diseases.<sup>12,13</sup>

When the SF-36 scores of the women were examined, as a result of the assessment of the health-related quality of life of the participants, it was determined that the women obtained the highest scores from physical functioning and the lowest score from the vitality/energy. As a result of the increasing involvement of women in the labor force in recent years, the victimization of women in workplaces has started to attract attention. The victimization of women in workplaces has certain effects on their mental and physical health besides its effect on their working performance.<sup>14</sup> In the literature, the studies, examining the employment status of women, have findings supporting those of the present study; on the other hand, some others have reported different results.<sup>15-17</sup> The main victimization types of women in workplaces are physical, emotional, sexual violence, and abuse. It has been suggested that certain characteristics come to the fore for the women who were exposed to violence.

Among the employed women, the Physical Functioning and Physical Role Functioning scores were significantly higher in the single women compared to the married women. In the study by Karabilgin, the quality of life score was found to be higher in the single and employed women. The marriage and partner-related characteristics have effects on the quality of life of the employed women. Having an unsupportive spouse or a spouse who has negative opinions about the paid employment of women may increase the stress levels of women.<sup>18</sup> Employed women have more stress levels compared to housewives and state more dissatisfaction about their marriage. In marital conflicts, the

employment of women is not effective on its own, and the fact that partners share the responsibilities gains importance especially when two of the spouses are employed. When household chores are shared unequally, women are exposed to a higher amount of workload and this results in more dissatisfaction in the employed spouses compared to the unemployed ones.

As a result of the statistical assessment performed based on the occupational groups of the employed women, the quality of life subscale scores, except for Physical Functioning, were significantly higher in the women working as civil servants compared to the other occupational groups. Based on the educational status of the women, the quality of life subscales of the women, except for Mental Health, were high. As the educational levels increased, the quality of life of the women enhanced. In a study conducted in Eskişehir, it was reported that the women with high educational levels had higher quality of life scores.<sup>19</sup> In a study conducted by Altıparmak, it was found that the women who were employed, were civil servants, and had higher education had higher quality of life scores.<sup>20</sup>

Physical Functioning, Physical Role Functioning, General Health, Vitality/Energy and Bodily Pain subscales of the health-related quality of life, were higher among the employed women. In their study, Kwesiga et al. reported that the women employed in the work-life with high statuses were exposed to more physical violence.<sup>21</sup> In the study, these women experienced gender role conflicts with the male employees in their workplaces due to their higher status and higher incomes. The fact that most of the women in this study were paid employees, they had higher educational levels, and they were exposed to violence in the workplace at a high rate is compatible with these findings. On the other hand, Anderson et al.,<sup>22</sup> stated in their study that workplaces may have a role in protecting women from violence. The employment of women may be an important source to avoid or stay away from abusive relationships, as well as the self-esteem and the other opportunities it

provides. In the present study, which aimed to assess the health-related quality of life based on the employment status of women, the quality of life was not at the desired level for most of the participants. In addition, when the subscales' scores of the quality of life scale were examined, it was observed that the scores of the quality of life scale of the employed women was higher compared to the housewives. Also, the quality of life of the employed women who were single had higher educational levels, and were civil servants was higher compared to the other employed women. In studies examining the employment status of women in the literature, different results have been reported as well as supporting our findings<sup>23</sup>.

In order to increase the quality of life of all women, whether working or housewives;

- Reducing the burden of women by sharing the responsibilities of child-rearing and other familial responsibilities.
- Giving support to employed women by all the family members about the responsibilities in the families and providing the balance between the roles of women at home and in the workplaces,
- Encouraging all women, especially housewives, to avoid mental problems because they spend more time at home, to socialize, and to encourage various arts, hobbies, and sports courses in order to increase their quality of life,
- Improving the working conditions and working hours of the employed women would enhance their quality of life.

#### **Ethical Approval**

**This study was approved by Bingöl University's Ethics Committee (Approval date and number: 30.12.2019; 92342550/044 – E.26635).**

#### **Financial Support**

The authors have no relevant financial information to disclose.

### **Conflict of Interest**

The authors have no potential conflicts to disclose.

## References

1. Tozlu E. Genel Olarak Esnek Çalışma Sistemleri Ve Tele Çalışma Ve Sıkıştırılmış İş Haftasının Karşılaştırılması. Süleyman Demirel Üniversitesi Vizyoner Dergisi. 2016;3(4):99-116.
2. Gjerdingen D, McGovern P, Bekker M, Lundberg U, Willemssen T. Women's work roles and their impact on health, well-being, and career: comparisons between the United States, Sweden, and The Netherlands. *Women Health*. 2000;31(4):1-20.
3. Adak N. Kadın ve sağlık. Sağlık ve Toplum. 2002;12(3):15-21.
4. The WHOQOL Group. The development of the World Health Organization quality of life assessment instrument (the WHOQOL) In: Orley J, Kuyken W, editors, editors. *Quality of life assessment: international perspectives*. Heidelberg: Springer Verlag; 1994. pp. 41-60.
5. World Health Organization: The constitution of the World Health Organization. *WHO Chron*. 1947;1:29.
6. Spitzer WO. State of science 1986: Quality of life and functional status as target variables for research. *J Chronic Dis*. 1987;40(6):465-471.
7. Fayers PM, Machin D. *Quality of Life: The Assessment, Analysis, and Reporting of Patient-Reported Outcomes*, 3rd ed.; John Wiley & Sons Inc.: Chichester, UK; Hoboken, NJ, USA, 2016. p.648.
8. Özçomak SM, Çebi K. İstatistiksel güç analizi: Atatürk Üniversitesi İktisadi Ve İdari Bilimler Dergisi üzerine bir uygulama . Atatürk Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi. 2017; 2: 413-431.
9. Ware JE, Sherborne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual Framework and Item Selection. *Medical Care*. 1992;30(6):473-483.
10. Kocyiğit H, Aydemir Ö, Fişek G, Ölmez N, Kısa Memiş A. SF-36'nın Türkçe için güvenilirlik ve geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi*. 1999;12(2):102-6.
11. Aksoy N, Felek S, Yayla N, Ceviz İ. Türkiye'de kadın istihdamı ve etkileyen faktörler. *Yönetim ve Ekonomi Araştırmaları Dergisi*. 2019;17(3):146-163.
12. Waldron I. *Employment and women's health*. *Int. J. Health Servo*. 1980;10:435-54.
13. Verbrugge LM, Madans JH. *Social roles and health trends of American women*. *Milbank Mem. Fund Q.I Health Soc*. 1985; 63:691-735.
14. Potter SJ, Banyard VL. The victimization experiences of women in the workforce: moving beyond single categories of work or violence. *Violence Vict*. 2011;26(4):513-532.
15. Tavakoli-Fard N, Mortazavi SA, Kuşpayehzadeh J, Nojomi M. Quality of life, work ability and other important indicators of women's occupational health. *Int J Occup Med Environ Health*. 2016;29(1):77-84.
16. Emslie C, Hunt K, Macintyre S. Gender, work-home conflict, and morbidity amongst white-collar bank employees in the United Kingdom. *Int J Behav Med*. 2004;11:127-134.
17. Nordenmark M. Multiple social roles and well-being. *Acta Sociol* 2004;47:115-126.
18. Karabilgin ÖS Balatçık Sağlık Ocağı Bölgesi'nde 15-49 yaş kadınlarda depresyon prevalansı ve WHOQOL-BREF ölçeği ile yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Halk Sağlığı Programı Doktora Tezi. 2001, İzmir.
19. Arslantaş D, Metintaş S, Ünsal A ve ark. Eskişehir Mahmutiye ilçesi yaşlılarında yaşam kalitesi. *Osmangazi Tıp Dergisi*. 2006;28(2): 81-9.
20. Altıparmak S. Gebelerde sosyodemografik özellikler, özbakım gücü ve yaşam kalitesi ilişkisi. *Türk Silahlı Kuvvetleri Korumucu Hekimlik Bülteni*. 2006;5(6):416-23.
21. Kvesiga E, Bell MP, Pattie M, Moe AM. Exploring the literature on relationships between gender roles, intimate partner violence, occupational status, and organizational benefits. *J Interpers Violence*. 2007;22(3):312-326.
22. Anderson KL. Gender, status, and domestic violence: An integration of feminist and family violence approaches. *Journal of Marriage and the Family*. 1997; 59: 655-669.
23. Lahelma E, Arber S, Kivela K. et al Multiple roles and health among British and Finnish women. *Soc Sci Med*. 2002;54:727-740.

# Kolorektal Kanserlerde Venöz İnvazyonun Elastik Lif Boyası Eşliğinde Yeniden Değerlendirilmesi

Reevaluation of Venous Invasion with Elastic Tissue Stain in Colorectal Cancers

Ebru Akay<sup>1</sup>, Serdal Sadet Özcan<sup>1</sup>, Merve Doğan<sup>1</sup>, Fatoş Tekelioğlu<sup>1</sup>,  
Saliha Karagöz Eren<sup>2</sup>, Hatice Karaman<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Eğitim Kliniği, Kayseri, Türkiye

<sup>2</sup> Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Eğitim Kliniği, Kayseri, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ebru Akay

Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Eğitim Kliniği, 38100 Kocasinan /Kayseri /Türkiye.

T: +90 531 977 77 11

E-mail: [dreakay77@gmail.com](mailto:dreakay77@gmail.com)

Geliş Tarihi / Received: 28.10.2021

Kabul Tarihi / Accepte: 31.03.2022

Orcid:

Ebru Akay <https://orcid.org/0000-0003-1190-1800>

Serdal Sadet Ozcan <https://orcid.org/0000-0002-6272-1220>

Merve Doğan <https://orcid.org/0000-0002-8742-5014>

Fatoş Tekelioğlu <https://orcid.org/0000-0002-0828-0831>

Saliha Karagöz Eren <https://orcid.org/0000-0003-4114-6578>

Hatice Karaman <https://orcid.org/0000-0002-5250-5663>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(2):294-300) DOI: 10.31832/smj.1016076

## Öz

Amaç	Kolorektal kanserlerde (KRK) venöz invazyonun (VI) prognostik önemi uzun yıllardır bilinmektedir. VI uzak organ metastazları için bağımsız öngörücü faktör olarak kabul edilmektedir. KRK'lerde beklenen VI oranı en az %25'dir. Gastrointestinal kanal biyopsilerine spesifik bakan patoloğların olduğu merkezlerde bu oran genel patoloğların baktığı biyopsiler ile karşılaştırıldığında daha fazladır. Elastik Lif Boyası (ELB) kullanımının VI oranlarını artırdığı öne sürülmektedir. Bu çalışmada amacımız VI olmayan KRK olgularına ELB uygulayarak yeniden değerlendirmek ve ELB'nin rutinde kullanımını sorgulamaktır.
Gereç ve Yöntemler	2018-2020 tarihleri arasında tanı almış 166 KRK rezeksiyon materyali bulundu. VI negatif olanlar seçildi. VI belirlenirken histokimya/immünohistokimya işlemi yapılmamış, 77 olgunun preparatları yeniden incelendi. ELB uygulandıktan sonra 77 olgunun dokuları yeniden değerlendirildi.
Bulgular	Olguların 49'u Erkek (%63,6), 28'i Kadın (%36,4), E/K oranı: 1,75 idi. Yaş ortalaması 63,5 (29-101) yaş idi. Ortalama tümör çapı 4,85 cm (1-11 cm) idi. Olguların 6'sı (%7,8) yüksek histolojik dereceye, 71'i (%92,2) düşük histolojik dereceye sahipti. Olguların pT evreleri sırasıyla; 3 olgu pT1 (%3,9), 14 olgu pT2 (%18,2), 50 olgu pT3 (%65), 10 olgu pT4 (%12,9) idi. N evreleri sırasıyla, 2 olgu pNx (%2,6), 57 olgu pN0 (%74), 14 olgu pN1 (%18,2), 4 olgu pN2 (%5,2) idi. ELB yapılan preparatlar yeniden değerlendirildi. 77 olgunun 6'sında (%7,8) ELB boyama sonrası VI tespit edildi.
Sonuç	Çalışmamızda ELB'nin VI'yi göstermede H&E kesitlere göre daha güvenilir olduğunu belirledik. H&E ile değerlendirmede VI bulunmayan olguların tamamına ELB gibi damar duvarı belirleyicilerinin uygulanmasını önermekteyiz. Böylece tedavi protokolünü ve hastanın sağ kalımını etkileyen VI'nin yorumlanmasında oluşabilecek hatalar azaltılmış olacaktır.
Anahtar Kelimeler	Elastik lif boyası; kolon kanseri; venöz invazyon.

## Abstract

Objective	The prognostic importance of venous invasion (VI) in colorectal cancer (CRC) has been known for many years. VI is accepted as an independent predictive factor for distant organ metastases. A VI rate of at least 25% was expected in CRC. In centers with pathologists looking specifically at gastrointestinal tract biopsies, this rate was higher when compared to biopsies looked by general pathologists. It was claimed that the use of Elastic Tissue Stain (ETS) increases the VI ratios. In this study, our aim is to reevaluate CRC cases without VI by applying ETS, and to question the routine use of ETS.
Materials and Methods	Between 2018- 2020, 166 colorectal resection materials diagnosed with cancer were found. VI negative ones were selected. When determining VI, 77 cases were identified that did not have histochemistry/immunohistochemistry. Tissues of 77 cases were reevaluated after ETS was applied.
Results	49 of the cases were male (63.6%), 28 of them were female (36.4%). The mean age was 63.5 (29-101) years. The mean tumor diameter was 4.85 cm (1-11 cm). Six of the cases (7.8%) had high and 71 (92.2%) had low grade. The pT stages of the cases were respectively 3 cases pT1 (3.9%), 14 cases pT2 (18.2%), 50 cases pT3 (65%), 10 cases pT4 (12.9%). N stages were pNx in 2 cases (2.6%), pN0 in 57 cases (74%), pN1 in 14 cases (18.2%), and pN2 in 4 cases (5.2%), respectively. ETS preparations were reevaluated. VI was detected after ETS staining in 6 (7.8%) of 77 cases.
Conclusion	In our study, we determined that ELB was more reliable than H&E slides in showing VI. We recommend the application of vessel wall markers such as ETS to all cases without VI on HE sections. Thus, the errors that may occur in the interpretation of VI, which affect the treatment protocol and survival of the patient, will be reduced.
Keywords	Elastic tissue stain; colon cancer; venous invasion.

## GİRİŞ

Kolorektal kanserler (KRK) dünyada kansere bağlı ölümlerin önemli nedenleri arasındadır. Rezeksiyon materyallerinin titizlikle değerlendirilmesi ve raporlanması tedaviye yön vermesi nedeniyle oldukça önemlidir.<sup>1</sup>

KRK'de damar invazyonun prognostik önemi uzun yıllardır bilinmektedir.<sup>2</sup> Venöz invazyon (Vİ) uzak organ metastazları için bağımsız öngörücü faktördür ve Vİ olan olgularda tümörün karaciğer başta olmak üzere iç organ metastazları, lenfatik yayılımı oranla daha hızlı olmaktadır.<sup>3,4</sup>

Vİ tümörün endotel ile dōşeli boşlukta bulunmasıdır. Damar endoteli seçilmese bile kas tabakasıyla çevrili olması ve eritrositlerle dolu alanda tümör varlığı da Vİ olarak kabul edilmektedir.<sup>5</sup> Ancak günlük pratikte karşımıza, Hematoksilen ve Eozin (H&E) boyalı kesitlerde damar invazyonunun seçilmesini engelleyen birçok tuzaklar çıkmaktadır. Örneğin lümeni tamamen dolduran tümöral infiltrasyon damar endotelinin seçilmesine engel olabilmektedir. Veya lümen içerisinde bulunan eritrositler, damar lümeni tıkandığı için görülmeyebilir. Bu durumda gerçek bir Vİ, tümörün çevre dokuları invazyonu şeklinde hatalı yorumlanabilir. Buna benzer olgularda tümör ile dolu olsa bile damar duvarlarının kas tabakasıyla çevrili olması Vİ tespiti için yardımcı bulgulardan bir tanesidir.<sup>6</sup>

Tümör nedeniyle genişlemiş damar duvarını belirleyebilmek için uygulanan elastik lif boyası (ELB) ile tümör çevresinde yuvarlak veya elonge şekilde, tümörün yarısından fazlasını çevreleyen kas tabakasının net olarak gösterilmesi Vİ bulgusudur.<sup>5,6</sup>

Kliniğimizde Vİ belirlemede damar duvarı belirleyicileri rutinde kullanılmamaktadır. Bu çalışmada amacımız Vİ olmayan KRK olgularına ELB uygulayarak yeniden değerlendirmek, Vİ belirlemede yardımcı morfolojik bulgularla birlikte ELB'nin etkinliğini araştırmak ve ELB'nin rutinde kullanımını sorgulamaktır.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma Kayseri Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından ( 478/2021) onaylanmıştır. Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı hastane bildi sistemi üzerinden Haziran 2018-Haziran 2020 tarihleri arasında adenokarsinom, kolorektal kelimeleri kullanılarak yapılan taramada 166 kolorektal rezeksiyon materyaline ulaşıldı. Patoloji raporunda Vİ olmayan olgular seçildi. Bu olgular içerisinde Vİ belirlenirken herhangi bir histokimyasal ve/veya immünohistokimyasal çalışma uygulanmamış 87 olgu belirlendi. 87 olgudan neoadjuvan tedavi sonrası tümörü tam regresyona uğrayanlar ve blokları arşivde bulunmayanlar çalışmaya dahil edilmedi. Kriterlere uyan 77 olgunun H&E boyalı preparatları arşivden çıkarılarak yeniden tarandı. Taranan tümörlü preparatlarda Vİ açısından şüpheli bulunan 1 blok seçildi. Vİ açısından herhangi bir şüphe bulunmayan olgularda ise tümör miktarı fazla olan, aynı zamanda submukozanın değerlendirilebildiği blok tercih edildi. Seçilen bloklardan 4 mikronluk kesitler lizinli camlara alındı. 60 C derecelik etüvde 10 dakika bekletilerek dokudaki parafin uzaklaştırıldı. Deparafinize dokulara Verhoff'un Elastik lif boyası uygulandı (Histomed Verhoff's Elastik Van Gieson, Ankara/Türkiye). İnkübasyon kabına sırasıyla A solüsyonundan (Hematoxylen Alcolic Solüsyonu) 10 damla, B solüsyonundan (Ferric Chloride Solüsyonu) 4 damla, C solüsyonundan Lugols Iodine solüsyonu) 4 damla eklenerek siyah renkli çalışma solüsyonu hazırlandı. Hazırlanan solüsyondan deparafinize preparatların üzerini kapatacak şekilde damlatıldı ve 30 dakika bekletildi. Süre sonunda preparat akan suda 1 dakika yıkayıp distile sudan geçirildi. Preparat, 1 ml D solüsyonu (Ferric Chloride solüsyonu) 4 ml distile su ile karıştırılarak hazırlanan yıkama solüsyonunda, mikroskop başında renk kontrolü yapılarak 30 ile 60 saniye arası yıkandı. Elastik lifler siyah- koyu gri zemin, açık gri veya renksiz olduğu anda akan suda 3 dakika yıkayıp distile sudan geçirildi. E solüsyonu (Sodium Tiosülfate solüsyonu) damlatılıp 45 saniye bekletildikten sonra akan suda 3 dakika yıkandı. Son olarak F solüsyonu (Van Gieson's solüsyonu) damlatılarak 4 dakika bekletildi ve sonra



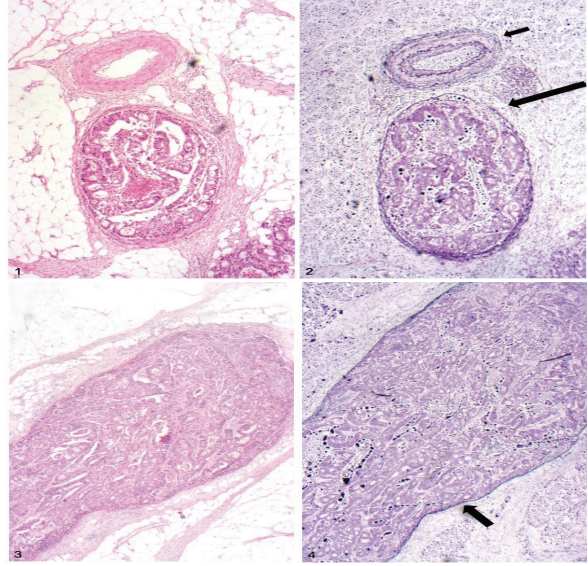
distile suda yıkamaya alındı. Preparatlar sırasıyla %96 ve %99' luk alkollerden geçirilip xylen solüsyonlarında 2 kez 2 şer dakika bekletildi. Kuruyan preparat üzerine balsam dökülerek lamel ile kapatıldı. ELB uygulanan preparatlar Olympus BX 53 binoküler mikroskopta Vİ varlığı açısından yeniden değerlendirildi.

### İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22 versiyon programı kullanıldı. Çalışmada elde edilen verilerin tüm özelliklerinin, öncelikle tanımlayıcı ve frekans analizleri alındı. Eşit dağılıma sahip olmayan sayısal veriler ve sıralı veriler arasındaki ilişki için Spearman korelasyon analiz testi uygulandı. Vİ durumu ile diğer veriler arasındaki ilişki için ki kare testi kullanıldı.  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Olguların 49'u Erkek (%63,6), 28'i Kadın (%36,4), E/K oranı: 1,75 idi. Yaş ortalaması 63,5 (29-101) yaş idi. Ortalama tümör çapı 4,85 cm (1-11 cm) idi. 69 (%89,6) olgu adenokarsinom NOS, 6 (%7,8) olgu müsinöz adenokarsinom, 1 (%1,3) olgu taşlı yüzük hücreli karsinom, 1 (%1,3) olgu andiferansiye karsinom idi. Olguların 6'sı (%7,8) yüksek histolojik dereceye, 71'i (%92,2) düşük histolojik dereceye sahipti. Tümör 14 (%18,2) olguda sağ kolon, 14 (%18,2) olguda sol kolon, 19 (%24,6) olguda sigmoid kolon, 30 (%39) olguda rektum yerleşimli idi. Olguların patolojik T (pT) evreleri sırasıyla, 3 olgu pT1 (%3,9), 14 olgu pT2 (%18,2), 50 olgu pT3 (%65), 10 olgu pT4 (%12,9) idi. Patolojik N (pN) evreleri sırasıyla, 2 olgu pNx (%2,6), 57 olgu pN0 (%74), 14 olgu pN1 (7 olgu pN1a, 5 olgu pN1b, 2 olgu pN1c) (%18,2), 4 olgu pN2 (2 olgu pN2a, 2 olgu pN2b) (%5,2) idi. Olguların 26'sında (%33,8) perinöral invazyon var iken, 51'inde (%66,2) perinöral invazyon yok idi. Mikrosatellit instabilite (MSI) durumu değerlendirilen 65 olgudan 56'sı (%86,2) mikrosatellit stabil (MSS), 6'sı (%9,2) MSI-Düşük, 3'ü (%4,6) MSI-yüksek idi. Olgulara ait bulgular Grafik 1'de gösterildi.

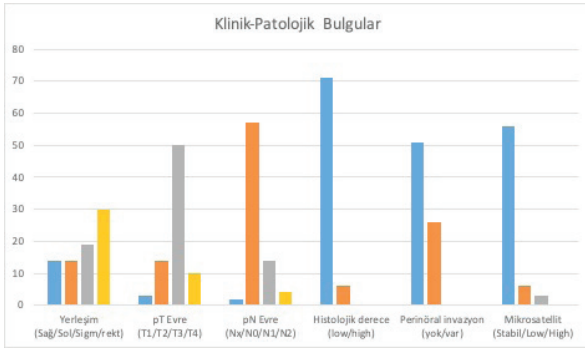


**Resim 1-** Orphan arteriole işareti olarak bilinen tek kalan arteriole ait HE kesitte arterioliün yakınında düzgün sınırlı tümör izlenmektedir (HEX40).

**Resim 2-** Resim 1 deki alan boyama sonrası yeniden değerlendirildiğinde ELB nin arteri (küçük ok) ve tümör çevresindeki damar duvarını (büyük ok) belirgin hale getirerek bu alanın venöz invazyon olduğuna işaret ettiği görülmüştür (ELBx40).

**Resim 3-** Subserozaya dil şeklinde uzanım gösteren tümöral alana ait HE kesit izlenmektedir (HEX40)

**Resim 4-** Resim 3 deki alan boyama sonrası değerlendirildiğinde, tümör çevresinde ELB ile koyu-gri-siyah renki izlenen, ince ve tümörü çepeçevre saran (Ok) elastik lif varlığı belirlenmiştir. Bu alanın tümörün subserozal dokuya lokal yayılımı değil damar duvarı olduğu belirlenmiştir.



**Şekil 1.** Olgulara ait tümör yerleşim yeri , pT ve pN evreleri, diferansiyasyon, perinöral invazyona ait bulgular ve mikrosatellit instabilite durumunu gösteren grafik. ( Sağ: sağ kolon, Sol: sol kolon, Sigm: sigmoid kolon, rekt: rektum)

ELB yapılan preparatlar yeniden değerlendirildi. 77 olgunun 6'sında (%7,8) ELB boyama sonrası Vİ tespit edildi. ELB sonrası Vİ tespit edilen 6 olguya ait yaş, cinsiyet, patolojik T ve N Evreleri, tümör çapı, histolojik derece, yerleşim yeri, MSİ durumu ve LN durumu, parametreleri Tablo 1'de gösterildi.

**Tablo 1.** Vasküler invazyon tespit edilen olgulara ait klinik-patolojik bulgular.

Yaş	Cinsiyet	pT	pN	Perinöral invazyon	Tümör çapı (cm)	Histolojik Derece	Yerleşim	Mikrosatellit İnstabilite
45	K	3	1a	Yok	2	Düşük	Rektum	Stabil
49	E	3	1a	Yok	11	Düşük	Sağ kolon	Stabil
52	K	3	0	Yok	5	Düşük	Sigmoid	Stabil
53	K	3	0	Var	3	Düşük	Sol kolon	Stabil
58	E	2	0	Yok	2,5	Düşük	Rektum	Stabil
84	K	3	0	Var	5,5	Düşük	Rektum	Stabil

Değişkenler arası korelasyon analizlerinde tümör çapı değişkeninin pT evre ile pozitif korelasyonu bulundu ( $r=0,287$   $p=0,011$ ). Tümör çapı arttıkça tümör evresinin arttığı görüldü. Diferansiyasyon değişkeni ile pT evresi arasında pozitif korelasyon bulundu ( $r=0,416$   $p<0,001$ ). Yüksek derecede diferansiyasyon gösteren tümörlerde tümör çapı, düşük derecede diferansiyasyon gösterenlere oranla daha büyük idi. MSİ gösteren tümörler ile diferansiyasyon arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü ( $r=0,268$   $p=0,031$ ). Yüksek histolojik dereceye sahip tümörlerde MSİ görülme oranı daha fazla oranda bulundu. Vİ, ELB sonrası pozitif çıkan hastalar değişkeni ile pT evre, tümör çapı ve diferansias-

**Tablo 2.** Değişkenler arası korelasyona ait tablo.

1	Yaş	1						
	<i>P</i>	-						
2	pT evresi	0,106	1					
	<i>P</i>	0,360	-					
3	Perinöral invazyon	0,026	0,211	1				
	<i>P</i>	0,821	0,065	-				
4	Tümör çapı	0,100	0,287*	0,036	1			
	<i>P</i>	0,385	0,011	0,758	-			
5	Diferansiyasyon	0,001	0,416**	0,088	0,185	1		
	<i>P</i>	0,991	0,000	0,448	0,107	-		
6	MSI	0,086	0,228	-0,171	0,242	0,268*	1	
	<i>P</i>	0,498	0,068	0,174	0,052	0,031	-	
7	Venöz İnvazyon	-0,189	-0,280	0,005	-0,045	-0,070	-0,128	1
	<i>P</i>	0,100	0,807	0,963	0,698	0,557	0,310	-

Not: MSI= Mikrosatellit instabilite, pT= patolojik T evresi \*\* $p<0,01$  \* $p<0,05$

yon parametreleri arasında zayıf pozitif korelasyon olmakla birlikte ki kare testi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (  $p>0,05$ ). Bu durumun örneklem sayısındaki azlıktan kaynaklandığı düşünülmektedir. Değişkenler arasındaki korelasyon analizleri Tablo 2’de gösterildi.

### TARTIŞMA

KRK’ de Vİ prognostik bir parametredir. Vİ varlığı tümörün pT evresini değiştirmez ancak hastanın uzak organ metastazını tahmin etmek için bağımsız öngörücü faktördür. Roxburg ve ark’nın çalışmasında pT evresinden bağımsız olarak lenf bezi metastazı bulunmayan olgularda, Vİ durumuna göre beş yıllık sağ kalımlar arasında belirgin fark olduğu görülmüştür.<sup>3</sup> Vİ bulunmayan olgularda bu oran %92 iken, Vİ bulunanlarda %67’lere gerilemektedir. Lenf bezi metastazı olan olgularda da Vİ varlığı sağ kalımı önemli ölçüde değiştirmektedir.<sup>3,7</sup> TNM evre II ve evre III KRK hastalarında Vİ varlığı, hastanın sistemik adjuvan kemoterapi alması için gerekli niteliklere sahip olduğunu gösterir bir bulgudur.<sup>7,8</sup> Hastaların sağ kalımını belirlemede ve hasta yönetiminde etkisi olan Vİ’ nin patoloji raporunda belirtilmesi zorunludur.<sup>9</sup>

Standart H&E kesitlerde, Vİ değerlendirilmesindeki histolojik kriterler iyi bilinmesine rağmen, tümörün damar lümenini tamamen işgal etmesi, tümör çevresinde oluşan çekilme artefaktları gibi nedenler gözlemciler arası farklı yorumlamalara yol açmaktadır.<sup>10</sup> Damar lümeninin tamamen tümörle dolu olduğu durumlarda endotel hücreleri ve eritrositler seçilemeyebilir. Tümörle dolu damarın gerilmesi ile çevresindeki kas tabakasının kalınlığı azalabilir. Bahsedilen değişikliklere patoloji pratiğinde rastlamak hiç de nadir değildir. Bu gibi durumlarda Vİ’ nun infiltratif tümör alanı olarak yorumlanma olasılığı artar.

Histopatolojik olarak tanımlanmış orphan (yetim-tek kalmış) arteriol işareti venöz invazyon için uyarıcı bulgulardan bir tanesidir.<sup>6</sup> Diğer kabul görmüş bulgu ise “protruding tongue” işaretidir. ELB veya immünohistokimyasal kas doku belirleyicilerinin bu morfolojik bulguları des-

teklediği bildirilmiştir. H&E kesitlerde bulunması çok zor olan Vİ odaklarının ELB yardımıyla kolaylıkla ayırt edilebilir olduğu ileri sürülmüştür.<sup>11</sup> Çalışmamızda ELB ile değerlendirme sonrasında Vİ bulunan 6 olgudan 2’ sinde “protruding tongue” işareti, 3 tanesinde “orphan arteriol” işareti olduğu saptandı. Bir olguda ise tümör çevresinde artefaktik çekilme olduğu izlenimi veren alanın ELB sonrasında damar duvarı olduğu tespit edildi.

Sürekli benzer dokuları inceleyen patologlar değişiklikleri ek çalışmalara gerek duymadan farkedebilir.<sup>6,12</sup> Buna rağmen, karar verilemeyen olgularda yapılacak ELB damara ait elastik lif tabakasını daha koyu renkte boyayıp, açığa çıkmasını kolaylaştırmaktadır.<sup>10</sup>

Çalışmamızda ELB ile Vİ tespit edilen olgulara ait klinik-patolojik bulgular Tablo 1’de gösterilmiştir. Vİ tespiti edilen olgular ile diğer değişkenler arasındaki korelasyon analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşamamıştır (Tablo 2). ELB sonrası Vİ tespit edilen olguların H&E kesitlerini tekrar değerlendirildiğimizde, tümör ile tamamen dolu bir damarda, damar duvarlarında tümörü çevreleyen kas tabakasının Vİ değil, desmoplastik stroma lehine yorumladığımızı tespit ettik. Ayrıca tümör alanı içerisinde daha küçük boyutta, lümeni tümör hücreleri ile dolu Vİ’ lerin H&E kesitlerde gözden kaçabildiğini, ELB’ nin damar duvarlarını kolay seçilebilecek şekilde ortaya çıkardığını gördük.

Büyük bir arteriol varlığına rağmen arteriolün tek kalması, yanında eşlik eden ven bulunmaması, bunun yerine çevreden nispeten düzgün sınırla ayrılan yuvarlak tümör nodülünün görülmesini ifade eden “Orphan arteriole” işareti (Resim 1,2) ile bir arter yakınında tümörün subserozaya düzgün, oval, dil şeklinde uzanımını ifade eden “protruding tongue” işaretleri (Resim 3,4) dikkatle değerlendirilmelidir. Çalışmamızda da H&E kesitlerde bu bulguların Vİ için yol gösterici olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgulara rastlanan alanda tümör nodülü çevresinde kas tabakasının daha dikkatle aranması Vİ tespit oranını artıracaktır. Bu

işaretlere rağmen Vİ' ye karar verilemeyen olgularda ELB yapılması gerekli bulunmuştur. Birçok laboratuvarında maliyet ve yapılacak işlemlerin raporlama süresini uzatması göz önünde bulundurularak ek çalışmalardan kaçınılabilmektedir. Amerikan Patologlar Koleji (CAP), rutin olarak boyanmış slaytlara kıyasla verimi üç kata kadar artırmak için elastik doku boyalarının kullanılmasını savunmaktadır.<sup>13</sup> İmmünohistokimyasal boyama ek maliyet nedeniyle tercih edilme de CD31, D2-40, CD34, VEGFR3 gibi lenfatik ve damar endotel belirleyicilerinin kullanılabilmesi ancak çapraz reaksiyonlar nedeniyle yorumlanmada zorluklar yaşanabileceği belirtilmiştir.<sup>10</sup> ELB yerine H-caldesmon, desmin gibi immünohistokimyasal belirleyicilerinin düz kaslara daha spesifik olduğu ve elastik lif boyasından daha iyi sonuçlar verdiğini belirten çalışmalar da bulunmaktadır.<sup>14</sup> Bu çalışmada amacımız farklı damar endoteli, lenfatik ve kas belirleyicilerini karşılaştırmak değil, H&E boyalı kesitlerde dikkat edilmesi gereken ipuçlarını vurgulamak ve ELB' nin Vİ değerlendirmekteki katkısını araştırmaktır.

KRK rezeksiyonlarının en az %25 inde Vİ bulunması gerektiği bildirilmektedir.<sup>15</sup> Oysa Vİ raporlama oranları patologlar arasında büyük farklılıklar göstermektedir.<sup>6</sup> Ülkemizde yapılan bir çalışmada 200'ün üzerinde patoloğun katıldığı anket sonucunda KRK rezeksiyonlarında, uzmanların % 73'ünün olgularının %20 sinden azında, %26'sının ise %20'den fazlasında Vİ saptadığı görülmüştür.<sup>16</sup> Farklı çalışmalarda da benzer oranlar elde edilmiştir.<sup>1,12</sup> Gastrointestinal sistem spesifik çalışan patologların genel patoloğlara oranla Vİ oranlarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu saptanmış, Vİ bulunmadığı durumlarda ELB uygulayan uzman oranının % 5 olduğu bildirilmiştir.<sup>16</sup> Yanlış negatif veya yanlış pozitif sonuçlardan kaçınmanın yolu bulguların doğru yorumlanması, dikkat edilmesi gereken bulguların farkında olmak ve gerek duyulduğunda ek yöntemlerden faydalanmaktır.

Sonuç olarak 'Orphan arteriol' ve 'protruding tongue' belirtilerine dikkat ederek taranacak bir kesitte Vİ' nin tespit

edilme oranı artacaktır. pT2 ve pT3 evrelere sahip olan, ancak kötü prognostik kriterler arasında yer alan lenf bezi metastazı veya perinöral invazyonu bulunmayan olgularda, Vİ de tespit edilmemiş ise olguların tamamına ELB gibi damar duvarı belirleyicileri uygulanmalıdır. Böylece hastanın tedavi protokolünde değişikliğe neden olan ve sağ kalımını öngören Vİ tespitindeki hata payı azalacaktır.

#### Etik Kurul Onayı

**Çalışma Kayseri Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 23.09.2021 tarihli IRB No: 478/2021 sayılı onayı ile Helsinki Deklerasyonuna uyularak yapılmıştır.**

#### Çıkar ilişkisi

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

#### Katkı Oranı Beyanı

Verilerin toplanması; E.A., S.S.Ö., S.K.E., F.T., verilerin değerlendirilmesi; E.A., M.D, F.T., taslağın yazımı; E.A., S.K.E., M.D, son değerlendirme; S.S.Ö, H.K. Tüm yazarlar makalenin son halini okumuş ve onaylamıştır.

#### Teşekkür

İstatistik değerlendirmeye katkılarından dolayı Dr. Sinan Nazlım'a teşekkürlerimizi sunarız. Çalışma 20-23 Mayıs 2021, 30. Ulusal Patoloji Kongresinde, Online poster olarak sunulmuştur.

#### Kaynaklar

1. Hwang C, Lee S, Kim A, Kim YG, Ahn SJ, Park DY. Venous Invasion in Colorectal Cancer: Impact of Morphologic Findings on Detection Rate, *Cancer Res Treat.* 2016;48: 1222-1228.
2. Seefeld PH, Barga JA. The Spread Of Carcinoma Of The Rectum: Invasion Of Lymphatics, Veins And Nerves. *Ann Surg.* 1943; 118: 76-90.
3. Roxburgh CS, McMillan DC, Richards CH, Atwan M, Anderson JH, Harvey T, et al. The clinical utility of the combination of T stage and venous invasion to predict survival in patients undergoing surgery for colorectal cancer. *Ann Surg.* 2014;259:1156-1165.
4. Van Wyk HC, Roxburgh CS, Horgan PG, Foulis AF, McMillan DC. The detection and role of lymphatic and blood vessel invasion in predicting survival in patients with node negative operable primary colorectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2014;90:77-90.
5. Talbot IC, Ritchie S, Leighton M, Hughes AO, Bussey HJ, Morson BC. Invasion of veins by carcinoma of rectum: method of detection, histological features and significance. *Histopathology.* 1981;5:141-163.
6. Messenger DE, Driman DK, McLeod RS, Riddell RH, Kirsch R. Current practice patterns among pathologists in the assessment of venous invasion in colorectal cancer. *Journal of Clinical Pathology* 2011;64:983-989.
7. Chand M, Siddiqui MR, Swift I, Brown G. Systematic review of prognostic importance of extramural venous invasion in rectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2016;22:1721-1726.
8. Knijn N, van Exsel UEM, de Noo ME, Nagtegaal ID. The value of intramural vascular invasion in colorectal cancer - a systematic review and meta-analysis. *Histopathology.* 2018;72:721-728.
9. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. Springer International Publishing; 2017.
10. Das P, Baloda V. Use of smooth muscle markers is better than the endothelial cell markers for identification of tumor venous invasion and extramural tumor deposits in gastrointestinal tract tumors. *Indian J Pathol Microbiol* 2021;63:3-4.
11. Abdulkader M, Abdulla K, Rakha E, Kaye P. Routine elastic staining assists detection of vascular invasion in colorectal cancer. *Histopathology.* 2006 Nov;49:487-492.
12. Kirsch R, Messenger DE, Riddell RH, Pollett A, Cook M, Al-Haddad S, et al. Venous invasion in colorectal cancer: impact of an elastin stain on detection and interobserver agreement among gastrointestinal and nongastrointestinal pathologists. *Am J Surg Pathol.* 2013;37:200-210.
13. Washington MK, Berlin J, Branton P, Burgart LJ, Carter DK, Fitzgibbons PL, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1539-1551.
14. Ekinci Ö, Öğüt B, Çelik B, Dursun A. Compared with elastin stains, h-caldesmon and desmin offer superior detection of vessel invasion in gastric, pancreatic, and colorectal adenocarcinomas. *Int J Surg Pathol* 2018;26:318-326.
15. Loughrey MB, Quirke P, Shepherd NA. *Standard Datasets for Reporting Cancers: Dataset for Colorectal Cancer.* 2nd ed. 2018. Document G049. <https://www.rcpath.org/uploads/assets/uploaded/0d5e22ce-be66-474c-ba3097adae84121d.pdf>. [Last accessed on 2019 Apr 05]
16. Miçoğulları LD, Konur M, Kirsch R, Altındağ SD, Küçükzeybek BB, Sarı AA. Venöz İnvazyon: Kolorektal Kanselerde Göz Ardı Edilebilen Önemli Bir Prognostik Parametre, Türkiye'de Patologlar Arasında Yapılan Anket Ve Tek Merkez Araştırma Sonuçları. *Journal of current pathology* 2021;5; 24-25.

# Tümör Doku Heterojenitesinin 2DE Proteomik Yaklaşımıyla Gösterilmesi

## The Demonstration Of Tumor Heterogeneity Using 2DE Proteomic Approach

Aylin Kanlı<sup>1\*</sup>, Turgay Şimşek<sup>2</sup>, Murat Kasap<sup>1</sup>, Gürler Akpınar<sup>1</sup>, Nuh Zafer Cantürk<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Protein Araştırmaları ve Proteomiks Laboratuvarı, Umuttepe Yerleşkesi, İzmit-Kocaeli-TÜRKİYE

<sup>2</sup> Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Umuttepe Yerleşkesi, İzmit-Kocaeli-TÜRKİYE

Yazışma Adresi / Correspondence:

**Aylin Kanlı**

Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Protein Araştırmaları ve Proteomiks Laboratuvarı, Umuttepe Yerleşkesi, İzmit-Kocaeli-TÜRKİYE

T: +90 533 646 55 45

E-mail : aylinkanlı@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 02.02.2022

Kabul Tarihi / Accepte : 07.04.2022

Orcid :

Aylin Kanlı <https://orcid.org/0000-0002-0674-0072>

Turgay Şimşek <https://orcid.org/0000-0002-5733-6301>

Murat Kasap <https://orcid.org/0000-0001-8527-2096>

Gürler Akpınar <https://orcid.org/0000-0002-9675-3714>

Nuh Zafer Cantürk <https://orcid.org/0000-0002-0042-9742>

( Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(2):301-314 ) DOI: 10.31832/smj.1066524

### Öz

Amaç	Birçok hastalığın ve kanserlerin biyolojik mekanizmalarının incelenmesinde yaygın olarak kullanılan proteomik yaklaşımlar, hastalık sürecinin izlenmesinde, biyobelirteçlerin ve potansiyel terapötik hedeflerin tanımlanmasında kullanılmaktadır. Proteomik alanında kullanılan biyolojik örnekler arasında serum gibi biyolojik sıvılar ve doku gibi katı örnekler sayılabilir. Bu bağlamda analiz edilen doku örneklerinin kalitesi, örneğin alındığı bölgenin doğruluğu ve hatta örneğin alınmasından sonra proteomik araştırma laboratuvarına ulaşıncaya kadar geçen süre gibi pre-analitik süreçler çok önemlidir. Biz bu çalışmamızda, tümör dokusu içerisinde iki farklı bölgeden alınan örneklerin çözünür proteom profillerini karşılaştırmayı ve varsa tümör heterojenitesini göstermeyi amaçladık.
Gereç ve Yöntemler	Cushing sendromu tanısı ile opere edilen bir hastanın adrenokortikal tümör dokusunun iki farklı bölgesinden (adenoma ve adenoma içi) ve sağlıklı dokusundan elde edilen proteinler 2DE yöntemi ile ayrıştırılarak karşılaştırmalı analize tabi tutulmuştur. Örnekler arasında regülasyon düzeyinde farklılık görülen protein sayısı belirlenmiş ve jellerden kesilerek MALDI-TOF/TOF kütle spektrometresi aracılığı ile tanımlanmıştır.
Bulgular	Kontrol dokusuna göre adenom bölgesinde 17 protein, adenom içi bölgede ise 13 proteinin seviyelerinde regülasyon tespit edilmiştir. Bu proteinler çoğu enerji metabolizması, hücre iskeleti organizasyonu ve hücre stres ile ilişkili proteinlerdir.
Sonuç	Bu çalışma tümör dokusu içerisinde örneğin alındığı bölgenin proteom profilini ne ölçüde etkilediğini göstermiştir. Tümör dokusundan iki farklı bölgeden aldığımız örneklerde daha çok enerji metabolizması ile ilişkili proteinler olmak üzere bazı proteinlerin ifadelerinde ciddi farklılıklar görülmüştür. Bu durum özellikle biyobelirteç arayışlarının olduğu çalışmalarda proteomik bulgularının yorumlanmasında dikkat edilmesi gerektiği ve proteomik çalışmalarında örnek sayısının mümkün olduğunca fazla tutulması gerektiğini vurgulamaktadır.
Anahtar Kelimeler	Cushing sendromu; tümör heterojenitesi; proteomiks.

### Abstract

Objective	Proteomic approaches, have been used in monitoring the disease processes and identification of biomarkers. Biological samples used in the field of proteomics include biological fluids and solid samples. In this context, pre-analytical processes e.g., tissue sample quality, sampling site accuracy and sample transfer time to the site of proteomic laboratory are very important. In this study, the proteome profiles of samples taken from two different regions within a tumor tissue were compared to show tumor heterogeneity.
Materials and Methods	Proteins obtained from two different regions of adrenocortical tumor tissue (adenoma and intra-adenoma) and healthy tissue of a patient who was operated on with the diagnosis of Cushing's syndrome were separated by 2DE and subjected to comparative analysis. The number of differentially regulated proteins among the samples was determined and identified by MALDI-TOF/TOF mass spectrometry.
Results	Seventeen and thirteen proteins were differentially regulated in the adenoma and intra adenoma regions compared to the control tissue, respectively. These proteins mostly associated with energy metabolism, cytoskeletal organization, and cellular stress.
Conclusion	This study showed to what extent the sample area in the tumor tissue affects the proteome profile. The samples taken from two different regions of a same tumor tissue displayed serious differences in the expressions of some proteins, mostly those associated with energy metabolism. This highlights the need to be careful in interpreting proteomic findings, especially in studies where biomarkers are sought. To minimize sample variation, as many samples as possible should be studied in proteomic studies.
Keywords	Cushing syndrome; tumor heterogeneity; proteomics.

## GİRİŞ

2002 yılında insan genom dizisinin çıkartılmasından bu yana hastalıkların etiyojisine tüm cevapları sağlayamayacağı anlaşılmış ve dikkatler genomumuz tarafından ifade edilen proteinlerdeki değişikliklerin araştırılmasına çevrilmiştir.<sup>1</sup> Omik yaklaşımları (genomik, epigenomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik) içerisinde hızla büyüyen bir araştırma alanı olarak karşımıza çıkan “proteomik”, bir hücre, doku veya organizmaya ait tüm protein içeriğinin, belirli bir proteinin varlığı veya yokluğunun ve post-translasyonel değişikliklerin analizini ifade etmektedir.<sup>1,2</sup> Proteinler, hücrelerde moleküler mekanizmaların aktif oyuncuları olan gen ürünlerini temsil ettikleri için proteomik yaklaşımlar genomik yaklaşımları tamamlayıcı niteliktedir.<sup>2</sup> Proteomik yaklaşımlar, birçok hastalığın ve özellikle kanserlerin biyolojik mekanizmalarını incelemek için yaygın olarak kullanılmaktadır ve bu yaklaşımlar hastalıkların ilerlemesinin izlenmesinde, biyobelirteçlerin ve potansiyel terapötik hedeflerin tanımlanmasında uygulama alanı bulmuştur.<sup>3-6</sup> Proteomik çalışmalarda protein ekspresyonundaki nicel değişiklikleri incelemek için doku, idrar, serum, primer ve sekonder hücre hatları, sekretom ve ksenograftlar dâhil olmak üzere çok çeşitli biyolojik materyaller kullanılmaktadır.<sup>7</sup> Bu materyallerin incelenmesinde iki boyutlu jel elektroforezi (2-D poliakrilamid jel elektroforezi, 2-DE), kromatografi, kapiler elektroforez ve kütle spektrometrisi gibi çeşitli proteomik yaklaşımlar bulunmaktadır.<sup>8,9</sup>

Proteomik araştırmalarda analiz edilen doku örneklerinin kalitesi, örneğin alındığı bölgenin doğruluğu ve hatta örneğin alınmasından sonra proteomik araştırma laboratuvarına ulaşıncaya kadar geçen süre çok önemlidir. Çünkü bu noktalarda bir standardizasyonun olmaması örneklerin protein profillerini etkileyebilir.<sup>10</sup> Bu nedenle proteomik çalışmalar için yeterli örnek sayısının belirlenmesi, doğru bölgeden örnek alımı, örnek alındıktan sonraki süreçler ile ilgili olarak uyumlu bir şekilde çalışılması gerekmektedir. Becker (2015) biyolojik örneklerde ameliyat öncesi ilaç tedavisi ve anestezi türünün, örnek tipinin, örneğin çıkarıl-

masından sonraki sürecin, örneğin alındığı yerin (örneğin bir tümörün merkezinden veya çevresinden) ve ortamın ısısı gibi pre-analitik parametrelerin protein profillerini nasıl etkilediğini tartışmıştır. Pre-analitik süreçlerde bir standardizasyonun proteomik yöntemlerle kişiselleştirilmiş tıp vaadini gerçekleştirebileceğini, daha iyi biyobelirteçler bulunabileceğini, hastalık mekanizmalarının daha iyi anlaşılabilirliğini ve potansiyel yeni terapötik hedeflerin belirlenebileceğini vurgulamıştır.<sup>10</sup> Bu çalışmamızda, tek bir tümör dokusu içerisinden alınan farklı iki bölgeye ait proteom profillerini karşılaştırmalı olarak analiz etmeyi amaçladık. Çalışmada Cushing Sendromlu bir hastanın adenom dokusundan iki farklı bölgeden aldığımız örnekler kullanıldı. Bu iki doku parçasından izole edilen proteinlerin profilleri sağlıklı doku parçasından izole edilen proteinlerin profili ile karşılaştırıldı. Beklentimiz tümörden alınan doku protein profillerinin birbirlerine yüksek derecede benzerlik göstermesi, sağlıklı dokudan ise ciddi manada ayrılması idi. Ancak yapılan analizde tümörün farklı bölgelerinden alınan dokular arasında da ciddi proteom farklılıklarının olduğu görüldü. Bu bulgu literatürde yapılan proteom analizlerinde doku-içi heterojenitenin elimine edilmesi gerektiğini ve bunun için çok sayıda örnekle çalışılarak grup-içi örnekler arası farklılıkların istatistiksel olarak değerlendirme dışı bırakılması gerektiğinin altını çizdi.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (KÜ GOKAEK 2019/233) tarafından Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak onaylanmış ve Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı ve Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nın ortak projesi kapsamında (KOÜ-BAP TSA-2020-1545) Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Protein Araştırmaları ve Proteomiks Laboratuvarında gerçekleştirildi.

## Örneğin Alınması

Üniversite Hastanemizde herhangi bir neo-adjuvan kemo-terapi veya radyoterapi almayan hastadan Bilgilendirilmiş

Onam Formu imzalandıktan sonra cerrahi müdahale sırasında örnekler alındı. Patolojik tanıyı etkilemeyecek şekilde cerrahi sınırdan ayrılan parça sıvı nitrojen içinde Proteomik laboratuvarına teslim edildi. Tümör örneği ve eşleştirilmiş bitişik normal adrenokortikal doku örneği hemen sıvı nitrojen içinde hızlı bir şekilde donduruldu ve protein ekstraksiyonu yapılabildiği kadar -80°C'de saklandı.

### Adrenokortikal Dokuların

#### Histopatolojik Değerlendirmesi

Adrenokortikal adenom tümör dokusu içindeki farklı iki bölgeyi değerlendirmek için, adenom dokusu formalin içinde sabitlendi, parafine gömüldü, seri olarak kesitler alındı ve hematoksilin ve eozin (H&E) ile boyandı. Preparatlar, ışık mikroskobu ile (BX50, Olympus) incelendi.

#### Adrenokortikal dokudan protein ekstraksiyonu

Doku numuneleri buz üzerinde kıyılarak soğuk (ice-cold) yıkama tamponu (10 mM Tris-HCl, pH 7.0, 250 mM sakaroz) ile yıkandı ve lizis tamponunda (7 M üre, 2 M tiyoüre, %4 CHAPS w/v, 30 mM Tris-HCl, pH 8.5) 0.5 mM paslanmaz çelik boncuklu homojenleştirici sistemi aracılığıyla (Next Advance, ABD) lize edildi. Çözünür proteinler, +4°C'de 30 dakika süreyle 20.000 x g'de santrifüjleme ile elde edildi ve protein konsantrasyonu, BSA standardı (BioRad®, ABD) ile modifiye Bradford Assay kullanılarak belirlendi. Çözünür proteinleri içeren süpernatantlar Lo-bind tüplerinde (Eppendorf®, ABD) -80°C'de saklandı.

#### 2D SDS-PAGE Jel Elektroforezi

Her örnekten 500 µg protein pasif rehidrasyon ile immobilize 11 cm'lik pH gradyan şeritlerine (IPG) (pH 3-10 NL) yüklendi. İzoelektrik noktalara dayalı ayırmalar, bir protean izoelektrik odaklama cihazı (protean isoelectric focusing cell, Bio-Rad, ABD) kullanılarak elde edildi. IEF için aşağıdaki koşullar kullanıldı: 20°C'de toplam 30.000 V/h'ye ulaşılabildiği kadar hızlı rampa ile 250 V'de 20 µdk, yavaş rampa ile 10000 V'de 2 saat ve hızlı rampa ile 10000 V için 2,5 s. İzoelektrik odaklamadan sonra, şeritler daha sonra tampon I (6 M Üre, 375 mM Tris-HCl pH 8.8, %2 SDS, %20

gliserol, %2 (a/h) DTT) ile tampon II [6 M Üre, 375 mM Tris-HCl pH 8.8, %2 SDS, %20 gliserol, %2.5 iyodoasetamid (a/h)] ile oda sıcaklığında 30'ar dakika yıkandı ve çalışan bir Dodeca jel yürütme sisteminde (Bio-Rad, ABD) ikinci boyut ayırımı için SDS-PAGE'ye tabi tutuldu. Proteinleri ayırımıktan sonra jeller %40 Metanol, %10 asetik asit içinde sabitlendi ve ardından koloidal Coomassie blue G250 (Bio-Rad, ABD) ile boyandı.

#### Görüntü analizi

Jel görüntüleri VersaDoc MP 4000 (Bio-Rad, ABD) kullanılarak çekildi. Protein noktalarının karşılaştırmalı analizi için PD quest advance 2D analiz yazılımı (Bio-Rad, ABD) kullanıldı. Her noktanın miktarı yerel regresyon modeli ile normalleştirildi. İfade açısından farklılık gösteren (2 kat fazla) protein benekleri seçildi ve ExQuest Spot-cutter (Bio-Rad, ABD) kullanılarak protein tanımlaması için çıkarıldı.

#### Kütle spektrometrisi ile protein tanımlaması ve Biyoinformatik Analiz

Protein tanımlama deneyleri ABSCIEX MALDI-TOF/TOF 5800 sistemi (Applied Biosystems®, Framingham, MA, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Proteinlerin jel içi triptik sindirimi, önerilen protokol (Pierce, ABD) izlenerek bir jel içi sindirim kiti kullanılarak yapıldı. Bir MALDI plakasına yerleştirmeden önce, tüm protein örnekleri 10 µL ZipTipC18 (Millipore®, ABD) ile tuzdan arındırıldı. Peptidler, su içinde %50 asetonitril ve %0.1 trifloroasetik asit içinde konsantre bir a-Siyano-4-hidroksisinnamik asit çözeltisi kullanılarak 1 µL'lik bir hacimde ayrıştırıldı (elute) ve MALDI plakasına yüklendi. TOF spektrumları, 400 ila 2000 Da arasında bir kütle aralığı ile pozitif iyon yansıtıcı modunda kaydedildi. Her spektrum 2000 lazer atışının kümülatif ortalamasıydı. Spektrumlar, iç standartlar olarak tripsin oto-sindirime iyon pikleri m/z (842.510 ve 2211.1046) ile kalibre edildi. MS/MS analizi için numune başına TOF spektrumunun en güçlü on piki seçildi. MALDI-TOF/TOF'dan elde edilen veriler, aşağıdaki kriterlere sahip bir yazılım olan Protein Pilot (ABSCIEX, ABD)

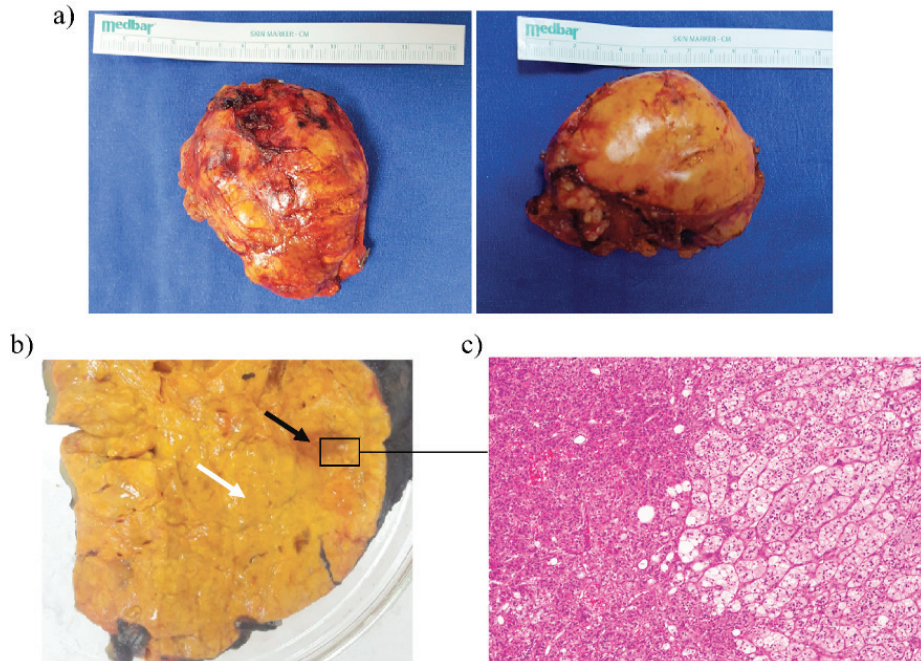


kullanılarak MASCOT veri tabanı sürüm 2.5'e (Matrix Science) karşı arandı: Yedeksiz Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi; H. sapiens için tür kısıtlaması; tripsin enzimi; eşleştirilmiş en az beş bağımsız peptit; en fazla bir eksik bölünme bölgesi; MS toleransı  $\pm 50$  ppm'ye ve MS/MS toleransı  $\pm 0.4$  Da'ya ayarlanmıştır; sabit modifikasyon karbamidometildir ve değişken modifikasyon oksidasyondur; 1+ peptit yükü ve monoizotopik olma. Yalnızca MASCOT olasılık analizi ( $P < 0.05$ ) tarafından tanımlandığı gibi önemli hitler kabul edildi. Tanımlanan proteinlerin protein-protein etkileşim ağı, çevrimiçi analiz aracı STRING v10.0 (<http://www.string-db.org>)<sup>11</sup> ile oluşturulmuştur.

### BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen hasta halsizlik, yorgunluk ve tüylenme şikâyetiyle gelmiş ve yapılan deksametazon testinde baskılanma olmadığı görülmüştür. 47 yaşında olan kadın hastanın Diabetes Mellitus ve Hipertansiyon geçmişi yoktur. Cushing Sendromu şüphesi ile çekilen MR'da sağ sürrenal bezde 7x4 cm boyutlu adenomla ilişkili görünüm

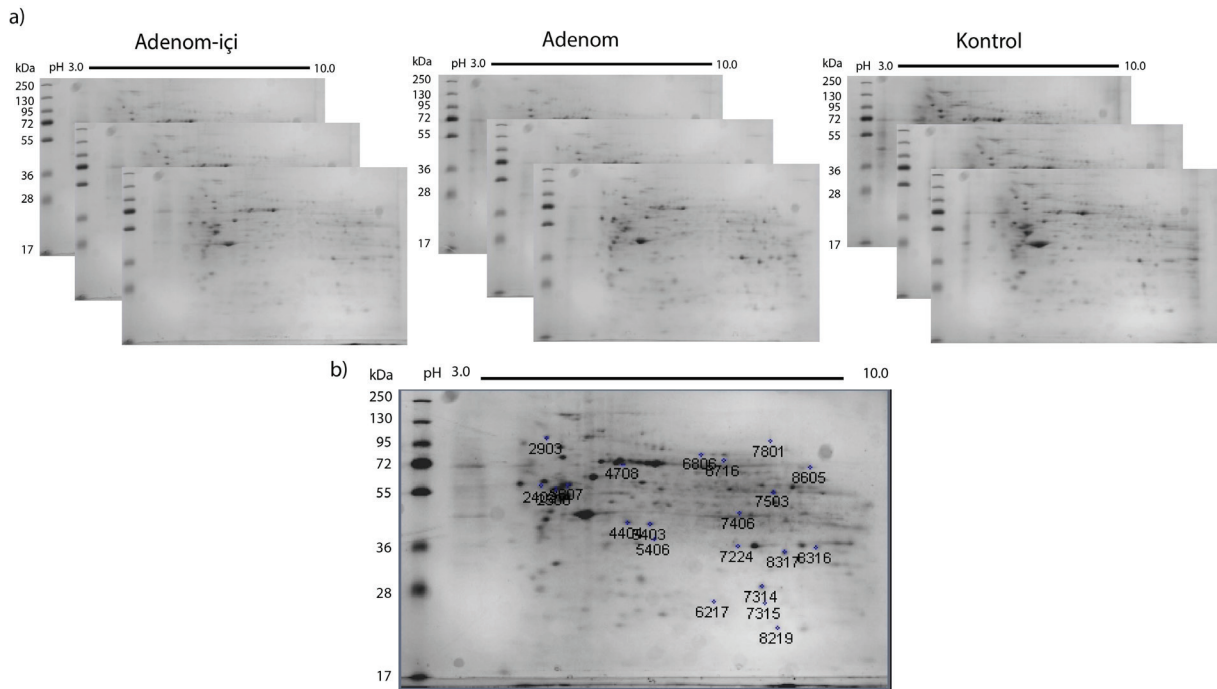
gelmesi üzerine hasta opere edilmiştir. Hastanın operasyon sonrası çıkarılan 110 gr ağırlığında 8,5x7,5x3,5 cm boyutundaki sürrenalektomi materyalinin iki yönlü fotoğrafı Şekil 1a'da görülmektedir. Yapılan incelemede Proteomik çalışma için laboratuvarımıza gelen adenom dokusu içerisinde farklı bölgelerin olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 1b) Bu nedenle doku bir bütün olarak değerlendirilmemiş ve iki kısma ayrılmıştır; (1) adenom dokusu (2) adenom-İçi heterojen doku. Sonrasında bu farklı bölgelerden alınan doku parçalarından ve sağlıklı adrenokortikal doku örneğinden protein izolasyonu yapılarak karşılaştırmalı proteom deneyleri gerçekleştirilmiştir. Adenom dokusuna ve adenom-İçi heterojen dokuya ait histopatolojik mikrokopi görüntüleri Şekil 1c'de görülmektedir. Sol tarafta koyu olarak boyanan alanın belirgin hücre sınırlarına sahip granüler eozinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluştuğu, sağ taraftaki açık alanın ise lipitten zengin geniş sitoplazmalı hücre kümeleri (açık alan-sağ taraf) olduğu görülmektedir.



**Şekil 1.** Çıkarılan adenom dokusunun iki yönlü fotoğrafı (a). Karşılaştırmalı proteomik analiz yapılan doku bölgeleri (b). Histopatolojik görüntü, belirgin hücre sınırlarına sahip granüler ve eozinofilik sitoplazmalı hücreler (koyu alan-sol taraf) ile lipitten zengin geniş sitoplazmalı hücre kümeleri (açık alan-sağ taraf) (H&E, Ex100) (c). Siyah ok: Adenom-İçi doku; Beyaz ok: Adenom dokusu.

Protein izolasyonu sonrasında protein konsantrasyonları ölçüldü ve protein özütlerinin kalitesini ve miktarını değerlendirmek için SDS-PAGE analizleri yapıldı. Keskin ve belirgin protein bantları protein özütlerinin yüksek çözünürlükte 2D analizine uygun olduğunu gösterdi. Adenom, adenom-ıçi ve kontrol protein örnekleri kullanılarak, 3 ila 10 pH aralığını kapsayan IPG şeritleri yardımı ile iyi çözülmüş ve yeniden üretilebilir 2D jeller üretildi (Şekil 2). Jel görüntüleri fotoğraflandı ve jeller iki-kat regülasyon kriteri temel alınarak analiz edildi.  $475 \pm 20$  protein benekği saptandı ve eşleştirildi. Eşleşen beneklerin analizi, adenom, adenom-ıçi ve kontrol örnekleri arasında farklı

şekilde regüle olan protein noktalarının varlığını ortaya çıkardı. 20 adet protein benekğinin regülasyonlarında değişiklik görüldü ve bu protein benekleri jellerden kesilerek tanımlandı. Tanımlanan proteinlerin isimleri, ilgili MALDI skorları Tablo 1’de sunulmuştur. Protein tanımlaması, birden fazla benek tarafından temsil edilen bazı düzenlenmiş proteinlerin (Endoplazmin, Fibrinojen beta zinciri ve Gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz) olduğunu gösterdi. Bu durum, deneysel bir problemden ziyade odaklanma pozisyonlarında değişikliklere neden olan proteinler üzerinde meydana gelen post-translasyonel değişikliklerden kaynaklanmaktadır.<sup>12</sup>



**Şekil 2.** Çalışma gruplarını temsil eden proteinlerin 2D jel görüntüleri (a). Düzenlenmiş protein noktalarının ve karşılık gelen SSP numaralarının konumunu gösteren 2D jel görüntüsü (b).

**Tablo 1.** 2DE deneylerinde tanımlanan proteinlerin adı ve ilgili MALDI skorları

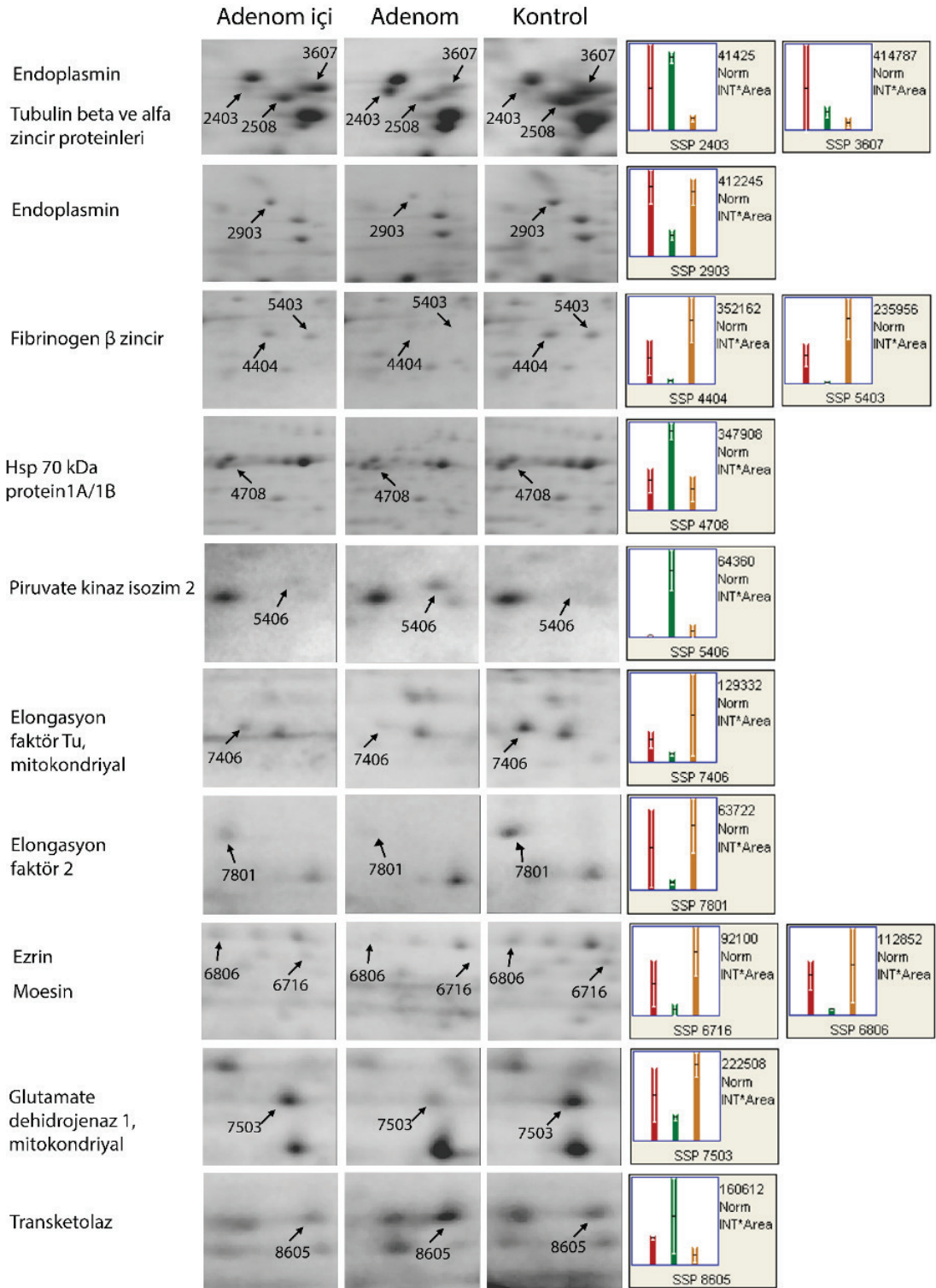
SSP No.	AC no	Protein Kayıt Adı	Protein Kütlesi	Protein Skoru	Beklenen	Eşleşme	Hesaplanan pI	Eşleşme Oranı (%)	Protein Adı
2403	P14625	ENPL_HUMAN	92411	168	3,20E-13	27	4,76	20	Endoplazmin
2508	P07437	TBB5_HUMAN	49639	160	2e-012	29	4,78	47	Tubulin beta zincir
2903	P14625	ENPL_HUMAN	92411	192	1.3e-015	40	4,76	32	Endoplazmin
3607	P68363	TBA1B_HUMAN	50120	189	2.6e-015	24	4,94	41	Tubulin alfa-1B zincir
4404	P02675	FIBB_HUMAN	55892	278	3.2e-024	35	8,54	54	Fibrinojen beta zincir
4708	P08107	HSP71_HUMAN	70009	144	8.1e-011	30	5,48	34	Heat shock 70 kDa protein 1A/1B
5403	P02675	FIBB_HUMAN	55892	253	1e-021	35	8,54	51	Fibrinojen beta zincir
5406	P14618	KPYM_HUMAN	57900	97	4.4e-006	22	7,96	34	Piruvat kinaz izozimleri M1/M2
6217	P30041	PRDX6_HUMAN	25019	208	3.2e-017	21	6	59	Peroksiredoksin 6
6716	P26038	MOES_HUMAN	67778	163	1e-012	31	6,08	37	Moesin
6806	P15311	EZRI_HUMAN	69370	93	1.1e-005	26	5,94	34	Ezrin
7314	P00915	CAH1_HUMAN	28852	279	2.6e-024	14	6,59	50	Karbonik anhidraz 1
7315	P60174	TPIS_HUMAN	26653	435	6.4e-040	30	6,45	73	Triozofosfat izomeraz
7406	P49411	EFTU_HUMAN	49510	269	2.6e-023	24	7,26	45	Elongasyon faktörü Tu, mitokondriyal
7503	P00367	DHE3_HUMAN	61359	356	5.1e-032	34	7,66	38	Glutamat dehidrojenaz 1, mitokondriyal
7801	P13639	EF2_HUMAN	95277	93	9,90E-06	26	6,41	22	Elongasyon faktörü 2
8219	P04179	SODM_HUMAN	24707	302	1.3e-026	15	8,35	45	Süperoksit dismutaz [Mn], mitokondriyal
8316	P04406	G3P_HUMAN	36030	215	6.4e-018	16	8,57	32	Gliseralehit-3-fosfat dehidrojenaz
8317	P04406	G3P_HUMAN	36030	212	1,30E-17	20	8,57	38	Gliseralehit-3-fosfat dehidrojenaz
8605	P29401	TKT_HUMAN	67835	197	4,00E-16	24	7,58	32	Transketolaz

Tanımlanan proteinlerin regülasyon oranları ile eğilimleri ve kontrole göre gruplardaki regülasyon durumları Tablo 2’de sunulmuştur. Tablo 2’ye göre kontrol ile karşılaştırdığımızda adenom içi bölgede 13 proteinin ifadesinde anlamlı değişiklik görülmüştür. ENPL(SSP 2403), TBB5, TBA1B, PRDX6, TPIS, GAPDH (SSP 8316), TKT ve CAH1 proteinlerinin daha fazla ifade edilirken, MOES, KPYP, GAPDH (SSP 8317), EFTu, EF2 ve FIBB proteinleri daha az ifade edilmiştir. ENPL (SSP 2903), HSP71, EZRI, DHE3 ve SODM proteinlerinin ifadelerinde bir değişiklik olmamıştır. Kontrol ile karşılaştırdığımızda adenom bölgesinde ise 17 proteinin ifade seviyelerinde anlamlı değişiklik görüldü. ENPL (SSP 2403), HSP71, TBB5, TBA1B, PRDX6, KPYP, TPIS, GAPDH (SSP 8316), TKT ve SODM proteinleri daha fazla ifade edilmiş olup, ENPL (SSP 2903), MOES, EZRI, DHE3, EFTu, EF2, CAH1 ve FIBB proteinlerini

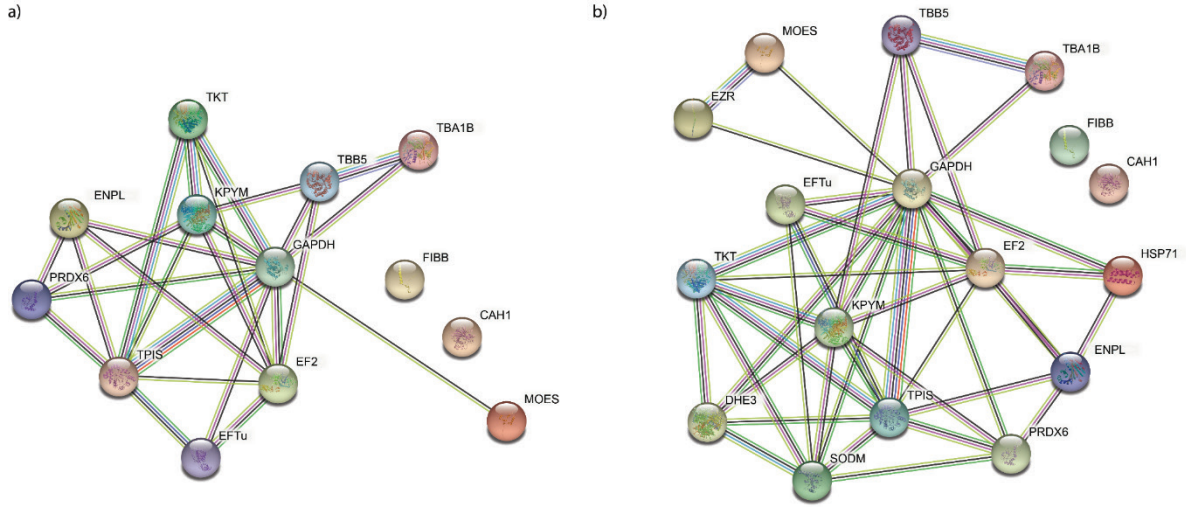
daha az ifade edilmiştir. Sadece GAPDH (SSP 8317) proteinin ifadesinde değişiklik olmadığı görüldü. Adenom-içi ve adenom bölgelerini karşılaştırdığımızda ise ENPL, MOES, EZRI, PRDX6, EFTu, EF2 ve FIBB proteinlerinin daha fazla ifade edildiği; ENPL, HSP71, TBB5, TBA1B ve KPYP proteinlerinin daha az ifade edildiği; TPIS, GAPDH (SSP 8316 ve SSP 8317), TKT ve DHE3 proteinlerinin ifadelerinde ise bir değişiklik olmadığı görüldü. Şekil 3’te, gruplar arasında nispi miktarları değişen tüm protein beneklerinin yakın çekim görüntüleri sunulmuştur. Yakın çekim görüntüleri proteinlerin düzenlenme eğilimlerini doğrulamaktadır.

**Tablo 2.** Adenom-içinin kontrole, adenomun kontrole ve adenom-içinin adenoma göre düzenlenme oranları ve düzenlenme eğilimleri. ADN içi: Adenom içi, ADN: Adenom, Kont: Kontrol, : Aşağı düzenlenme (yeşil), : Yukarı düzenlenme (kırmızı), NR: Düzenlenme yok.

Protein	ADN içi / Kont	ADN / Kont	ADN içi / ADN	Kontrolle göre gruptaki durum
Heat shock 70 kDa protein 1A/1B (HSP71) SSP 4708	NR	4 ↑	3 ↓	Bir grupta regülasyon göstermeyip diğer grupta regülasyon görülen proteinler.
Superoksit dismutaz [Mn], mitokondriyal (SODM) SSP 8219	NR	7 ↑	4 ↓	
Endoplazmin (ENPL) SSP 2903	NR	4 ↓	3 ↑	
Ezrin (EZRI) SSP 6806	NR	10 ↓	8 ↑	
Glutamat dehidrojenaz 1, mitokondriyal (DHE3) SSP 7503	NR	3 ↓	NR	
Gliseralehit-3-fosfat dehidrojenaz (G3P, GAPDH) SSP 8317	3 ↓	NR	NR	
Karbonik anhidraz 1(CAH1) SSP 7314	2 ↑	3 ↓	9 ↑	
Piruvat kinaz izozimler M1/M2 (KPYM) SSP 5406	4 ↓	14 ↑	56 ↓	
Endoplazmin (ENPL) SSP 2403	2 ↑	7 ↑	3 ↓	
Tubulin beta zincir (TBB5) SSP 2508	2 ↑	7 ↑	3 ↓	
Tubulin alfa-1B zincir (TBA1B) SSP 3607	3 ↑	7 ↑	2 ↓	
Peroksiredoksin-6 (PRDX6) SSP 6217	7 ↑	3 ↑	2 ↑	
Moesin (MOES) SSP 6716	2 ↓	12 ↓	6 ↑	
Fibrinojen beta zincir (FIBB) SSP 4404	3 ↓	26 ↓	10 ↑	
Fibrinojen beta zincir (FIBB) SSP 5403	2 ↓	79 ↓	34 ↑	
Elongasyon faktör Tu, mitokondriyal (EFTu) SSP 7406	2 ↓	6 ↓	3 ↑	
Elongasyon faktör 2 (EF2) SSP 7801	2 ↓	9 ↓	5 ↑	
Triozfosfat isomeraz (TPIS) SSP 7315	2 ↑	3 ↑	NR	
Gliserraldehit-3-fosfat dehidrojenaz (G3P, GAPDH) SSP 8316	4 ↑	3 ↑	NR	
Transketolaz (TKT) SSP 8605	3 ↑	5 ↑	NR	



Şekil 3. Gruplar arasında nispi miktarları değişen, farklı olarak düzenlenmiş seçilmiş protein beneklerinin yakın çekim görüntüleri.



**Şekil 4.** İki boyutlu elektroforez ile tanımlanan farklı şekilde eksprese edilen proteinlerin STRING analizi. Adenom-içi ve kontrol grubu karşılaştırması (a) Adenom ve kontrol grubu karşılaştırması (b). CAH1: Karbonik anhidraz 1; DHE3: Glutamat dehidrojenaz 1, mitokondriyal; EF2: Elongasyon faktör 2; EFTu: Elongasyon faktör Tu, mitokondriyal; ENPL: Endoplazmin; EZRI: Ezrin; FIBB: Fibrinojen beta chain; GAPDH: Gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz; HSP71: Heat shock 70 kDa protein 1A/1B; KPYM: Piruvat kinaz izozimler M1/M2; MOES: Moesin; PRDX6: Peroksiredoksin-6; SODM: Superoksit dismutaz [Mn], mitokondriyal; TBA1B: Tubulin alfa-1B zincir; TBB5: Tubulin beta zincir; TPIS: Triosefosfat izomeraz; TKT: Transketolaz

### TARTIŞMA

Proteomik yaklaşımlar, çeşitli tümörlerin (meme, prostat gibi) erken tespiti için faydalı biyobelirteçleri belirlemek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır.<sup>13,14</sup> Özellikle, tümörde tanımlanan biyobelirteçlerin kan dolaşımında farklı şekilde ifade edildiği bulunduğu, bulunan biyobelirtecin kliniğe yansımalarının olması muhtemeldir.<sup>15</sup> Ancak bu çalışmalarda pre-analitik süreçlerde bir standardizasyonun olması, kişiselleştirilmiş tıp, daha iyi biyobelirteçlerin keşfedilmesi, hastalık mekanizmalarının daha iyi anlaşılabilmesi ve potansiyel yeni terapötik hedeflerin belirlenebilmesi açısından önem arz etmektedir.<sup>10</sup> Pre-analitik değişkenlik sorununun Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından kaliteli araştırma ve kişiselleştirilmiş tıbbın önündeki en büyük engel olduğu belirtilmiştir.<sup>16</sup> Örneğin, Espina ve arkadaşları (2009), ameliyatta çıkarılan dokunun canlı olduğunu ve çevredeki değişikliklere tepki verdiğini bildirmiştir. Yaptıkları zaman süreci deneyinde, numunenin dondurulmasında

gecikmelerin, translasyon sonrası değişiklikler ve protein hücre altı konumundan bağımsız olarak, zaman içinde fosfoprotein seviyelerinde önemli artışlar ve düşüşler ortaya koyduğunu bulmuşlardır.<sup>17</sup> Başka bir makalede, Meric-Bernstam ve arkadaşları (2014), numune tipi (merkezi ve periferik cerrahi tümör numunelerinin ex vivo toplanmasına karşı ince iğne aspiratlarının in vivo toplanması veya kor biyopsinin) dâhil olmak üzere biyomüme değişkenlerinin protein ve fosfoprotein profillerini etkileyip etkilemediğini belirlemek için bir klinik çalışma gerçekleştirmişlerdir.<sup>18</sup> Yaptıkları çalışmada fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) yolu aktivasyonu belirteçleri de dâhil olmak üzere, potansiyel olarak kliniğe yansıtılabilir birkaç biyobelirteç düzeyinin, biyoörnek tipi ve biyoörnek işleme değişkenlerinden etkilendiğini göstermişlerdir. Spesifik olarak, PI3K yolu aktivasyonunun, cerrahi numunelere kıyasla kor iğne biyopsilerinde daha fazla olduğunu ve bu nedenle bu tür numunelerde sıcak iskemide olmadığından yolak aktivitesini değerlendirmek için kor iğne biyopsilerinin cerrahi nu-

munelere tercih edilebileceğini bildirmişlerdir.<sup>18</sup> Bu bulgular, tümörlü olmayan karaciğer ve bağırsak örneklerinden elde edilen sonuçlarla da uyumludur.<sup>19,20</sup> Gastroözofageal tümörler ve meme kanserleri için de benzer sonuçlar bildirilmiştir.<sup>21,22</sup> Gao ve arkadaşları (2020) ACTH'den bağımsız Cushing sendromu ile ilişkili olan kortizol üreten adrenokortikal adenomlarda görülen iki hücresel alt tip tümör hücrelerinde (lipidden fakir olan kompakt ve lipide zengin olan berrak tümör hücreleri) morfolojik özellikler ile steroidojenik enzimlerin immünoaktivitesi arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Ayrıca bunları vakaların klinikopatolojik faktörlerinin yanı sıra hücresel yaşlanma belirteçleri ile karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar kompakt tümör hücrelerinin şeffaf tümör hücrelerinden hormonal olarak daha aktif olduğunu ve daha fazla yaşlandığını gösterdiler.<sup>23</sup>

Bu çalışma Cushing Sendromu tanısı almış ve opere edilmiş bir hastanın adrenokortikal adenom örneğinde gerçekleştirilmiştir. Cushing Sendromu, vücudun kronik olarak endojen veya eksojen kaynaklardan aşırı glukokortikoidlere maruz kalmasını yansıtan karmaşık bir metabolik bozukluktur.<sup>24-28</sup> Endojen Cushing Sendromunun teşhisi genellikle klinik semptomlar ve çoklu biyokimyasal testler kullanılarak yapılır. Kesin tanı koymak için kullanılan biyokimyasal testlerin her birinin sınırlamaları Bansal ve diğerleri (2015) tarafından tartışılmıştır. Bansal ve ekibi, Cushing Sendromu olan hastalar için optimal tanı ve tedavide, yönetim ekibinin tüm üyelerinin kapsamlı ve yakın koordinasyonu ve katılımını gerektirdiğini vurgulamışlardır.<sup>29</sup> Cushing sendromunun tanısının konması kritiktir, çünkü orta-şiddetli hiperkortizolizmden kaynaklanan genel mortalite, makrovasküler (miyokard enfarktüsü, felç) ve enfeksiyöz komplikasyonlar nedeniyle iki kat artmaktadır. Bu hastalık, adrenal (%20) ve adrenal olmayan (%80) etiyolojiler içermektedir. Vakaların çoğu hipofiz veya ektopik kortikotropin (ACTH) aşırı üretimine bağlansa da, Cushing Sendromunun patofizyolojisinde primer kortizol üreten adrenal kortikal lezyonların tanısı giderek artmaktadır.<sup>30</sup> Cushing sendromlu vakaların %45'ini adrenokor-

tikal adenomların, %35'ini ise adrenokortikal karsinomların oluşturduğu bildirilmiştir.<sup>31</sup> Literatürde adrenokortikal adenom ve adrenokortikal kanser dokuları,<sup>15,32,33</sup> idrar örnekleri<sup>34-37</sup> ve hücre hatları<sup>38-41</sup> ile ilgili proteom tabanlı çeşitli çalışmalar mevcuttur. Kim ve arkadaşları (2016) bu çalışmaların, adrenokortikal adenomlar ve adrenokortikal kanserler arasında tanısal karardaki zorluklara yeterince açıklık getirmediğini vurgulamıştır. Bu zorlukların çalışmalarda kullanılan örneklerin (idrar ve doku numuneleri ve hücre kültürü) ve analiz yöntemlerinin (ters faz sıvı kromatografisi, geleneksel 2-DE ve 2D-farklı jel elektroforezi) farklılığından kaynaklandığını ve bu nedenle her çalışmada farklı potansiyel biyobelirteçlerin bulunduğu dikkat çekmiştir.<sup>42</sup> Önceki tüm çalışmalar adrenokortikal tümörler hakkında önemli bilgiler ortaya koymuş olsa da, altta yatan mekanizmaları hala tam olarak açıklayamamaktadır.

Bu çalışmada, adrenokortikal adenom dokusunda iki farklı bölgeden alınan örneklerde seviyelerinde farklılık görülen proteinlerin kontrol örneğine kıyasla 2D-PAGE kullanılarak analiz edilmiştir. Adenom ve kontrol grubu karşılaştırıldığında regülasyona uğrayan ve analiz edilmesi gereken 17 protein (ENPL, HSP71, TBB5, TBA1B, PRDX6, KP YM, TPIS, GAPDH (SSP 8316), TKT, SODM, MOES, EZRI, DHE3, EFTu, EF2, CAH1 ve FIBB) tespit edilmiştir. Bu proteinlerin STRING analizi, 15 düğümlü bir metabolik ağ oluşturmuştur (Şekil 4a). Farklı olarak düzenlenmiş proteinlerin, karbon ve amino asit metabolizmalarının yanı sıra hücre iskeleti yapısının düzenlenmesinde rol oynadığı görülmüştür. Karbon metabolizmasının proteinleri, yani Piruvat kinaz izozimleri M1/M2 (PKM1/M2 veya KP YM), Triozfosfat izomeraz (TPIS) ve Gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz (G3P, GAPDH), özellikle glikoliz ve glukoneogenezde rol oynarken, Glutamat dehidrojenaz 1 (mitokondriyal) (DHE3) trikarboksilik asit döngüsünde aktivite göstermektedir. Tanımlanan proteinlerin dördü amino asit biyosentez sürecine aittir (PKM1/M2, TPIS, GAPDH ve Transketolaz-TKT). Tubulin alfa-1B zinciri-TUBA1B, Tubulin beta zinciri-TUBB, Moesin-MOES ve Ezrin-EZRI proteinleri ise hücre iskeletinin organizasyonu ile ilişkilen-

dirilmiştir. Biyolojik süreçlere göre değerlendirildiğinde, proteinlerin çoğunun organik madde ve kimyasal uyarana hücreyel yanıtta ve monosakkarit biyosentetik sürecinde rol oynadığı görülmüştür. Adenom içi ve kontrol grubunu karşılaştırdığımızda ise 13 proteinin regülasyonunda (ENPL(SSP 2403), TBB5, TBA1B, PRDX6, TPIS, GAPDH, TKT, CAH1, MOES, KP YM, EFTu, EF2 ve FIBB) değişiklik göze çarpmıştır. Bu proteinlerin STRING analizi, 11 düğümlü bir metabolik ağ oluşturmuştur (Şekil 4b). Bu çalışmada dikkat çeken en önemli noktalardan birisi bir tümör dokusu içerisinde belirlenen iki farklı bölgeden alınan doku örneklerinden tanımlanan proteinlerin farklı metabolik ağlara ait oluyor olmasıdır. Adenom-içi (ADN içi) olarak adlandırdığımız bölge belirgin hücre sınırlarına sahip granüler ve eozinofilik sitoplazmalı hücreler içerirken adenom (ADN) olarak adlandırdığımız bölge lipitten zengin geniş sitoplazmalı hücre kümeleri içermektedir. Dolayısıyla farklı hücre tiplerini içeren heterojen tümörlerin farklı proteomik profilleri oluşturması muhtemeldir. Kontrole göre gruplardaki durumlara baktığımızda ADN içi ve ADN dokularında aynı proteinlerin farklı seviyelerde ve/veya farklı yönlerde regülasyonları görülmektedir (Tablo 2). Örneğin post-translasyonel modifikasyon sonucu jelde birden fazla noktada temsil edilen proteinlerin regülasyonları kontrol ile karşılaştırıldığında farklılık göstermektedir. Bunlardan biri olan glikolitik enzim Gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenazın bir beneği ADN içinde 4 kat fazla eksprese olurken diğer benek 3 kat daha az eksprese olmuştur. Aynı şekilde salgılanan proteinlerin işlenmesinde ve taşınmasında işlev gören Endoplazminin bir beneği ADN içinde 2 kat fazla eksprese olurken diğer beneğinde bir ekspresyon farklılığı görülmemiştir. Benzer farklılıklar SODM, HSP71, EZRI, DHE3 proteinleri için de geçerlidir. Bu çalışmada bizim en çok dikkatimizi çeken ADN içi ve ADN dokularında CAH1 ve KP YM proteinlerinin ekspresyon farklılıkları olmuştur. Her iki protein de ters yönlü bir regülasyon göstermiştir. CAH1'in de dahil olduğu karbonik anhidrazlar, karbondioksitin tersine çevrilebilir hidrasyonunu yani bikarbonat ve protonlara hızlı dönüşümünü katalize eden metalloenzimlerdir ve organizmalarda

asit-baz dengesinin düzenlenmesinde çok önemlidirler. Ek olarak, karbonik anhidradlar omurgalılarda kemik rezorpsiyonu, glukoneogenez, vücut sıvılarının üretimi ve CO<sub>2</sub> ve HCO<sub>3</sub>'ün taşınması gibi birçok başka fizyolojik sürece katılır.<sup>43,44</sup> Önceki bir çalışmada CAH1'in endometriyal kanserlerde erken evrede aşağı regüle edilirken ileri evrede yukarı regüle edildiği görülmüştür.<sup>45</sup> Literatürde CAH izoenzimleri CAH2, CAH9 ve CAH12'nin endometriyal kanserlerin gelişimi ile ilgili olduğunu gösteren bazı çalışmalar vardır.<sup>46,47</sup> Progresif böbrek hastalığının fare modelinde yapılan bir çalışmada, kronik böbrek hastalıkları sürecine eşlik eden ilerleyici böbrek fibrozunun tedavisinde kullanılan mikofenolat mofetil (MMF) muamelesi sonrasında VEGF sinyal yolu (TAGL2, EF1D ve ACTB) ve hipoksi (CAH1, PSB6 ve ACTG) ile ilişkili proteinlerin seviyelerinde değişiklikler tespit edilmiştir. CAH1 protein seviyesi MMF sonrası düşüş göstermiştir.<sup>48</sup> Çalışmamızda, kontrol ile kıyaslandığında CAH1 proteini ADN dokusunda 3 kat aşağı regüle iken ADN içi dokuda 2 kat yukarı regüle idi. Yani ADN içi dokuda ADN dokusuna göre CAH1 ekspresyonu 9 kat artmıştır. Literatürde CAH1'in Cushing sendromu veya adrenokortikal tümörler ile bir ilişkisine rastlanmamıştır. Glikolitik bir protein olan KP YM'nin çeşitli kanser türlerinde tümör oluşumu, hücre çoğalması, göç veya apoptoz üzerinde etkileri olduğu gösterilmiştir.<sup>49</sup> Bir çalışmada piruvat kinaz protein isoformlarının normal adrenal doku örneklerine göre karsinomda daha fazla olmak üzere adrenokortikal karsinom ve adenom örneklerinde daha fazla eksprese olduğu bildirilmiştir.<sup>50</sup> Bilindiği gibi kanser hücreleri yüksek oksijenli bir ortamda bile daha fazla glikoz tüketir ve yüksek miktarda laktat üretirler.<sup>51</sup> Dolayısıyla glikolitik enzimlerin seviyelerinde anormal artışlar görülür. Bizim çalışmamızda da glikolitik proteinler olan GAPDH ve KP YM proteinlerinin ADN dokusunda yukarı regüle idi. GAPDH'nin bir izoformunun hem ADN içi hem de ADN dokularında yukarı regüle edilirken diğer bir izoformunun ADN içi dokuda aşağı regülasyonu görülmüştür. KP YM proteini majör bir değişiklik göstermiş olup, kontrol ile kıyaslandığında ADN dokusunda 14 kat yukarı regüle iken ADN içi dokuda 4 kat aşağı regüle idi.



Yani ADN içi dokuda ADN dokusuna göre KPYM ekspresyonu 56 kat azalmıştır. ADN içi dokuda ADN dokusuna göre glikolitik aktivitede belirgin bir şekilde düşüşün olduğu görülmektedir. Dolayısıyla enerjetik olarak farklı bir metabolik yol kullanılıyor olabilir. Önceki çalışmalarda farklı örneklerde (kolon, meme, akciğer, karaciğer ve gastroözofageal) numune tipi (merkezi veya periferik cerrahi tümör örnekleri, kor biyopsi örnekleri) ve numunenin dondurulma süresi gibi pre-analitik değişkenlerin bazı proteinlerin ve daha çok da fosfoprotein profillerini etkilediği gösterilmiştir.<sup>17-22</sup> Bu çalışma adrenokortikal adenoma örneğinde tümör dokusu içerisinde örneğin alındığı bölgenin proteom profillerini ne ölçüde etkilediğini ve ortak olan bazı proteinlerin belirgin derecede farklı seviyelerde eksprese edildiğini gösteren ilk çalışmadır. Tümör dokusundan iki farklı bölgeden aldığımız örneklerde daha çok enerji metabolizması ile ilişkili proteinler olmak üzere bazı proteinlerin ifadelerinde ciddi farklılıklar görülmüştür. Bu durum özellikle biyobelirteç arayışlarının olduğu çalışmalarda proteomik bilgilerin dikkatle yorumlanması gerektiğini ve bu çalışmalarda örnek sayısının mümkün olduğunca yüksek tutulmasının önemini vurgulamaktadır.

#### **Teşekkür**

Bu çalışma Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (KÜ GOKAEK 2019/233) tarafından Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak onaylanmış ve Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: KOÜ-BAP TSA-2020-1545). Dokunun patolojik incelemesini yaptığı için Dr. Büşra Yaprak Bayrak'a teşekkür ederiz.

#### **Çıkar Çatışması**

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemektedir.

## Kaynaklar

- Anderson NG, Anderson NL. Twenty years of two-dimensional electrophoresis: past, present and future. *Electrophoresis*. Mar 1996;17(3):443-53. doi:10.1002/elps.1150170303
- Pandey A, Mann M. Proteomics to study genes and genomes. *Nature*. Jun 15 2000;405(6788):837-46. doi:10.1038/35015709
- Gramolini A, Lau E, Liu PP. Identifying Low-Abundance Biomarkers: Aptamer-Based Proteomics Potentially Enables More Sensitive Detection in Cardiovascular Diseases. *Circulation*. Jul 26 2016;134(4):286-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022940
- Hanash S, Taguchi A. Application of proteomics to cancer early detection. *Cancer J*. Nov-Dec 2011;17(6):423-8. doi:10.1097/PPO.0b013e3182383cab
- Jiang S, Wang Y, Liu Z. The application of urinary proteomics for the detection of biomarkers of kidney diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2015;845:151-65. doi:10.1007/978-94-017-9523-4\_15
- Lin JL, Bonnichsen MH, Nogeh EU, Raftery MJ, Thomas PS. Proteomics in detection and monitoring of asthma and smoking-related lung diseases. *Expert Rev Proteomics*. Jun 2010;7(3):361-72. doi:10.1586/ep.10.9
- Aldred S, Grant MM, Griffiths HR. The use of proteomics for the assessment of clinical samples in research. *Clinical Biochemistry*. Nov 2004;37(11):943-952. doi:10.1016/j.clinbiochem.2004.09.002
- Conrotto P, Souchehytskyi S. Proteomic approaches in biological and medical sciences: principles and applications. *Exp Oncol*. Sep 2008;30(3):171-80.
- Nakayasu ES, Gritsenko M, Piehowski PD, et al. Tutorial: best practices and considerations for mass-spectrometry-based protein biomarker discovery and validation. *Nat Protoc*. Aug 2021;16(8):3737-3760. doi:10.1038/s41596-021-00566-6
- Becker KF. Using tissue samples for proteomic studies-Critical considerations. *Proteom Clin Appl*. Apr 2015;9(3-4):257-267. doi:10.1002/prca.201400106
- Szklarczyk D, Franceschini A, Wyder S, et al. STRING v10: protein-protein interaction networks, integrated over the tree of life. *Nucleic acids research*. 2015;43(D1):D447-D452.
- Uslubas I, Kanli A, Kasap M, Akpınar G, Karabas L. Effect of aflibercept on proliferative vitreoretinopathy: Proteomic analysis in an experimental animal model. *Exp Eye Res*. Feb 2021;203doi:ARTN 108425 10.1016/j.exer.2020.108425
- Yoneten KK, Kasap M, Arga KY, Akpınar G, Utkan NZ. Decreased serum levels of glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 and monoacylglycerol lipase act as diagnostic biomarkers for breast cancer. *Cancer Biomark*. Oct 12 2021;doi:10.3233/CBM-203093
- Teke K, Kasap M, Simsek E, et al. SERPIN A5 may have a potential as a biomarker in reflecting the improvement of semen quality in infertile men who underwent varicocele repair. *Andrologia*. Aug 2021;53(7):e14081. doi:10.1111/and.14081
- Poli G, Ceni E, Armignacco R, et al. 2D-DIGE proteomic analysis identifies new potential therapeutic targets for adrenocortical carcinoma. *Oncotarget*. Mar 20 2015;6(8):5695-706. doi:10.18632/oncotarget.3299
- Lim MD, Dickherber A, Compton CC. Before You Analyze a Human Specimen, Think Quality, Variability, and Bias. *Anal Chem*. Jan 1 2011;83(1):8-13. doi:10.1021/ac1018974
- Espina V, Edmiston KH, Heiby M, et al. A portrait of tissue phosphoprotein stability in the clinical tissue procurement process. *Mol Cell Proteomics*. Oct 2008;7(10):1998-2018. doi:10.1074/mcp.M700596-MCP200
- Meric-Bernstam F, Akcakanat A, Chen H, et al. Influence of biospecimen variables on proteomic biomarkers in breast cancer. *Clin Cancer Res*. Jul 15 2014;20(14):3870-83. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-1507
- Gundisch S, Hauck S, Sarioglu H, et al. Variability of protein and phosphoprotein levels in clinical tissue specimens during the preanalytical phase. *J Proteome Res*. Dec 7 2012;11(12):5748-62. doi:10.1021/pr300560y
- Gundisch S, Grundner-Culemann K, Wolff C, et al. Delayed times to tissue fixation result in unpredictable global phosphoproteome changes. *J Proteome Res*. Oct 4 2013;12(10):4424-34. doi:10.1021/pr400451z
- Baker AF, Dragovich T, Ihle NT, Williams R, Fenoglio-Preiser C, Powis G. Stability of phosphoprotein as a biological marker of tumor signaling. *Clin Cancer Res*. Jun 15 2005;11(12):4338-40. doi:10.1158/1078-0432.CCR-05-0422
- Pinhell IF, Macneill FA, Hills MJ, et al. Extreme loss of immunoreactive p-Akt and p-Erk1/2 during routine fixation of primary breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2010;12(5):R76. doi:10.1186/bcr2719
- Gao X, Yamazaki Y, Tezuka Y, et al. Intratumoral heterogeneity of the tumor cells based on in situ cortisol excess in cortisol-producing adenomas; similar to An association among morphometry, genotype and cellular senescence similar to. *J Steroid Biochem*. Nov 2020;204doi:ARTN 105764 10.1016/j.jsbmb.2020.105764
- Bertagna X, Guignat L, Groussin L, Bertherat J. Cushing's disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. Oct 2009;23(5):607-23. doi:10.1016/j.beem.2009.06.001
- Hatipoglu BA. Cushing's syndrome. *J Surg Oncol*. Oct 1 2012;106(5):565-71. doi:10.1002/jso.23197
- Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet*. May 13 2006;367(9522):1605-17. doi:10.1016/S0140-6736(06)68699-6
- Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. May 2008;93(5):1526-40. doi:10.1210/jc.2008-0125
- Tabarin A, Perez P. Pros and cons of screening for occult Cushing syndrome. *Nat Rev Endocrinol*. Mar 22 2011;7(8):445-55. doi:10.1038/nrendo.2011.51
- Bansal V, El Asmar N, Selman WR, Arafah BM. Pitfalls in the diagnosis and management of Cushing's syndrome. *Neurosurg Focus*. Feb 2015;38(2):E4. doi:10.3171/2014.11.FOCUS14704
- Clayton RN, Raskauskienė D, Reulen RC, Jones PW. Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature. *J Clin Endocrinol Metab*. Mar 2011;96(3):632-42. doi:10.1210/jc.2010-1942
- Duan K, Hernandez KG, Mete O. Clinicopathological correlates of adrenal Cushing's syndrome. *Postgrad Med J*. Jun 2015;91(1076):331-42. doi:10.1136/postgradmedj-2014-202612rep
- Kjellin H, Johansson H, Hoog A, Lehtio J, Jakobsson PJ, Kjellman M. Differentially expressed proteins in malignant and benign adrenocortical tumors. *PLoS One*. 2014;9(2):e87951. doi:10.1371/journal.pone.0087951
- Yang MS, Wang HS, Wang BS, et al. A comparative proteomic study identified calreticulin and prohibitin up-regulated in adrenocortical carcinomas. *Diagn Pathol*. Apr 15 2013;8:58. doi:10.1186/1746-1596-8-58
- Kotlowska A, Malinski E, Sworzczak K, Kumirska J, Stepnowski P. The urinary steroid profile in patients diagnosed with adrenal incidentaloma. *Clin Biochem*. Apr 2009;42(6):448-54. doi:10.1016/j.clinbiochem.2008.12.027
- Kotlowska A, Sworzczak K, Stepnowski P. Urine metabolomics analysis for adrenal incidentaloma activity detection and biomarker discovery. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. Feb 15 2011;879(5-6):359-63. doi:10.1016/j.jchromb.2010.12.021
- Arlt W, Biehl M, Taylor AE, et al. Urine steroid metabolomics as a biomarker tool for detecting malignancy in adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. Dec 2011;96(12):3775-84. doi:10.1210/jc.2011-1565
- Kerkhofs TM, Kerstens MN, Kema IP, Willems TP, Haak HR. Diagnostic Value of Urinary Steroid Profiling in the Evaluation of Adrenal Tumors. *Horm Cancer*. Aug 2015;6(4):168-75. doi:10.1007/s12672-015-0224-3
- Minowada S, Kinoshita K, Hara M, Isurugi K, Uchikawa T, Nijijima T. Measurement of urinary steroid profile in patients with adrenal tumor as a screening method for carcinoma. *Endocrinol Jpn*. Feb 1985;32(1):29-37. doi:10.1507/endocrj1954.32.29
- Stigliano A, Cerquetti L, Sampaoli C, Bucci B, Toscano V. Current and emerging therapeutic options in adrenocortical cancer treatment. *J Oncol*. 2012;2012:408131. doi:10.1155/2012/408131
- Tremoen NH, Fowler PA, Ropstad E, Verhaegen S, Krogenaes A. Exposure to the three structurally different PCB congeners (PCB 118, 153, and 126) results in decreased protein expression and altered steroidogenesis in the human adrenocortical carcinoma cell line H295R. *J Toxicol Environ Health A*. 2014;77(9-11):516-34. doi:10.1080/15287394.2014.886985
- Sbiera S, Leich E, Liebisch G, et al. Mitotane Inhibits Sterol-O-Acyl Transferase 1 Triggering Lipid-Mediated Endoplasmic Reticulum Stress and Apoptosis in Adrenocortical Carcinoma Cells. *Endocrinology*. Nov 2015;156(11):3895-908. doi:10.1210/en.2015-1367
- Kim HM, Lee YK, Koo JS. Proteome analysis of adrenal cortical tumors. *Expert Rev Proteomics*. Aug 2016;13(8):747-55. doi:10.1080/14789450.2016.1210008
- Sly WS, Hu PY. Human carbonic anhydrases and carbonic anhydrase deficiencies. *Annu Rev Biochem*. 1995;64:375-401. doi:10.1146/annurev.bi.64.070195.002111
- Supuran CT. Carbonic anhydrases: novel therapeutic applications for inhibitors and activators. *Nat Rev Drug Discov*. Feb 2008;7(2):168-81. doi:10.1038/nrd2467
- Ceylan Y, Akpınar G, Doger E, et al. Proteomic analysis in endometrial cancer and endometrial hyperplasia tissues by 2D-DIGE technique. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. Feb 2020;49(2):101652. doi:10.1016/j.jogh.2019.101652
- Jo MS, Choi OH, Suh DS, et al. Correlation between expression of biological markers and [F]fluorodeoxyglucose uptake in endometrial cancer. *Oncol Res Treat*. 2014;37(1-2):30-4. doi:10.1159/000358163
- Sadlecki P, Bodnar M, Grabiec M, et al. The role of Hypoxia-inducible factor-1 alpha, glucose transporter-1, (GLUT-1) and carbon anhydrase IX in endometrial cancer patients. *Biometa Res Int*. 2014;2014:616850. doi:10.1155/2014/616850
- Petrova DT, Brehmer F, Schultze FC, et al. Differential kidney proteome profiling in a murine model of renal fibrosis under treatment with mifepristone. *Pathobiology*.

2011;78(3):162-70. doi:10.1159/000324597

49. Zahra K, Dey T, Ashish, Mishra SP, Pandey U. Pyruvate Kinase M2 and Cancer: The Role of PKM2 in Promoting Tumorigenesis. *Front Oncol.* 2020;10:159. doi:10.3389/fonc.2020.00159
50. Duan K, Gucer H, Kefeli M, Asa SL, Winer DA, Mete O. Immunohistochemical Analysis of the Metabolic Phenotype of Adrenal Cortical Carcinoma. *Endocr Pathol.* Sep 2020;31(3):231-238. doi:10.1007/s12022-020-09624-3
51. Warburg O, Wind F, Negelein E. The Metabolism of Tumors in the Body. *J Gen Physiol.* Mar 7 1927;8(6):519-30. doi:10.1085/jgp.8.6.519

# Pineal Cysts in Children with Precocious Puberty: Is It a Coincidental Finding?

Erken Puberte Tanılı Olgularda Saptanan Pineal Kistler: Tesadüfi Bir Bulgu mu?

Saliha Ciraci<sup>1</sup>, Recep Polat<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pediatric Radiology, Department of Radiology, Sakarya University Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey

<sup>2</sup> Pediatric Endocrinology, Department of Pediatrics, Sakarya University Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Saliha Ciraci

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

T: +90 506 367 24 36

E-mail : [atasaliha@hotmail.com](mailto:atasaliha@hotmail.com)

Geliş Tarihi / Received : 28.01.2022

Kabul Tarihi / Accepte: 16.06.2022

Orcid :

Saliha Ciraci <https://orcid.org/0000-0002-3680-9368>

Recep Polat <https://orcid.org/0000-0002-3786-0739>

( Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(2):315-321 ) DOI: 10.31832/smj.1060348

## Abstract

Objective	The aim of this study is to assess the correlation between precocious puberty and pineal cysts in children.
Materials and Methods	In this case-control study, brain MR scans of 122 patients with precocious puberty and 122 children in the control group were evaluated for the presence and size of pineal cysts. Pineal cysts were assessed as true cyst and cystic transformation in terms of their sizes. The presence of pineal cysts/cystic transformation was compared between the two groups. In the precocious puberty group, the baseline and peak LH levels of patients with pineal cyst, cystic transformation and without cyst-cystic transformation were compared.
Results	The chi-square test indicated no significant correlation between precocious puberty and pineal cyst and between precocious puberty and pineal cystic transformation ( $p=0.2537$ and $p=0.8797$ respectively). There was no significant difference in the basal and peak LH levels between the patients with pineal cyst, cystic transformation and without cyst-cystic transformation in the precocious puberty group ( $p=0.566$ and $p=0.367$ respectively).
Conclusion	According to the results of the present study, there was no correlation between pineal cysts and precocious puberty. Therefore, it is a correct approach to accept pineal cysts detected in MR scans as an incidental finding in cases with precocious puberty.
Keywords	precocious puberty; pineal gland; melatonin; magnetic resonance imaging

## Öz

Amaç	Bu çalışmanın amacı, çocuklarda erken puberte ile pineal kistler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir.
Gereç ve Yöntem	Bu vaka-kontrol çalışmasında erken puberte tanılı 122 olgu ve kontrol grubu 122 çocuğun beyin MR görüntüleri pineal kist varlığı ve boyutları açısından değerlendirildi. Pineal kistler boyutlarına göre gerçek kist ve kistik transformasyon olarak ayrıldı. Erken puberte ve kontrol grubu pineal kist/kistik transformasyon varlığı açısından karşılaştırıldı. Erken puberte grubunda pineal kist saptanan, kistik transformasyon saptanan ve kist/kistik transformasyon saptanmayanların pik ve bazal LH değerleri karşılaştırıldı.
Bulgular	Ki-kare testi ile erken puberte ile pineal kist arasında ve erken puberte ile pineal kistik transformasyon arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0.2537$ ve $p=0.8797$ ). Erken puberte grubunda kist/kistik transformasyon izlenmeyen, kistik transformasyon saptanan ve kist saptananlar arasında pik ve bazal LH değerleri açısından anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla $p=0.566$ ve $p=0.367$ ).
Sonuç	Çalışmamızın sonuçlarına göre, pineal kistler ile erken puberte arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Bu nedenle, erken puberte tanılı olgularda MR incelemelerde saptanan pineal kistlerin insidental bulgu olarak kabul edilmeleri doğru bir yaklaşımdır.
Anahtar Kelimeler	erken puberte; pineal bez; melatonin; manyetik rezonans görüntüleme

## INTRODUCTION

Precocious puberty refers to puberty beginning before age 8 in girls and before age 9 in boys.<sup>1</sup> Precocious puberty is divided into 2 main groups; central precocious puberty (true/gonadotropin-dependent) and peripheral precocious puberty (false/gonadotropin-independent). Central precocious puberty develops by the activation of stimulatory systems on gonadotropin releasing hormone (GnRH) neurons.<sup>2</sup>

Congenital central nervous system (CNS) lesions (Chiari malformation, hydrocephalus, arachnoid cyst, hypothalamic hamartoma, myelomeningocele), acquired CNS lesions (tumors such as glioma, ependymoma, pinealoma and craniopharyngioma, hypoxic ischemic encephalopathy, irradiation, traumatic injury, bleeding, infection), genetic mutations, chromosomal abnormalities and idiopathic precocious puberty are among the causes of central precocious puberty.<sup>3,4</sup>

The control mechanisms that onset puberty are still undiscovered. The phenomenon that induces puberty is thought to be an increase in the amplitude and quantity of GnRH secretory bursts by the hypothalamic neurons that produce GnRH.<sup>5</sup>

Precocious puberty is associated with tumors that are located in the sellar, suprasellar and pineal regions.<sup>6</sup> The etiology of precocious puberty in some of CNS tumors is known to be directly associated with the production of GnRH or human chorionic gonadotropin (hCG) by the lesions or the secretion of neuroactive substances that stimulate the release of GnRH through the neighborhood. The etiology is unknown in some of tumors.<sup>6-8</sup>

Only germ cell tumors that secrete hCG induce precocious puberty among pineal tumors.<sup>9</sup> Additionally, in the literature some authors have reported cases of pineal cysts considered to be associated with precocious puberty.<sup>10-12</sup>

Experimental evidence suggests that the pineal gland has functions in the neuroendocrine control of puberty in animals.<sup>13-15</sup> There have been studies reporting that the pineal gland affects reproductive function at the hypothalamic and gonadal levels in humans, but the hypothesis that the pineal gland controls sexual maturation could not be confirmed.<sup>16-18</sup>

Pineal cysts are one of the pathologies that can be found during cranial magnetic resonance (MR) scans in radiology practice and are typically regarded as an incidental finding. A value of 5 mm is considered as the lower limit of true cysts. Pineal cysts between 2-5 mm are considered as cystic transformation of the gland.<sup>19</sup> We examined the correlation between pineal cysts/cystic transformation and precocious puberty based on the cases of the pineal cyst - precocious puberty described in the literature and as well as the thesis of the effects of melatonin on sexual maturation.

The aim of this study is to assess the frequency of pineal cysts in children for whom cranial magnetic resonance images (MRIs) were taken due to precocious puberty and to compare them with the control group. Furthermore, it is aimed to compare gonadotropin levels of patients with and without a pineal cyst/cystic transformation in the precocious puberty group.

## MATERIALS and METHODS

### Ethical considerations, patients and study design

This retrospective study was approved by the ethics committee of Sakarya University (approval date/number: 30.06.2021-39909). Images from 122 children for whom brain MRIs were taken for precocious puberty and 122 children who had brain MRIs for screening between January 2015 and December 2020 were analyzed retrospectively. Precocious puberty and control groups consisted of children with similar F/M ratio, mean age and body mass index (BMI). The control group constituted the patients who applied to pediatric outpatient clinics and requested

MR imaging for screening. The exclusion criteria were hydrocephalus, tumor, hypoxic ischemic encephalopathy and other pathologies that might cause precocious puberty and neurological/oncological diseases.

#### Imaging procedures and analysis of data

MR imaging was performed in our hospital with a 1.5 T Siemens MR device (Signa, Voyager; GE Healthcare, WI, USA). The MR examination included the following sequences:

- a. Coronal and axial T2-weighted fast spin echo (FSE) pulse sequence (TR/TE, 5404 ms/ 87 ms; matrix, 192×192; slice thickness, 3 mm),
- b. Axial fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) pulse sequence (TR/TE, 7640 ms/ 87 ms; matrix, 132×256; slice thickness, 3 mm),
- c. Coronal, axial and sagittal three dimension (3D) T1-weighted magnetization-prepared rapid gradient-echo (MP-RAGE) pulse sequence (TR/TE, 1500 ms/ 2.58 ms; matrix, 179×224; slice thickness, 1 mm).

A pediatric radiologist with 13 years of experience in radiology analyzed the images. The presence of pineal cysts and the size of the cysts were recorded both in the precocious puberty and control groups. True pineal cysts (diameters more than 5 mm) and cystic transformations (diameters ranging from 2 to 5 mm) were assessed separately. The precocious puberty group was divided into three groups based on the presence of pineal cyst, the presence of cystic transformation and the absence of cyst-cystic transformation. Precocious puberty patients' basal and peak luteinizing hormone (LH) levels were recorded.

#### Statistical Analysis

SPSS version 16.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used to conduct statistical analyses. Numerical data were expressed as mean and standard deviation (SD), whereas categorical data were expressed as frequency and percentage. The chi-square test was employed to investigate

the correlation between precocious puberty and pineal cysts. The Kruskal-Wallis test was used to assess the correlation between the presence of cysts/cystic transformation and hormone levels in patients with precocious puberty. The value of  $p < 0.05$  was accepted as statistically significant. A post hoc power analysis was performed using a web-based application developed by Inonu University to ensure that adequate power was present to interpret the data.

**Table 1.** Comparison of the pineal cyst /cystic transformation between precocious puberty and control group with chi-square test.

Pineal lesion	Precocious puberty group	Control group	p
Pineal cyst (n, %)	13 (10.65%)	8 (6.55%)	0.2537
Pineal cystic transformation (n, %)	28 (22.95%)	29 (23.77%)	0.8797

#### RESULTS

The study included 122 patients who were examined for precocious puberty and 122 children for whom MRIs were taken for screening as a control group. The F/M ratios in the precocious puberty and control groups were 118/4. The precocious puberty and control groups had similar mean ages ( $7.98 \pm 1.26$  vs  $8.03 \pm 1.31$ ) ( $p = 0.392$ ). No significant difference was also found between the precocious puberty and control groups in terms of BMI ( $17.71 \pm 2.71$  vs  $16.01 \pm 3.32$ ) ( $p > 0.05$ ).

True pineal cysts were identified in 13 (10.65%) patients of the precocious puberty group and 8 (6.55%) patients of the control group (Image 1). The chi-square test indicated no significant correlation between precocious puberty and pineal cyst ( $p = 0.2537$ ). (Table 1)

Pineal cystic transformations were identified in 28 (22.95%) patients of the precocious puberty group and 29 (23.77%) patients of the control group (Image 2). The chi-square test also indicated no significant correlation between precocious puberty and pineal cystic transforma-

tion ( $p=0.8797$ ). (Table 1)

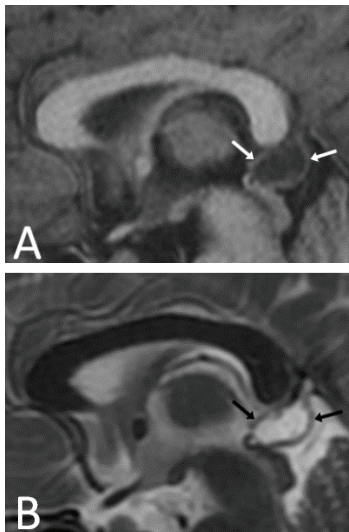


Figure 1. On MR imaging, a true pineal cyst (A) which appears hypointense in T1-weighted sagittal sequences and (B) hyperintense in T2-weighted sagittal sequences.

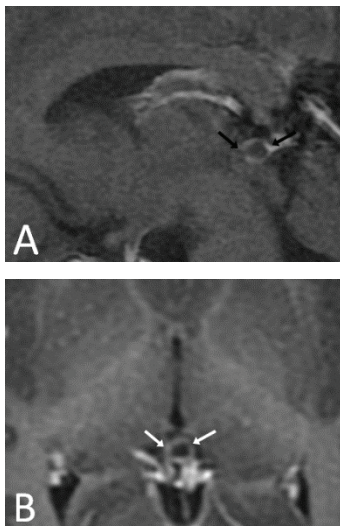


Figure 2. On MR imaging, a pineal cystic transformation which appears hypointense (A) in post-contrast T1-weighted sagittal sequences and (B) in post-contrast T1-weighted axial sequences.

The basale LH values were determined as  $1.27\pm 1.75$ ,  $1.41\pm 1.62$  and  $1.76\pm 1.61$  and peak LH values were determined as  $11.92\pm 10.82$ ,  $7.8\pm 5.02$  and  $12.70\pm 8.17$  respectively

in precocious puberty patients with pineal cyst, with cystic transformation and without cyst-cystic transformation. The basale and peak LH values revealed no statistically significant difference among the three groups ( $p=0.566$  and  $p=0.367$  for basale LH and peak LH respectively) (Image 3,4).

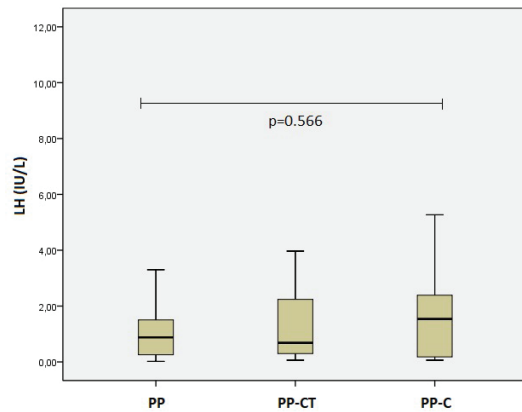


Figure 3. A graph of the distribution of basale LH levels in the precocious puberty group. The cases were divided into subgroups; PP, precocious puberty without pineal cyst/cystic transformation; PP-CT, precocious puberty with pineal cystic transformation and PP-C, precocious puberty with pineal cyst.

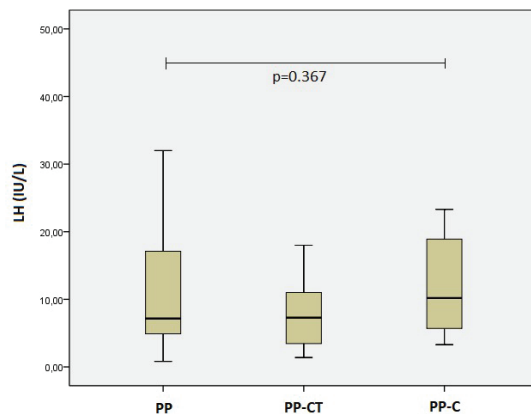


Figure 4. A graph of the distribution of peak LH levels in the precocious puberty group. The cases were divided into subgroups; PP, precocious puberty without pineal cyst/cystic transformation; PP-CT, precocious puberty with pineal cystic transformation and PP-C, precocious puberty with pineal cyst.

## DISCUSSION

There have been studies reporting that the pineal gland affects human reproductive function both at the hypothalamic-pituitary level by inhibiting the hypothalamic pulsatile secretion of the hormone that releases gonadotropin and at the gonadal level via melatonin receptors.<sup>16,17</sup> However, no literature study has been conducted on the correlation between precocious puberty and pineal cysts. In a study, V. Lacroix-Boudrioua et al. examined 56 cases of precocious puberty and 116 cases of idiopathic short stature (ISS) for pineal cysts and identified pineal cysts in 10.7% of precocious puberty cases and 11.2% of ISS patients. However, the age, gender and other characteristics were not similar in both groups in this study. This research was designed to identify the prevalence of pineal cysts in children who had MR imaging and there was also no comparison between the two groups. To our knowledge, our study is the first attempt to investigate the correlation between precocious puberty and pineal cysts. We identified true pineal cysts in 10.65% of the precocious puberty group and 6.55% of the control group. Similar rate of pineal cysts in the precocious puberty group indicated in the study by V. Lacroix-Boudrioua et al. was supportive for results of our current research.<sup>19</sup>

The prevalence of pineal cysts has been reported to range from 1.5% to 10.8% in various studies.<sup>20</sup> However, in these studies pineal cysts were not differentiated as true pineal cysts and cystic transformations. In the present study, we examined pineal cysts by dividing into two groups; true pineal cysts and pineal cystic transformations. In a study, in which brain MR scans of 14,516 patients under the age of 25 were examined and 5 mm was considered as the baseline of cyst diameter, the rate of the pineal cyst was found to be 2.0%. In this study, the highest prevalence was found in the girls between the ages of 6 and 12 (3.7%). The cause of this group's high rate was unknown.<sup>21</sup> In another study, pineal cysts were found ranging in size from 1.5 to 16 mm in 57% of children and it was reported that cysts were more prevalent in girls.<sup>22</sup> There was a wide range in

the incidence of pineal cysts in the literature. Our study did not represent the true incidence of the pineal cysts in children because the patients were involved in the age range of 6 to 10 years and predominantly girls.

The hypothalamic-pituitary-gonadal axis, which is inactive until the age of ten years, is activated by an increase in the amplitude and frequency of GnRH pulses and puberty begins.<sup>23</sup> The main phenomenon that induces puberty is assumed to be an increase in the amplitude and quantity of GnRH secretory bursts by the hypothalamic neurons that produce GnRH.<sup>5</sup> Precocious puberty is known to be associated with tumors that are located in the pineal and sellar regions.<sup>6</sup> Pineal tumors secreting hCG cause precocious puberty.<sup>9</sup> Besides, we found three case reports asserting that there may be a relationship between pineal cysts and precocious puberty.<sup>10-12</sup> Also, experimental evidence suggest that the pineal gland has function in the neuroendocrine control of puberty in animals.<sup>13-15</sup> In the present study, we compared precocious puberty and control groups with similar gender distribution, age and BMI and found no difference in the presence of pineal cysts between the two groups. Based on this result, we concluded that pineal cysts identified in MR scans of precocious puberty patients should be accepted as an incidental finding.

Some studies on headache/migraine patients reported that pineal cysts may play role in the etiology of the disease by reduction in melatonin levels due to disruption in circadian melatonin secretion.<sup>24-28</sup> In these researches, the authors referenced to the studies indicating low melatonin levels in patients with headaches/migraines in the literature. Similarly, it has been suggested that pineal gland pathologies and decreased melatonin may play role in the etiology of precocious puberty.<sup>18</sup> However, no studies have conducted on the association between precocious puberty and pineal cysts except case reports. On the other hand, Holanda et al. assessed the sleep duration and melatonin levels in children with precocious puberty. They found that melatonin levels were lower in precocious puberty patients than in



prepubertal children with normal growth and they asserted that melatonin may have antigonadotropic efficiency.<sup>29</sup> In the present study, we compared the gonadotropin values of the patients with and without pineal cyst in the precocious puberty group. The patients with pineal cyst had slightly higher baseline and peak LH values, but there was no statistically significant difference. This result cast doubt on the hypothesis asserting that decreased melatonin levels lead to increase in gonadotropins. We believe that even if melatonin has antigonadotropic activity, this activity is most probably weak and does not affect pubertal development.

The first limitation of our study was the lack of melatonin values in puberty and control groups, as it was retrospective. Another limitation was the absence of LH values in the control group. Prospective studies which include melatonin and LH values of subjects may yield more detailed and precise results. Sample size was found to be inadequate with post hoc power analysis. Therefore, another limitation was the insufficient number of patients in this study.

### CONCLUSION

Consequently, studies in the literature asserting that pineal cysts may cause precocious puberty are limited to case reports and animal experiments. Our findings suggest that pineal cysts identified in the MR imaging should be accepted as an incidental finding and not be associated with precocious puberty. However, there is still need for research on the effect of pineal gland and its pathologies on puberty since the etiopathogenesis of puberty has not been properly clarified and factors that might affect pubertal development are multiple.

This retrospective study was approved by the ethics committee of Sakarya University (approval date/number: 30.06.2021-39909).

Conflict of Interest: The authors declare no conflict of interest related to this work and do not have any financial

relationship with the organization that sponsored the research.

## References

1. Long D. Precocious Puberty. *Pediatr Rev* 2015;36:319-321.
2. Fahmy JL, Kaminsky CK, Kaufman F, Nelson Jr MD, Parisi MT. The radiological approach to precocious puberty. *Br J Radiol* 2000;73:560-567.
3. Soriano-Guillén L, Argente J. Central precocious puberty, functional and tumor-related. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019;33:101262.
4. Topaloglu AK, Turan I. Genetic Etiology of Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. *Endocrines* 2022;3:1-15.
5. Ojeda SR, Lomniczi A, Mastronardi C, Heger S, Roth H, Parent AS, et al. Minireview: the neuroendocrine regulation of puberty: is the time ripe for a systems biology approach? *Endocrinology* 2006;147:1166e74.
6. Rivarola G, Belgorosky A, Mendilaharsu H, Vidal G. Precocious puberty in children with tumours of the suprasellar and pineal areas: organic central precocious puberty. *Acta Paediatr* 2001; 90:751-756.
7. Cnossen MA, Stam EN, Cooiman LC, Simonsz HJ, Stroink H, Oranje AP, et al. Endocrinologic disorders and optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis type I. *Pediatrics* 1997;100:667-670.
8. Judge DM, Kulin HE, Santen R, Page R, Trabucki S. Hypothalamic hamartoma: a source of luteinizing-hormone-releasing factor in precocious puberty. *N Engl J Med* 1977;296:7-10.
9. Fetell MR, Stein BM. Neuroendocrine aspects of pineal tumors. *Neurol Clin* 1986;4:877-905.
10. Dickerman RD, Stevens QE, Steide JA, Schneider SJ. Precocious puberty associated with a pineal cyst: is it disinhibition of the hypothalamic-pituitary axis? *Neuro Endocrinol Lett* 2004;25:173-175.
11. Benítez Fuentes R, Velázquez de Cuéllar, Paracchi M, Blanco Rodriguez M, Soriano Guillén L. Central precocious puberty and pineal gland cyst: an association or incidental finding? *Ann Pediatr (Barc)* 2008;68:72-73.
12. Kumar KV, Verma A, Modi KD, Rayudu BR. Precocious puberty and pineal cyst: an uncommon association. *Indian Pediatr* 2010;47:193-194.
13. Ramaley JA, Bunn EL. Seasonal variations in the onset of puberty in rats. *Endocrinology* 1972;91:611-613.
14. Aubert ML, Rivest RW, Lang U, Winiger BP, Sizonenko PC. Delayed sexual maturation induced by daily melatonin administration eliminates the LH response to naloxone despite normal responsiveness to GnRH in juvenile male rats. *Neuroendocrinology* 1988;48:72-80.
15. Buchanan KL, Yellon SM. Delayed puberty in the male Djungarian hamster: effect of short photoperiod or melatonin treatment on the GnRH neuronal system. *Neuroendocrinology* 1991;54:96-102.
16. Wishoff JH, Epstein F. Surgical management of symptomatic pineal cysts. *J Neurosurg* 1992;77: 896-900.
17. Macchi MM, Bruce JN. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol* 2004;25:177-195.
18. Aleandri V, Spina V, Morini A. The pineal gland and reproduction. *Hum Reprod Update* 1996;2:225-235.
19. Lacroix-Boudhrioua V, Linglart A, Ancel PY, Falip C, Bougnères PF, Adamsbaum C. Pineal cysts in children. *Insights Imaging* 2011;2:671-678.
20. Choy W, Kim W, Spasic M, Voht B, Yew A, Yang I. Pineal cyst: a review of clinical and radiological features. *Neurosurg Clin N Am* 2011;22:341-351.
21. Al-Holou WN, Garton HJL, Muraszko KM, Ibrahim M, Maher CO. Prevalence of pineal cysts in children and young adults. *J Neurosurg Pediatr* 2009;4:230-236.
22. Whitehead MT, Oh CO, Choudhri AF. Incidental pineal cysts in children who undergo 3-T MRI. *Pediatr Radiol* 2013;43:1577-1583.
23. Sizonenko PC. Physiology of puberty. *J Endocrinol Invest* 1989;12:59-63.
24. Seifert CL, Woeller A, Valet M, Zimmer C, Berthele A, Tölle T, et al. Headaches and pineal cyst: a case-control study. *Headache* 2008;48:448-452.
25. Ciraci S, Kalm S, Genç HM, Kutlubay B, Oysu A, Bükte Y. Evaluation of the relationship between pineal cyst and childhood headache with MR Imaging. *Neurology Asia* 2021;26:113-116.
26. Waldenlind E, Gustafsson SA, Ekblom K, Wetterberg L. Circadian secretion of cortisol and melatonin in cluster headache during active cluster periods and remission. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:207-213.
27. Claustrat B, Loisy C, Brun J, Beorchia S, Arnaud JL, Chazot G. Nocturnal plasma melatonin levels in migraine: A preliminary report. *Headache* 1989;29:242-245.
28. Alehan FK. Value of neuroimaging in the evaluation of neurologically normal children with recurrent headache. *J Child Neurol* 2002;17:807-809.
29. Holanda FS, Tufik S, Bignotto M, Maganhin CG, Vieira LHL, Baracat EC, et al. Evaluation of melatonin on the precocious puberty: a pilot study. *Gynecol Endocrinol* 2011;27:519-523.

# Benign Masses of Female Anterior Aginal Wall and Periurethral Tissues

Kadın Ön Vajina Duvar ve Periüretal Dokularının İyi Huylu Kitleleri

Osman Köse<sup>1</sup>, Osman Köse<sup>2</sup>, Yavuz Tarık Atik<sup>3</sup>, Koray Gök<sup>4</sup>,  
Mehmet Sühha Bostancı<sup>5</sup>, Selçuk Özden<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Jinekolojik Onkoloji Birimi, Sakarya, Türkiye

<sup>2</sup> Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

<sup>3</sup> Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği Sakarya, Türkiye

<sup>4</sup> Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Perinatoloji Bilim Dalı- İstanbul

<sup>5</sup> Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

**Osman Köse**

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Birimi Sakarya, Türkiye

T: +90 505 464 79 47

E-mail : dr.osman.kose15@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 21-03-2022 Kabul Tarihi / Accepte: 13-06-2022

Orcid :

Osman Köse <https://orcid.org/0000-0001-5656-6853>

Osman Köse <https://orcid.org/0000-0002-1053-3551>

Yavuz Tarık Atik <https://orcid.org/0000-0002-6398-8410>

Koray Gök <https://orcid.org/0000-0002-7420-1484>

Mehmet Sühha Bostancı <https://orcid.org/0000-0002-4776-6244>

Selçuk Özden <https://orcid.org/0000-0002-3346-7227>

( Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(2):322-327 ) DOI: 10.31832/smj.1090765

## Abstract

**Objective** This study aims to point out reliable diagnosis and correct treatment for rare benign perivaginal masses.

**Materials and Methods** Between March 2020 and March 2021, the treatment, pathology and postoperative management of patients who were diagnosed with benign anterior vaginal mass (AVM) from the medical records of Sakarya University Training and Research Hospital Urology and Urogynecology clinics were summarized and analyzed. The patients were followed up for 1 year in the postoperative period.

**Results** The mean age of the patients was 44.2 ± 9.71 SD (Standard Deviation) years (min-max, 26-56) The patients included in the study had dyspareunia in 8 cases, dysuria and urgency in 5 cases, and mass symptoms in 4 cases. When the cases were examined according to their histopathological diagnoses, 3 cases were leiomyoma, 4 cases were cysts, 2 cases were transitional epithelial-lined cysts, and 1 case was fibroepithelial polyp.

**Conclusion** Although benign perivaginal masses are rare, symptoms improve when the correct diagnosis is made, and appropriate surgery is performed. Differential diagnosis is necessary for an appropriate treatment approach.

**Keywords** Perivaginal masses; periurethral cyst; vaginal leiomyoma; dyspareunia;

## Öz

**Amaç** Bu çalışmanın amacı, nadir görülen perivajinal kitlelerde güvenilir tanı ve tedaviyi işaret etmektir.

**Gereç ve Yöntem** Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Üroloji ve Ürojinekoloji kliniklerinde Mart 2020- Mart 2021 yılları arasındaki tıbbi kayıtlardan iyi huylu anterior vajinal kitleler (AVM) nedeniyle gerçekleştirilen ameliyatlara taranarak teşhis, tedavi, patoloji ve postoperatif yönetimleri özetlendi ve analiz edildi.

**Bulgular** Hastaların ortalama yaşı 46.2 yıl idi. Çalışmaya alınan hastaların 8 olguda dispareuni, 5 olguda dizüri ve sıkışma hissi, 4 olguda kitle semptomları hissi vardı. Olgular histopatolojik tanılarına göre incelendiğinde 3 olgu leiomyom, 4 olgu kist, 2 olgu transizyonel epitel döşeli kist ve 1 olgu fibroepitelyal polip idi.

**Sonuç** İyi huylu perivajinal kitleler nadir görülürler de doğru teşhis koyularak uygun cerrahi yapıldığında semptomlarda gerileme meydana gelir. Ayırıcı tanının yapılması uygun tedavi yaklaşımı için gereklidir.

**Anahtar Kelimeler** Perivajinal kitleler; periüretal kist; vajinal leiomyoma; dispareuni;

## INTRODUCTION

Benign anterior vaginal masses (AVM) are rare entities with similar signs and symptoms, posing a diagnostic and therapeutic challenge.<sup>1,2</sup> Benign masses in the periurethral tissues are less common. At the same time, those in the anterior vaginal wall are less common and have an estimated prevalence of approximately 1%.<sup>3</sup> Well-defined protocols for diagnosis and management have not been established, as there are few case series reported on this condition.<sup>1</sup> In the differential diagnosis of periurethral or anterior vaginal mass, there are many causes such as periurethral cyst (Skene duct cyst), urethral prolapse, ectopic ureterocele, urethral diverticula, embryonic vaginal wall cyst (Müllerian and Gartner duct), and malignant neoplasms of urethral and vaginal origin.<sup>4,5</sup> It is essential to ensure the clinical management of these patients so that any clinician involved in gynecological or female urological practice can reach the correct diagnosis and treatment. In this study, we planned to share our experiences in managing masses in the anterior vaginal wall in line with 10 cases that we will present in adult women.

## MATERIAL and METHOD

Our study was retrospectively on adult women who applied to Sakarya University Training and Research Hospital, Urology and Urogynecology Clinics between March 2020-March 2021 and were treated with the diagnosis of anterior vaginal wall mass patients' complaints at admission, demographic data such as age and parity, symptoms and findings at presentation, diagnostic tests performed, surgical intervention performed, early and late complications, and histopathological examination results were evaluated. Since all patients presented with symptoms, asymptomatic patients were not included in the study. This descriptive study includes 10 patients diagnosed with a mass in the anterior vaginal wall between March 2020 and March 2021.

Prior to collecting the research data, approval was obtained from the Sakarya University Training and Research Hospital Local Ethics Committee (date: 30/03/2021 and

no: 188). The study was conducted in accordance with the Principles of the Declaration of Helsinki.

Before surgical excision, after gynecological examination under anesthesia, urethrocytoscopy was performed to evaluate the relationship of the lesion with the urethra, bladder neck, and bladder. The presence of tumor, stone, or diverticulum was excluded. Magnetic resonance imaging (MRI) results of patients suggestive of solid mass were analyzed.

## Statistical analysis

Percentage and number were used for categorical variables, mean and standard deviation were used for defining continuous variables. Cases were described one by one and sample photos were included with the permission of the patients.

## RESULTS

The mean age of the patients was  $44.2 \pm 9.71$  SD (Standard Deviation) years (min-max, 26-56). All women were evaluated by history, urogynecological examination, urethrocytoscopy, and pelvic floor sonography. The symptoms ranged from asymptomatic women to those with painful perivaginal masses associated with urinary incontinence and/or voiding difficulties. When patients were evaluated, symptoms were as follows: the sensation of mass, pressure in the vagina or urethra, pain, dyspareunia, vaginal burning sensation, urgency to void, and stress urinary incontinence.

The size and configuration of the AVM varied considerably. The size of the AVM amounted to between 0.8 and 11.5 cm. Postoperative histopathological examination characterized the incision diagnosis of the masses. Complications and persistent postoperative symptoms occurred in none of the patients. When the cases were examined according to their histopathological diagnoses, they were 30% leiomyoma, 40% cyst, 20% transitional epithelial lined cyst and 10% fibroepithelial polyp.

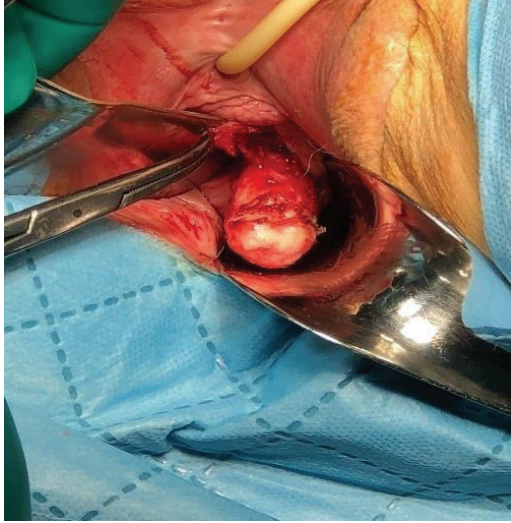


Figure 1. Surgical operation image of the leiomyoma excision on the anterior vaginal wall of the 2nd patient



Figure 2. Anterior vaginal wall leiomyoma magnetic resonance image of patient number 1

Table 1. Patient characteristics, symptoms, and lesion characteristics.

case	age	location	Symptom	pathological diagnosis	diameter "cm"	complication	result
1	46	Anterior wall	urgency, dyspranoea, sensation of mass	leiomyoma	11,5x7	none	Symptoms disappeared
2	48	leftantero lateral wall	Dyspranoea, disuria	leiomyoma	4x3	none	Symptoms disappeared
3	56	paraurethral	urgency, dyspareunia, sensation of mass	leiomyoma	3.5x2.5	none	Symptoms disappeared
4	50	paraurethral	Dyspareunia, urgency,	fibroepithelial polyp	1.8x1.8	none	Symptoms disappeared
5	28	paraurethral	dyspareunia urgency	Cyst lined with non-keratinized squamous epithelium	1.5x1	none	Symptoms disappeared
6	45	paraurethral	urgency, disuria	Cyst lined with non-keratinized squamous epithelium	2x1.5 1.6x0.8	none	Symptoms disappeared
7	26	paraurethral	Dyspareunia, disuria	Cyst covered by stratified squamous epithelium	2.5x1.5	none	Symptoms disappeared
8	46	paraurethral	dyspareunia, sensation of mass	Cyst lined with squamous epithelium	4x3.5	none	Symptoms disappeared
9	52	paraurethral	Disuria,	Transitional and squamous epithelial lined cyst	3x2.5	none	Symptoms disappeared
10	45	paraurethral	dyspareunia, sensation of mass, disuria	transitional epithelial-lined cyst + bartholin cyst	4x3	none	Symptoms disappeared

## DISCUSSION

Although benign anterior vaginal masses (AVM) are rare, they have a broad differential diagnosis range. While masses can be cystic or solid, they can originate from the vaginal, urethral, or surrounding tissues. Therefore, it is essential to know and understand the etiology and different types of benign posterior vaginal masses and diagnose and treat them correctly. Anterior vaginal wall masses are generally benign (urethral diverticulum, leiomyoma, ectopic ureter, periurethral cyst, pelvic organ prolapse).<sup>3,6</sup> It has been reported that the most common diagnosis of the urethral diverticulum is seen in studies.<sup>3</sup> In our study, periurethral cysts are congenital due to degeneration of the periurethral glands and consist of most of the cases. It is suggested that they are mostly related to infections and traumas in adulthood.<sup>7</sup> They are usually asymptomatic simple cysts found incidentally on examination at the anterolateral vaginal wall. Although all patients in our study had symptoms, it has been reported in the literature that they were asymptomatic patients.<sup>8</sup> Non-symptomatic patients were not included in the study. The patients were not receiving any medical treatment at the time of enrollment. Therefore, the relationship between surgery and medical treatment in these patients was not evaluated. In this way, the possibility of affecting the surgical results from medical treatment was excluded. Since the regression of the mesonephric ducts and the development of the metanephric urinary system are close, these cysts may be associated with the ectopic ureter, unilateral renal hypoplasia or renal dysplasia.<sup>9</sup> Currently, there is no clear consensus on the treatment of paraurethral cysts. However, surgical excision appears to be the best treatment option.<sup>10</sup> We performed excision surgery on all patients with periurethral cysts. No complications or recurrences were observed in any of the patients during follow-up. When the literature is evaluated, Foster et al. Although they stated that they did not observe recurrence in their case series, which they followed for an average of 46 months by performing surgical excision, Shah et al. reported 30% recurrence in patients who underwent surgical excision.<sup>7,11</sup>

Periurethral leiomyomas are rare, benign tumors originating from anterior vaginal smooth muscle or vesicovaginal septum, constituting approximately 4-5% of periurethral masses seen in the reproductive tract period.<sup>12,13</sup> Leiomyomas of the vagina are only about 300 reported cases and common in women between 35 to 50 years.<sup>14</sup> Although its etiology is not fully understood, it is thought to originate from embryonal residual blood vessel tissue and smooth muscle fibers.<sup>15</sup> Clinical manifestations correlate with the position of the fibroid tissue relative to the urethra. Small lateral fibroids are usually asymptomatic, while large or centrally located masses cause dysuria, frequency, dyspareunia, hematuria, and obstructive symptoms.<sup>16,17</sup> However, symptoms were present in all three of our cases. The common complaints in our patients were dysuria, frequency, dyspareunia, which is consistent with the literature. Cases that are asymptomatic in ordinary life may become symptomatic during pregnancy with the effect of high serum estrogen levels.<sup>18</sup> Therefore, surgical treatment should not be postponed in patients considering pregnancy.

Fibroepithelial polyps, seen in only one of our patients, are rare intraurethral lesions more common in the reproductive period, although they may rarely occur in newborns and children.<sup>19</sup> Although the pathogenesis of these lesions is not well understood, they are known to be benign. Urethral fibroepithelial polyps are typically benign urothelium-lined lesions.<sup>20</sup> These lesions may cause partial urethral obstruction and de novo acute urinary retention.

## CONCLUSION

AVM was sometimes asymptomatic or accompanied by symptoms depending on the location and size. Case history, clinical examination, urethrocystoscopy, and MRI are the main tools used in the differential diagnosis of anterior vaginal wall masses. Surgical excision is the main treatment approach.

## Conflict of Interest

The authors declared no conflict of interest.

#### **Financial Disclosure**

The authors declared that this study had received no financial support.

**Prior to collecting the research data, approval was obtained from the Sakarya University Training and Research Hospital Local Ethics Committee (date: 30/03/2021 and no: 188).**

## References

1. Fletcher SG, Lemack GE. Benign masses of the female periurethral tissues and anterior vaginal wall. *Current urology reports*. 2008;9(5):389-396.
2. Niu S, Didde RD, Schuchmann JK, Zoorob D. Gartner's duct cysts: a review of surgical management and a new technique using fluorescein dye. *International urogynecology journal*. 2020;31(1):55-61.
3. Blaivas JG, Flisser AJ, Bleustein CB, Panagopoulos G. Periurethral masses: etiology and diagnosis in a large series of women. *Obstetrics and gynecology*. 2004;103(5 Pt 1):842-847.
4. Liaci AL, Boesmueller H, Huebner M, Brucker SY, Reisenauer C. Perivaginal benign masses: diagnosis and therapy in a series of 66 women. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2017;295(2):367-374.
5. Wyman AM, McDowell M, Prieto I, et al. A 10-Year Case Series of Surgically Managed Periurethral Masses at a Single Tertiary Care Institution. *Female pelvic medicine & reconstructive surgery*. 2020;26(11):668-670.
6. Arezzo F, Loizzi V, La Forgia D, et al. The Role of Ultrasound Guided Sampling Procedures in the Diagnosis of Pelvic Masses: A Narrative Review of the Literature. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2021;11(12).
7. Foster J, Lemack G, Zimmern P. Skene's gland cyst excision. *International urogynecology journal*. 2016;27(5):817-820.
8. Cross JJ, Fynes M, Berman L, Perera D. Prevalence of cystic paraurethral structures in asymptomatic women at endovaginal and perineal sonography. *Clinical radiology*. 2001;56(7):575-578.
9. Sheih CP, Li YW, Liao YJ, Huang TS, Kao SP, Chen WJ. Diagnosing the combination of renal dysgenesis, Gartner's duct cyst and ipsilateral müllerian duct obstruction. *The Journal of urology*. 1998;159(1):217-221.
10. Sharifiaghdas F, Daneshpajoo A, Mirzaei M. Paraurethral cyst in adult women: experience with 85 cases. *Urology journal*. 2014;11(5):1896-1899.
11. Shah SR, Biggs GY, Rosenblum N, Nitti VW. Surgical management of Skene's gland abscess/infection: a contemporary series. *International urogynecology journal*. 2012;23(2):159-164.
12. Bai SW, Jung HJ, Jeon MJ, Jung DJ, Kim SK, Kim JW. Leiomyomas of the female urethra and bladder: a report of five cases and review of the literature. *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction*. 2007;18(8):913-917.
13. Wang X, Lei J, Zhang W, Zhou J, Song L, Ying T. The ultrasonographic characteristics of female periurethral solid masses. *International urogynecology journal*. 2022;33(3):605-612.
14. Costantini E, Cochetti G, Porena M. Vaginal para-urethral myxoid leiomyoma: case report and review of the literature. *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction*. 2008;19(8):1183-1185.
15. Leron E, Stanton SL. Vaginal leiomyoma--an imitator of prolapse. *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction*. 2000;11(3):196-198.
16. Ozel B, Ballard C. Urethral and paraurethral leiomyomas in the female patient. *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction*. 2006;17(1):93-95.
17. Yang H, Gu JJ, Jiang L, Wang J, Lin L, Wang XL. Ultrasonographic Imaging Features of Female Urethral and Peri-urethral Masses: A Retrospective Study of 95 Patients. *Ultrasound in medicine & biology*. 2020;46(8):1896-1907.
18. Dane C, Rustemoglu Y, Kiray M, Ozkuvanci U, Tatar Z, Dane B. Vaginal leiomyoma in pregnancy presenting as a prolapsed vaginal mass. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi*. 2012;18(6):533-535.
19. Demircan M, Ceran C, Karaman A, Uguralp S, Mizrak B. Urethral polyps in children: a review of the literature and report of two cases. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2006;13(6):841-843.
20. Suzuki T, Epstein JI. Fibroepithelial polyp of the lower urinary tract in adults. *The American journal of surgical pathology*. 2005;29(4):460-466.



# Factors Affecting Success of the Reinsertion of Nephrostomy Catheters through the Original Tract

## Nefrostomi Kateterlerinin Orijinal Yolak Kullanılarak Yeniden Yerleştirilmesinin Başarısını Etkileyen Faktörler

Mustafa GÖK<sup>1,2,3</sup>, Oghuz Abdullayev<sup>1</sup>, Mehmet Burak Çildağ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Aydın Adnan Menderes University, Department of Radiology, Aydın/TURKIYE.

<sup>2</sup> Sydney Medical School & School of Health Sciences, Faculty of Medicine and Health, University of Sydney, NSW, AUSTRALIA.

<sup>3</sup> Imaging and Phenotyping Laboratory, Charles Perkins Centre, University of Sydney, NSW, AUSTRALIA.

Yazışma Adresi / Correspondence:

**Mustafa Gök**

Aydın Adnan Menderes University, Faculty of Medicine, Department of Radiology, Aydın/TURKIYE

T: +90 532 420 46 16

E-mail: mustafagok@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 20.05.2022

Kabul Tarihi / Accepte: 10.06.2022

Orcid:

Mustafa Gök <https://orcid.org/0000-0001-7021-0984>

Oghuz Abdullayev <https://orcid.org/0000-0002-2292-1906>

Mehmet Burak Çildağ <https://orcid.org/0000-0003-2371-3540>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(2):328-334) DOI: 10.31832/smj.1118650

### Abstract

Objective	To investigate the success rate and the factors affecting the success of percutaneous nephrostomy catheter reinsertion using the existing percutaneous tract in patients who had nephrostomy dislodgement after insertion.
Materials and Methods	Retrospective analysis was performed in 47 adult patients who underwent percutaneous nephrostomy catheter reinsertion through existing tract between December 2020 and December 2021. The study reviewed the success rate of the reinsertion, the relationship between that rate, the dislodged catheter size, the indwelling time (time between placement and dislodgement) and the timeline that the original tract could be used for reinsertion procedure.
Results	The overall success rate for reinsertion through existing tract was 70.21%. Success rate of reinsertion was associated with longer catheter indwelling times compared to patients who failed reinsertion (82.27 vs 34.21 days, $p < 0.001$ ) and shorter reinsertion times compared to patients who failed reinsertion (13.21 vs 65.86 hours, $p < 0.001$ ). Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analysis demonstrated that the cut-off time for reinsertion was 33 hours, with 84.80 % sensitivity and 85.70 % specificity.
Conclusion	Reinsertion of the percutaneous nephrostomy catheters using the existing tract has many advantages over the new tract intervention. Reinsertion can be performed successfully after the first 24-36 hours of dislodgement.
Keywords	Percutaneous nephrostomy; nephrostomy reinsertion; cutaneous tract

### Öz

Amaç	Daha önce nefrostomi kateteri takılmış ve kateteri çıkan hastalarda mevcut perkütan yol kullanılarak nefrostomi kateterlerinin yeniden yerleştirilmesindeki başarı oranını ve işlem başarısını etkileyen faktörleri araştırmak.
Gereç ve Yöntem	Aralık 2020 ile Aralık 2021 arasında mevcut yolak üzerinden yeniden perkütan nefrostomi kateteri yerleştirilen 47 yetişkin hastada retrospektif analiz yapıldı. Kateterin aynı yolak kullanılarak yerine takılma başarı oranı, bu oran ile kateter boyutu, kateterin ilk takılma zamanı ile çıkma arasındaki zaman ve aynı yolağın kullanılabileceği zaman aralığı değerlendirildi.
Bulgular	Mevcut yolak üzerinden yeniden perkütan nefrostomi kateteri yerleştirme işleminde genel başarı oranı %70.21 idi. Yeniden yerleştirme işleminde başarı oranı, işlemin başarısız olduğu hastalara kıyasla önceki kateterin daha uzun kalma süresi (82.27'ye karşı 34.21 gün, $p < 0.001$ ) ve yeni kateterin daha kısa zamanda yerleştirilmesi (13.21'e karşı 65.86 saat, $p < 0.001$ ) ile ilişkiliydi. İşlem karakteristik (ROC) eğrisi analizinde, yeniden yerleştirme süresi için kesme değeri %84.80 duyarlılık ve %85.70 özgüllük ile 33 saat olduğu bulunmuştur.
Sonuç	Mevcut yolak kullanılarak perkütan nefrostomi kateterlerinin yeniden yerleştirilmesi, yeni yolak müdahalesine göre daha avantajlıdır. Yeniden yerleştirme, kateter çıktıktan sonra ilk 24-36 saatlik süre içerisinde başarıyla gerçekleştirilebilir.
Anahtar Kelimeler	Perkütan nefrostomi; nefrostominin yeniden takılması; kütanöz yolak

## INTRODUCTION

Percutaneous nephrostomy is the insertion of different sizes of catheter by percutaneous access to the enlarged renal collecting ducts under the guidance of ultrasonography (USG) and/or fluoroscopy. It is a well-established technique in the management of urinary obstruction and as a portal for the management of many urologic pathologic processes and/or complications.<sup>1-4</sup> Catheter-related complications, including obstruction, infection, and dislodgement, are common and their management is usually time-consuming. Despite routinely used catheter security measures such as external fixation devices, sutures, and a daily catheter check in hospitalized patients, accidental catheter removal is a well-known complication especially in unconscious patients.<sup>5</sup> The incidence of catheter dislodgment varies, ranging from 1% to 36%.<sup>1-4,6-10</sup> The significance of accidental catheter dislodgement is related not only to the complications caused by the traumatic removal of the catheter from the collecting system, but also to the complications of the reintervention. The management options for completely dislodged catheters are usually the insertion of a new catheter via fresh puncture or the insertion of a new catheter by using the existing percutaneous tract.<sup>11</sup> Using a fresh new puncture for reinsertion carries with it the additional risk of complication as a new tract is created. As well as being more time consuming, it results in more discomfort and greater overall radiation exposure. The above disadvantages can be minimised with catheter reinsertion using the existing tract, making it the preferable option when indicated. This retrospective study investigates the success rate for reinsertion of percutaneous nephrostomy catheters using the existing percutaneous tract and investigate the factors that influence its success rate.

## MATERIALS and METHODS

This is a retrospective, single-center study conducted between December 2020 and December 2021 on 47 patients who presented with complete removal of previously placed catheters and had a documented attempt at re-

insertion by using the existing percutaneous tract in the Aydın Adnan Menderes University Hospital, Department of Radiology, Division of Interventional Radiology. Institutional review board approval was obtained (protocol#: 2022/39). Informed written consent was obtained from all patients before the procedures. Data was obtained from the electronic medical records and picture archiving and communication system (PACS) including patient clinical history, demographic information, the size of previous catheter, the catheter indwelling time (time between placement and dislodgement), the time between removal and reinsertion. Attempts at reinsertion were performed in patients with a visible unhealed percutaneous tract after evaluation of signs of systemic and local infection. Patients requiring reinsertion via fresh puncture due to erythema or purulent discharge at the percutaneous tract were excluded from the study. Reinsertion attempts were performed under fluoroscopic guidance after the area was appropriately prepared and draped and local anesthesia (1% lidocaine injection) was administered at the entry site. The method used to regain access through the percutaneous tract, included the cannulation of the cutaneous orifice with the tip of 45cm, 5-F Kumpe catheter (AngioDynamics, Queensbury, NY, USA). After placing the catheter on the cutaneous fistula, a 0.035-inch hydrophilic coated guide wire (Terumo Glidewire®, Natick, MA, USA) was advanced through the fistula under fluoroscopic guidance. So as not to create a new tract, it is important to let the guidewire glide through the existing tract (Figure 1). Once the guide-wire and the catheter advances to the collecting system, it can be confirmed by injecting 5cc iodinated contrast medium through the catheter. Once assured that the catheter/guide wire is in the collecting system, the guide-wire is advanced and the catheter is replaced with 8–14 F nephrostomy catheter (Indovasive™, Biorad Medisys Pvt. Ltd., Mulshi Pune Maharashtra, India) over the hydrophilic guide-wire (Figure 2).<sup>11</sup> At this point it is important to replace the new nephrostomy catheter with minimum the same size that is dislodged, otherwise there will be leakage around the catheter. The procedure was considered successful if

a new catheter was placed through the existing percutaneous tract after access was obtained as described above. Reinsertion through the percutaneous tract failed when a new fresh puncture had to be performed. The time elapsed between the previous placement of the catheter and dislodgement was defined as “indwelling time”, the time between dislodgement and the time when reinsertion was attempted was considered as “reinsertion time” (Figure 3). These times and catheter size were noted.

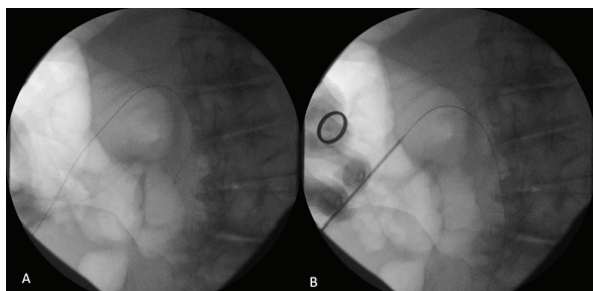


Figure 1. 0.035-inch hydrophilic coated guide wire was used to pass through along the old retroperitoneal tract under fluoroscopic guidance (A and B).

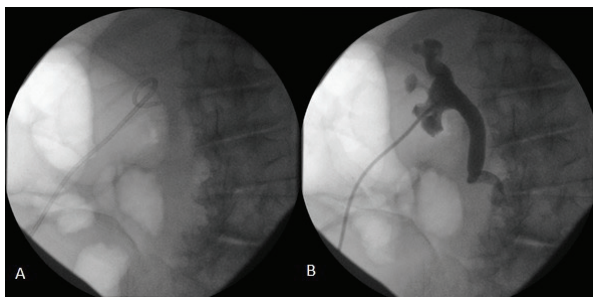


Figure 2. Nephrostomy catheter was then passed over hydrophilic coated guide wire (A). Access to the renal pelvis was confirmed injection of 5cc iodinated contrast medium through the catheter (B).

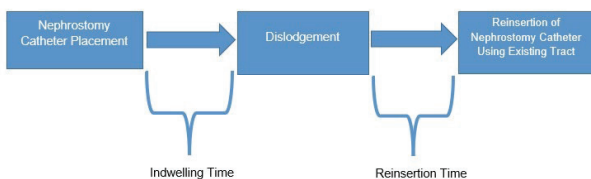


Figure 3. Diagram explaining indwelling and reinsertion times.

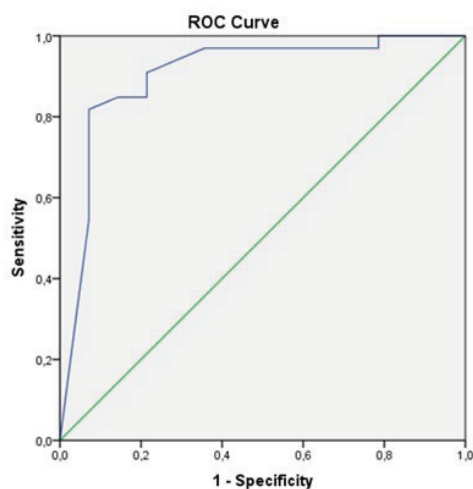


Figure 4. The effect of reinsertion time was studied by constructing a Receiver Operating Characteristic (ROC) curve with success as the primary variable. 33 hours calculated as cut-off value for successful reinsertion with 84,8 % sensitivity and 85,7 % specificity. AUC: 90,4 (79,3-100) AUC: area under curve

Statistical analyses were performed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 17.0 statistical software for Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Descriptive statistics for continuous parameters were expressed as arithmetic means  $\pm$  standard deviation (SD). Mann-Whitney U test was used to determine whether there was a statistical difference between indwelling time, reinsertion time and success rate. The effect of reinsertion time was studied by constructing a ROC curve with success as the primary variable. Optimal cut-off value for reinsertion was determined; sensitivity and specificity were calculated. P values  $< 0.05$  were considered statistically significant.

## RESULTS

Between December 2020 and December 2021, 47 percutaneous nephrostomy catheters were placed by using the existing percutaneous tract. Of these patients, 27 (53.19%) were men and 22 (46.81%) were women with a mean age of 60.92 years (range: 19-88). The mean overall indwelling

time was 67.95 days (Figure 3). The mean reinsertion time was 28.95 hours (Figure 3). The overall success rate for reinsertion through existing tract was 70.21% (Table 1).

Definition	n
Number of patients	47
Median age	60.92 (19-88)
Gender	
Male	27 (53.19%)
Female	22 (46.81%)
Overall success rate	70.21%
Mean indwelling time in successful procedures	82.27 days (SD:49.31)
Mean indwelling time in failed procedures	34.21 days (SD:64.07)
Mean reinsertion time in successful procedures	13.21 hours (SD:21.17)
Mean reinsertion time in failed procedures	65.86 hours (SD:35.43)

There was no statistical difference between patient age-gender and success rate. Underlying pathologic processes for catheter placement were as follows: renal calculi (n=2), gynaecologic malignancies (n=8), urinary bladder malignancy (n=15), prostate cancer (n=7), colon cancer (n=5), neurogenic lower urinary tract dysfunction (n=4), pelviureteric tumor (n=1) and metastatic mass (n=5). Previous nephrostomy catheter sizes were as follows: 8F (n=26), 10F (n=14), 12F (n=3) and 14F (n=4). Mean catheter indwelling times before dislodgement were significantly longer in successful reinsertions than in failed attempts (82.27 vs 34.21 days;  $p < 0,001$ ). Mean time between dislodgement and reinsertion was significantly shorter in successful reinsertions than in failed attempts (13.21 hours vs 65.86 hours;  $p < 0.001$ ). The statistical analysis demonstrated that the factors that influenced the success of reinsertion were the indwelling catheter time before dislodgement and the time between dislodgement and reinsertion. ROC analysis was carried out and 33 hours calculated as the cut-off value for successful reinsertion with 84.8 % sensitivity

and 85.7 % specificity and  $p < 0.001$  (Figure 4). Catheter size was not a statistically significant parameter affecting success rate. No complications were reported in the procedures performed.

## DISCUSSION

Ureteral obstruction due to nephrolithiasis, tumor, or retroperitoneal fibrosis can be uncomplicated, or complicated by urinary tract infection, renal insufficiency, or renal failure.<sup>12</sup> Patients with complicated obstruction need prompt decompression of the urinary tract with either placement of an indwelling ureteral stent or a percutaneous nephrostomy catheter.<sup>13-15</sup> In two randomized trials comparing both treatment modalities, neither modality demonstrated superiority in promoting a more rapid recovery after drainage.<sup>16,17</sup> A ureteral stent is generally chosen first to help relieve urinary tract obstruction because it is less invasive and has a lower risk of bleeding compared with placement of a percutaneous nephrostomy catheter. However, in cases where a stent can not be placed endoscopically or if the patient will require future percutaneous treatment of their stone burden, a percutaneous nephrostomy tube is placed primarily. Percutaneous nephrostomy catheters need to be replaced approximately every 3 months to maintain a lumen and help prevent stone formation on the tube in the renal pelvis preventing removal.<sup>18</sup>

Catheter dislodgement is the most common cause of catheter malfunction: it represents 52%–79% of episodes of percutaneous nephrostomy catheter malfunction.<sup>6,19</sup> The prevalence of catheter dislodgement is variable, ranging from 1% to 36%.<sup>1-4,6-10</sup> Catheter dislodgement can be caused by inadvertent removal during sleep, traction from normal daily activities, or self-removal in cases of disoriented patients. In many cases, however, the cause of dislodgement. According to Saad et al the inadvertent catheter dislodgement rates at 6, 12, 24, and 36 months were 26%, 36%, 53%, and 62%, respectively.<sup>11</sup> Reinsertion of the catheter by using the existing percutaneous tract is a feasible option and usually avoids the risks and discomfort

associated with a fresh puncture.<sup>20,21</sup> It can be performed successfully, especially in patients with catheter indwelling times longer than 3 months and during the first 36 hours after dislodgement according to the findings of the present study.

The overall success rate in our procedures for reinsertion through an existing tract was 70.2%. Success rates were significantly higher for catheters with a longer indwelling time and a shorter interval between dislodgement and reinsertion. Longer indwelling times imply a mature subcutaneous tract, and shorter intervals between removal and reinsertion imply that a subcutaneous tract did not have enough time to heal, which facilitates the reinsertion. Although it was assumed that a wider dislodged nephrostomy catheter tract would close later because of a wider tract, there was no relationship between the size of the catheter dislodged and procedural success in the present study.

Saad et al. found the success of the percutaneous tract recanalisation procedure as 74% in their study on 283 patients which is similar to the present studies success rate.<sup>11</sup> As in this study, longer indwelling time was positively correlated with success rate of the procedure and demonstrates that recannulation of transretroperitoneal percutaneous nephrostomy tracts is safe (ie, no complications) and effective in maintaining percutaneous nephrostomy catheter access, particularly in well-established (ie, fully epithelialised) tracts older than 6 weeks, in which case the technical success rates were 97%–100%. Reinsertion time was not investigated in their study.

Results in the study of Collares et al. were also similar to the present study with longer indwelling time (mean: 200 days) and shorter reinsertion time (mean: 9.6 hours) which played crucial role in the success of recanalisation.<sup>22</sup> This study differs with a larger patient size (22 vs 47 patients) and offers a cut-off value for successful reinsertions.

Reestablishing access to the targeted organ through a new

fresh puncture can be technically difficult or time consuming. A new puncture, which is usually a more invasive procedure than reinserting the catheter, may also not be preferred depending on the clinical condition of the patient. Attempting to reinsert the catheter using the percutaneous tract appears to be a reasonable option if there are no contraindications (e.g., signs of local infection). There was no documented infection due to the reinsertion procedure in this study. The success rates for reinsertion of catheters using the existing percutaneous tract helps the interventional radiologist in the selection of potential candidates for reinsertion attempts. When indicated, this technique represents an additional treatment option for patients who present with completely dislodged catheters. The limitations of the study are its retrospective design and limited number of patients. A prospective study with a larger patient group would be beneficial.

## CONCLUSION

The reinsertion of catheters by using the same cutaneous tract can be performed successfully during the first days after dislodgement. Success rates of this method increase with longer indwelling and shorter reinsertion times. This method is less time-consuming with less radiation dose and less complication rates.

## Ethics Committee Approval

Our study was approved by the Aydın Adnan Menderes University clinical research ethics committee (Date: 28.02.2022, decision no: 09)

No conflict of interest.

## Acknowledgment

Thank you to Prof.Dr. Alparslan ÜNSAL for his contribution with the cases and to Burcu YAROĞLU for English editing.

## Declaration of Contribution

MG: Conception, Design, Supervision, Materials, Data

collection, Writing, Critical review.

OA: Data processing, Analysis, Literature review, Writing.

MBC: Data interpretation, Supervision, Critical review.

## References

1. Millward SE. Percutaneous nephrostomy: a practical approach. *J Vasc Interv Radiol* 2000;11:955-964.
2. Wah TM, Weston MJ, Irving HC. Percutaneous nephrostomy insertion: outcome data from a prospective multioperator study at a UK training centre. *Clin Radiol* 2004;59:255-261.
3. Ramchandani P, Cardella JF, Grassi CJ, Roberts AC, Sacks D, Schwartzberg MS, et al. Quality improvement guidelines for percutaneous nephrostomy. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14:S277-S281.
4. Sim LS, Tan BS, Yip SK, Ng CK, Lo RH, Yeong KY et al. Single center review of radiologically-guided percutaneous nephrostomies: a report of 273 procedures. *Ann Acad Med Singapore* 2002;31:76-80.
5. Eggin TK, Rosenblatt M, Dickey KW, Houston JP, Pollak JS. Replacement of accidentally removed tunneled venous catheters through existing subcutaneous tracts. *J Vasc Interv Radiol* 1997;8:197-202.
6. Wah TM, Weston MJ, Irving HC. Percutaneous nephrostomy insertion: outcome data from a prospective multioperator study at a UK training centre. *Clin Radiol* 2004;59:255-261.
7. Lewis S, Patel U. Major complications after percutaneous nephrostomy: lessons from a department audit. *Clin Radiol* 2004;59:171-179.
8. Farrell TA, Hicks ME. A review of radiologically guided percutaneous nephrostomies in 303 patients. *J Vasc Interv Radiol* 1997;8:769-774.
9. Farrell TA, Michael W, Hicks ME. Long-term results of transrenal ureteral occlusion with use of Gianturco coils and gelatin sponge pledgets. *J Vasc Interv Radiol* 1997;8:449-452.
10. Stables DP, Ginsberg NJ, Johnson ML. Percutaneous nephrostomy: a series and review of the literature. *AJR Am J Roentgenol* 1978;130:75-82.
11. Saad WEA. Inadvertent discontinuation of percutaneous nephrostomy catheters in adult native kidneys: incidence and percutaneous management. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:1457-1464.
12. Fiuk J, Bao Y, Calleary JG, Schwartz BF, Denstedt JD. The use of internal stents in chronic ureteral obstruction. *J Urol* 2015;193:1092.
13. Sountoulides P, Pardalidis N, Sofikitis N. Endourologic management of malignant ureteral obstruction: indications, results, and quality-of-life issues. *J Endourol* 2010;24:129.
14. Borofsky MS, Walter D, Shah O, Goldfarb DS, Mues AC, Makarov DV. Surgical decompression is associated with decreased mortality in patients with sepsis and ureteral calculi. *J Urol* 2013; 189:946.
15. Izumi K, Mizokami A, Maeda Y, Koh E, Namiki M. Current outcome of patients with ureteral stents for the management of malignant ureteral obstruction. *J Urol* 2011;185:556.
16. Pearle MS, Pierce HL, Miller GL, Summa JA, Mutz JM, Petty BA, et al. Optimal method of urgent decompression of the collecting system for obstruction and infection due to ureteral calculi. *J Urol* 1998;160:1260.
17. Ramsey S, Robertson A, Ablett MJ, Meddings RN, Hollins GW, Little B. Evidence-based drainage of infected hydronephrosis secondary to ureteric calculi. *J Endourol* 2010;24:185.
18. Philip John Haslam, Percutaneous Renal Drainage Procedures, In Matthew A. Mauro, Kieran P. Murphy, Kenneth R. Thomson(eds) *Expert Radiology, Image-Guided Interventions*. 3rd ed. Elsevier, 2020.p.811-822.
19. Radeka E, Magnusson A. Complications associated with percutaneous nephrostomies: a retrospective study. *Acta Radiol* 2004;45:184-188.
20. Gordon R, Oleaga J, Ring R, Freiman D, Funaro A. Replacing the "fallen out" catheter. *Radiology* 1980;134:537.
21. Pollack H, Banner M. Replacing blocked or dislodged percutaneous nephrostomy and ureteral stent catheters. *Radiology* 1982;145:203-205.
22. Collares FB, Faintuch S, Kim SK, Rabkin DJ. Reinsertion of accidentally dislodged catheters through the original track: what is the likelihood of success?. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21(6):861-864.

# Hemodiyaliz Hastasında Gelişen *Ralstonia Picketti*'nin Neden Olduğu Bakteriyemi; Olgu Sunusu

## *Ralstonia Picketti* Bakteriyemisi

Bacteremia Caused by *Ralstonia Picketti* in a Patient on Hemodialysis; Case Report  
Bacteremia Caused by *Ralstonia Picketti*

Özlem Aydemir<sup>1</sup>, Halise Yener<sup>1</sup>, Musa Pınar<sup>2</sup>, Alaa Adham<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji ABD, Sakarya, Türkiye

<sup>2</sup> Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji ABD, Sakarya, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

**Halise Yener**

Adnan Menderes Cad. Sağlık Sk. No:195 Adapazarı/SAKARYA

T: +90 537 551 98 35 E-mail : halisev23@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 19.04.2022 Kabul Tarihi / Accepte: 25.05.2022

Orcid :

Özlem Aydemir <https://orcid.org/0000-0003-4533-6934>

Halise Yener <https://orcid.org/0000-0002-6601-6502>

Musa Pınar <https://orcid.org/0000-0001-8164-6302>

Alaa Adham <https://orcid.org/0000-0002-1965-9978>

( Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(2):335-339 ) DOI: 10.31832/smj.1105818

### Öz

*Ralstonia picketti*, genellikle hastane ortamlarında enfeksiyonlarla ilişkili fırsatçı patojen olarak ortaya çıkan, çoğu antibiyotiğe dirençli, fermentatif olmayan, Gram negatif bir basildir. Bu çalışmada metastatik over kanseri tanılı hemodiyaliz hastasında *Ralstonia picketti*'nin neden olduğu kateter enfeksiyonuna bağlı gelişen bakteriyemi olgusu sunulmuştur.

### Anahtar Kelimeler

Bakteriyemi; *Ralstonia picketti*; nozokomiyal enfeksiyon

### Abstract

*Ralstonia picketti* is a non-fermentative, Gram-negative bacillus resistant to most antibiotics that often occurs in hospital settings as an opportunistic pathogen associated with infections.

In this study, a case of bacteremia due to catheter infection caused by *Ralstonia picketti* in a hemodialysis patient diagnosed with metastatic ovarian cancer is presented.

**Keywords** Bacteremia; *Ralstonia picketti*; Nosocomial infection



## GİRİŞ

*Ralstonia picketti*; hastanede ve hastane dışında fırsatçı patojen olarak karşılaşılabilen düşük virülanslı, non-fermentatif, aerobik, oksidaz pozitif, gram negatif basildir. Daha önce *Pseudomonas* ailesine dahil edilmiş olsa da güncel taksonomide *Burkholderiaceae* ailesi içerisinde yer alır. Bu cins içerisinde *Ralstonia insidiosa*, *Ralstonia mannitolilytica*, *Ralstonia picketti*, *Ralstonia pseudosolanacearum*, *Ralstonia solanacearum* ve *Ralstonia syzygii*'nin olduğu altı tür mevcuttur. Hastanelerde kullanılan intravenöz ilaçları, kan kültürü şişelerini, distile su ve salin solüsyonlarını ve diğer solüsyonları kontamine edebilen ve her türlü su kaynağında yaşayabilen bir mikroorganizmadır. Her ne kadar düşük virülanslı kabul edilse de *Ralstonia picketti*, hafif klinik bulgularla seyreden enfektif tablodan septik şoka kadar değişen, özellikle immünsuprese hastalarda sağlık hizmetleriyle ilişkili birçok vakada fırsatçı patojen olarak tanımlanmıştır. Bu yazıda metastatik over kanseri tanılı hemodiyaliz hastasında *Ralstonia picketti*'ye bağlı gelişen bakteriyemi tablosu sunulmuştur.

## OLGU

Elli dokuz yaşında metastatik over kanseri tanısı olan ve tedavide uygulanan kemoterapiye sekonder gelişen kronik böbrek yetmezliği (KBY) nedeni ile 2 yıldır haftada iki gün hemodiyaliz tedavisi alan kadın hastada hemodiyaliz esnasında üşüme, titreme, ateş şikayetleri gelişti. Tıbbi geçmişinde HT, hipotiroidi, iki yıl önce tanı konan over seröz karsinomu ve KC metastazı mevcuttu. İki yıl önce over kanseri nedeniyle cerrahi olarak total abdominal histerektomi ve bilateral salpingoofektomi tedavisi uygulanan hastaya rektum invazyonu nedeni ile kolostomi açılmıştı. Fizik muayene ve vital bulguları doğal olan hastadan alınan tetkiklerde; Hgb:7.5g/dL WBC:13160 K/uL, Neu: %73.6, PLT:28.000mcL olduğu görüldü. Juguler venöz katateri bulunan hastadan katater enfeksiyonu şüphesiyle eş zamanlı kataterden ve periferik venden kan kültürleri gönderildi. Enfeksiyon hastalıkları görüşü alınarak hastaya ampirik parenteral antibiyotik tedavisi (ertapenem 1X1gr, İV) başlandı. BACT/ALERT®3D (BTA3D;

bioMérieux, Marcy l'Étoile, Fransa) otomatize kan kültür sisteminde inkübe edilen şişelerden inkübasyonun ikinci gününde pozitif sinyal alınması üzerine her iki şişeden kanlı agar ve eozin metilen blue agara ekim yapıldı. Ayrıca kan kültür şişelerinden hazırlanan direkt gram boyama preparatlarında gram negatif basiller görüldü. Ekimi yapılan besiyerlerinin 37°C'de 16-18 saat inkübasyon sonucunda üreyen koloniler kütle spektrometrisi(VITEK MS®,Bio-Mérieux, Marcy l'Étoile, France) yöntemiyle *Ralstonia picketti* olarak tanımlandı. *Ralstonia picketti*'ye ait uluslararası kılavuzlarda antibiyotik duyarlılık standardı bulunmadığından *Pseudomonas spp.* için geçerli EUCAST 2022 antibiyotik duyarlılık kriterleri göz önüne alınarak gradient strip test yöntemiyle imipenem, meropenem, siprofloksasin, piperasilin-tazobaktam, sefepim duyarlılıkları test edildi ve izole edilen bakterinin test edilen tüm antibiyotiklere duyarlı olduğu saptandı. Ertapenem tedavisinin dördüncü gününde alınan hemogram testi sonucunda; WBC:17200 K/uL, Neu:%69, üre:115mg/dl, kreatinin:3.9mg/dl, ALT:19U/L, AST:16U/L, Na:134mEq/L idi. Hastadan 5 gün aralıklarla gönderilen iki şişe katater ve periferik kan kültürü örneklerinde *Ralstonia picketti* üremesinin devam ettiği görüldü. Tedavinin 14.gününde ertapenem kesilerek intravenöz(IV) meropenem 1X1 gr başlandı. Katater enfeksiyonu tanısı konulan hastada enfektif endokardit ekartasyonu açısından yapılan ekokardiyografi neticesinde şüpheli lezyon saptanmadı. Ek olarak hastada enfektif endokardit düşündürcek semptom ve bulgu gelişmedi. Sağ juguler vende bulunan kataterin çıkartılması açısından hasta değerlendirildi. Ancak sağ klavikulada nedeni bilinmeyen kırık tespit edilmesi üzerine işlem ertelendi. Ara ara üşüme titreme şikayetleri devam eden hastanın juguler venöz katateri çıkarılıp farklı bir lokalizasyondan kalıcı katater takıldı. Çıkarılan kataterin kültüründe 48 saatlik inkübasyon sonucunda üreme saptanmadı. CRP ve PRC değerlerinde yeterli gerileme sağlanamayan hasta katater çıkarıldıktan sonra antibiyoterapi açısından enfeksiyon hastalıklarına tekrar danışıldı. Katater çıkarılması sonrası meropenem tedavisinin 14 güne tamamlanması önerilen hastanın meropenem 1\*0.5 gr IV

tedavisi katater çıkarılması sonrası 14.gününde klinik şikayetleri gerilemesiyle sonlandırıldı.

### TARTIŞMA

*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* ve *Stenotrophomonas maltophilia* gibi non-fermentatif gram negatif bakteriler, son yıllarda hastane enfeksiyonlarının en yaygın nedenleri olarak endişe verici boyutlara ulaşmıştır. *Ralstonia spp.* de fırsatçı patojenler olarak ortaya çıkan bu non-fermentatif bakteriler arasındaki yerini almaya başlamıştır. Literatürde ilk bildirilen *Ralstonia* bakteriyemi vakası 1963 yılında endokardit gelişen hasta idi.<sup>1</sup> Ancak o zamanlar etken tanımlanmamış ve dirençli gram negatif bir bakteri (Grup IV d) olarak rapor edilmiş olup, bu izolat daha sonra *Ralstonia pickettii* olarak tanımlanmıştır.<sup>2</sup> 1973 yılında ilk kez izole edildiğinde *Pseudomonas spp.* içerisinde sınıflandırılan *Ralstonia picketti* daha sonra *Burkholderia* ailesi içine alınmış ve 1995'te *Ralstonia* olarak isimlendirilmiştir.<sup>3</sup> Son yıllara kadar sadece *Ralstonia picketti* bu grubun tek patojeni olarak bilinmekte iken yakın zamanda klinik öneminin düşük olduğu düşünülen yeni türler tanımlanmıştır.<sup>4</sup>

Son yıllarda; *Ralstonia pickettii*'nin neden olduğu enfeksiyonlar ve hasta bakımında kullanılan kontamine tıbbi solüsyonların (salin, steril su, dezenfektanlar, enjeksiyonda kullanılan steril ilaç ve diyaliz solüsyonları gibi hasta bakımıyla ilişkili kontamine solüsyonlar) kullanımına bağlı geliştiği kanıtlanmış hastane salgınları bildirilmektedir.<sup>5</sup> Bakterinin, geniş sıcaklık aralığında (15-42°C) hayatta kalabilmesi ve medikal solüsyonların sterilizasyon aşamalarında kullanılan 0.45-0.2 mikron çapındaki porlara sahip filtrelerden geçebilmesi kontaminasyonun daha üretim aşamasında gerçekleştiğini düşündürmektedir.<sup>6</sup> *Ralstonia picketti*, plastik kataterler içerisinde biyofilm oluşturmakta ve bu sayede biyosidal ajanlara karşı daha dirençli hale gelmektedir. Bu durum, *Ralstonia picketti*'yi katater ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarında önemli bir ajan haline getirmektedir.

İmmünsuprese, altta yatan bir hematolojik-onkolojik hastalığı olan ve özellikle venöz katateri bulunan hastalar *Ralstonia picketti* enfeksiyonu açısından risk altındaki gruplardır. *Ralstonia picketti*; osteomyelit, prostetik eklem enfeksiyonu, endokardit, pnömoni, primer peritonit, septik artrit ve menenjit gibi birçok klinik tabloda etken olarak tanımlanmıştır. Literatüre bakıldığında; dünya genelinde *Ralstonia spp.*'nin neden olduğu bakteriyemiden menenjite kadar değişen enfeksiyon olgularının bildirildiği ve bu vakaların çoğunda karaciğer sirozu, miyokard infarktüs, diyabet, KBY gibi altta yatan kolaylaştırıcı bir neden olduğu görülmüştür.

Türkiye'den ise günümüze kadar dört olgu bildirimini bulunmaktadır. Türkiye'den bildirilen olguların ikisinde pnömoni, diğer ikisinde ise bakteriyemi tablosu mevcuttur. Tüm hastaların ortak özelliği altta yatan kronik hastalıklarının bulunması idi.<sup>7,8,9,10</sup> Bizim hastamız da benzer şekilde metastatik over kanseri nedeniyle kemoterapi almakta iken kemoterapiye sekonder KBY gelişmiş ve iki yıldır düzenli olarak haftada iki gün hemodiyaliz almaktaydı. Literatürde bildirilen olgu sayısı az olmakla birlikte özellikle son yıllarda *Ralstonia picketti*'nin neden olduğu enfeksiyonların bildirilmesinde artış görülmektedir. Bu artış; risk altındaki hasta grubunun artışı, yaygın antibiyotik kullanımı veya hastalara uygulanan invaziv girişimlerdeki artışa bağlı gelişmiş olabilir.

*Ralstonia picketti*, enfeksiyonlarında yaşanan en büyük sıkıntılardan birisi de CLSI ve EUCAST tarafından duyarlılık sınır değerlerinin belirlenmemiş olmasıdır. Bu nedenle antibiyotik duyarlılığı değerlendirilememekte ve genellikle ampirik tedavi başlanarak tedaviye yanıt durumuna göre tedavi şekillenmektedir. Antibiyotik duyarlılık testleri, genellikle *Pseudomonas* türlerinde uygulanan kriterlere göre değerlendirilmektedir. Tüm bu nedenlerle literatürde farklı direnç profilleri karşımıza çıkmaktadır. Ancak genel olarak değerlendirildiğinde; *Ralstonia* türleri,  $\beta$ -laktam ve aminoglikozitler dahil olmak üzere çok sayıda farklı antibiyotiğe sıklıkla dirençli olduğundan enfeksiyonların

tedavisi genellikle zordur.<sup>11</sup> Bizim hastamızda imipenem, meropenem, siprofloksasin, piperasilin-tazobaktam ve sefepim duyarlı olarak bulundu. Meropenem tedavisinin 10. gününde gönderilen periferik venöz kan ve kateter kültürlerinde *Ralstonia picketti* üretilmedi.

Yapılan çalışmalar *R. Picketti*'nin klorheksidin dahil olmak üzere farklı hastane dezenfektanlarında uzun süre canlı kalabileceğini göstermiştir. Kahan ve ark. 6 hastada gelişen sepsisin cilt antisepsi için kullanılan ve *R. Picketti* ile kontamine klorheksidinden kaynaklandığını tespit etmişlerdir.<sup>12</sup>

*Ralstonia picketti*, ayrıca laboratuvarlarda analitik süreçte kullanılan solüsyonların kontaminasyonuna bağlı yalancı pozitiflikler ile de ilişkilendirilmiştir.<sup>13</sup> Fakat bizim vaka-mızda hastadan farklı tarihlerde periferik venden ve kateterden alınan farklı kan kültürlerinde *Ralstonia picketti*'nin üremesi ve aynı mikroorganizmanın başka bir hastadan izole edilmemiş olması *Ralstonia picketti*'nin bu hastada etken olduğunu göstermektedir. Laboratuvar kaynaklı bir kontaminant olmadığı saptanmıştır.

Raporladığımız bu olgu ile ilgili temel kısıtlama hastanın tedavi sürecinde kullanılan diyaliz solüsyonları ve diğer hasta bakımıyla ilişkili solüsyonların etken kaynağı açısından incelenememiş olmasıdır. Literatürde yer alan tüm bu olgu raporları *Ralstonia picketti*'nin belki de düşünüldüğünden çok daha yaygın ve invaziv bir patojen olduğunu göstermektedir. Özellikle hastanelerde oldukça sık kullanılan hasta bakımı ilişkili solüsyonları kontamine edebilmesi *Ralstonia picketti*'yi olası bir hastane içi salgın açısından oldukça önemli bir etken haline getirmektedir. Bu nedenle gerek klinik mikrobiyoloji uzmanları gerekse klinisyenler, bakterinin izole edilmesi durumunda yalancı pozitifliğin yanı sıra, hastane içi salgınlara yol açabilecek bir etkenle karşı karşıya olduklarının farkında olmalı, gerekli analiz ve tetkikleri yapmalıdırlar.

#### **Etik Komite Onayı**

Çalışmamız olgu sunumu olduğu için etik kurul onayı gerekmemektedir. Hastaya bilgilendirilmiş gönüllü olur/onam formu imzalatılmıştır.

#### **Çıkar Çatışması**

Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

#### **Yazar Katkıları**

Fikir – ÖA, HY; Denetleme-MK, ÖA; Veri toplanması ve/veya işlemesi- ÖA, HY, M; Yazıyı yazan – ÖA, HY

#### **Hakem Değerlendirmesi**

Dış bağımsız.

#### **Finansal Destek**

Yok

#### Kaynaklar

1. Graber CD, Jervey LP, Ostrander WE, Salley LH, Weaver RE. Endocarditis due to a lant-hanic, unclassified Gram-negative bacterium (group IV d). *Am J Clin Pathol.* 1968 Feb; 49(2):220-3.
2. Dimech WJ, Hellyar AG, Kotiw M, Marcon D, Ellis S, Carson M. Typing of strains from a single-source outbreak of *Pseudomonas pickettii*. *J Clin Microbiol.* 1993 Nov; 31(11):3001-6.
3. Fluit AC, Bayjanov JR, Aguilar MD, et al. Characterization of clinical *Ralstonia* strains and their taxonomic position. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2021;114(10):1721-1733.
4. Ryan MP, Pembroke JT, Adley CC (2011) Differentiating the growing nosocomial infectious threats *Ralstonia pickettii* and *Ralstonia insidiosa*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 30(10):1245–1247
5. Basso M, Venditti C, Raponi G, et al. A case of persistent bacteraemia by *Ralstonia mannitolilytica* and *Ralstonia pickettii* in an intensive care unit. *Infect Drug Resist.* 2019;12:2391-2395. Published 2019 Aug 2.
6. Ryan MP, Pembroke JT, Adley CC (2011) Differentiating the growing nosocomial infectious threats *Ralstonia pickettii* and *Ralstonia insidiosa*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 30(10):1245–1247
7. Adiloğlu AK, Ayata A, Şirin C, Yöndem C, Okutan H (2004) Olgu sunumu: yenidoğan yoğun bakım ünitesinde nozokomiyal *Ralstonia pickettii* enfeksiyonu. *Mikrobiyol Bul* 38(3):257–260
8. Küçükbayrak A, Uğurman F, Dereli N, Çizmeci Z, Günay E (2009) *Ralstonia pickettii*'nin neden olduğu toplum kökenli pnömoni olgusu . *Mikrobiyol Bul* 43(2):331–334
9. Kendirli T, Çiftçi E, İnce E, İncesoy S, Güriz H, Aysev AD, Tutar E, Yavuz G, Doğru U (2004) Pediatrik yoğun bakım ünitesinde solunum bakımı için kullanılan kontamine distile su ile ilişkili *Ralstonia pickettii* salgını. *J Hosp Enfeksiyonu* 56(1):77–78
10. Kismet E, Atay AA, Demirkaya E, Aydın HI, Aydoğan H, Köseoğlu V, Gökçay E (2005) Port-A-Cath's'in çıkarılmasını gerektiren bir pediatrik onkoloji ünitesinde iki vaka *Ralstonia pickettii* bakteremias. *J Pediatr Hematol Oncol* 27(1):37–38
11. Ryan MP, Adley CC. The antibiotic susceptibility of water-based bacteria *Ralstonia pickettii* and *Ralstonia insidiosa*. *J Med Microbiol.* 2013 Jul; 62(Pt 7):1025-1031.
12. Kahan A, Philippon A, Paul G, Weber S, Richard C, Hazebrucq G, Degeorges M (1983) Nosocomial infections by chlorhexidine solution contaminated with *Pseudomonas pickettii* (Biovar VA-I). *J Infect* 7(3):256–263
13. Luk WK. An outbreak of pseudobacteremia caused by *Burkholderia pickettii*: the critical role of an epidemiological link. *J Hosp Infect* 1996;34:59—69

# Management of Traumatic Isolated Unilateral Oculomotor Nerve Palsy in the Emergency Department and Literature Review

Travmatik İzole Tek Taraflı Okülomotor Sinir Felcinin Acil Serviste Yönetimi ve Literatür Taraması

**Volkan Ülker<sup>1</sup>, Sami Olkaç<sup>2</sup>, Gökhan Necip Güner<sup>1</sup>, Yusuf Yürümez<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Clinics of Emergency Medicine, Sakarya University Education and Research Hospital, Sakarya, TURKEY

<sup>2</sup> Department of Emergency Medicine, Faculty of Medicine, University of Sakarya, Sakarya, TURKEY

<sup>3</sup> Department of Disaster Medicine, Bezmialem Foundation University, Institutes of Health Sciences, İstanbul; TURKEY

Yazışma Adresi / Correspondence:

**Volkan Ülker**

Clinics of Emergency Medicine, Sakarya University Education and Research Hospital, Sakarya, TURKEY

T: +90 555 490 53 90

E-mail : volkanulker07@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 22.04.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 17.03.2022

Orcid :

Volkan Ülker <https://orcid.org/0000-0002-6964-693X>

Sami Olkaç <https://orcid.org/0000-0003-3928-6424>

Gökhan Necip Güner <https://orcid.org/0000-0001-5052-9242>

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

( Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(2):340-344 ) DOI: 10.31832/smj.925663

## Abstract

Cranial nerve (CN) lesions are observed due to congenital, infectious, neoplastic formations, migraine and head trauma. Along with the patient's age, clinical findings and neuroradiological imaging studies guide the diagnosis. A 57-year-old female patient was brought to the emergency room (ER) by Emergency Medical Services (EMS) due to a motor vehicle accident. No medical history. She was conscious, cooperative and orientated. Vital findings were normal. She had ptosis in the left eye, loss in the direct light reflex, restricted medial movements and mydriasis were determined. Radiological examination is normal. The patient was hospitalized with the diagnosis of isolated 3rd cranial nerve palsy (OCNP). Isolated OCNP is a rare condition usually secondary to major trauma. In addition to, there may be isolated unilateral OCNP without any evidence of neuroimaging abnormality. Emergency physicians should be vigilant in such cases that should perform detailed neurological examination and clinical follow-up for the patient's complaints.

**Keywords** Emergency Department; Isolated Oculomotor nerve palsy; Mydriasis; Minor Head Trauma

## Öz

Kraniyal sinir lezyonları konjenital olarak, enfeksiyöz nedenler, neoplastik oluşumlar, migren ve kafa travmasına bağlı olarak görülmektedir. Hastanın yaşı ile birlikte klinik bulgular ve nöroradyolojik görüntüleme çalışmaları taniya rehberlik eder. Bu çalışmada, trafik kazası nedeniyle ambulans ile acil servise getirilen 57 yaşında kadın hasta sunuldu. Hastanın bilinci açık, oryante ve koopere olup vitaler stabildi. Hastanın muayenesinde; sol gözde ptozis, direk ışık refleksinde kayıp, medial göz hareketlerinde kısıtlılık ve midriyazis saptandı. Radyolojik görüntülemeler normal olarak değerlendirildi. Hasta izole 3. kraniyal sinir felci tanısıyla izlem amaçlı yatırıldı. İzole 3. kraniyal sinir felci genellikle majör travmaya ikincil nadir bir durumdur. Buna ek olarak, herhangi bir nörogörüntüleme anormalliği kanıtı olmaksızın izole tek taraflı 3. kraniyal sinir felci olabilir. Hastanın şikayetleri ile detaylı nörolojik muayene ve klinik takip yapılması gereken bu tür durumlarda, acil hekimleri yönlendirici muayene bulgularına özen göstermelidir.

**Anahtar Kelimeler**

Acil Servis; İzole Okülomotor sinir felci; Midriyazis; Minör Kafa Travması

## INTRODUCTION

Cranial nerve lesions are observed due to congenital, infectious, neoplastic formations, migraine and trauma; besides they mostly occur due to head trauma. Along with the patient's age, main complaint of administration and clinical findings, neuroradiological imaging studies guides the diagnosis.<sup>1</sup>

Injuries due to head trauma are the result of significant kinetic forces in the brain parenchyma and skull bones. Oculomotor nerve fibers are the leading cranial nerve in these traumas. The trauma needed to damage the oculomotor nerves usually severe and may be accompanied by bacillary skull fracture, orbital injury and intracranial hemorrhage. In these cases, in addition to cranial nerve injury there are coinstantaneous neurological deficits usually seen.<sup>2</sup> However, in rare cases, isolated oculomotor nerve palsy may occur without any other signs of minor head trauma. This frequency has been reported between 0-15% in different studies. Although patients with minor head trauma have few important clinical features, the mechanisms of damage to the nerve and imaging studies are rarely discussed in the literature.<sup>3</sup>

Isolated oculomotor nerve palsy shows different clinical presentations related to the affected muscle in the affected eye, but in complete paralysis, there is ptosis, mydriasis and a downward-looking eye in the physical examination. In the cases of partial paralysis, within the detection of the affected muscle, pathologies in the cavernous sinus, nerve fascicle and subarachnoid space should be reviewed along with pathway that is followed by the nerve.<sup>4</sup> The patient and his family were informed that data from the case would be submitted for publication and gave their consent. This case was written to review diagnostic processes related to isolated 3rd cranial nerve palsy and practical guide to emergency physicians.

## CASE REPORT

A 57-year-old female patient was brought to the emer-

gency room by Emergency Medical Services (EMS) due to a motor vehicle accident. The history of accident was taken from the patient herself. It was seen that the patient couldn't open the left eyelid after trauma. No medical history was taken in her background and family history. The general condition of the patient was good, conscious, cooperative and orientation was complete. Vital findings were measured within normal limits. In the physical examination, there was a scalp incision in the right parietooccipital region extending up to bone that approximately 10 centimeters in long and had a subcutaneous hematoma in the left frontal region with a size of approximately 5x5x0.5 centimeters. There was also no raccoon eye sign, battle's sign, rhinorrhea or otorrhea noted that evidence of bacillary bone fracture. No motor or sensory deficits were detected in the neurological examination. However, ptosis in the left eye, loss in the direct light reflex, restricted medial movements of the eye and mydriasis were determined. The pupil was dilated (6 millimeters) and non-reactive to light (Figure 1).



Figure 1. Ptosis (1a), mydriasis (1b) of left eye and Restricted movements of left eye (1c, d)

No pathology was detected in the right eye examination. According to these physical examination findings, we reviewed Brain Computed Tomography (CT) (Figure 2) and contrast enhanced Magnetic Resonance Imaging (MRI) scans (Figure 3) to eliminate any possible bleeding or fra-

cture. They were reported normally. Blood samples taken from the patient was within normal limits. The patient was consulted to eye, neurology and neurosurgery clinics. She was hospitalized with the diagnosis of isolated 3rd cranial nerve palsy. After 2 months, the symptoms improved minimally and continued to observation.

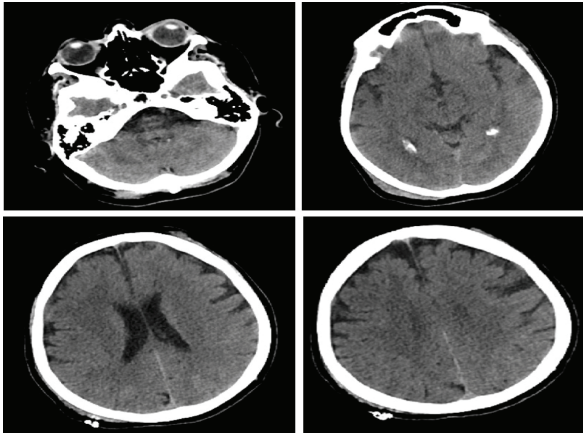


Figure 2. CT scan of the patient (Reported normally by radiologist)

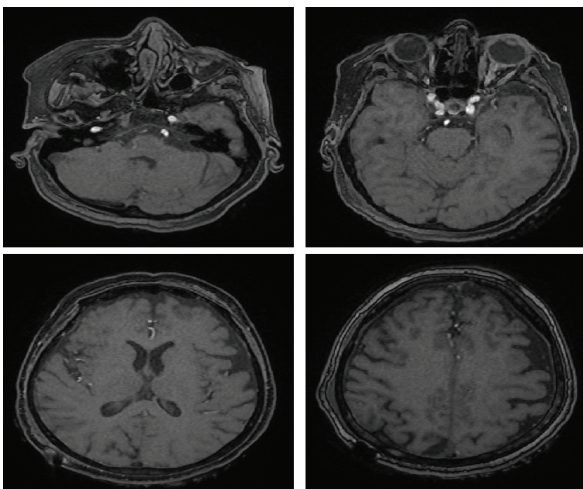


Figure 3. MRI scans of the patient (Reported normally by radiologist)

### DISCUSSION

The oculomotor nerve nucleus is in the mesencephalon. Somatic and visceral branches of the nerve innervate the elevator palpebrae superioris muscle that lifts the upper eyelid and four of the six muscles (m. rectus internus, su-

perior, inferior and obliquus inferior) that movement of the eyeball. Thus, it provides the eyeball's inward, upward, downward and upward-outward movements. The parasympathetic fibers it carries make the efferent path of the pupillary reflex and narrows the pupil against light (myosis). Oculomotor nerve palsy can occur due to cerebrovascular diseases, inflammation, tumor and severe head trauma. The incidence of isolated unilateral third nerve palsy was reported to be 0-15%. Oculomotor nerve palsy can be classified in different ranges like, it may be congenital or acquired, complete or partial, accompanying pupil or containing pupil, isolated or more extensive signs of neurological involvement.<sup>3</sup>

Many mechanisms are reviewed in the literature regarding the pathophysiology of unilateral oculomotor nerve palsy.<sup>5</sup> The possible mechanism of oculomotor nerve palsy due to head injury is nerve avulsion or focal compression in the posterior petroclinoid ligaments where the nerve is stretched due to the downward displacement of the brain stem during collision. These conditions cause nerve edema with or without intraneural hemorrhage and result in traumatic axonal injury. This hypothesis has been used in the isolated cases of nerve damage for the development of new evaluation protocols.<sup>6</sup> Studies with gradient echo images, gadolinium T1 and T3 MRI have reviewed to define intraneural microhemorrhages and traumatic oculomotor nerve palsy and facial nerve lesion Ksiazek et al. stated that the primary part of nerve fascicles innervated the m. rectus inferior, m. rectus medialis and pupillary fibers. Castro et al. reported that inferior oblique, superior rectus, medial rectus, elevator palpebrae, inferior rectus and pupillary fibers were stimulated by lateral to medial alignment of the oculomotor nerve fibers within this order in the midbrain Saeki et al. reported that the oculomotor nerve fascicles lined from the rostral to caudal order of the brain, innervate the muscle fibers that provide pupillary fibers, extraocular movement and eyelid lift within this order respectively.<sup>4</sup> These models are based on the neuroophthalmological disorders and images of the specified cases. However, the

clinical findings observed in our patient could not be fully explained with these models.

Unilateral oculomotor nerve palsy is manifested as pupil enlargement (mydriasis), limitation of movement in the eye and ptosis. In our cases we observed these clinical findings. Paralysis that protects the pupil is usually seen in ischemic lesions. Traumatic oculomotor nerve palsy mostly occurs as a result of skull or cervical spine fractures and intracranial injuries. When faced with such a case, all other injuries should be evaluated by comprehensive clinical/neurological examination followed by emergency imaging (CT, MRI).<sup>6</sup> A similar approach was shown in our case and no pathology was detected in imaging tests. In our case, we made the diagnosis with the clinical signs and symptoms of the patient.

In the treatment of the patient 6-week corticosteroid treatment can be given. This is considered as useful for cellular edema described in histopathological examinations. 6-12 months are given for spontaneous recovery before surgical intervention is considered. During this observation period, temporary treatment options of diplopia such as using eye pads, wearing prism lenses or injecting botulinum toxin into the lateral rectus muscle may be tried in some patients. Strabismus surgery is recommended when there is not enough recovery.<sup>2</sup>

Traumatic oculomotor nerve palsy prognosis is unpredictable, a slow process and a long follow-up is required, and full recovery is rare.<sup>2,3</sup> The absence of any lesion on CT imaging during the initial admission is considered to as a good prognosis and a high recovery rate is expected. A similar case was reported by Chen et al. the patient was discharged from the emergency room with a follow-up suggestion. After 4 months, the oculomotor nerve partially healed.<sup>6</sup> In another reported case, Erenler et al. hospitalized the patient for follow-up and the patient was discharged with minimal recovery and followed up closely.<sup>3</sup> In our case, the patient was treated with corticosteroid for 3

days in the neurosurgical service. She was discharged after being taken under control of the outpatient clinic. After 2 months, the symptoms improved minimally and continued to observation.

### CONCLUSION

Isolated unilateral oculomotor nerve palsy is a rare condition usually secondary to major trauma. In addition to, there may be isolated unilateral oculomotor nerve palsy without any evidence of neuroimaging abnormality.<sup>7</sup> Emergency physicians should be vigilant in such cases that should perform detailed neurological examination and clinical follow-up for the patient's complaints.



#### References

1. Lee SH, Lee SS, Park KY, Han SH. Isolated oculomotor nerve palsy: diagnostic approach using the degree of external and internal dysfunction. *Clin Neurol Neurosurg.* 2002 May;104(2):136-41.
2. Kim E, Chang H. Isolated oculomotor nerve palsy following minor head trauma: Case illustration and literature review. *J Korean Neurosurg Soc.* 2013 Nov; 54(5): 434–436.
3. Erenler AK, Yalçın A, Baydın A. Isolated unilateral oculomotor nerve palsy due to head trauma. *Asian J Neurosurg.* 2015 Jul-Sep; 10(3): 265–267.
4. Bruce BB1, Biousse V, Newman NJ. Third nerve palsies. *Semin Neurol.* 2007 Jul;27(3):257-68.
5. Najafi MR, Mehrbod N. Isolated third nerve palsy from mild closed head trauma. *Arch Iran Med* 2012;15:583-4.
6. Mishra A, Aggarwal S, Vichare N, Singh A. Isolated unilateral oculomotor nerve palsy following a mild head injury. *Med J Armed Forces India.* 2015 Dec; 71(Suppl 2): S620–S623.
7. Lin C, Dong Y, Lv L, Yu M, Hou L. Clinical features and functional recovery of traumatic isolated oculomotor nerve palsy in mild head injury with sphenoid fracture. *J Neurosurg.* 2013 Feb;118(2):364-9.

# Manuscript name: How We Treated a Kidney Transplant Recipient Who Was Receiving Sirolimus During the SARS-CoV-2 Pandemic? *Primum Non Nocere.*

SARS-CoV-2 Salgını Sırasında Sirolimus Alan Böbrek Nakli Alıcısını Nasıl Tedavi Ettik? İlk Önce Zarar Verme

Hamad Dheir<sup>1</sup>, Savas Sipahi<sup>1</sup>, Yasemin Gunduz<sup>2</sup>, Didar Senocak<sup>3</sup>,  
Ahmed Bilal Genc<sup>3</sup>, Oguz Karabay<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Sakarya University Faculty of medicine, Division of Nephrology

<sup>2</sup> Sakarya University Faculty of medicine, Department of Radiology

<sup>3</sup> Sakarya University Faculty of medicine, Department of Internal Medicine

<sup>4</sup> Sakarya University Faculty of medicine, Department of Infectious Diseases and Microbiology

Yazışma Adresi / Correspondence:

**Hamad Dheir**

Adnan Menderes Cad. Sağlık Sok. No. 1, Adapazarı, Sakarya, Turkey

T: +90 532 529 33 90 E-mail : hamaddheir@sakarya.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 20.08.2020 Kabul Tarihi / Accepte: 30.05.2022

Orcid :

Hamad Dheir <https://orcid.org/0000-0002-3569-6269>

Savas Sipahi <https://orcid.org/0000-0001-6829-121X>

Yasemin Gunduz <https://orcid.org/0000-0002-8373-4792>

Didar Senocak <https://orcid.org/0000-0001-9840-9004>

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

Oguz Karabay <https://orcid.org/0000-0003-1514-1685>

( Sakarya Tıp Dergisi / *Sakarya Med J* 2022, 12(2):345-348 ) DOI: 10.31832/smj.783277

## Abstract

The new Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) epidemic continues to affect the world. It is emphasized that COVID-19 is more severe in patients with solid organ transplantation, and the risk of mortality may be higher than in the normal population. Herein, with the first time, we described a COVID-19 pneumoniae kidney recipient case treated with sirolimus. A 49-year-old male patient had kidney transplantation 13 years ago. He was used prednisolone and sirolimus. His main complaints were fever (38.3°C) and weakness. Atypical pneumoniae was diagnosed with thorax computed tomography. The respiratory specimen of the patient was positive with COVID-19 by PCR test. Sirolimus was stopped due to the immunosuppressive effect, and the treatment switched to low dose everolimus. Also, hydroxychloroquine, oseltamivir and azithromycin triple therapy was started for five days. The patient was discharged with healing on the seventh day.

Keywords COVID-19; Kidney transplantation; Sirolimus

## Öz

Yeni Koronavirüs SARS-CoV-2 (COVID-19) salgını dünyayı etkilemeye devam etmektedir. Organ nakli yapılan hastalarda COVID-19'un daha şiddetli olduğu ve ölüm riskinin normal popülasyona göre daha yüksek olabileceği vurgulanmaktadır. Burada ilk kez; sirolimus ile tedavi edilen COVID-19 pnömonisi geçiren böbrek nakilli bir hastayı sunmayı amaçladık. On üç yıl önce böbrek nakli olan 49 yaşında erkek hasta 38.3°C ateş ve halsizlik şikayeti ile başvurdu. İmmünesupresif ilaç olarak prednisolon ve sirolimus kullanmakta olan hastanın toraks tomografisinde atipik pnömoni tanısı koyulup COVID-19 PCR testi pozitif saptandı. İmmünesupretif etki nedeniyle sirolimus kesilerek everolimus tedavisine geçildi. Ayrıca hidroklorokin, oseltamivir ve azitromisin üçlü tedavisine beş gün süreyle başlandı. Hasta yedinci günde iyileşerek taburcu edildi.

Anahtar Kelimeler COVID-19; Böbrek transplantasyonu; Sirolimus

## INTRODUCTION

The new Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) epidemic that started in China-Yuhan since December 2019 continues to affect the world.<sup>1</sup> The number of people affected by COVID-19 in the world has exceeded 9 million people. With age, the risk of mortality was higher in patients with the comorbid disease, especially diabetes mellitus and hypertension.<sup>2</sup> There is no clear guidance on immunosuppressive management of kidney transplant patients with COVID-19 positive pneumoniae.<sup>3</sup> Presentations of patients with COVID-19 pneumoniae in case reports, as in the healthy population, have been recommended to continue steroid maintenance therapy, withdrawn or reduce mycophenolate mofetil (MMF) and calcineurin inhibitors (CNI).<sup>4,5</sup> In many solid organ transplant patients, it has been reported that non-infectious pneumonitis due to the use of mammalian target of rapamycin inhibitors (mTORi) - especially more sirolimus - has developed, and a significant improvement in pneumoniae findings has been noted with discontinuation of the drug.<sup>6,7</sup> It is very difficult to distinguish since both sirolimus and COVID-19 associated pneumoniae make infiltration and ground glass appearance in the interstitium. To our knowledge, there is no information about this condition that has not been published in the literature yet. First time with this case, we aimed to present a COVID-19 pneumoniae in a kidney transplant recipient who treated with sirolimus.

## CASE REPORT

49-year-old male patient had a kidney transplant 13 years ago from his 66-year old mother. Before transplantation, he was on chronic hemodialysis program 3 days/week for 2 years due to chronic pyelonephritis. Firstly; informed consent form was signed from the patient. His main complaint was; fever (38.3°C) and weakness. He did not have clear respiratory symptoms such as dry cough, shortness of breath or acute gastroenteritis. The nasopharyngeal COVID-19 PCR swab was positive. For PCR test; after the acceptance of the samples in the microbiology laboratory, the samples were taken to the level 3 biosafety negative

pressure room. RNA isolation from nasopharyngeal swab sample was performed with the EZ1 (Qiagen, Germany) device. Elution of 60 µl of 400 µl sample was taken and used as a template in RT-PCR reaction. At the end of the reaction, Cycle Threshold (CT) values were used as an approximate indicator of the number of copies of the SARS-CoV-2 RNA. A CT value of less than 45 was interpreted as positive for the SARS-CoV-2 RNA. As vital signs; blood pressure 114/80 mmHg, cardiac pulse: 75/min, respiratory rate: 22/min, oxygen saturation 95% detected in the air room. As a result of thoracic computed tomography (CT), the patient was admitted to the hospital because of the bilateral, frosted glass image that spread from the periphery to the center (Figure-1).

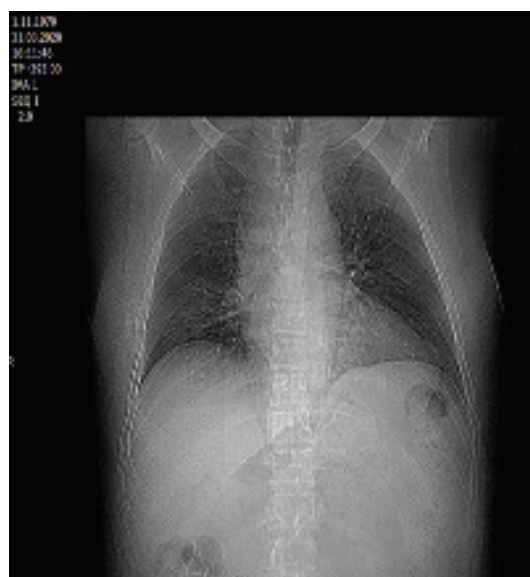


Figure 1: Telecardiogram image of the patient

The patient who was using prednisolone 5 mg and 1mg sirolimus maintenance therapy switched to low dose everolimus 2x0.25 mg/day in order not to confuse sirolimus-associated non-infectious pneumonitis. In terms of basal graft function, serum creatinine level was 2.6 mg/dl. hydroxychloroquine, oseltamivir and azithromycin triple therapy was given for five days according to estimated glomerular filtration rate (e-GFR). The patient's oxygen requirement from 2 liters lasted 2 days from hospitalization.

on. Then, oxygen saturations started to be around 97% in the air room. The vital findings and laboratory parameters observed in the daily follow-up of the patient are shown (Table-1). The patient was discharged on the seventh day with healing.

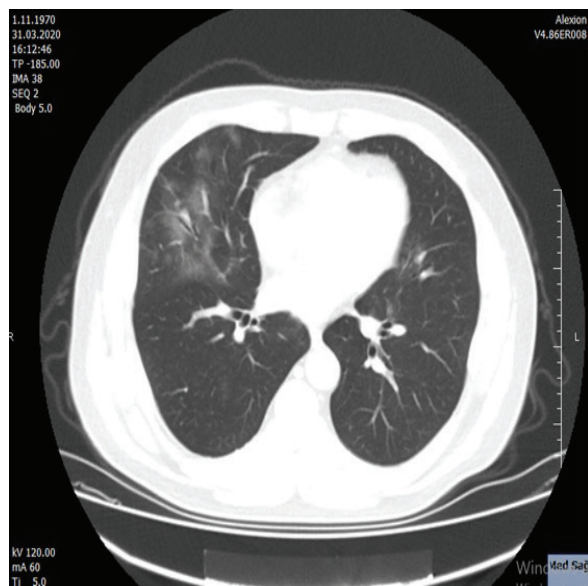


Figure 2: Thorax CT image at the first presentation of the patient

Table-1: Laboratuar parameters of patient's follow up			
Parameter	Day 0	Day 3	Day 7
Blood Pressure (mmhg)	115/75	120/77	125/75
Heart Rate (number/minute)	77	82	78
Oxygen saturation in air room	95	97	97
Fever (C0)	38,3	36,7	36,1
ProtrombinTime	20,5	22,5	23,7
D-Dimer (ug/FEU/ml)	403	456	336
Ferritin (mg/l)	281	181	197
C-Reactive Protein (mg/dl)	20	13	3
Procalcitonin (ng/ml)	0,12	0,11	0,10
WBC(K/ul)	3,86	3,76	5,75
Hemoglobin (g/dl)	12	11,3	11,9
Lymphocyte/Neutrophil ratio	1,03/2,42	1,08/2,3	1,45/3,86
Platelet (K/ul)	117	134	285
Serum Creatinine (mg/dl)	2,66	2,67	2,72
AST /ALT(U/L)	22/15	12/13	17/19
WBC: Wight blood count, AST: Aspartaminotransferaz, ALT: AlaninAm-inotransferaz			

## DISCUSSION

In literature, there is still no evidence-based information on how to monitorize patients with COVID-19 positive kidney transplants and reduce or discontinue immunosuppressive drug doses.<sup>4,5</sup> The patient was using steroids and sirolimus due to various side effects of MMF and CNI in the early posttransplant period. Therefore, sirolimus switched to low-dose everolimus as sirolimus related interstitial pneumoniae was emphasized in many publications, whereas fewer cases were reported in kidney transplant patients receiving everolimus. In a retrospective study; sirolimus induced pneumonitis was detected in 16.7% of kidney transplant patients. The most frequent symptom was fever, which seen in 9 (75%) patients, followed by dyspnea and cough.<sup>8</sup> Because of pandemic conditions in our country, both sirolimus and COVID-19 related atypical pneumonitis findings can be seen similar; the patient was evaluated as COVID-19 pneumonitis and treated by triple antivirals for five days.<sup>9</sup> However, drug-induced non-infectious pneumonitis improved symptoms after withdrawal of the sirolimus, and as bronchoscopy is a very invasive procedure for screening of atypical infection and COVID-19 transmission risk is very high, we did not apply bronchoalveolar lavage (BAL). Our patient had a 13-year kidney transplant and had hypertension and chronic allograft nephropathy. Due to these comorbid conditions, daily 5 mg maintenance steroid and low dose everolimus protocol were adopted. He was discharged on the seventh day of hospitalization without any acute graft dysfunction or respiratory failure. In summary, in the management of COVID-19 pneumoniae developing in kidney transplant patient who use mTORi, we suggest along with the discontinuation of the sirolimus, if appropriate, maintenance steroid, low-dose CNI or low-dose everolimus treatment protocol may be appropriate. We think that this approach may has to confirm with randomized and controlled trials.

#### References

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497–506.
2. Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062.
3. Gandolfini I, Delsante M, Fiaccadori E, Zaza G, Manenti L, Degli Antoni A, et al. COVID-19 in Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplantation* 2020 Jul;20(7):1941-1943.
4. Zhang H, Chen Y, Yuan Q, Xia Q-X, Zeng X-P, Peng J-T, et al. Identification of Kidney Transplant Recipients with Coronavirus Disease 2019 *EurUrol* 2020 Jun;77(6):742-747.
5. Guillen E, Pineiro GJ, Revuelta I, Rodriguez D, Bodro M, Moreno A, et al. Case report of COVID-19 in a kidney transplant recipient: Does immunosuppression alter the clinical presentation? *Am J Transplantation* 2020 Jul;20(7):1875-1878.
6. Weiner SM, Sellin L, Vonend O, Schenker P, Buchner NJ, Flecken M, et al. Pneumonitis associated with sirolimus: clinical characteristics, risk factors and outcome--a single-centre experience and review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3631–7.
7. Almeida F, Amorim S, Sarmento A, Santos L. Life -threatening everolimus-associated pneumonitis: A case report and a review of the literature. *Transplant Proc* 2018 Apr;50(3):933-938.
8. Lee HS, Huh KH, Kim YS, Kim MS, Kim HJ, Kim SI, et al. Sirolimus-induced pneumonitis after renal transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc* 2012;44:161–3.
9. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). *StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing* 2020.

# Primer İmmün Yetmezlik Hastalıklarında Cilt Bulguları

## Skin Manifestations in Primary Immunodeficiency Diseases

### Öner Özdemir

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Sakarya, Türkiye.

Yazışma Adresi / Correspondence:

### Öner Özdemir

Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bölümü, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Adnan Menderes Cad., Sağlık Sok. No: 195 Adapazarı, Sakarya, Türkiye

T: +90 264 444 54 00 E-mail: ozdemir\_oner@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 19.11.2021 Kabul Tarihi / Accepted : 06.03.2022

Orcid:

Öner Özdemir <https://orcid.org/0000-0002-5338-9561>

( Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(2):349-354 ) DOI: 10.31832/smj.1025702

#### Öz

Primer immün yetmezlik hastalık tipleri günümüzde bilindiği gibi 450 hastalığı geçmiş bulunmaktadır. Farkındalığın artması ve tanı yöntemlerinin gelişmesi ile nadir olarak görülmekten çıkmışlar ve sık görülen hastalıklar haline gelmeye başlamışlardır. Bu hastalıklara cilt bulguları açısından yaklaşmak ve tanımak bu derlemenin asıl amacıdır. Primer immün yetmezlik hastalıklarının 10 uyarıcı işaretlerinden ikisi cilt bulgularından olmakla beraber sadece (bakteriyel ya da fungal) enfeksiyöz cilt bulgularını düşündürmektedir. Bunlardan ilki tekrarlayan derin cilt apseleri ve diğeri cilt üzerindeki persistan mantar enfeksiyonu (tinea / dermatofitoz) olmasıdır. Cilt bulgularının sık olarak primer immün yetmezlik hastalıklarında görüldüğü bilinmelidir. En sık enfeksiyonlara (bakteriyel) ait cilt bulguları görünmesine rağmen, onu enfeksiyöz olmayan (non-enfeksiyöz) tipte immüno-alerjik bulgu olarak egzama (atopik dermatit) izler. İmmüno-alerjik olmayan bulgulardan bazıları ise epidermal displazi, telanjiektazi vb. belirtilerdir. Bu deri belirtileri, bazen primer immün yetmezlik hastalığının ilk geliş bulgularından biri olabilir. Her zaman bu bulgular çok özgün de olmayabilir.

#### Anahtar kelimeler

deri; immünyetmezlik; eritrodermi; granülom.

#### Abstract

Primary immunodeficiency diseases, as it is known today, have exceeded 450 diseases. With the increase in awareness and the development of diagnostic methods, they have ceased to be seen as rare and have begun to become common diseases. The main purpose of this review is to approach and recognize these diseases in terms of skin findings. Although 2/10 warning signs of these diseases are skin findings, they suggest only (bacterial/fungal) infectious skin findings. The first is recurrent deep skin abscesses and the other is persistent fungal infection on the skin (tinea/dermatophytosis). It should be known that skin findings are frequently seen in these diseases. Although signs of infections (bacterial) are the most common, it is followed by eczema as a non-infectious immuno-allergic finding. Non-immuno-allergic findings are like epidermal dysplasia, telangiectasia etc. These manifestations may sometimes be the first sign of presentations of primary immunodeficiency diseases, but they may not always be very specific as well.

#### Keywords

Skin; immunodeficiency; erythroderma; granuloma.

## GİRİŞ

Bu makalede cilt / deri bulgularının primer immün yetmezlik (PİY) hastalıkları tanısına açılan bir araç veya kapı olup olmayacağı tartışılacaktır. Daha sonra, PİY'de cilt bulgularının sıklığından ve bu bulguların özellikleri / tiplerinden (enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan, vd.) bahsettikten sonra, 2019 IUIS (International Union of Immunological Societies: uluslararası immünoloji dernekleri birliği) sınıflamasına göre<sup>1</sup>, 10 ana PİY hastalığı grubunda sık görülen cilt bulgularına örnekler verilecektir. Akılda kalması gereken mesajlar verildikten sonra bu derleme makalesi bitirilecektir.

Primer immün yetmezlik hastalık tipleri günümüzde bilindiği gibi 450 hastalığı geçmiş bulunmaktadır. Her geçen gün yenileri tanımlanmaya devam etmektedir. Bu hastalıklara son sınıflamadan sonra insan immünesinin (bağışıklığının) doğuştan kusurları (human inborn errors of innate immunity) da denilmektedir. Sıklığı ise 1:1.200 civarındadır.<sup>1-3</sup> Farkındalığın artması ve tanı yöntemlerinin gelişmesi ile nadir olarak görülmekten çıkmışlar ve sık görülen hastalıklar haline gelmeye başlamışlardır.<sup>1,2</sup> Bu hastalıklara cilt bulguları açısından yaklaşmak ve tanımak bu derlemenin asıl konusudur.

Primer immün yetmezliğin 10 uyarıcı işaretlerinden ikisi cilt bulgularından olmakla beraber sadece (bakteriyel ya da fungal) enfeksiyöz cilt bulgularını içermektedir. Bunlardan ilki tekrarlayan derin cilt apseleri ve diğeri cilt üzerindeki persistan mantar enfeksiyonu (tinea /dermatofitoz) olmasıdır.<sup>4</sup>

### Primer immün yetmezlik hastalıklarında cilt bulgularının sıklığı

Aslında karşımıza cilt döküntüleri ile gelen hastalar içinde PİY hastalığı saptanma olasılığı çok düşüktür. Ceyhan ve ark. nın 423 cilt döküntüsü olan çocukta yaptığı klinik bir çalışmada bu oran %1,7'dir.<sup>5</sup>

Aşağıda bahsedilecek değişik ülkelerden bildirilen 5

araştırma makalesinde PİY hastalıklarında cilt bulgularının sıklığı ve en son IUIS sınıflamasındaki ana grup ve grup içi alt hastalık tiplerine göre, dağılımı ortaya konulmuştur.

Lopez-Quintero ve ark. tarafından Kolombiya'dan bildirilen bir çalışmada deri bulguları %56,6 oranında saptanmıştır. Enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz bulgular aynı oranda saptandı. Deri enfeksiyonlarında pyodermi ön sırada olup, deride yüzeysel mikozlar ve molluskum kontajiosum gibi viral sığiller onu izlemekteydi. Yine cilt bulgularının ana PİY gruplarına göre dağılımları da verilmiştir.<sup>6</sup>

Moin ve ark. tarafından İran'dan bildirilen bir çalışmada cilt bulgularının sıklığı %47,1 idi. Bu bulguların hastalığın ilk belirtisi olarak karşımıza çıkma ihtimali ise, %31,8 idi. Yine bulguların ana gruplara göre oransal dağılımı da verilmiştir.<sup>7</sup>

Elfaituri ve ark. tarafından Libyalı çocuklarda yapılan bir çalışmada, bulguların sıklığı %87 idi. Bu bulguların hastalığın ilk belirtisi olarak karşımıza çıkma ihtimali ise, %47 oranında idi. Cilt enfeksiyonu vakaların %80'inde görülmüş ve onu %12 sıklıkla egzamatöz dermatit izlemiştir. Yine cilt bulgularının ana gruplara göre dağılımları da verilmiştir.<sup>8</sup>

Al-Herz ve ark. tarafından Kuveytli çocuklarda yapılan çalışmada bulguların sıklığı %48 idi. Cilt enfeksiyonları %30 ve egzama %19 oranında idi. Gruplara göre, bu iki bulgunun sıklığı %26'dan %86'ya kadar değişmekteydi. Bu bulguların hastalığın ilk belirtisi olarak karşımıza çıkma ihtimali ise, sırasıyla %19 ve %17 idi.<sup>9</sup>

Dhouib ve ark. nın Tunuslu çocuklarda gerçekleştirdiği araştırmada bu oran %56,5 idi. Cilt enfeksiyonları saptanma oranı %36,5 ve egzamanın görülme oranı ise %32 idi. Yine bulguların PİY sınıflaması ana gruplarına göre dağılımları da verilmiştir.<sup>10</sup>

Berron-Ruiz ve ark. tarafından Meksikalı 90 hastada yapılan çalışmada %69 oranında deri enfeksiyonları saptanmıştır.<sup>11</sup>

Sonuç olarak, değişik araştırmalarda PİY' de cilt bulgularının sıklığı %48-87 oranında değişmektedir. Hastalığın ilk bulgusu olarak karşımıza çıkma oranı ise %32-47 arasında bulunmuştur.<sup>6-11</sup>

### **Primer immün yetmezlik hastalıklarında cilt bulgularının tipleri**

İki büyük ana gruba ayrılabiliriz.<sup>12</sup>

#### **1- Enfeksiyöz**

Bakteriyel, fungal ve viral etkenlere bağlı.

#### **2- Enfeksiyöz olmayan (non-enfeksiyöz)**

İki alt tipe immüno-alerjik olanlar ve olmayanlar şeklinde ayrılabilir.

2a- İmmüno-alerjik olanlar: Egzama, ürtiker, neonatal eritem+alopesi, hipopigmentasyon, alopesi, vaskülitik döküntü, vb.

2b- İmmüno-alerjik olmayan diğerleri: Granülom, epidermal displazi, telenjektazi, Kaposi sarkomu, vb.

### **Primer immün yetmezlik hastalık gruplarına göre deri bulgu örnekleri**

Burada 2019 IUIS en son sınıflamasına göre, 10 gruptaki alt tiplerde sık görülen deri bulgularına örnekler verilektir.

#### **I- Kombine immün yetmezlikler**

Bu grupta en iyi bilinen bulgu ve Omenn sendromu olarak da adlandırılan neonatal eritrodermi'nin görüldüğü tablodur.<sup>9</sup> Çoğu olguda otozomal resesif geçen hipomorfik mutasyonlara bağlı RAG1/2, Artemis, IL-7Ra, ADA, DNA ligaz IV (LIG4) ve  $\gamma$ -zincir defektine bağlı meydana gelir. Sıklıkla alopesi ile beraberdir. Serum IgE düzeyleri artmışken diğer serum immünglobülinleri B hücre

düşüklüğüne bağlı azalmıştır. Deskuamasyon, eozinofili, adenopati ve hepatosplenomegali tabloya eşlik edebilir.<sup>13</sup> Hipomorfik Artemis mutasyonlarında olduğu gibi eritrodermi bazen eksfoliyatif tipte de olabilir.<sup>14</sup>

Yine bu gruptaki hastalarda uzun süreli ve tedaviye dirençli ağız içinde monilyazis (kandidiyazis) sıkça görülür.<sup>10</sup> Kutanoz granülom da görülen diğer bulgulardandır. RAG1 geni mutasyonu ve TAP1 eksikliğine bağlı oluşan granülomlar buna örnek verilebilir.<sup>15,16</sup> Monilyazis ve granülomlar yalnız bu gruba özgün olmayıp diğer gruplarda da görülebilir. Yine DOCK8 eksikliğine bağlı şiddetli egzama tabloları ve bu zeminde gelişen bakteriyel (stafilokok) -mantar (tinea) -viral (molluskum kontajiosum ve Herpes) enfeksiyonlar da görülebilir.<sup>17</sup>

#### **II- Sendromik kombine immün yetmezlikler**

Hipoplastik saç ve konik dişlerle dikkati çeken anhidrotik ektodermal displazi bu gruba giren hastalıklardandır.<sup>18</sup> Fosfoglukomutaz (PGM3) eksikliğine bağlı otozomal resesif (AR) ve otozomal dominant (AD) hiper IgE sendromları bu gruptandır.<sup>19</sup> Hiper IgE, AD geçen, kaba yüz görünümü dışında yenidoğan döneminden itibaren kronik egzamatöz dermatit ile dikkati çeker. Egzamalar kıvrım yerlerinde daha belirgin olup, genelde stafilokok ile süperenfekte olup follikülitlere yol açar. Yine hiper IgE sendromunda, mükokutanöz kandidiyazise bağlı onikodistrofi ve paronişi sık görülür. Ağız köşelerinde anguler keliitis de görülebilir. Bu tür hiper IgE sendromlu yenidoğanlarda şiddetli egzamatöz döküntü dışında yüzde neonatal püstüler erupsiyon da görülebilir. Kronik egzama zemininde impetigo, tinea corporis ve rekürrent herpes simpleks süperenfeksiyonları cilt bulgusu olarak sık rastlanır.<sup>8,9,20,21</sup>

Netherton sendromunda da egzama ve iktiyotik lezyonlar mevcuttur.<sup>22</sup> Wiskott-Aldrich sendromunda da şiddetli egzama ve stafilokok enfeksiyonları dikkati çeker (resim 1, kullanım izni alınmıştır).<sup>21</sup> Ataksi-telenjektazi ve Bloom sendromları da bu grubun alt tipleridir.<sup>8</sup> Bu her iki hastalıkta bulbar konjonktiva dışında kulak cildi gibi cildin



değişik yerlerinde de telenjektazi görülür (resim 2, kullanımı izni alınmıştır). Yine telenjektazi dışında, kafeola lekeleri, vitiligo, seboreik ve atopik dermatit bulguları olabilir. Ayrıca Bloom sendromunda, fotosensitiviteye bağlı lezyonlar da görülür.<sup>23</sup>



Resim 1. Wiskott- Aldrich sendromlu bir hastamızda cilt döküntüleri



Resim 2. Ataksi- Telenjektazili hastamızın bulber konjonktivada telenjektazisi

### III- Ağırıklı antikor eksikliği

Hiper IgM sendromlu hastada yaygın cilt şişikleri dışında, sarkoid-benzeri granülomlar olabilir. Bu grupta rastlanan diğer cilt lezyonları elastosis, pyoderma gangrenosum, polimorfik ışık erupsiyonu ve alopesi areata'dır.<sup>24</sup>

### IV- İmmün disregülasyon bozuklukları

Chediak-Higashi ve Hermansky-Pudlak sendromlu vakalarda okülökütanöz albinizm (saç, deri ve gözün azalmış pigmentasyonu ve açık renkli olması) ile karakterizedir. Griscelli sendromlu hastalarda saç rengi gümüş grimsidir.<sup>25-27</sup> Otoimmün poliendokrinopati sendrom (APS-1)'lu hastalarda kandidiyazise bağlı tırnak distrofileri, alopesi ve vitiligo gibi lezyonlar dikkati çekmektedir.<sup>28</sup> CARMIL2-ilişkili immünyetmezlikte aktinik prurigo benzeri fotodermatit dikkati çeker.<sup>29</sup>

### V- Fagositer sistem bozuklukları

Nötropenik hastalarda ektima gangrenosum gibi ağır cilt

lezyonları görünür.<sup>8,30</sup> Kronik granümatöz hastalıkta perianal abse, fistül, skrofuloderma ile birlikte aksiller lenfadenit, diskoid lupus, fotosensitivite, cilt granüloması ve ağır tinea corporis benzeri lezyonlar görülebilir.<sup>8,9,31</sup> Lökosit adhezyon defekti -1 tip hastalarında ciltte Serratia vb. bakterilerle püsyüz abse oluşumu sıklıkla görülür.<sup>14,32</sup> GATA-2 eksikliği olan hastalarda da eritema nodosum benzeri pannikülit gibi lezyonlar görülebilir.<sup>33</sup> Cathepsin C mutasyonuna bağlı Papillon-Lefevre sendromlu hastalarda palmo-plantar keratoz dikkat çekicidir.<sup>34</sup>

### VI- Doğal ve içsel immünite bozuklukları

Epidermodisplazis verrusiformis (Lewandowsky Lutz sendromu) nadir görülen, AR bir hastalık olup, Human Papillomavirüs enfeksiyonuna duyarlılık artmıştır. Tipik bulgular olarak pitriyazis versikolora benzer maküller, düz siğil benzeri ve psöriaziform papüller ve seboreik keratoza benzeyen pigmente keratotik lezyonlar bulunur. Güneş gören bölgelerde kütanöz maligniteler gelişebilmektedir.<sup>35</sup> WHIM sendromu perianal kondiloma ve vücuda dağılmış verrüköz papüller dikkati çeker.<sup>33,36</sup> Kronik mukokutanöz kandidiyazis hastalarında, vitiligo, alopesi ve yine ciltte dermafitoz ve tırnak distrofileri görülür.<sup>28,33,37</sup>

### VII. Otoinflamatuvar bozukluklar

PLAID (PLCG2-ilişkili antikor eksikliği ve immün disregülasyon) sendromunda soğuk ürtiker dışında yaygın kütanöz granülom gibi lezyonlar görülür.<sup>33,38</sup> Adenozin deaminaz (ADA)2 eksikliğinde damar tutulumuna bağlı livedo racemosa gibi basit döküntü dışında daha ciddi vaskülitik döküntüler meydana gelebilir.<sup>39</sup>

### VIII. Kompleman eksiklikleri

Mükokutanöz vaskülit yanında erken yolak komponentlerinin eksikliği sonucu gelişen SLE hastalığı nedeniyle bu hastalığa özgün yüzde malar rash bu vakalarda görülebilir.<sup>14,40</sup>

### IX. Kemik iliği yetmezliği bozuklukları

Bu gruba örnek olan diskeratozis konjenita oral lökoplaki,

tırnak distrofisi ve retiküler cilt pigmentasyonu triadı ile bilinir.<sup>28,41</sup>

#### **IX. Primer immünyetmezlik hastalık fenokopileri**

Anti-interferon gamma otoantikoruna bağlı erişkin yaşta ortaya çıkan immünyetmezlik olarak bilinen klinik tabloda vücutta yaygın generalize püstüler erupsiyon, Sweet sendromunda olduğu tarzda omuz ve ensede eritematöz papül ve plaklar, mikobakteriyel enfeksiyona bağlı çene altı lenf bezelerinde adenite bağlı lezyonlar ve herpes zoster enfeksiyonlarına bağlı ciltte enfeksiyon sonrası postenflamatuvar enflamasyona bağlı pigmentasyon artışı görülmektedir.<sup>42</sup>

#### **Akılda kalması gereken mesajlar**

Cilt bulgularının sık olarak PİY' de görüldüğünü akılda tutmak gereklidir. En sık enfeksiyonlara (bakteriyel) ait bulgular görünür. Onu non-enfeksiyöz tipte immüno-alerjik bulgu olarak egzama izler. Enfeksiyon ve immüno-alerjik dışı bulgu ise epidermal displazi, telenjektazi vb. bulgulardır. Bu belirtiler, ilk geliş bulgusu olabilir. Her zaman bu bulgular çok özgün olmayabilir. Bu bulgularla beraber özellikle büyüme geriliği, çoklu sistem tutulumu, rekürrent ve tedaviye dirençli (refrakter) bir bulgu mevcut ise mutlaka PİY hastalığı ekarte edilmelidir.<sup>43-49</sup>

## Kaynaklar

1. Boussifha A, Jeddane L, Picard C, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypic Classification. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):66-81. doi: 10.1007/s10875-020-00758-x.
2. Bucciol G, Meyts I. Recent advances in primary immunodeficiency: from molecular diagnosis to treatment. *F1000Res*. 2020; 9:F1000 Faculty Rev-194. doi: 10.12688/f1000research.21553.1.
3. Demirdağ Y, Fuleihan R, Orange JS, Yu JE. New primary immunodeficiencies 2021 context and future. *Curr Opin Pediatr*. 2021;33(6):657-675. doi: 10.1097/MOP.0000000000001075.
4. <http://www.info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs>. Accessed on 28.01.2022
5. Tanır Başaranoğlu S, Kaplan S, Aykaç K, et al. Clinical evaluation of 423 pediatric patients with skin rashes. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2017; 60: 46-51.
6. López-Quintero W, Cleves D, Gomez-Vasco JD, et al. Skin manifestations in pediatric patients with primary immunodeficiency diseases (PIDs) in a tertiary care hospital in Colombia. *World Allergy Organ J*. 2021; 14(3):100527.
7. Moin A, Farhoudi A, Moin M, Pourpak Z, Bazargan N. Cutaneous manifestations of primary immunodeficiency diseases in children. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2006; 5(3):121-6.
8. Elfaituri SS, Matouq I. Cutaneous Manifestations of Primary Immunodeficiency Diseases in Libyan Children. *J Clin Dermatol Ther* 2017; 4: 025.
9. Al-Herz W, Nanda A. Skin manifestations in primary immunodeficient children. *Pediatr Dermatol*. 2011; 28(5):494-501. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01409.x.
10. Dhouib NG, Ben Khaled M, Ouaderni M, et al. Cutaneous manifestations of primary immunodeficiency Diseases in Tunisian children. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2018; 10(1):e2018065.
11. Berron-Ruiz A, Berron-Perez R, Ruiz-Maldonado R. Cutaneous markers of primary immunodeficiency diseases in children. *Pediatr Dermatol*. 2000;17(2):91-6. doi: 10.1046/j.1525-1470.2000.01721.x.
12. Relan M, Lehman HK. Common dermatologic manifestations of primary immune deficiencies. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(12):480. doi: 10.1007/s11882-014-0480-2.
13. Tallar M, Routes J. Omenn Syndrome Identified by Newborn Screening. *Clin Perinatol*. 2020; 47(1): 77-86. doi: 10.1016/j.clp.2019.09.004.
14. Lehman H. Skin manifestations of primary immune deficiency. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014; 46(2):112-9. doi: 10.1007/s12016-013-8377-8.
15. Harp J, Coggeshall K, Ruben BS, Ramirez-Valle F, He SY, Berger TG. Cutaneous granulomas in the setting of primary immunodeficiency: a report of four cases and review of the literature. *Int J Dermatol*. 2015; 54(6):617-25. doi: 10.1111/ijd.12765.
16. Law-Ping-Man S, Toutain F, Rieux-Laucat F, et al. Chronic granulomatous skin lesions leading to a diagnosis of TAP1 deficiency syndrome. *Pediatr Dermatol*. 2018; 35(6):e375-e377. doi: 10.1111/pde.13676.
17. Yang J, Liu Y. Autosomal recessive hyper-IgE syndrome caused by DOCK8 gene mutation with new clinical features: a case report. *BMC Neurol* 2021; 21: 288. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02324-3>.
18. Kishore M, Panat SR, Aggarwal A, et al. Hypohidrotic ectodermal dysplasia (ED): A Case Series. *J Clin Diagn Res*. 2014; 8(1):273-5. doi: 10.7860/JCDR/2014/6597.3951.
19. Yang L, Fliegauf M, Grimmacher B. Hyper-IgE syndromes: reviewing PGM3 deficiency. *Curr Opin Pediatr*. 2014; 26(6):697-703. doi: 10.1097/MOP.0000000000000158
20. Bergerson JRE, Freeman AF. An Update on Syndromes with a Hyper-IgE Phenotype. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2019; 39(1):49-61. doi: 10.1016/j.jiac.2018.08.007.
21. Eberling CL, Davis J, Puck JM, Holland SM, Turner ML. Dermatitis and the newborn rash of hyper-IgE syndrome. *Arch Dermatol*. 2004; 140(9):1119-25. doi: 10.1001/archderm.140.9.1119.
22. Herz-Ruelas ME, Chavez-Alvarez S, Garza-Chapa JJ, Ocampo-Candiani J, Cab-Morales VA, Kubelis-López DE. Netherton Syndrome: Case Report and Review of the Literature. *Skin Appendage Disord*. 2021; 7(5):346-350. doi: 10.1159/000514699.
23. Hafsi W, Badri T, Rice AS. Bloom Syndrome. 2021 Jul 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 28846287.
24. Chang MW, Romero R, Scholl PR, Paller AS. Mucocutaneous manifestations of the hyper-IgM immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 38(2 Pt 1):191-6. doi: 10.1016/s0190-9622(98)70239-7.
25. Zamani R, Shahkarami S, Rezaei N. Primary immunodeficiency associated with hypopigmentation: A differential diagnosis approach. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2021; 49(2):178-190. doi: 10.15586/aei.v49i2.61.
26. De Jesus Rojas W, Young LR. Hermansky-Pudlak Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020; 41(2):238-246. doi: 10.1055/s-0040-1708088.
27. Castaño-Jaramillo LM, Lugo-Reyes SO, Cruz Muñoz ME, et al. Diagnostic and therapeutic caveats in Griscelli syndrome. *Scand J Immunol*. 2021; 93(6):e13034. doi: 10.1111/sji.13034.
28. Bojtor AE, Sárdy M, Maródi L. Az elsődleges immunhiány-betegségek bőrmánifesztációi [Cutaneous manifestations in primary immunodeficiency diseases]. *Orv Hetil*. 2018; 159(23): 937-947. doi: 10.1556/650.2018.30994.
29. Shayegan LH, Garzon MC, Morel KD, et al. CARMIL2-related immunodeficiency manifesting with photosensitivity. *Pediatr Dermatol*. 2020; 37(4):695-697. doi: 10.1111/pde.14173.
30. Wuyts L, Wojciechowski M, Maes P, Matthieu L, Lambert J, Aerts O. Juvenile ecthyma gangrenosum caused by *Pseudomonas aeruginosa* revealing an underlying neutropenia: case report and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019; 33(4):781-785. doi: 10.1111/jdv.15420
31. Mortaz E, Azempour E, Mansouri D, et al. Common Infections and Target Organs Associated with Chronic Granulomatous Disease in Iran. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;179(1):62-73. doi: 10.1159/000496181.
32. Arute B, Janmer D. Fever, leukocytosis and skin ulcerations in a four-month-old male. Leukocyte adhesion deficiency (LAD). *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15(9):840-2. doi: 10.1097/00006454-199609000-00025.
33. Pichard DC, Freeman AF, Cowen EW. Primary immunodeficiency update: Part II. Syndromes associated with mucocutaneous candidiasis and noninfectious cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73(3):367-81.
34. Khan FY, Jan SM, Mushtaq M. Papillon-Lefevre syndrome (PLS) without cathepsin C mutation: A rare early onset partially penetrant variant of PLS. *Saudi Dent J*. 2014; 26(1):25-8. doi: 10.1016/j.sjden.2013.12.004.
35. Karapınar T, Kaya Erdoğan H, Bulur I, Nurhan Saraçoğlu Z, Dündar E. Epidermodisplazia verruciformis tanısı konulan iki kardeş: olgu sunumu epidermodisplazia verruciformis. *Güncel Pediatridi* 2019; 17(3):435-441
36. Heusinkveld LE, Majumdar S, Gao JL, McDermott DH, Murphy PM. WHIM Syndrome: from Pathogenesis Towards Personalized Medicine and Care. *J Clin Immunol*. 2019;39(6):532-556. doi: 10.1007/s10875-019-00665-w
37. Lehman H, Gordon C. The skin as a window into primary immune deficiency diseases: atopic dermatitis and chronic mucocutaneous candidiasis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(3):788-798. doi: 10.1016/j.jaip.2018.11.026.
38. Milner JD. PLAID: a syndrome of complex patterns of disease and unique phenotypes. *J Clin Immunol*. 2015; 35(6):527-30. doi: 10.1007/s10875-015-0177-x.
39. Meyts I, Aksentijevich I. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2): Updates on the Phenotype, Genetics, Pathogenesis, and Treatment. *J Clin Immunol*. 2018; 38(5):569-578. doi: 10.1007/s10875-018-0525-8.
40. Sharma M, Vignesh R, Tiewsoh K, Rawat A. Revisiting the complement system in systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(4):397-408. doi: 10.1080/1744666X.2020.1745063
41. AlSabbagh MM. Dyskeratosis congenita: a literature review. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020; 18(9): 943-967. doi: 10.1111/ddg.14268.
42. Shih HP, Ding JY, Yeh CF, Chi CY, Ku CL. Anti-interferon- $\gamma$  autoantibody-associated immunodeficiency. *Curr Opin Immunol*. 2021; 72:206-214. doi: 10.1016/j.coi.2021.05.007.
43. de Wit J, Brada RJK, van Veldhuizen J, Dalm VASH, Pasmans SGMA. Skin disorders are prominent features in primary immunodeficiency diseases: A systematic overview of current data. *Allergy*. 2019;74(3):464-482. doi: 10.1111/all.13681
44. Abdelhakim S, Cafone J, Basak RB. Cutaneous manifestations of primary immunodeficiency. *Indian J Paediatr Dermatol* 2017;18:155-9.
45. Lewis DJ, Wu JH, Boyd M, Duvic M, Feldman SR. Cutaneous manifestations of genodermatoses and primary immunodeficiency. *Dermatol Online J*. 2019;25(6):13030/qt1g1n07j.
46. Sillevs Smitt JH, Kuijpers TW. Cutaneous manifestations of primary immunodeficiency. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25(4):492-7. doi: 10.1097/MOP.0b013e3283623b9f
47. Pichard DC, Freeman AF, Cowen EW. Primary immunodeficiency update: Part I. Syndromes associated with eczematous dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(3):355-64
48. Torchia D, Connelly EA. Skin manifestations of immunodeficiencies in children. *G Ital Dermatol Venereol*. 2010;145(2):269-87
49. Mitra A, Pollock B, Gooi J, Darling JC, Boon A, Newton-Bishop JA. Cutaneous granulomas associated with primary immunodeficiency disorders. *Br J Dermatol*. 2005;153(1):194-9

# COVID-19 ve Cerrahi Bakım

## COVID-19 and Surgical Care

**Dilek Aygin, Aysel Gül**

Sakarya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Sakarya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği, Sakarya, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

**Aysel Gül**

Sakarya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Sakarya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği, Sakarya, Türkiye

T: +90 264 295 43 22

E-mail : [ayselgul@sakarya.edu.tr](mailto:ayselgul@sakarya.edu.tr)

Geliş Tarih / Received : 28.09.2020 Kabul Tarih / Accepte: 13.06.2022

Orcid :

Dilek Aygin <https://orcid.org/0000-0003-4620-3412>

Aysel Gül <https://orcid.org/0000-0002-0073-8916>

( Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(2):355-366 ) DOI: 10.31832/smj.801011

### Öz

COVID-19 enfeksiyonu yüksek morbidite ve mortalite oranlarıyla dünya çapında önemli bir sorun haline gelmiştir. Pandemi, hastanelerde hem hasta güvenliğinin sağlanması ve bulaşın önlenmesi, hem de kaynakların etkin kullanımı amacıyla uygulanan cerrahi operasyonların sayısında da bir azalmayı beraberinde getirmiştir. Ortaya çıkan bu zorlu süreç karşısında birçok sağlık kuruluŐu elektif operasyonların sayısında azalma/erteleme kararı almıştır. Ancak meydana gelen bu gelişmelere karşın birçok hastalığın tedavisinde cerrahi operasyonların gerekliliği devam etmiştir. Pandemi ortamının yarattığı cerrahi süreç ve bakıma ilişkin birtakım kısıtlılıkların, dünya genelinde milyonlarca hasta üzerinde, kısa ve uzun vadede birçok istenmeyen etkiye yol açtığı bilinmektedir. Ancak bu süreçte, küresel düzeydeki cerrahi uygulamalara ilişkin elde edilen veriler oldukça kısıtlıdır. Bu noktada literatürdeki mevcut, sınırlı sayıdaki çalışmanın varlığı dikkat çekicidir. Bu çalışma, şüpheli/enfekte hastaların cerrahi ve hemşirelik bakım süreçlerine ilişkin literatüre referans bir kaynak oluşturmak amacıyla yazılmıştır.

Anahtar Kelimeler Enfeksiyon; Pandemi; Hemşirelik bakımı; Hemşire

### Abstract

COVID-19 infection has become an important problem worldwide along with its high morbidity and mortality rates. The pandemic has also brought a decrease in the number of surgical operations which are performed for the purpose of both providing patient security and preventing infection in the hospitals and the active use of resources. In the face of this challenging process, many healthcare institutions have made decision to reduce the number of elective operations or postpone them. However, despite these emerging developments, the necessity of surgical operations in treatments of many diseases has continued. It is known that some limitations related to the surgical process and care created by the pandemic environment cause many adverse effects in the short and long term on millions of patients worldwide. At this point, it is striking that there is a limited number of studies in the literature. This study was written for the purpose of creating a reference source for the literature on the surgical and nursing care processes of suspicious/infected patients.

Keywords Infections; Pandemics; Nursing care; Nurses

## GİRİŞ

İkiyüzden fazla ülke/bölgede görülen COVID-19 küresel düzeyde halk sağlığını tehdit eden önemli bir sorun haline gelmiştir.<sup>1</sup> 400 binden fazla insanın hayatını kaybetmesine yol açan salgının, hızlı yayılım göstermesi endişe vericidir. Böylesi bir ortamda hastaneler hastalığın tedavisi ve bulaşması için duyarlılığı yüksek alanlar haline gelmiştir. COVID-19 şüphesi ile hastaneye başvuran, yatırılan hastalar acil bakım, izolasyon servisi, yoğun bakım ünitesi, ameliyathane gibi birçok alanda tedavi ve bakım süreçlerinden geçirilmektedir.<sup>2-4</sup> Her bir süreçte sağlık profesyonellerinin farklı önlemler alması gerekmektedir. Perioperatif bakım gerek acil gerekse elektif durumlarda bireylerin sağlığına katkı sağlayan önemli bir sağlık bileşenidir.<sup>5</sup> COVID-19 epidemiyolojisi, patogenezi vb. ile halk sağlığı üzerindeki etkilerine ilişkin hızlı bir şekilde yayınlanan yeni çalışmalar<sup>6,7</sup> olmasına karşın enfekte hastaların cerrahi süreçleri ve bakımlarına ilişkin henüz sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır.

Hastalığın insandan insana bulaş özelliğinin olması, hem hastane personeli hem de tedavi gören hastalar arasında yayılım ve olası hastane enfeksiyonlarının açığa çıkması anlamına gelmektedir. Bu bağlamda özellikle asemptomatik/hafif semptomlu hastalarla sürdürülen iletişimdeki primer rol alan sağlık çalışanlarına ilişkin alınacak önlemler hayat kurtarıcıdır.<sup>8</sup> Bireylerin semptomları ve olası maruziyet durumlarına göre taramaların uygulanması ve cerrahi gerekliliğin söz konusu olduğu enfekte vakalarla maruziyetin azaltılması önemlidir.<sup>9</sup>

Normal şartlar altında hastaneler kapasitelerinin üzerinde bir performans ile çalışan savunmasız kurumlardır. Bu nedenle pandemi, hekim, hemşire, yoğun bakım olanakları vb. birçok etken süreçte kilit rol oynadıklarından kaynakların etkin kullanılması konusunu gündeme getirmektedir. Her ne kadar cerrahi periferik bir olgu gibi görünse de pandemi sürecinde oldukça etkin uygulanmaktadır.<sup>10</sup>

## Cerrahi Bakım

Şüpheli ya da tanısı kesinleşen enfekte hastaların acil cerrahi durumlarında sağlık profesyonelleri, hastanede çalışan personel ve tedavi gören hastaların korunması için perioperatif tedavi ve bakımlarına ilişkin birtakım kurumsal prosedürlerin tanımlanması/benimsenmesi ve uygulanması gerektiği açıktır.<sup>9</sup> Bu bağlamda COVID-19 şüphesi ile hastaneye kabul edilen bireyler başvuru sürecinden tedavi, bakım ve rehabilitasyon dönemine kadar geçen evrede hastalığa özgü birtakım işlem ve prosedürlere maruz kalmaktadır.

### COVID-19 şüpheli hastanın hastaneye kabul sürecindeki yönetimi

COVID-19 şüphesi ile sağlık kuruluşlarına başvuran hastalarda titreme ve solunum semptomları ile enfeksiyonun başlangıç aşamasında ateş görülebileğinden<sup>11</sup> hemşire sağlık hikâyelerini alırken ateş, öksürük vb. semptomları sorgulamalı, yanı sıra geçmiş seyahat öyküsü ya da topluluk maruziyeti gibi birtakım potansiyel bulaş yollarına ilişkin sorulara da yer vermelidir.<sup>12</sup> Yüksek ateş hastalık için spesifik bir gösterge olmadığından, laboratuvar tetkiklerin yapılması oldukça önemlidir. Özellikle dispne görülmeyen ateşli hastalarda lenfositopeniyle karakterize yüksek C-reaktif protein (CRP) önemli bir parametredir ve bireylerde tam kan sayımı ile CRP ölçümü önerilmektedir.<sup>11</sup> Yapılan tetkikler sonucunda; lenfosit konsantrasyonu  $\geq 1100/\mu\text{L}$  ise hasta eve gönderilmekte ve izolasyon kurallarına uyması istenmektedir. Hastanın farmakolojik tedavisinde oral azitromisin/amoksisilin önerilebilir (Göğüs BT normal hastalarda da bu süreç uygulanabilir).

Göğüs BT'si röntgene göre daha duyarlıdır. Hastalık patogenezi düzensiz infiltratif alanlarla karakterizedir. Eğer etken bakteriyel kaynaklı pnömoni ise ateş stabilizasyonunun ardından hasta başka bir hastaneye sevk ya da taburcu edilir. Bireylerin viral pnömoni tanısı alması ise izolasyon ve SARS-CoV-2 testi yapılmasını gerekli kılar ve erken dönemde antiviral tedaviye başlanır.<sup>11</sup> Eğer bu hastalarda oksijen doygunluğu  $< \%93$  ise antiviral tedavilere ek olarak

oksijen desteği sağlanarak hastane izolasyon odasına kabulü gerçekleştirilir.<sup>11</sup> Bu süreçte sağlık profesyonellerinin olası COVID-19 bulaş durumuna karşı birtakım önlemler alması gereklidir. Muayene öncesi triyaj ve genel poliklinik aşamalarında 1. Seviye kişisel koruyucu ekipmanları (KKE) kullanmaları gerekmektedir (Tablo 1).<sup>13</sup>

Şüpheli/tanısı kesinleşen enfekte bireyler tecrit edildiklerinden kendilerini ölüme terk edilmiş gibi hissetmekte ve kaygıları artmaktadır. Bu süreçte non-farmakolojik yöntemlerle birlikte lorazepam gibi medikal tedaviler de düşünülebilmektedir. Aile fertleri de bilinmezlik karşısında anksiyete ve stres yaşadığından, istinai hallerde bir ziyaretçiye izin verilebilir. Ancak koruyucu ekipmanların giyilmesine rağmen hem kontaminasyon riski taşır, hem de aile üyelerinde şüpheli durumların varlığında tehlike yaratabilir. Bu noktada sanal ziyaretlerle hastanın rahatlatılması düşünülebilir.<sup>14</sup> Bu hastaların muayenelerinin alanında uzman kişiler tarafından yapılması gereklidir. Özellikle bulaş riskinin arttığı mukozal yüzeylere ilişkin yapılan muayene/lerin kurum tarafından benimsenen koruyucu önlemler kapsamında uygulanması önemlidir. Enfekte bireyin diğer hastalardan ayrı, izole bir ortamda değerlendirilmesi ve bu sürecin minimum sayıda personelle gerçekleştirilmesi gerekir. 2. Seviye KKE kullanımı (Tablo 1) ve imhasına ilişkin protokollere uyulmalıdır. Ayrıca açık bir endikasyon ve ihtiyaç söz konusu değilse (rutin/düşük öncelikli) fizik muayene ertelenmelidir. Eğer varsa hastalar negatif basınçlı odalara yerleştirilmelidir.<sup>15</sup>

Cerrahi operasyon geçirecek olan enfekte hastanın transportu: Mümkün olduğunca hızlı gerçekleştirilmelidir. Olası bulaş ihtimaline karşı ameliyathanelere erişimde kısa mesafede ve hastanenin diğer bölümlerinden izole bir ortam sağlanmalıdır. Hastanın kurum dışından getirilmesi halinde transportu gerçekleştiren kişilerin özel eğitimi bireylerden seçilmesi ve hastalığa özgü araçların tahsis edilmesi gereklidir.<sup>16,17</sup> Enfekte birey, transportu sırasında bir sedye ve kısa mesafede taşınmayı sağlayan negatif basınç izolasyon transfer kabini aracılığıyla izolasyon koğu-

şu/ameliyat arasında taşınmalıdır. Hastayı ameliyathaneye taşıyan personelin biyogüvenlik 3. Seviye düzeyinde KKE giymiş olması gerekmektedir.<sup>18,19</sup> Hastanın izole koğuşundan ameliyathaneye transferi kişisel koruyucu KKE giymiş eğitilmiş personel ve servis hemşireleri tarafından yapılmaktadır.<sup>20</sup> Enfekte hastaların cerrahi tedavi ve bakım süreçleri dört alt ana başlık altında incelenebilir: Hazırlık dönemi, ameliyat sırası (intraoperatif) dönem, takip dönemi, ameliyat sonrası (postoperatif) dönem.

### 1. Hazırlık Dönemi

Sağlık kuruluşlarına COVID-19 şüphesi taşıyan/enfekte hastalar acil servisler ya da polikliniklerden başvuru yapabilirler. Bu nedenle hastaların kuruluşun diğer bölümlerinden bağımsız, izole bir alanda değerlendirilmesi (ateş kliniği) önemlidir. Hasta hareketliliğinde üç bölge-iki geçit ilkesi temel alınmalıdır. Değerlendirme alanı "kontamine-potansiyel kontamine-açıkça ayrılmış temiz alan" olarak bölgelendirilmelidir. Buna ek olarak kontamine-potansiyel kontamine alan arasında iki tampon bölge oluşturulmalıdır.<sup>13</sup> Özellikle elektif cerrahilerin ertelenmesi sağlık profesyonellerine olan bulaş riskini minimal düzeye indirmesi açısından oldukça önemlidir. Çin'de Mart ayının başından itibaren 3 300'den fazla sağlık çalışanına bulaşın gerçekleştiği, İtalya'da ise sağlık profesyonellerinin %20'sinin enfekte olduğu bildirilmektedir.<sup>21</sup> Elektif cerrahi iptalleri, hastanede gereksiz hasta trafiğini ve semptomatik/ asemptomatik hasta- sağlık personeli bulaş ve yayılımını azaltacaktır. Ayrıca bu iptaller cerrahi ekibin sağlığını korumakla kalmayacak, KKE ve boş yatak sayısında da tasarruf sağlayacaktır.<sup>5</sup> Sağlık kurumlarında sağlık profesyoneli sayısının minimal düzeye indirilmesi, olası bir bulaş halinde izolasyon gerekliliği ve neticesinde uzman personel azlığı/yetersizliği tehlikesini ortadan kaldıracaktır.<sup>16</sup>

Enfekte hastaların erken dönemde tanınması ve müdahalesine ilişkin birtakım zorluklar olduğu bilinmektedir. Diğer salgınların aksine hastaların çoğunu alta yatan komorbid hastalık/ları olan yaşlı bireyler oluşturmaktadır. Hastalık prognozu bireyden bireye oldukça değişken olup

ilk semptomların ortaya çıkışından solunum yetmezliği tablosuna kadar geçen ortalama süre bir haftayı aşmaktadır. Bu noktada enfekte hastaların erken evrede tanınmasına yardımcı biyobelirteçlerin geliştirilmesinin gerekliliği ortaya çıkmaktadır.<sup>22</sup>

Pandemi ortamında şüpheli ya da kesin tanı alan hastalarla ilgili ameliyat kararı vermek oldukça güçtür. Buradaki olası sorun acil vakaların zamanında cerrahi müdahalesinin yapılamamasıdır. Ortaya çıkan bu endişeli ve stresli ortamın azaltılması, sağlık profesyonellerinin en iyi şekilde korunmasıyla sağlanacaktır. Bu noktada şüpheli/enfekte bireyler için cerrahi operasyon planı oluşturulmadan önce kurumların/hastanelerin ana ameliyathanelerden izole, yoğun trafik hattının olmadığı bir alanda negatif basınçlı operasyon odalarının olduğu alanları belirlemeleri gibi birtakım önlemleri almaları gerekmektedir.<sup>19</sup>

#### **Sorumlu Hemşirenin Sorumlulukları:**

##### **Cerrahi ekibin belirlenmesi**

Personelin dağıtılması/kontrollü ilaçlara erişim ve bütün giriş çıkış kapılarını açan anahtarlarının hazırlanması  
Aşağıdakiler ile ameliyathane teslim torbasında;

- Cep telefonu,
- Kişisel koruyucu ekipman dolap anahtarı,
- Kart erişimi bulunmalıdır.<sup>20</sup>

##### **Ameliyathane Hemşiresinin Sorumlulukları:**

Scrup Hemşire: Tam kişisel koruyucu ekipman ve/veya PARP giyer.

Ameliyathanenin prosedüre uygun olarak hazırlanması  
Cerrahi el hazırlığının ardından ameliyathane masasının hazırlanması

Sirküle Hemşire: Cerrahi operasyon sırasında gereken olası tüm sarf malzemeleri/aletleri hastalar ameliyathaneye girmeden önce yardımcı personele verir.

Malzemeler aktarıldıktan sonra hastanın servis arabası

bekleme odasına geri götürülür.

Hemşirenin hastayı izolasyon servisleri/yoğun bakım ünitesinden ameliyathaneye göndermesi ve izolasyon servisleri/yoğun bakım hemşirelerinin güvenliği harekete geçirebilmeleri için yarım saat ek bir süre sağlanmalıdır. Bu aşamada kesinlikle gerekli olmadıkça indüksiyon/hazırlık odasına girilmemelidir.<sup>20</sup>

PAPR: Powered air-purifying respirator (Motorlu hava temizleyici solunum cihazı)

#### **2. İntraoperatif dönem:**

Hastalara verilecek tıbbi tedavi ve hemşirelik bakım uygulamalarının başarısında olası bulaş riskinin azaltılması primer rol oynar. Ameliyathane ekibinin cerrahi kıyafetlerinin altına kişisel koruyucu ekipmanları giymeleri gerekmektedir. Bu noktada koruyucu ekipman kullanımı, hasta bakım cihazlarının sterilizasyonu vb. birçok konuda cerrahi ekip üyelerine (hekim, hemşire/anestezist vb.) eğitim verilmesi oldukça önemlidir.<sup>5,8,23</sup> İntraoperatif dönem 3. Seviye koruyucu ekipman kullanımı Tablo 1'de verilmiştir. Ameliyat esnasında giyilecek KKE yetersiz olması durumunda olası aerosol viral dispersiyonu azaltmak için cerrahi süreçte elektrokoter ya da ultrasonik neşter kullanımının minimal düzeye indirilmesi (ya da güç ayarları düşürülmelidir) önemlidir. Cerrahi operasyonda yer alan hekim, hemşire, anestezist ve diğer sağlık üyelerinin kurumun diğer/farklı bölümlerindeki hastaların tedavi ve bakımıyla ilgilenen ekiplerden farklı olarak hastalığa özgü, ayrı bir ekip olmaları gerekmektedir. Ayrıca ameliyathanede yer alan ekipteki (cerrahi, hemşire, anestezi) eleman sayısı mümkün olduğunca azaltılmalıdır.<sup>19</sup> Cerrahi operasyon odalarına giriş çıkışlar minimal düzeye indirilmelidir. Ameliyathaneye girişi ve çıkışlar üç bölge-iki geçit ilkesine uygun olarak gerçekleştirilmelidir. Bu standardizasyonun uygulanması, koordinasyonu ve kontrolü hemşirede olmalıdır.<sup>18</sup> COVID-19 enfeksiyonu için belirlenen ameliyathaneler negatif basınç sistemlerinin olduğu alanlardır.<sup>18</sup> Bu alanlar ön oda ve anestezi indüksiyon odaları

negatif, hazırlık ve scrup odaları pozitif basınç sistemlerine sahip beş ayrı odadan oluşmaktadır. Ameliyathanedeki hava akışının anlaşılması olası bulaş ve enfeksiyon riskini minimal düzeye indirmek açısından önemlidir. Pandemi sürecinde kullanılan operasyon odaları ve anestezi makinelere sadece şüpheli/enfekte vakalar için kullanılması gereklidir. Ayrıca hasta devrelerinin ekspratuvar çıkış kısmına ek ısı ve nem değiştirici filtre yerleştirilmelidir. Her bir vakanın ardından hem bu ısı ve nem değiştirici (HME) filtrenin hem de sodalime'nin değiştirilmesi gerekmektedir. Anestezik ilaç arabalarının indüksiyon odasında tutulması istenir.<sup>20</sup> Enfekte hastaların cerrahi operasyonlar için belirlenen bu alanlarda, gereksiz görülen bütün eşyalar çıkarılmalıdır. Sadece operasyonda kullanılacak olası tek kullanımlık ekipmanlar ameliyathanede bulunmalıdır. Ekipmanların değiştirilmesi, malzeme ve ilaç temini için bir bekleme odası (anteroom) temin edilmelidir. Cerrahi operasyon süresince gerek olması halinde malzemeler, ameliyathane kapısının dışında veya bekleme odasında bulunan bir değişim arabası ile vaka için entegre edilmiş personel tarafından yürütülmelidir.<sup>5,20</sup> Cerrahi ekip, ka-

lem, cep telefonu vb. gibi gereksiz eşyaları ameliyathaneye getirmemelidir. Ayrıca kurum tarafından uygun önlem prosedürlerine ilişkin bilgilendirme posterleri ekip üyelerinin görebileceği alanlara asılmalıdır.<sup>5</sup>

Cerrahi Teknik ve Ameliyathane Hemşiresinin Sorumlulukları: Salgın ortamında elektif operasyonların iptali, cerrahi ekiplerin acil ve karsinolojik ameliyatlara kanalize edilmesine yol açmıştır. Enfekte hastaların cerrahi sürecine ilişkin ortaya çıkan bu yeni görüntü, cerrahi ekip üyelerinin birtakım önlemler almasını gerektirmiştir. Son dönemde Amerikan Cerrahlar Derneği, Amerika Ameliyathane Hemşireleri Derneği başta olmak üzere birçok uluslararası kuruluş COVID-19 ile enfekte hastaların perioperatif tedavi ve hemşirelik bakımlarına ilişkin birtakım önerilerde bulunmuşlardır.<sup>24-26</sup> Ancak bu öneriler arasında cerrahinin pragmatik yönlerine ilişkin kısıtlılıklar olduğu açıktır.

Laparoskopik cerrahi esnasında yapay pnömoperitonun oluşturulması cerrahi ekip için aerosol maruziyeti riski-

Tablo 1. Seviyelerine Göre Kişisel Koruyucu Önlemler<sup>13</sup>

Seviye	Kişisel Koruyucu Ekipman	Temas edilen Alan
<b>1.Seviye Koruma</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Tek kullanımlık cerrahi bone</li><li>Tek kullanımlık cerrahi maske</li><li>İş kıyafeti</li><li>Eğer gerekliyse tek kullanımlık lateks eldivenler ve/veya tek kullanımlık izolasyon giysileri</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Muayene öncesi triyaj</li><li>Genel poliklinik</li></ul>
<b>2.Seviye Koruma</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Tek kullanımlık cerrahi bone</li><li>Tıbbi koruyucu maske (N95)</li><li>İş kıyafeti</li><li>Disposibl tıbbi koruyucu üniforma</li><li>Tek kullanımlık lateks eldiven</li><li>Gözlük</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Ateş kliniği</li><li>İzolasyon koğuş alanı (izole yoğun yoğun bakım ünitesi dahil)</li><li>Şüpheli/doğrulanmış hastaların solunum dışı örnek muayenesi</li><li>Şüpheli/doğrulanmış hastaların görüntüleme muayenesi</li><li>Şüpheli/teyit edilen hastalarda kullanılan cerrahi aletlerin temizlenmesi</li></ul>
<b>3.Seviye Koruma</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Tek kullanımlık cerrahi bone</li><li>Tıbbi koruyucu maske (N95)</li><li>İş kıyafeti</li><li>Disposibl tıbbi koruyucu üniforma</li><li>Tek kullanımlık lateks eldiven</li><li>Tüm yüz solunum koruyucu aparatlar ya da elektrikli hava temizleme cihazları</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Şüpheli ya da kesin tanı alan hastalarda solunum salgıları ya da kan veya vücut sıvılarını püskürtebileceği için trakeal entübasyon, trakeotomi, bronko-fibroskop, gastroenterolojik endoskop gibi işlemler gerçekleştirildiğinde</li><li>Cerrahi operasyonlarda ve şüpheli/kesin tanı konmuş otopsielerde</li><li>Personel COVID-19 için NAT (nükleik asit testi) testi çalışırken</li></ul>



ni de beraberinde getirmektedir. Cerrahi süreçte ortaya çıkan ana risk, diseksiyonun gerçekleştirildiği peritoneal kavitede patojenlerin varlığından kaynaklanır. Operasyon esnasında kullanılan ultrasonik neşterler/elektrikli ekipmanların cerrahi duman üretmeleri, neşterden kaynaklı düşük sıcaklıklı aerosollerin hastalardaki virüsün hücresele bileşenlerini tam olarak ekarte edememesi önemli bir sorundur. Özellikle ameliyat sırası ve sonrasında salınan aerosollerin cerrahi ekibi ve ortam yüzey alanlarını enfekte edebileceği belirtilmektedir. Ancak etken virüsün laparoskopik ve aerosol üreten operasyonlarda kullanılan karbon-dioksitte bulunup bulunmadığı noktasında kesin bir veri yoktur.<sup>27,28</sup> Buna rağmen olası COVID-19 enfeksiyon bulaş riskini göz ardı etmemek gerekir. Li ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, laparotomi ve laparoskopik cerrahi sırasında kullanılan elektronik ekipmanların cerrahi duman partikül yoğunluğunun açık cerrahiye kıyasla daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Operasyon sürecinde meydana gelen aerosol konsantrasyonundaki artışın bu duruma neden olduğu düşünülmektedir.<sup>29</sup> Özellikle hava sızdıran aletlerin değişimi, abodminal ekstraksiyon kesileri ve trokar valflerin aniden serbest bırakılması gibi birtakım değişkenler cerrahi ekip üyelerinin aerosollere maruziyetini gözle görülür seviyede arttırabilmektedir.<sup>30</sup>

Bu bağlamda aerosol dispersiyonunun önlenmesi ve yönetimi için alınması gereken önlemler aşağıdaki gibi sıralanabilir;

- Operasyonun türü ne olursa olsun (laparotomi ya da laparoskopik cerrahi) ekipmanlar kan ve vücut sıvıları yönünden temiz olmalıdır.
- Kişisel koruyucu ekipmanların hasar görmemesine özen gösterilmelidir.
- Cihazların düzgün çalışıp çalışmadığının bir kontrol listesi yardımıyla sistemli olarak denetlenmelidir.
- Cerrahi dumanın operasyonu engellememesi ya da laparoskopiden açık cerrahiye geçmeden önce cerrahi duman/aerosollerin tahliyesi için aspiratör kullanılmalıdır.
- Yeni bir insizyon hattı oluşturmadan önce, torakarlar

çıkarılmadan cerrahi sonlandırıldığında periton boşluğu aspire edilmelidir.

- Operasyonda kullanılan batın için basıncı ve karbon-dioksit ventilasyonu düşük seviyede tutulmalıdır.
- Operasyon esnasında trendelenburg pozisyon süresi minimal düzeye indirilmelidir.
- Elektrokoter güç ayarları düşürülmeli, elektrokoter ya da ultrasonik neşter ile uzun süreli diseksiyon işleminden kaçınılmalıdır.<sup>27,30</sup>

#### **Ameliyathane hemşiresinin sorumlulukları;**

- Ameliyat esnasında odada olmayan bir malzeme/ ekipmana ihtiyaç olduğunda yardımcı personelle iletişime geçilmeli ve bekleme odasından gerekli olan malzeme/ekipmanların alınması sağlanmalıdır.
- Hastanın ameliyat sonrası transferini kolaylaştırmak için ameliyathane çıkış kapısı belirlenmelidir (Hasta ameliyathanede uyandırılmalıdır)
- Sirküle hemşire ve yardımcı personel hastayı izolasyon odasına geri götürmek için kliniğe götürülmeden 30 dakika önce güvenliği etkinleştirmelidir.
- Sirküle hemşire ve anestezi uzmanı hastayı yoğun bakım ünitesine geri götürmek için transferden 30 dakika önce güvenliği etkinleştirmelidir.
- Hasta ameliyathaneden ayrılmadan önce kullanılan tüm ilaçların kontrolü yapılmalıdır.
- Operasyon sırasında kullanılan tek kullanımlık malzemeler atılmalıdır.
- Tüm anestezi monitörler, bilgisayarlar için yeni şeffaf koruyucuları takmalı ve her vakada değiştirmelidir.<sup>20</sup>

Ayrıca vaka bitiminin ardından ameliyathanenin havalandırılması gerekli değildir. Eldiven, cerrahi önlük, galoş bekleme odasında çıkarılacak eşyalardır. Bekleme odasının (Ante-room) dışında çıkarılacak eşyalar ise N95 maske, gözlük, bone ve PAPR'dır.<sup>20</sup>

Dikkat!

Bu aşamada numune taşıma işleminde:

- Çift torbalı numune,
- Soğutucu kutu aracılığıyla doğrudan laboratuvara gönderilmeli ve
- Taşıyıcının sadece transport sırasında eldiven giymesi sağlanmalıdır

### 3. Takip Dönemi

Cerrahinin ardından şüpheli/ kesin tanılı hastalar yoğun bakım ünitesinde ya da kliniklerde takip edilebilirler.

- Sorumlu ameliyathane hemşiresi yardımcı personele vermiş olduğu ameliyathane torbasını geri alır.
  - Yeni vakalar için ameliyathanede gerekli olan malzemelerin yeniden teminini yapar.
  - Cerrahi setler doğrudan sterilizasyon ünitesine gönderilir.
  - Sirküle hemşire izolasyon odası hemşiresi ile telefonla görüşerek hasta teslimini gerçekleştirir.<sup>20</sup>
- COVID-19 tanısı alan hastaları anestezi sonrası bakım ünitesine transfer etmekten kaçınılmalıdır.
  - Çevreyi Koruma Ajansı (Environmental Protection Agency; EPA) onaylı dezenfektanlarla anestezi makine/çalışma alanları dezenfekte edilmelidir.
  - İzolasyonda aerosollerin ortamdaki uzaklaştırılması için gereken süre, alanın saat başı hava değişimi süresine bağlı olarak düzenlenmelidir.
  - İyileşme alanında bulunan tüm uyanık ve stabil olan hastalara koruyucu önlem olarak cerrahi maske uygulanmalıdır. Odada bulunan yataklar arasındaki mesafe en az bir metre olacak şekilde düzenlenmelidir.
  - Hastalara yüksek akışlı oksijen, non-invaziv mekanik ventilasyon ya da inhaler ilaçlar vermekten kaçınılmalıdır.<sup>17</sup>

### 4. Postoperatif Dönem

Ameliyatın sona ermesinin ardından cerrahi ekip üyeleri kullanılmış eldiven ve önlüklerini giriş odasında uygun atık çöpüne atar ve öncelikle el hijyenini gerçekleştirir. Kullanılan KKE'lerin giriş odasında (ante-room) çıkarılması önerilmektedir. Operasyondan sonra kalan ilaç ve kullanılmayan tüm ürünler kontamine sayıldığından imha edilmelidir. Ayrıca ameliyattan çıkan hastaların izolasyon odası/yoğun bakıma götürülmeden önce, kullanılacak yolun temizlenmiş olması gerekmektedir. Özellikle ameliyathane personelinin hastayı izole servise/yoğun bakıma götürebilmesi için zaman yaratmak, cerrahi ekipmanların dekontaminasyonuna olanak tanımak amacıyla cerrahi vakalar arasında en az bir saatlik bir süre olacak şekilde planlama yapılmalıdır. Tüm ekip üyelerinin cerrahi öncesinde duş alması gerekmektedir. Ameliyathanenin dekontaminasyonunu sağlamak için önlem olarak hidrojen peroksit buharlaştırıcı kullanılmaktadır.<sup>20</sup>

Ameliyat sonrası dönemde hastalık etkeni virüsün yayılımının önlenmesi için alınması gerekli önlemler;

Cerrahi tedavinin başarısı ve hızlı postoperatif iyileşmede ameliyat sonrası sağlanan tedavi ve hemşirelik bakımı oldukça etkilidir. Henüz cerrahi ve anestezinin yarattığı stres, kullanılan ilaçlar ve ameliyat sonrası dönemde olası birtakım değişiklik/komplikasyonların (ör: atelektezi oluşumu) COVID-19 enfeksiyonuna yatkınlık ya da mevcut enfeksiyonun alevlenmesi üzerindeki etkileri açık değildir.<sup>31</sup> Özellikle ateş, pulmoner komplikasyonlar vb. ortaya çıkması etken virüsün tanı ve tedavi sürecinin gecikmesine yol açabilir. Bu olası riskin azaltılmasında preoperatif dönem COVID-19 tanılama testlerinin yapılması etkili olabilir.<sup>31,32</sup> Şüpheli/kesin tanı alan hastaların cerrahi sonrası tedavi ve bakımlarının diğer hastalardan ayrı, izole alanlarda sürdürülmesi gereklidir. Ayrıca şüpheli/enfekte vakaların ziyaretçi sayılarının kısıtlanması bulaşın azaltılması noktasında önemli bir parametredir.<sup>33</sup> Salgının hızla yayıldığı bu dönemde cerrahi geçiren şüpheli/enfekte hastaların postoperatif dönem bakım sürecinde bireyin kan rutin, karaciğer, böbrek ve pıhtılaşma fonksiyonlarının yakın takip ve izleminin yapılması cerrahi geçiren hastalar için çok önemlidir ve hayat kurtarıcıdır. Ayrıca hastaya sürekli renal replasman tedavisi uygulanıyorsa kullanılan hemodiyaliz makinesinin 24 saatte bir temizlenmesi gerekmektedir. Sarf malzemeleri ve atık sıvılar nozokomiyal

enfeksiyonları önlemek için kurumun kendi koşullarına uygun olarak atılmalıdır.<sup>13</sup> Bununla birlikte ventile olmayan hastalar ve kapalı devre mekanik ventilatörde olan (aerosol üreten prosedürler dışında) COVID-19 enfekte hastaların bakımında standart hemşirelik bakımının yapılması önerilmektedir.<sup>34</sup>

Hasta İzlemi; COVID-19 hastalarında vital bulguların takibi oldukça önemlidir. Özellikle bilinç, solunum ve oksijen doygunluğunda meydana gelen değişikliklerin erken dönemde fark edilmesi ve müdahalesi hayat kurtarıcıdır. Hastalık patogenezinin saptanması amacıyla semptomatik değerlendirme yapmak (öksürük, göğüste sıkışma, dispne, siyanoz vb.) gereklidir. Hastalarda acil müdahale sistemlerini hızla harekete geçirmek ve oksijen terapisi stratejileri oluşturmak amacıyla kan gazı analizlerinin yakın takip ve değerlendirmesi elzemdir.<sup>13</sup> Hastalara verilecek olan hemşirelik bakımı uygulanan tedaviye bağlı olarak da değişiklik göstermektedir.

Özellikle etken virüsün şu ana kadar bilinen spesifik bir tedavisi ya da aşısı olmadığından hastalık yönetimindeki etkili yol bireyin bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi ve palyatif bakım desteğinin sağlanması olmaktadır.<sup>35</sup> Enfekte bireylerde optimal semptom yönetimi, kritik hastalarda profesyonel destek ve yaşam sonu bakımı kapsamaktadır.<sup>36</sup> Bu bağlamda hastalara verilen hemşirelik bakımının, enfekte bireyin tedavi başarısını arttırdığı bir gerçektir.

Yoğun Bakım Sürecinde; COVID-19 enfeksiyonu olan kritik hastaların bakımı birçok viral pnömoninin tedavisinden farklı değildir. Tedavinin başarısında hastanın kliniği oldukça önemlidir. Şok tablosu gelişmeyen hastalarda tedavi, konservatif sıvı tedavileri, ampirik erken antibiyotikler (tam kesinleşinceye kadar bakteriyel enfeksiyon şüphesi durumlarında), akciğer koruyucu ventilasyon, invaziv mekanik ventilasyonda takip edilen hastada periyodik yüzüstü pozisyonlama, ekstrakorporeal membran oksijenasyonun değerlendirilmesi gibi işlemleri içerir.<sup>37</sup> Enfekte bireyin vital bulguları yoğun bakımda yakından

takip edilmeli ve gözlem altında tutulmalıdır. Ayrıca organ fonksiyon ve işlevleri ile sıvı elektrolit ve asit baz dengesinin dinamik olarak değerlendirilmesi son derece önemlidir. Bununla birlikte enfeksiyon belirti ve bulguları ile olası komplikasyonların (ARDS, septik şok, DVT vb.) oluşumu yönünden hastanın çok boyutlu değerlendirilmesi, bulguların eksiksiz olarak kayıt altına alınması gerekir.<sup>38,39</sup> Özellikle hemodinamik instabilite, bilinç bozukluğu, oksijen desteğine karşın devam eden hipoksemi, solunum sıkıntısı gibi belirti ve bulgular mekanik ventilasyon tedavisi endikasyonunu oluşturduğundan yakın takip ve izlemin yapılması, gerektiğinde doktora haber verilmesi önemlidir.<sup>13</sup> Enfekte bireylerde ARDS gelişmesi durumunda hastaların prone pozisyonda invaziv mekanik ventilasyonda takip edilmeleri gerekir. Hemşire hastanın bakımı esnasında gelişebilecek olası istenmeyen durumlara karşı (basınç yarası, gözlerin hasar görmesi, tüpün yerinden çıkması vb.) dikkatli olmalıdır.<sup>40</sup> Hastaların düzenli olarak ağız ve cilt bakımlarının yapılması, olası enfeksiyonların önlenmesi için aseptik teknik ve izolasyon kurallarına uyulması oldukça önemlidir.<sup>40</sup> Hastanın sekresyonları kağıt mendil ile temizlenmeli ve bu atıklar klorlu dezenfektan içeren kapalı bir kaba atılmalıdır.<sup>13</sup> Yapay havayolu kullanan hastalarda etken virüsün yayılımının azaltılması için kapalı aspirasyon uygulanmalı, olası bulaş önlemek için hemşireler tedavi ve bakımda koruyucu ekipman kullanımına özen ve dikkat göstermelidir.

Oksijen Terapisi; COVID-19 tedavisi antiviral ilaçlar ve semptomatik bulgulara yönelik olarak ilerler. Hastalık prognozu şiddetli seyreden bireylerde tedavinin temelini oksijen terapisi oluşturur. Özellikle ciddi solunum sıkıntısı, hipoksemi ya da şok gelişen klinik tablo oksijen terapisi endikasyonunu oluşturur.<sup>41</sup> Hastalık prognozu hafif seyreden hastalarda oksijen tedavisi için genellikle nazal katater ya da maske kullanılmaktadır. Hemşirenin hastanın kliniği ve doktor istemine uygun olarak oksijen akışını ayarlaması, hastanın solunum fonksiyonlarını ve kan oksijen saturasyonunu yakından takip etmesi önemlidir. Oksijen tedavisinin etkili olmadığı hallerde hastanın kapsamlı ana-

lizinin yapılması ve durumun hekime bildirilmesi, hemşirelik tedavi ve bakım sürecinin önemli bileşenlerinden birini oluşturmaktadır.<sup>40</sup> Özellikle hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalarda konvansiyonel oksijen cihazına kıyasla daha başarılı olduğu ve entübasyonu azaltmada etkili bir yöntem olduğu söylenebilir.<sup>42</sup> Ancak yüksek akımlı nazal kanul oksijen terapisinin yüksek gaz akışı nedeniyle dış ortama biyo-aerosol yayılımını arttıracığı yönündeki endişeler kullanımını sınırlandırmaktadır.<sup>43</sup> Bunun aksine Yang ve arkadaşları takip ettikleri hastaların (52 kritik hasta) 33'ünde yüksek akımlı nazal kanul oksijen terapisini uygulamışlardır.<sup>18</sup> Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi, geleneksel oksijen tedavisine rağmen akut hipoksemik solunum yetmezliği devam eden enfekte hastalarda non-invaziv pozitif basınçlı ventilasyondan önce yüksek akışlı nazal kanül oksijeni önermektedir (BI). Eğer endotrakeal entübasyon endikasyonu söz konusu değilse akut hipoksemik solunum yetmezliği olan bireylerde yüksek akışlı nazal oksijen terapisi kaynakları yoksa non-invaziv mekanik ventilasyon uygulamasını ve yakından takibini önermektedir (BIII).<sup>44</sup>

Kritik evre hastaların tedavisinde yüksek akış nazal oksijen tedavisi, invaziv ya da non-invaziv mekanik ventilasyon yöntemleri uygulanabilmektedir. Oksijen desteği tedavisinde hemşire hava yolu ve solunum devresi açıklığının sağlanması ve korunması, tedavi etkinliğine ilişkin sonuçların dinamik izlem ve takibinden sorumludur.<sup>40</sup> Yüksek akışlı nazal oksijen tedavisine başlamadan önce tedavide uyumu arttırmak için hastaya uygulamaya ilişkin bilgi verilmeli, gerek halinde yakın takip altında düşük doz sedatif uygulanmalıdır. Uygulama öncesinde bireyin burun çapına uygun kateterin seçilmesi, kafa bandı gerginliğinin ayarlanması önemlidir.<sup>13,40</sup> Oksijen tedavi sistemlerinin burun, dudak ve yüze zarar verici etkisi, basınç yararı oluşturma riski nedeniyle olası travmalara karşı dekompresyon ürünlerinin kullanılması, hastanın cildinin gözlemlenmesi, cilt bakımının düzenli olarak yapılması gerekir.<sup>13,40</sup> Yüksek akışlı nazal oksijen tedavisinin uygun sıcaklık ve nemde ayarlanması önemlidir. Non-invaziv

mekanik ventilasyonun, düşük basınç seviyesinden giderek artan basınç düzeyine göre ayarlanması makine-hasta uyumunu kolaylaştırır. Non-invaziv mekanik ventilasyon uygulanan hastalara burundan nefes almaları konusunda eğitim verilmelidir. Hastaların solunum fonksiyonları ve bilinç kontrollerinin yakın takibi önemlidir.<sup>40</sup>

İlaç Tedavisi ve Özel Tedaviler; Hastaların tedavisi genellikle antiviral ilaç desteği ve semptomlara yönelik olarak şekillenir. Hemşire hastanın ilaç tedavisinin doğru ve zamanında yapılması, ilaçların olası yan etkileri (bulantı, kusma, ishal vb.) ile klinik bulgularda ortaya çıkan değişimlerin doğru tanınması noktasında önemli bir rol üstlenir.<sup>39</sup>

Ekstrakorporal Membran Oksijenizasyonu (ECMO) tedavisi, kanama ve vasküler komplikasyonlar, nozokomiyal enfeksiyonlar, nörolojik sistemde bozulma gibi birtakım yan etkilere sahiptir. Dolayısıyla ECMO tedavisi uygulanan hastalarda cihaz performansının izlenmesi, oksijenatörde olası pıhtılaşma riskine karşı (oksijenatörde renk koyulaşması) hekimin heparin dozunu ayarlaması konusunda uyarılması gerektir. Hastaların pıhtılaşma faktörlerinin takip edilmesi, cilt ve mukozalarda kanama, hematüri, melena gibi kanama belirti ve bulguları açısından değerlendirilmesi önemlidir. Buna ek olarak hastaların enfeksiyon belirti ve bulguları açısından değerlendirilmesi ve bilinç takibi yapılması gereklidir.<sup>40,45</sup>

Beslenme Desteği; Enfekte bireyin metabolizması arttığından kişisel bakım ve tedavinin sürdürülmesi, iyileşmenin hızlandırılması için yeterli beslenmenin sağlanması oldukça önemlidir. Hastaların sıvı alımının artırılması, yüksek proteinli, vitamin ve mineralden zengin, yağdan fakir yüksek kalorili beslenme desteği önerilmektedir. Taze sebze ve meyveler ile yiyeceklerin tüketilmesi tercih edilir. Ağızdan beslenmenin yetersiz olduğu hallerde hastanın klinik sürecine göre ilk olarak enteral, sonrasında parenteral beslenme seçenekleri düşünülebilir.<sup>46,47</sup>

Psikolojik Destek; hemşire, enfekte bireye kaliteli bakım sağlamak ve hastanın sorularına zamanında cevaplar vermekle yükümlüdür. Özellikle karantina gibi olağan dışı uygulamaların yarattığı yalnızlık, depresyon gibi duygu geçişleri ve geçim kaynakları üzerindeki etkileri, kişilerin kötü alışkanlıklar edinme, kendine zarar verme ya da intihar gibi birtakım istenmeyen durumlara yol açabilir. Bu bağlamda bireylerin korku ve anksiyetesini azaltmaya yönelik uygulamalara teşvik edilmesi ve süreç boyunca desteklenmeleri önemlidir.<sup>40,48</sup> Anksiyete ve stresin azaltılmasında gevşeme terapisi ve solunum egzersizleri gibi birtakım non-farmakolojik yöntemlerin etkili olduğu bilinmekte, ciddi duygu durum bozukluklarında farmakolojik yöntemlerin tercih edilmesi gerekmektedir.<sup>36</sup>

İzole Hastanın Evde Bakımı; izolasyon kurallarına uymaları önemli yer tutmaktadır. Özellikle bireylerin hastalığın prognozu ve vücut sıcaklıklarına ilişkin değişimleri yakından takip etmeleri, olası ateş yüksekliği (>38C) ve solunum güçlüğü gibi birtakım semptomların varlığında hızla sağlık kuruluşlarına başvurmaları önemlidir. Bu süreçte bakım veren hemşirelerin birtakım koruyucu önlemleri sağlaması, olası semptomlara karşı hastaya ilişkin bulguların yakın takipçisi olması gerekir.<sup>40</sup> Hasarlı dokuların iyileşmesi ve etkilenen bölgelere kan akımının artırılması açısından önemli olduğundan enfekte birey evde bakım sürecinde tam yatak istirahatine alınır. Hastanın bulunduğu ortam sessiz ve konforlu bir hale getirilir. Hastalara semptomatik hemşirelik tedavi ve bakımının sürdürülmesi önemlidir. Hastalarda öksürük ve boğaz ağrısı, diyare, ateş, soğuk algınlığı belirti ve bulguları görülebilir. Enfekte bireyin bu olası şikayetlerine karşılık su alımının artırılması, ağız bakımı, nazal hijyen, beslenme düzeninin yeniden oluşturulması ve takibi gibi birtakım hemşirelik bakım uygulamaları gerçekleştirilir.<sup>35</sup> Küresel düzeyde ortaya çıkan bu belirsiz ve endişe verici tablo ülkeleri salgının tedavisinde yeni yöntem ve uygulamalar bulma arayışına itmiştir. Birçok meslek grubunun aksine sağlık sistemlerinde meydana gelen yoğunluk beraberinde pek çok sorunu da getirmiştir. Pandeminin yarattığı sağlık sistemlerine

ihtiyaç ve talep artışının, kritik bakım sağlayan kurumları zorda bırakacağı açıktır. Ortaya çıkan bu görüntünün hastanelerin cerrahi kapasitesini aşması önemli bir sorun olacaktır. Bu nedenle pandemi süresince sağlık sisteminin önemli bir kolu olan cerrahi sistemlerinin değişen duruma hızla adaptasyonu şarttır.<sup>16</sup>

Cerrahi sürecin başarısında sunulan hemşirelik bakımının etkisi yadsınmaz. Salgını önleme ve müdahale çabalarının merkezinde yer alan hemşireler, bireylere en ön safhada bakım sağlamaktadırlar.<sup>49,50</sup> Sürecin yönetilmesinde kritik bir rol üstelenen hemşireler kamu eğitiminin sağlanması, hastalığa ilişkin yanlış bilgilerin düzeltilmesi ve kanıta dayalı önlem ve tedbirlerin teşvik edilmesinde de primer rol oynamaktadırlar.<sup>50</sup> Dolayısıyla pandemi ile mücadelede başarı hemşirelerin de yer aldığı güçlü bir ekip anlayışıyla mümkün olacaktır.

#### **Çıkar Çatışması Beyanı (Conflict of Interest Statement)**

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

#### **Finansman (Funding)**

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

### Kaynaklar

1. World Health Organization. (2020). Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic. Retrieved From <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (Accessed 17 April 2020).
2. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim CM, Vaisishtha Divatia J, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *The Lancet Respiratory Medicine* May 2020, 8(5):506-517.
3. Wee LE, Fua TP, Chua YY, Ho AFW, Sim XY, Conceicao EP, et al. Containing COVID-19 in the Emergency Department: The Role of Improved Case Detection and Segregation of Suspect Cases. *Acad Emerg Med* 2020 May; 27(5): 379-387.
4. Wong J, Goh QY, Tan Z, Lie SA, Tay YC, Ng SY, et al. Preparing for a COVID-19 Pandemic: A Review of Operating Room Outbreak Response Measures in a Large Tertiary Hospital in Singapore. *Can J Anaesth* 2020 Jun;67(6):732-745.
5. Brindle M, Gawande A. Managing COVID-19 in Surgical Systems. *Ann Surg* 2020 Mar 23. doi: 10.1097/SLA.0000000000003923. [Epub ahead of print]
6. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao YP, Ye RX, Wang QZ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty* 2020 Mar 17;9(1):29.
7. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, Duan G. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* 2020 Mar 27;12(4). pii: E372. doi: 10.3390/v12040372.
8. Kamer E, Colak T. What to Do When A Patient Infected With COVID-19 Needs An Operation: A Pre-surgery, Peri-surgery and Post-surgery Guide. *Turk J Colorectal Dis* 2020;30:1-8.
9. Ross SW, Lauer CW, Miles WS, Green JM, Christmas AB, May AK, et al. Maximizing the Calm Before the Storm: Tiered Surgical Response Plan for Novel Coronavirus (COVID-19). *J Am Coll Surg* 2020 Mar 30. pii: S1072-7515(20)30263-5. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.03.019. [Epub ahead of print]
10. Peloso A, Moeckli B, Oldani G, Triponez F and Toso C. Response of a European surgical department to the COVID-19 crisis. *Swiss Med Wkly* 2020 Apr 9;150(w20241):1-3
11. Zhang J, Zhou L, Yang Y, Peng W, Wang W, Chen X. Therapeutic and triage strategies for 2019 novel coronavirus disease in fever clinics. *Lancet Respir Med* 2020 Mar;8(3):e11-e12.
12. American Nurses Association (ANA). Preparedness, Early Identification, and Notification. Retrieved From <https://www.nursingworld.org/practice-policy/work-environment/health-safety/disaster-preparedness/coronavirus/what-you-need-to-know/clinical-information/> (Accessed 29 April 2020).
13. Liang T. The Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment. Retrieved From <https://files.aidcn.com/tpsservice/ee33bb33f3583ea521f1e17e0800357e.pdf?spm=a-3c0i.14138300.8102420620.download.6df3647f7a4Hs&file=ee33bb33f3583ea521f1e17e0800357e.pdf> (Accessed 19 April 2020).
14. Fusi-Schmidhauser T, Preston NJ, Keller N, Gamondi C. Conservative Management of COVID-19 Patients-Emergency Palliative Care in Action. *J Pain Symptom Manage* 2020 Apr 8. pii: S0885-3924(20)30183-4. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2020.03.030. [Epub ahead of print].
15. Givi B, Schiff BA, Chinn SB, Clayburgh D, Iyer NG, Jalisi S, et al. Safety Recommendations for Evaluation and Surgery of the Head and Neck During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2020 Mar 31. doi: 10.1001/jamaoto.2020.0780. [Epub ahead of print]
16. Coccolini F, Perrone G, Chiarugi M, Di Marzo F, Ansaloni L, Scandroglio I, et al. Surgery in COVID-19 patients: operational directives. *World J Emerg Surg* 2020; 15: 25.
17. Tang G, Ming Chan AK. Perioperative management of suspected/ confirmed cases of COVID-19. *General Anaesthesia* 2020:1-13. [https://www.wfsahq.org/components/com\\_virtual\\_library/media/1c4ec5c64b9aaac7c47f76a61fb6edc-atow-422-01.pdf](https://www.wfsahq.org/components/com_virtual_library/media/1c4ec5c64b9aaac7c47f76a61fb6edc-atow-422-01.pdf) (Accessed 29 April 2020).
18. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020 Feb 24. pii: S2213-2600(20)30079-5. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5. [Epub ahead of print]
19. Gao Y, Xi H, Chen L. Emergency Surgery in Suspected COVID-19 Patients with Acute Abdomen: Case Series and Perspectives. *Ann Surg* 2020 Apr 13. doi: 10.1097/SLA.0000000000003961. [Epub ahead of print].
20. Ti LK, Ang LS, Foong TW, Ng BSW. What we do when a COVID-19 patient needs an operation: operating room preparation and guidance. *Can J Anaesth* 2020 Mar 6. doi: 10.1007/s12630-020-01617-4. [Epub ahead of print]
21. *The Lancet*. COVID-19: protecting health-care workers. *Lancet* 2020 Mar 21;395(10228):922.
22. Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H, Slutsky AS. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. *Intensive Care Med* 2020 Mar 2. doi: 10.1007/s00134-020-05979-7. [Epub ahead of print]
23. Huang L, Lin G, Tang L, Yu L, Zhou. Special attention to nurses' protection during the COVID-19 epidemic. *Crit Care* 2020 Mar 27;24(1):120.
24. American College of Surgeons. COVID-19 and Surgery. Retrieved From <https://www.facs.org/covid-19> (Accessed 21 April 2020).
25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Healthcare Facilities: Preparing for Community Transmission. Retrieved From <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-hcf.html> (Accessed 21 April 2020).
26. Association of periOperative Registered Nurses (AORN). COVID-19 (Coronavirus) AORN Tool Kit. Retrieved From <https://www.aorn.org/about-aorn/aorn-newsroom/covid-19-coronavirus> (Accessed 21 April 2020).
27. Tuech JJ, Gangloff A, Di Fiore F, Michel P, Brigand C, Slim K, et al. Strategy for the practice of digestive and oncological surgery during the Covid-19 epidemic. *J Visc Surg* 2020 Mar 31. pii: S1878-7886(20)30070-9. doi: 10.1016/j.jvisc.2020.03.008. [Epub ahead of print].
28. Spinelli A, Pellino G. COVID-19 pandemic: perspectives on an unfolding crisis. *Br J Surg* 2020 Mar 19. doi: 10.1002/bjs.11627. [Epub ahead of print].
29. Li CI, Pai JY, Chen CH. Characterization of smoke generated during the use of surgical knife in laparotomy surgeries. *J Air Waste Manag Assoc* 2020 Mar;70(3):324-332. doi: 10.1080/10962247.2020.1717675. Epub 2020 Feb 12.
30. Zheng MH, Boni L, Fingerhut A. Minimally Invasive Surgery and the Novel Coronavirus Outbreak: Lessons Learned in China and Italy. *Ann Surg* 2020 Mar 26. doi: 10.1097/SLA.0000000000003924. [Epub ahead of print]
31. Bryan AF, Milner R, Roggin KK, Angelos P, Matthews JB. Unknown unknowns: Surgical consent during the COVID-19 pandemic. *Annals of Surgery* Retrieved From <https://journals.lww.com/annalsurgery/Documents/Unknown%20unknowns%20.pdf> (Accessed 21 April 2020).
32. Aminian A, Safari S, Razeghian-Jahromi A, Ghorbani M and Delaney CP. COVID-19 Outbreak and Surgical Practice: Unexpected Fatality in Perioperative Period. *Ann Surg* 2020 Mar 26. doi: 10.1097/SLA.0000000000003925. [Epub ahead of print]
33. American College of Surgeons. COVID-19: Recommendations for Management of Elective Surgical Procedures. Retrieved From <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/elective-surgery/> (Accessed 21 April 2020).
34. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Clinical Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Retrieved From [https://emergency.cdc.gov/coca/calls/2020/callinfo\\_040220.asp](https://emergency.cdc.gov/coca/calls/2020/callinfo_040220.asp) (Accessed 21 April 2020).
35. Wei BR, Savellano DF, Hu CH. Home-based treatment and nursing plan of a patient diagnosed with mild-to-common coronavirus disease 2019. *Journal of Integrative Nursing* 2020;2(1):27-31.
36. Bajwah S, Wilcock A, Towers R, Costantini M, Bausewein C, Simon S, et al. Managing the supportive care needs of those affected by COVID-19. *Eur Respir J* 2020 Apr 23;55(4). pii: 2000815. doi: 10.1183/13993003.00815-2020. Print 2020 Apr.
37. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA* April 21, 2020;323(15):1499-1500.
38. Internet: Anesi GL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Critical care issues. Retrieved From [https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-critical-care-issues?sectionName=Glucocorticoids&topicRef=126981&anchor=H4152848011&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-critical-care-issues?sectionName=Glucocorticoids&topicRef=126981&anchor=H4152848011&source=see_link) (Accessed 29 April 2020).
39. Internet: Kim, AK, Gandhi RT. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Management in hospitalized adults. Retrieved From [https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-management-in-hospitalized-adults?sectionName=Uncertainty%20about%20NSAID%20use&topicRef=127419&anchor=H2294322673&source=see\\_link#H2294322673](https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-management-in-hospitalized-adults?sectionName=Uncertainty%20about%20NSAID%20use&topicRef=127419&anchor=H2294322673&source=see_link#H2294322673) (Accessed 29 April 2020).
40. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res* 2020;7(4):1-23.
41. World Health Organization (WHO). Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected Interim guidance. Retrieved From [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected) (Accessed 29 April 2020).
42. Rochwerg B, Granton D, Wang DX, Helviz Y, Einav S, Frat JP, et al. High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2019 May;45(5):563-572.
43. Arentz M, Yin E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020;323(16):1612-1614.

44. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Care of Critically Ill Patients with COVID-19. Retrieved From <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/critical-care/> (Accessed 29 April 2020).
45. Pravda NS, Pravda MS, Kornowski R, Orvin K. Extracorporeal membrane oxygenation therapy in the COVID-19 pandemic. *Future Cardiol* 2020 Apr 17. doi: 10.2217/fca-2020-0040. [Epub ahead of print]
46. İnternet: Önleme ve Kontrol Dinamikleri. Yeni koronavirüsün neden olduğu pnömoninin önlenmesi ve tedavisi için beslenme diyet kılavuzları. Retrieved From <http://www.nhc.gov.cn/xcs/fkdt/202002/a69fd36d54514c5a9a3f456188bc428.shtml> (Accessed 29 April 2020).
47. İnternet: Seres D. Nutrition support in critically ill patients: An overview. Retrieved From [https://www.uptodate.com/contents/nutrition-support-in-critically-ill-patients-an-overview?topicRef=127419&source=see\\_link#H935231](https://www.uptodate.com/contents/nutrition-support-in-critically-ill-patients-an-overview?topicRef=127419&source=see_link#H935231) (Accessed 29 April 2020).
48. World Health Organization Regional Office For Europe. Mental health and COVID-19. Retrieved From <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov-technical-guidance/coronavirus-disease-covid-19-outbreak-technical-guidance-europe/mental-health-and-covid-19> (Accessed 29 April 2020).
49. Newby JC, Mabry MC, Carlisle BA, Olson DM, Lane BE. Reflections on Nursing Ingenuity During the COVID-19 Pandemic. *J Neurosci Nurs* 2020 Mar 27. doi: 10.1097/JNN.0000000000000525. [Epub ahead of print].
50. Choi K, Skrine Jeffers K Cynthia Logsdon M. Nursing and the novel coronavirus: Risks and responsibilities in a global outbreak. *J Adv Nurs* 2020 Mar 23. doi: 10.1111/jan.14369. [Epub ahead of print]

# Palatogenesis: The Role of Sonic Hedgehog Signaling in the Secondary Palate Development

Palatogenez: Sekonder Damak Gelişiminde Sonic Hedgehog Sinyalinin Rolü

Reem AL-Towaitee<sup>1</sup>, Elvan Şahin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sakarya University, Institute of Health Sciences, Department of Histology and Embryology, Sakarya, Turkey

<sup>2</sup> Sakarya University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Sakarya, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Reem AL-Towaitee

Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi Korucuk Mahallesi, Konuralp Bulvarı, No:81 Dekanlık Binası, 2. Kat, No:216 TR54290 Korucuk/Adapazarı Sakarya/Türkiye

T: +90 538 475 75 78

E-mail : r.j.yemen2000@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 23.01.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 10.06.2022

Orcid :

Reem AL-Towaitee <https://orcid.org/0000-0001-6573-6869>

Elvan Şahin <https://orcid.org/0000-0001-8585-9903>

( Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(2):367-374 ) DOI: 10.31832/smj.1061944

## Abstract

Palatogenesis is a complicated and precisely balanced process in which malfunctions induce congenital cleft palate, one of the most common embryonic developmental anomalies seen in newborns. Multiple signaling pathways and transcription factors have been implicated in palatal shelves development. The purpose of this article is to review one of the most important signaling pathways that plays a critical role in secondary palate development, namely Sonic hedgehog (Shh) signaling pathway. It includes an overview of the expression patterns of members of the Hedgehog signaling pathway and the role of Shh signaling in the reciprocal epithelial-mesenchymal interactions during secondary palate development.

**Key words** Sonic hedgehog (Shh); Hedgehog signaling pathway; palatal shelves; epithelial-mesenchymal interaction; cleft palate; cell proliferation.

## Öz

Palatogenez, malfonksiyonları yeni doğanda en sık görülen embriyonik gelişimsel anomalilerden biri olan konjenital yarık damağa yol açan, karmaşık ve kusursuz olarak dengelenmiş bir süreçtir. Çok sayıda sinyal yolları ve transkripsiyon faktörleri palatal çıkıntılarının gelişimi ile ilişkilidir. Bu makalenin amacı, sekonder damak gelişiminde kritik rol oynayan en önemli sinyal yollarından biri olan Sonic hedgehog (Shh) sinyal yolağı hakkında derleme yapmaktır. Bu çalışma, sekonder damak gelişimi sırasında oluşan karşılıklı epitelyal-mezenkimal etkileşimlerde Hedgehog sinyal yolağı üyelerinin ekspresyon modellerini ve Shh sinyalinin rolünü genel olarak değerlendirmektedir.

## Anahtar kelimeler

Sonic hedgehog (Shh); Hedgehog sinyal yolağı; palatal çıkıntılar; epitelyal-mezenkimal etkileşim; yarık damak; hücre çoğalması



## INTRODUCTION

In mammals, the oral cavity and the nasal cavity are separated by the palate which consists of a bony hard part anteriorly and a muscular soft part posteriorly. The anterior hard palate is critical for a normal speech and feeding, while the posterior movable muscular soft palate plays an important role during swallowing by closing off the nasal airway.<sup>1</sup> Cleft palate is one of the most common congenital malformations that can be caused by genetic or environmental perturbations during palatal development.<sup>1</sup> Palatogenesis depends on complex spatio-temporal networks of growth factors and transcription factors that are crucial for normal palate development.<sup>1-3</sup> The secondary palate begins to develop in mice at embryonic day 11.5 (E11.5) by the outgrowth of the palatal shelves (PS) from the oral side of the maxillary processes bilaterally. At first, the palatal shelves grow downwards on either side of the tongue (from E11.5 to E14.5), then they undergo a rapid elevation to a horizontal position and become oriented toward each other above the tongue (from E14.5 to E15). The elevated palatal shelves grow toward each other and adhere to form the median epithelial seam (MES) which then disappears to allow the fusion of the palatal shelves.<sup>1,2</sup> The palatal shelves consist mainly of neural crest-derived ectomesenchymal tissue core that is covered on the outside by stomodeum-derived epithelium.<sup>1-3</sup> Multiple signaling pathways and transcription factors regulate reciprocal epithelial-mesenchymal interactions that control the growth and patterning of the palatal shelves.<sup>1-3</sup> Sonic hedgehog (Shh) is a member of the Hedgehog (Hh) family of secreted proteins<sup>4</sup> and appears to be the key regulator of palatal shelves development.<sup>3,5</sup> The Hh signaling cascade is regulated by numerous factors at various stages, from modifying and releasing ligands to receiving and transducing signals.<sup>6,7</sup> Signaling is mediated by binding of Shh ligands to the twelve-pass transmembrane receptor patched 1 (Ptch1) in the recipient cells.<sup>7</sup> Cell Adhesion Molecule-Related/Downregulated by oncogenes (Cdo), Biregional Cdo-binding protein (Boc), and Growth arrest-specific 1 (Gas1) are co-receptors that are required for proper signa-

ling.<sup>8-11</sup> In the absence of the Shh ligand, Ptch1 inhibits the pathway activity by acting as a ligand-independent inhibitor for the transmembrane protein Smoothed (Smo), which is required for the intracellular transduction of the Shh signaling.<sup>7,12,13</sup> This inhibition leads to the formation of the repressor forms of Glioma-associated oncogene (Gli) family of transcription factors, Gli3.<sup>6,7</sup> However, binding of Shh ligand to Ptch1 leads to the activation of Smo that translocates to the cilium and allows pathway activation.<sup>6,7</sup> Ptch1 rapidly mediates sequestration and degradation of Shh to re-establish quiescence in recipient cells.<sup>14,15</sup> This process impacts the concentration and duration of signal activity in the determination of the cellular response.<sup>14,16</sup> Activation of Smo activates the intracellular signaling cascade through the modification of Gli protein transcriptional activity, where Gli2 functions as the principal activator and Gli1 enhances the transcriptional output, but is not essential for the development.<sup>6,7</sup>

### **The expression patterns of members of the Hh signaling pathway during palate development**

A study conducted by Rice et al. to describe how members of the Hh pathway are expressed during palate development, demonstrated that prior to palatal shelf elevation, Shh ligand is expressed in the thickened oral epithelium. Ptch1 and Ptch2 receptors are expressed in the palatal mesenchyme adjacent to the palatal oral epithelium with stronger expression for Ptch1. Ptch2 receptor is also expressed in the palatal oral epithelium. Smo receptor and Gli transcriptional effectors are expressed widely in the palatal mesenchyme. Gas1 regulator is expressed in the palatal mesenchyme with highest levels on the nasal side and adjacent to the medial edge epithelium (MEE). Hhip1 regulator is expressed in the condensed palatal mesenchyme surrounding the thickened palatal oral epithelium. Disp1 regulator is expressed in the palatal nasal epithelium. Rab23 regulator is expressed weakly in the palatal mesenchyme.<sup>17</sup> After palatal shelf elevation, Shh ligand is expressed in the developing palatal rugae in the oral epithelium. Ptch1 and Ptch2 receptors are expressed in the

palatal mesenchyme adjacent to the palatal oral epithelium. Smo receptor is expressed in the palatal mesenchyme surrounding the MEE. Gli transcriptional effectors are expressed in palatal mesenchyme adjacent to the palatal oral epithelium. Gas1 is expressed in the palatal mesenchyme surrounding the palatal oral, MEE and nasal oral epithelium. Hhip1 is expressed in the palatal mesenchyme adjacent to the palatal oral epithelium and its expression is almost identical to Ptch1 expression. Rab23 is expressed in the palatal nasal epithelium and is expressed weakly in the palatal mesenchyme adjacent to the palatal oral epithelium. Disp1 is expressed weakly in the palatal mesenchyme adjacent to both the palatal oral and nasal epithelium.<sup>17</sup> In addition, Ptch1 receptor, Gli transcriptional effectors, and Gas1, Hhip1 and Disp1 regulators are expressed in the developing palatine bone after palatal shelf elevation.<sup>17</sup>

#### **Role of Shh signaling in the reciprocal epithelial-mesenchymal interactions and secondary palate development**

Shh plays a crucial role in the development of the craniofacial complex.<sup>18-20</sup> Shh is expressed in the epithelium of facial primordia<sup>21</sup> and is one of most important molecules involved in the patterning of the facial mesenchyme.<sup>20</sup> Shh is a mitogen that induces the cell proliferation in many embryonic and adult tissues.<sup>22</sup> Dysfunction of Hh signaling causes a number of severe birth defects including holoprosencephaly (HPE), a defect characterized by the failure of the division of the embryonic forebrain into two cerebral hemispheres.<sup>18-20</sup> On the other hand, aberrant activation of the Hh signaling pathway has been implicated in the initiation and progression of various types of cancer.<sup>22,23</sup>

Several studies have been conducted to identify the role of Shh in the development of the craniofacial complex. One of those studies demonstrated that Hh signaling is not required for neural crest cells (NCCs) generation and migration, but is necessary for the later stages of craniofacial development.<sup>24</sup> Loss of Hh signaling in neural crest

cells causes loss of many of the NCC-derived skeletal and non-skeletal components of the head except the NCC-derived neuronal cell types.<sup>24</sup> The study also indicated that Shh regulates facial development through Forkhead-box (Fox) genes, which showed changes in expression pattern in Wnt1-Cre;Smon/c embryos.<sup>24</sup>

The developing palatal shelves exhibit morphological and molecular heterogeneity along both the anteroposterior and mediolateral axes, with the medial side corresponding to the nasal side and the lateral corresponding to the oral side following palatal shelf elevation.<sup>1</sup> Initially, when the palatal growth begins, Shh is expressed throughout the palatal epithelium<sup>17</sup> and then its expression becomes restricted to small areas of thickened palatal oral epithelium that are corresponded to the developing rugae.<sup>17,25-27</sup> In mutant mouse studies, Shh expression pattern is used as a molecular marker for analysis of palatal shelf growth or patterning abnormalities.<sup>26,28,29</sup>

Shh is a critical player in the reciprocal epithelial-mesenchymal interactions that are essential during the palate development.<sup>1</sup> Epithelium-specific inactivation of Shh or mesenchyme-specific inactivation of Smo in mice results in defects in palatal shelf growth. These studies in mutant mice have demonstrated that Shh signals from the epithelium to the underlying mesenchyme to promote cell proliferation and outgrowth of the palatal shelf.<sup>30,31</sup> Whilst inactivation of Shh expression in the epithelium causes cleft palate, inactivation of Smo expression in the epithelium does not cause cleft palate, implying that Shh exerts its effect on the adjacent mesenchyme.<sup>30</sup> However, Smo expression in the palatal mesenchyme affects the palatal epithelial cell proliferation, indicating the indirect action of Shh on the palatal epithelium via activating a mesenchymal signal that regulates cell proliferation in the palatal epithelium.<sup>31,4</sup> Administration of exogenous Shh protein induces palatal mesenchyme proliferation in palatal explant cultures.<sup>30,32</sup> This palatal mesenchyme proliferation is regulated, in part, by the cell cycle regulators cyclin D1 (Cnd1) and

cyclin D2 (Ccnd2). In control embryos at E13.5, Ccnd1 expression is strong in the epithelium and mesenchyme of the palatal shelf whereas Ccnd2 expression is strong in the epithelium and weak throughout the mesenchyme of the palatal shelf. *Osr2-IresCre;Smoc/c* mutant embryos show downregulation in Ccnd1 and Ccnd2 in the developing palatal mesenchyme. These data indicated that Shh regulates, in part, cell proliferation through the maintenance of Ccnd1 and Ccnd2 expression.<sup>31</sup>

Shh signaling is required in the regulatory feedback loops between the epithelium and mesenchyme during palatal development.<sup>32</sup> Shh interacts with bone morphogenetic protein 4 (Bmp4) and muscle segment homeobox 1 (Msx1) to induce proliferation in the palatal mesenchyme. Msx1 is expressed in the anterior palatal mesenchyme of the developing palatal shelves.<sup>32</sup> The *Msx1*<sup>-/-</sup> mutant mouse embryos display complete cleft palate with reduced expression of both Bmp4 and Bmp2 in the anterior palatal mesenchyme and Shh expression in the anterior palatal epithelium.<sup>32</sup> In these mutant embryos, Transgenic Bmp4 expression is sufficient to restore the expression of Shh.<sup>32</sup> In addition, exogenous Shh protein in cultured palatal explants induces Bmp2 expression<sup>32</sup> and inactivation of Smo in the palatal mesenchyme down-regulates the expression of Bmp2 in the anterior palatal mesenchyme,<sup>31</sup> implying that Bmp2 expression is maintained by Shh signaling. Strikingly, Shh-soaked beads in palatal explant culture, do not induce cell proliferation after 8 hours in both *Msx1*<sup>-/-</sup> and wild type palatal mesenchyme, but cell proliferation can be detected around the beads after 24 hours. On the other hand, Bmp2 soaked beads induce a remarkable increase in the cell proliferation in the mesenchyme after 8 hours.<sup>32</sup> Furthermore, cell proliferation is repressed in palatal tissue explants contain beads soaked with an anti-Shh antibody. Interestingly, a bead soaked with both an anti-Shh antibody and Bmp2 is sufficient to induce cell proliferation, indicating that the mitogenic activity of Shh is mediated by Bmp2. These data suggesting that in the anterior palate Msx1 is required for Bmp4 expression in

the palatal mesenchyme which in turn is required for the maintenance of Shh expression in the palatal epithelium that signals back to the palatal mesenchyme to promote cell proliferation by inducing the Bmp2 expression in the palatal mesenchyme.<sup>32</sup>

Shh also regulates the outgrowth of the palatal shelves through interaction with fibroblast growth factor 10 (Fgf10) signaling.<sup>30,31</sup> Fgf10 and Shh function in a positive-feedback loop,<sup>30,31</sup> mesenchymally expressed Fgf10 signals to the fibroblast growth factor receptor 2 (Fgfr2b) in the palatal epithelium to regulate the expression of Shh which signals back to the mesenchyme and induces the cell proliferation.<sup>30</sup> In the developing palatal shelves, Fgfr2b is expressed in the oral epithelium and at a much lower level in the mesenchyme of the nasal side at E13. Fgf10 is expressed in the palatal mesenchyme primarily underlying the MEE and the oral epithelial surface and directly adjacent to the epithelium in which Fgfr2b is expressed, suggesting epithelial-mesenchymal interactions.<sup>30</sup> Both *Fgf10*<sup>-/-</sup> and *Fgfr2b*<sup>-/-</sup> mutants exhibit downregulated Shh expression in the palatal epithelium and reduced cell proliferation in both palatal epithelium and mesenchyme.<sup>30</sup> On the other hand, exogenous Fgf10 protein induces proliferation and Shh expression in the palatal epithelium and it induces the Ptch1 in the adjacent mesenchyme.<sup>30</sup> According to these data, it is suggested that Shh acts downstream of Fgf10/Fgfr2b signaling and induces proliferation in the palatal mesenchyme, and indirectly induces the proliferation in the palatal epithelium through activation of Fgf10.<sup>30</sup>

Whereas Fgf10 is mainly expressed on the oral side and induces Shh expression in the palatal epithelium, fibroblast growth factor 7 (Fgf7) is mainly expressed on the nasal side and represses Shh expression in the palatal epithelium.<sup>30,33</sup> Application of function neutralizing antibody against Fgf7 induces the expression of Shh in the palatal epithelium<sup>20</sup> whilst addition of exogenous Fgf7 protein in palatal explant culture inhibits Shh expression.<sup>30,33</sup> Interestingly, exogenous Shh protein in cultured palatal explants

inhibits Fgf7 expression in the palatal mesenchyme.<sup>30</sup>

Fgf10 and Fgf7, are both ligands for Fgfr2b.<sup>30</sup> Fgf10 induces rapid phosphorylation of the tyrosine (Y)-734 residue on Fgfr2b which causes receptor recycling and enhances and prolongs the Fgfr signaling whereas Fgf7 causes rapid degradation of the receptors.<sup>34</sup> As Fgfr2b function is critical for maintaining Shh expression in the palatal epithelium, it is suggested that inhibition of Shh expression by exogenous Fgf7 in the palatal explant could be due to Fgf7-induced Fgfr2b degradation.<sup>30</sup> The expression patterns of Fgf7 and Fgf10 in developing palatal mesenchyme complement each other and normally Fgf7 antagonizes Fgf10 function to repress the expression of Shh in the nasal side of the palatal epithelium.<sup>30,33</sup>

In *Distal-less* (*Dlx5*) mutant palate shelves Shh expression expands to more medial palatal epithelium as a result of the loss of Fgf7 in these mutant palate shelves.<sup>33</sup> Normally both *Dlx5* and *Fgf7* are expressed in the nasal mesenchyme of the palatal shelves and it is suggested that *Dlx5*-regulated Fgf7 signaling is crucial for the negative regulation of Shh signaling and Oro-nasal patterning of the palatal shelves.<sup>33</sup>

As mentioned above, expression of multiple members of the Forkhead-box (*Fox*) is regulated by Shh signaling, this includes the expression of *Foxf1* and *Foxf2* in the facial primordia.<sup>24,35</sup> A novel Shh-*Foxf*-Fgf18-Shh circuit mediates reciprocal epithelial-mesenchymal signaling interactions during palatogenesis.<sup>35</sup> During palate development, mesenchymally expressed *Foxf1* and *Foxf2* maintain the expression of Shh signaling by inhibiting the expression of Fgf18 in the palatal mesenchyme.<sup>35</sup> Shh expression in the palatal epithelium is inhibited by Fgf18 expression in the palatal mesenchyme.<sup>35</sup> In palatal explant culture assays, exogenous fgf18 protein inhibits the expression of Shh in the palatal epithelium.<sup>35</sup> Furthermore, *Foxf2*<sup>-/-</sup> and *Foxf1c/c Foxf2c/c Wnt1-Cre* mutant embryos exhibit ectopic Fgf18 expression in the palatal mesenchyme and loss of

Shh expression in the palatal epithelium.<sup>35</sup> This reduction in Shh expression is possibly due to rapid Fgfr2b degradation caused by the ectopically expressed Fgf18. In contrast, *in vitro* studies and crystal structure prediction claim that Fgf18 lacks affinity for Fgfr2b.<sup>36,37</sup> Whilst *Foxf1a*<sup>-/-</sup> mutant embryos die before craniofacial morphogenesis, *Foxf2*<sup>-/-</sup> mutant embryos exhibit complete cleft palate.<sup>38,39</sup>

*Osr2-IresCre;Smoc/c* mutant embryos show downregulation of *Foxf1a* and *Foxf2* expression in the palatal mesenchyme and also show downregulation in *Osr2* mRNA expression in the palatal mesenchyme indicating that Shh signaling regulates *Osr2* expression in the palatal mesenchyme.<sup>31</sup> Along the mediolateral axis, *Osr1* and *Osr2* exhibit graded expression in palatal mesenchyme.<sup>40</sup> The expression of *Osr1* is restricted to the lateral side whilst *Osr2* is expressed gradedly in palatal mesenchyme with the strongest expression in the lateral side and the weaker expression in the medial side.<sup>41</sup> Disruption of *Osr2* causes cleft palate that correlates with reduction in cell proliferation in the medial side of the palatal shelves and with mediolateral patterning defect. *Osr2* is required for cell proliferation on the medial but not the lateral side of the palatal shelves, possibly due to partial functional redundancy between *Osr2* and *Osr1*.<sup>41</sup>

Paired-box gene-9 (*Pax9*) plays a role in palatogenesis by regulating a molecular network containing *Bmp4*, *Fgf10*, Shh signaling and the *Osr2* transcription factor.<sup>29</sup> In *Pax9*<sup>-/-</sup> mutant mice, expression of *Bmp4*, *Fgf10*, *Msx1* and *Osr2* genes in the palatal mesenchyme and expression of Shh in the palatal epithelium is downregulated.<sup>29</sup> As mentioned above, in the anterior region of the developing palate, mesenchymally expressed *Msx1* regulates the proliferation of the anterior palatal mesenchyme by inducing the expression of *Bmp4*, which signals to the epithelium to maintain the expression of Shh.<sup>32</sup> Because the *Msx1* expression is restricted to the anterior region,<sup>32</sup> *Bmp4* expression in the posterior region is maintained by *Pax9*.<sup>29</sup> Therefore, it can be said that Shh expression in the anterior and in the pos-

terior palatal epithelium depends on the functions of *Msx1* and *Pax9*, respectively, in the palatal mesenchyme.<sup>29,32</sup> Mice lacking *Pax9* function exhibit cleft palate and palatal shelf growth defects, including palatal rugae malformation.<sup>29</sup> As it is known, *Shh* is a critical player in palatal rugae patterning and loss of *shh* signaling causes mispatterning of palatal rugae.<sup>27</sup> In wild-type control embryos, *Shh* is strongly expressed in the developing palatal rugae, which shows an increase in number from two pairs at E12.0 to seven pairs by E14.5 while in *Pax9*<sup>-/-</sup> mutant embryos, expression of *Shh* is much weaker and palatal rugae patterning is disrupted in a way that only five pairs of palatal rugae are formed by E14.5.<sup>29</sup>

*Pax9* and *Shh* expression are altered in the transforming growth factor-beta 3 (*TGF-b3*) null embryos.<sup>42</sup> *TGF-b3* is expressed in the MEE of the developing palatal shelves and plays a critical role in the adhesion and disappearance of the MEE during palatal shelf fusion. In the *TGF-b3* null embryos, alteration in *Shh* expression at E12.5 to E13.5 is minimal while at E14.5 and E15.5 is remarkably reduced.<sup>42</sup> It is suggested that *Shh* and *Pax9* might play a role in the *TGF-b3* regulation of normal palatal fusion.<sup>42</sup>

Recent studies have shown that *Shh* signaling is also downstream of *Wnt* signaling in the developing palate. Mice lacking *Wnt* signaling in the palate epithelium exhibit altered *Shh* expression and no palatal rugae formation.<sup>43</sup>

Prickle like 1 (*Prickle1*) also affects *Shh* expression in the palatal epithelium during palate development.<sup>44</sup> Although *Prickle1* mutant palates show no change in *Bmp4*, *Fgf10*, and *Wnt5a* expression in the palatal mesenchyme, *Shh* expression in the palatal epithelium is delayed.<sup>44</sup> Before the palatal development, *Prickle1* is expressed in the internal maxillary processes and then around E11.5, its expression extends medially into palatal shelves. From E12.5 to E13.5 *Prickle1* is highly expressed in the posterior palate.<sup>44</sup> *Prickle1* mutant embryos exhibit short unfused palatal shel-

ves with normal number of rugae. There is no disruption in the development of the palatal rugae except for delay. It is also noticed that the medial edges of the anterior palatal shelves do not develop rugae.<sup>44</sup>

It is suggested that *Prickle1* mutation affects the palatal development at an early stage, in part, by disrupting the maxillary development causing short maxilla processes which subsequently causes short palatal shelves.<sup>44</sup> The delay in *Shh* up-regulation and rugae formation in the mutant embryos might be a secondary effect from the short palate<sup>44</sup>, as *Shh* up-regulation and rugae formation require separation by a minimal distance.<sup>25</sup>

Some studies have demonstrated that coordinated functions of *Shh* and retinoic acid (RA) signaling pathways are required for normal development.<sup>45</sup> *Shh* signaling enhances the expression of *Cyp26* genes.<sup>45</sup> *CYP26* enzymes protect cells from physiological RA activity.<sup>46,47</sup> Abrogation of *Shh* signaling causes loss of the expression of *Cyp26* genes and subsequently, causes enhancement of RA signaling.<sup>45</sup> The loss of *Shh* signaling and the enhancement of RA signaling cause cleft palate and mispatterning of palatal rugae.<sup>45</sup> Rat fetuses exposed to excess RA exhibit palatal malformation including cleft palate and supernumerary rugae.<sup>48</sup> Since RA signaling promotes the formation of palatal rugae, it is suggested that one mechanism by which *Shh* inhibits rugae formation is through the attenuation of RA signaling.<sup>45</sup>

## CONCLUSION

*Shh* signaling is believed to be the primary regulator of the growth and modeling of palatal shelves. *Shh* signals from the epithelium to the underlying mesenchyme which induces cell proliferation during palate development. *Shh* regulates the expression of several genes and coordinates the reciprocal epithelial-mesenchymal interactions. Disruption in *Shh* expression causes a number of birth defects including cleft palate.

### **Author contributions**

RT conceptualized, design and coordinated the manuscript. RT and EŞ participated in writing and reading the final article.

### **Acknowledgments**

We thank Sevinç Yanar for carefully reading the manuscript.

### **Conflict of interest**

The Authors declare that they have no conflicts of interest to disclose

## References

- Bush JO, Jiang R. Palatogenesis: morphogenetic and molecular mechanisms of secondary palate development. *Development*. 2012; 139(2):231-243. doi: 10.1242/dev.067082.
- Gritli-Linde A. Molecular control of secondary palate development. *Dev Biol*. 2007; 301(2):309-326. doi: 10.1016/j.ydbio.2006.07.042.
- Lan Y, Xu J, Jiang R. Cellular and molecular mechanisms of palatogenesis. *Curr Top Dev Biol*. 2015; 115:59-84. doi: 10.1016/bs.ctdb.2015.07.002.
- McMahon AP, Ingham PW, Tabin CJ. Developmental roles and clinical significance of hedgehog signaling. *Curr Top Dev Biol*. 2003; 53:1-114. doi: 10.1016/s0070-2153(03)53002-2.
- Cobourne MT, Green JBA. Hedgehog Signalling in Development of the Secondary Palate. *Front Oral Biol*. 2012;16:52-59. doi: 10.1159/000337543.
- Briscoe J, Thérond PP. The mechanisms of hedgehog signaling and its roles in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2013; 14(7):416-429. doi: 10.1038/nrm3598.
- Xavier MG, Seppala M, Barrell W, Birjandi AA, Geoghegan F, Cobourne M. Hedgehog receptor function during craniofacial development. *Dev Biol*. 2016; 415(2):198-215. doi: 10.1016/j.ydbio.2016.02.009.
- Allen BL, Tenzen T, McMahon AP. The Hedgehog-binding proteins Gas1 and Cdo cooperate to positively regulate Shh signaling during mouse development. *Genes Dev*. 2007; 21(10):1244-1257. doi: 10.1101/gad.1543607.
- Martinelli DC, Fan CM. Gas1 extends the range of Hedgehog action by facilitating its signaling. *Genes Dev*. 2007; 21(10):1231-1243. doi: 10.1101/gad.1546307.
- Seppala M, Depew MJ, Martinelli DC, Fan CM, Sharpe PT, Cobourne MT. Gas1 is a modifier for holoprosencephaly and genetically interacts with Sonic hedgehog. *J Clin Invest*. 2007; 117(6):1575-1584. doi: 10.1172/JCI32032.
- Tenzen T, Allen BL, Cole F, Kang JS, Krauss RS, McMahon AP. The cell surface membrane proteins Cdo and Boc are components and targets of the Hedgehog signaling pathway and feedback network in mice. *Dev Cell*. 2006; 10(5):647-656. doi: 10.1016/j.devcel.2006.04.004.
- Lee RT, Zhao Z, Ingham PW. Hedgehog signalling. *Development*. 2016;143(3):367-372. doi: 10.1242/dev.120154.
- Cobourne MT, Sharpe PT. Sonic hedgehog signaling and the developing tooth. *Curr Top Dev Biol*. 2005; 65:255-287. doi: 10.1016/S0070-2153(04)65010-1.
- Casali A, Struhl G. Reading the Hedgehog morphogen gradient by measuring the ratio of bound to unbound Patched protein. *Nature*. 2004; 431(7004):76-80. doi: 10.1038/nature02835.
- Chen Y, Struhl G. Dual roles for patched in sequestering and transducing Hedgehog. *Cell*. 1996; 87(3):553-563. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81374-4.
- Dessaud E, Yang LL, Hill K, Cox B, Ulloa F, Ribeiro A, et al. Interpretation of the Sonic hedgehog morphogen gradient by a temporal adaptation mechanism. *Nature*. 2007; 450(7170):717-720. doi: 10.1038/nature06347.
- Rice R, Connor E, Rice DPC. Expression patterns of Hedgehog signalling pathway members during mouse palate development. *Gene Expr Patterns*. 2006; 6(2):206-212. doi: 10.1016/j.modgep.2005.06.005.
- Hu D, Helms JA. The role of sonic hedgehog in normal and abnormal craniofacial morphogenesis. *Development*. 1999; 126(21):4873-4884.
- Schachter KA, Krauss RS. Murine models of holoprosencephaly. *Curr Top Dev Biol*. 2008; 84:139-170. doi: 10.1016/S0070-2153(08)00603-0.
- Roessler E, Belloni E, Gaudenz K, Jay P, Berta P, Scherer SW, et al. Mutations in the human Sonic hedgehog gene cause holoprosencephaly. *Nat Genet*. 1996; 14(3): 357-360. doi: 10.1038/ng1196-357.
- Echelard Y, Epstein DJ, St-Jacques B, Shen L, Mohler J, McMahon JA, et al. Sonic Hedgehog, a member of a family of putative signaling molecules, is implicated in the regulation of CNS polarity. *Cell*. 1993; 75(7): 1417- 1430. doi: 10.1016/0092-8674(93)90627-3.
- Jiang J, Hui CC. Hedgehog signaling in development and cancer. *Developmental cell*. 2008; 15(6):801-812. doi: 10.1016/j.devcel.2008.11.010.
- Hanna A, Shevde LA. Hedgehog signaling: modulation of cancer properties and tumor microenvironment. *Mol Cancer*. 2016; 15:24. doi: 10.1186/s12943-016-0509-3.
- Jeong J, Mao J, Tenzen T, Kottmann AH, McMahon AP. Hedgehog signaling in the neural crest cells regulates the patterning and growth of facial primordia. *Genes Dev*. 2004; 18(8):937-951. doi: 10.1101/gad.1190304.
- Pantalacci S, Prochazka J, Martin A, Rothova M, Lambert A, Bernard L, et al. Patterning of palatal rugae through sequential addition reveals an anterior/posterior boundary in palatal development. *BMC Dev Biol*. 2008; 8:116. doi: 10.1186/1471-213X-8-116.
- Welsh IC, O'Brien TP. Signaling integration in the rugae growth zone directs sequential SHH signaling center formation during the rostral outgrowth of the palate. *Dev Biol*. 2009; 336(1):53-67. doi: 10.1016/j.ydbio.2009.09.028.
- Economou AD, Ohazama A, Pornaveetus T, Sharpe PT, Kondo S, Basson MA, et al. Periodic stripe formation by a Turing mechanism operating at growth zones in the mammalian palate. *Nat Genet*. 2012; 44(3):348-351. doi: 10.1038/ng.1090.
- Baek JA, Lan Y, Liu H, Maltby KM, Mishina Y, Jiang R. Bmpr1a signaling plays critical roles in palatal shelf growth and palatal bone formation. *Developmental biology*. 2011; 350(5):520-531. doi: 10.1016/j.ydbio.2010.12.028.
- Zhou J, Gao Y, Lan Y, Jia S, Jiang R. Pax9 regulates a molecular network involving Bmp4, Fgf10, Shh signaling and the Osr2 transcription factor to control palate morphogenesis. *Development*. 2013; 140(23):4709-4718. doi: 10.1242/dev.099028.
- Rice R, Spencer-Dene B, Connor EC, Gritli-Linde A, McMahon AP, Dickson C, et al. Disruption of Fgf10/Fgfr2b-coordinated epithelial-mesenchymal interactions causes cleft palate. *J Clin Invest*. 2004; 113(12):1692-1700. doi: 10.1172/JCI20384.
- Lan Y, Jiang R. Sonic hedgehog signaling regulates reciprocal epithelial-mesenchymal interactions controlling palatal outgrowth. *Development*. 2009; 136(8):1387-1396. doi: 10.1242/dev.028167.
- Zhang Z, Song Y, Zhao X, Zhang X, Fermin C, Chen Y. Rescue of cleft palate in Msx1-deficient mice by transgenic Bmp4 reveals a network of BMP and Shh signaling in the regulation of mammalian palatogenesis. *Development*. 2002; 129(17):4135-4146.
- Han J, Mayo J, Xu X, Li J, Bringas P, Maas RL, et al. Indirect modulation of Shh signaling by Dlx5 affects the oral-nasal patterning of palate and rescues cleft palate in Msx1-null mice. *Development*. 2009; 136(24):4225-4233. doi: 10.1242/dev.036723.
- Francaavilla C, Rigbolt KT, Emdal KB, Carraro G, Vernet E, Bekker-Jensen DB, et al. Functional proteomics defines the molecular switch underlying FGF receptor trafficking and cellular outputs. *Molecular cell*. 2013; 51(6):707-722. doi: 10.1016/j.molcel.2013.08.002.
- Xu J, Liu H, Lan Y, Aronow BJ, Kalinichenko VV, Jiang R. A Shh-Foxf-Fgf18-Shh Molecular Circuit Regulating Palate Development. *PLoS Genet*. 2016; 12(1): e1005769. doi: 10.1371/journal.pgen.1005769.
- Olsen SK, Li JY, Bromleigh C, Eliseenkova AV, Ibrahim OA, Lao Z, et al. Structural basis by which alternative splicing modulates the organizer activity of FGF8 in the brain. *Genes Dev*. 2006; 20(2):185-198. doi: 10.1101/gad.1365406.
- Brown A, Adam LE, Blundell TL. The crystal structure of fibroblast growth factor 18 (FGF18). *Protein cell*. 2014; 5(5):343-347. doi: 10.1007/s13238-014-0033-4.
- Mahlappu M, Ormestad M, Enerbäck S, Carlsson P. The forkhead transcription factor Foxf1 is required for differentiation of extraembryonic and lateral plate mesoderm. *Development*. 2001; 128(12):155-166.
- Wang T, Tamakoshi T, Uezato T, Shu F, Kanzaki-Kato N, Fu Y, et al. Forkhead transcription factor Foxf2 (LUN)-deficient mice exhibit abnormal development of secondary palate. *Dev Biol*. 2003; 259(1):83-94. doi: 10.1016/s0012-1606(03)00176-3.
- Lan Y, Ovitt CE, Cho ES, Maltby KM, Wang Q, Jiang R. Odd-skipped related 2 (Osr2) encodes a key intrinsic regulator of secondary palate growth and morphogenesis. *Development*. 2004; 131(13):3207-3216. doi: 10.1242/dev.01175.
- Gao Y, Lan Y, Ovitt CE, Jiang R. Functional equivalence of the zinc finger transcription factors Osr1 and Osr2 in mouse development. *Dev Biol*. 2009; 328(2):200-209. doi: 10.1016/j.ydbio.2009.01.008.
- Sasaki Y, O'Kane S, Dixon J, Dixon MJ, Ferguson MW. Temporal and spatial expression of Pax9 and Sonic hedgehog during development of normal mouse palates and cleft palates in TGF- $\beta$ 3 null embryos. *Arch Oral Biol*. 2007; 52(3):260-267. doi: 10.1016/j.archoralbio.2006.09.012.
- Lin C, Fisher AV, Yin Y, Mariyama T, Veith GM, Dhandha M, et al. The inductive role of Wnt- $\beta$ -catenin signaling in the formation of oral apparatus. *Dev Biol*. 2011; 356(1):40-50. doi: 10.1016/j.ydbio.2011.05.002.
- Yang T, Jia Z, Bryant-Pike W, Chandrasekhar A, Murray JC, Fritsch B, et al. Analysis of PRICKLE1 in human cleft palate and mouse development demonstrates rare and common variants involved in human malformations. *Mol Genet Genomic Med*. 2014; 2(2):138-151. doi: 10.1002/mgg3.53.
- El Shahawy M, Reibring CG, Hallberg K, Neben CL, Marangoni P, Harfe BD, et al. Sonic hedgehog signaling is required for Cyp26 expression during embryonic development. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(9):2275. doi: 10.3390/ijms20092275.
- Duester G. Retinoic acid synthesis and signaling during early organogenesis. *Cell*. 2008; 134(6):921-931. doi: 10.1016/j.cell.2008.09.002.
- Rhim M, Dollé P. Retinoic acid signalling during development. *Development*. 2012; 139(5):843-858. doi: 10.1242/dev.065938.
- Ikemi N, Kawata M, Yasuda M. All-trans-retinoic acid-induced variant patterns of palatal rugae in CRJ: Sd rat fetuses and their potential as indicators for teratogenesis. *Reprod Toxicol*. 1995; 9(4):369-377. doi: 10.1016/0890-6238(95)00024-5.

# Adolesan Çocukta Pfizer-BioNTech Aşısı Sonrası Akut Ürtiker

Acute Urticaria After Pfizer-BioNTech Vaccine in Adolescent Child

Ümmügülsüm Dikici, Öner Özdemir

*Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Sakarya*

Yazışma Adresi / Correspondence:

**Ümmügülsüm Dikici**

Şirinevler mah. Adnan Menderes cad. Sağlık Sokak No:195 Adapazarı/Sakarya

T: +90 264 888 4000 E-mail: [uglsm@hotmail.com](mailto:uglsm@hotmail.com)

Geliş Tarihi / Received : 12-15-2021 Kabul Tarihi / Accepted : 05-30-2022

Orcid:

Ümmügülsüm Dikici <https://orcid.org/0000-0002-7435-1108>

Öner Özdemir <https://orcid.org/0000-0002-5338-9561>

( Sakarya Tıp Dergisi / *Sakarya Med J* 2022, 12(2):375-377 ) DOI: 10.31832/smj.1037264



### Sayın Editör

12 yaşında kız hasta, ilk doz Pfizer-BioNtech aşısından yaklaşık 10 saat sonra yüzünde başlayan, saatler içinde gövdesine yayılan ürtiker plakları nedeniyle çocuk acil polikliniğine başvurdu (fotoğraf 1).



Herhangi bir enfeksiyon bulgusu (burun akıntısı, ateş, kusma, ishal vb.) tariflemeyen hasta, bilmediği bir gıda yememişti, ilaç almamıştı, her zaman bulunduğu ortamların dışına çıkmamıştı. Hastanın daha önceden tanımlanmış bir ürtiker öyküsü de yoktu. Hastaya feniramin maleat ve metilprednizolon intramuskuler olarak yapılmış ve eve setirizin süspansiyon reçete edilerek taburcu edilmişti. Acil başvurusundan sonra 24 saat geçmeden ürtiker plakları tekrarlayan ve 4 gün içinde rekürren acil başvuruları olan hasta, takip ve tedavisinin devamı için yatırıldı. Yapılan fizik muayenesinde yüz ve sırt bölgesinde yaygın ürtikeryal lezyonları dışında bir özellik yoktu. Tetkiklerinde Lökosit: 11.240/mm<sup>3</sup>, Nötrofil: 6.240/mm<sup>3</sup>, Lenfosit: 4.180/mm<sup>3</sup>, Eozinofil: 20/mm<sup>3</sup>, Platelet: 335.000/mm<sup>3</sup>, CRP: 5 mg/L, Sedimentasyon: 9 mm/saat idi. İdrar ve gaita tahlilinde patolojik bulgu saptanmadı. Hastaya tedavi olarak metilprednizolon 2 mg/kg/gün (3 gün), 1 mg/kg/gün (2 gün), feniramin maleat 2 mg/kg/gün ve famotidin 1 mg/kg/gün verildi. Ürtiker plakları hastane yatışının ikin-

ci gününden sonra kayboldu ve tekrarlamadı. Hastanın fotoğrafının paylaşılması ve olgu takdimi için aileden yazılı onam alındı.

Ürtiker deri ve mukozalarda ani olarak ortaya çıkan, kabarıklık, kırmızı-pembe, kaşıntılı, ödemli, kısa sürede kaybolan plaklar ile karakterizedir. Süresine göre akut ( $\leq$  6 hafta) veya kronik ( $>$ 6 hafta) olarak, etyolojisine göre spontan (ortaya çıkaran spesifik faktör tespit edilemeyen) veya indüklenebilir (ortaya çıkaran spesifik faktör tespit edilebilen) olarak sınıflandırılır. Şüpheli tetikleyiciler gıdalar, ilaçlar, enfeksiyonlar, fiziksel ve emosyonel stres olabilir.<sup>1</sup> İçerdiği yabancı antijenik yapılar ve stabilizatörler nedeniyle aşılarda da ürtikeri tetikleyebilir. Literatürde Pfizer-BioNtech aşısı sonrası, ürtikeri de içine alan cilt reaksiyonları tanımlanmıştır. Bir meta-analiz çalışmasında COVID-19 aşısı sonrası anafilaktik olmayan reaksiyonların daha yüksek oranda meydana geldiği ve kutanöz reaksiyonların büyük ölçüde kendi kendini sınırladığı belirtilmektedir.<sup>2,3</sup> Hastamızda da Pfizer-BioNtech aşısı sonrası akut ürtikeryal bir kutanöz reaksiyon oluşmuş ve kendisini sınırlamıştır. Literatürde tanımlanan vakaların daha çok yetişkin yaşta olduğu görülmektedir. Hastamız 12 yaşında adolesan bir çocuk olduğu için bu olgumuzla literatüre katkı sağlamak istedik.

Editöre mektubumuz başka herhangi bir dergiye gönderilmemiş ve yayınlanmamıştır.

Çalışmamızı destekleyen kişi ve kurumlar yoktur. Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

#### Kaynaklar

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria, *Allergy* 2018;73(7):1393-1414. doi: 10.1111/all.13397.
2. Alhumaid S, Al Mutair A, Al Alawi Z, et al. Anaphylactic and nonanaphylactic reactions to SARS-CoV-2 vaccines: a systematic review and meta-analysis, *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021;17(1):109. doi: 10.1186/s13223-021-00613-7.
3. Català A, Muñoz-Santos C, Galván-Casas C et al, Cutaneous reactions after SARS-CoV-2 vaccination: a cross-sectional Spanish nationwide study of 405 cases, *186(1):142-152.* 10.1111/bjd.20639. doi: 10.1111/bjd.20639.